

Trombosis venosa profunda

JOAN CARLES REVERTER CALATAYUD
Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona.

La enfermedad tromboembólica venosa, con la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) como extremos de un mismo espectro, constituye un grave problema sanitario. De hecho, las enfermedades tromboembólicas, en conjunto incluyendo la enfermedad coronaria y los accidentes vasculares cerebrales, constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados.

Puntos clave

- Las heparinas de bajo peso molecular en administración subcutánea sin necesidad de monitorización son el fármaco de elección para el tratamiento de la TVP y para su profilaxis.
- El tratamiento de la TVP debe iniciarse lo más precozmente posible y emplearse heparina durante un mínimo de 5 a 7 días.
- La duración del tratamiento de mantenimiento con cumarínicos debe ser de un mínimo de 3 meses para una primera TVP.
- El dímero-D normal tiene un alto valor predictivo negativo para TVP, pero su incremento no es sugestivo de la misma.
- Debe realizarse el estudio de trombofilia en los pacientes con antecedentes familiares, con TVP recurrentes o con TVP de debut precoz, espontáneas o atípicas.



Epidemiología

La incidencia de TVP no es bien conocida debido a que las formas más distales pueden pasar desapercibidas y a la posibilidad de confusión diagnóstica si no hay un grado de sospecha clínica que indique las exploraciones complementarias pertinentes. Su incidencia se estima de 1 a 8 casos por 1.000 habitantes/año en la población general, incrementándose con la edad hasta 1 por 100 habitantes/año en los ancianos¹. La incidencia de TEP se estima de 25 a 60 casos por 100.000 habitantes/año. La mortalidad por TEP se calcula en torno al 0,6-2,5% de los pacientes hospitalizados, y se observan signos de TEP en el 20% del total de las necropsias. Además, la TVP contribuye notablemente a la morbilidad y mortalidad postoperatorias produciéndose entre un 0,1 y un 40% de las intervenciones, dependiendo del tipo de cirugía. En España se producen anualmente unas 600.000 TVP y de 6.000 a 20.000 fallecimientos por TEP¹.

● Fisiopatología

La enfermedad tromboembólica se origina cuando se rompe el equilibrio entre los factores protrombóticos y antitrombóticos fisiológicos. Ello puede deberse a cambios en la sangre, en el vaso sanguíneo o en la reología.

● Equilibrio de la hemostasia

La hemostasia normal consiste en un equilibrio entre acciones procoagulantes, que causan la producción de fibrina por efecto de las vías de la coagulación, y anticoagulantes. Las acciones anticoagulantes se ejercen a través de la fibrinólisis, que destruye la fibrina ya formada por su digestión por la plasmina, y a través de los inhibidores de la coagulación, los principales de los cuales son el sistema proteína C-proteína S, la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor hístico.

● Factores predisponentes

Un gran número de situaciones puede favorecer el desarrollo de una TVP². Las más conocidas son la edad avanzada, el embarazo y el puerperio, la inmovilización prolongada, la obesidad, el tabaquismo, las neoplasias (en especial, los tumores de mama, próstata, páncreas y ovario), los síndromes mieloproliferativos, la enfermedad inflamatoria intestinal, las infecciones, las enfermedades autoinmunes, el síndrome nefrótico, la diabetes mellitus, la cirugía (en especial, la ortopédica o la traumatólogica), la terapia hormonal sustitutiva, los anticonceptivos orales y los catéteres venosos centrales. Estos factores pueden actuar solos o acompañando a un sustrato genético predeterminado que incremente el riesgo. Cuando este sustrato es específico y hereditario constituyen la denominada trombofilia que se describe más adelante. El hallazgo de un factor predisponente de la TVP, como por ejemplo el puerperio o la inmovilización, no descarta la existencia de una causa de trombofilia.

● Diagnóstico

Diagnóstico clínico

La historia y la exploración son el primer paso para el diagnóstico de TVP o TEP. Aunque la mayor parte de los signos y síntomas (como signos inflamatorios en una extremidad, disnea, hemoptisis) son inespecíficos, juntos permiten establecer un grado de riesgo que lleve a la realización de las exploraciones complementarias adecuadas. Debería intentar documentarse objetivamente mediante pruebas de imagen todas las TVP o TEP.

Pruebas invasivas

La flebografía ascendente convencional es la exploración de referencia para el diagnóstico de la TVP. Permite identificar la enfermedad y evaluar su extensión. Sin embargo, puede presentar falsos negativos, en su mayoría por mala visualización de un territorio, puede causar reacciones alérgicas graves y es molesta para el paciente.

Pruebas no invasivas

En los últimos años han ido ganando terreno las exploraciones ecográficas para el diagnóstico de TVP por su buena sensibilidad, mayor simplicidad y menos complicaciones. La ecografía de compresión tiene un buen valor predictivo positivo y negativo, pero no detecta todos los trombos en las pantorrillas y no diferencia bien TVP recientes de antiguas. Por ello se ha introducido más recientemente el eco-Doppler dúplex color que permite diferenciar trombos recientes de antiguos y presenta sensibilidad y especificidad comparables a la flebografía.

Determinaciones de laboratorio

Para el diagnóstico de TVP sólo resulta útil la determinación cuantitativa del dímero-D. Su incremento indica un aumento de la fibrinólisis sobre fibrina formada y estabilizada. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que, dado que puede aumentar inespecíficamente por la edad, traumatismos, inmovilización, obesidad y otras causas en ausencia de TVP, su valor es únicamente de exclusión. Un valor de dímero-D normal descarta con un valor predictivo del 98% una TVP, pero su incremento no es sugestivo de la misma³.

• Estudios de trombofilia

Además de las causas inespecíficas de riesgo de TVP, algunas alteraciones hereditarias pueden ser identificadas como específicas de riesgo trombótico, constituyendo la denominada trombofilia. Se están produciendo grandes avances en este campo y se espera identificar nuevas entidades en los próximos años.

• ¿Qué estudios de trombofilia deben realizarse?

Actualmente existe consenso para realizar, como mínimo, una evaluación de la antitrombina, de la proteína C, de la proteína S, de la resistencia a la proteína C activada y del factor V Leiden, de la mutación *G20210A* del gen de la protrombina, de los anticuerpos antifosfolípidicos (que no son una alteración congénita) y descartar una hiperhomocisteinemia (que es mixta congénita y adquirida) y una disfibrinogenemia^{2,4}. En segunda línea, aunque también de interés clínico, se realizaría la evaluación del plasminógeno, de los componentes de la fibrinólisis incluyendo el activador tisular del plasminógeno (tPA) y su inhibidor el PAI-1, del factor XII de la coagulación, del cofactor II de la heparina, de la glicoproteína rica en histidina y del nivel de factor VIII coagulante plasmático.

• ¿A quién realizar un estudio de trombofilia?

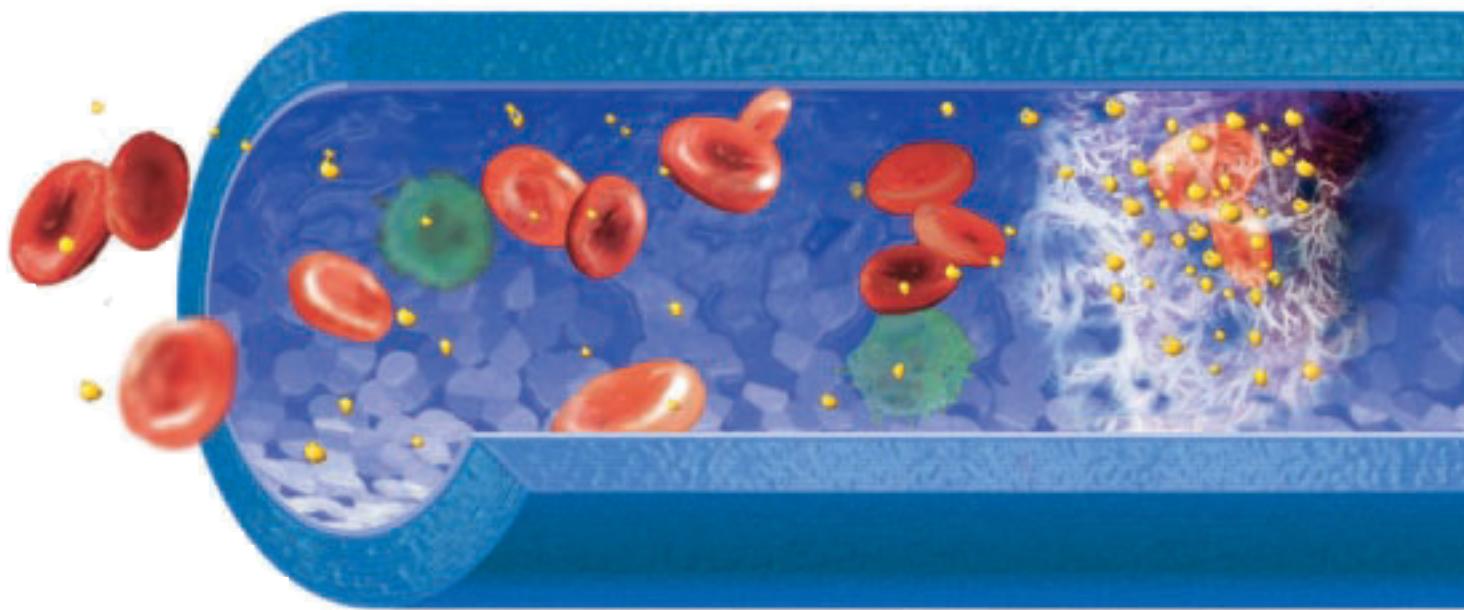
Los pacientes con mayor probabilidad de presentar trombofilia son los que tienen antecedentes familiares de trombosis, los que han presentado dos o más episodios trombóticos, los que han debutado con trombosis en edad joven (estimada en 50 años para la TVP y de 40 para las trombosis arteriales), los que presentan trombosis en localizaciones atípicas (como pueden ser las trombosis viscerales) y los que han presentado la TVP sin factores desencadenantes.

• ¿Cuándo realizar un estudio de trombofilia?

Debería evitarse realizar el estudio en la fase aguda de la TVP, debido a su efecto sobre algunas determinaciones, y tener en cuenta la interferencia que pueden causar los anticoagulantes o el embarazo.

• ¿Por qué realizar un estudio de trombofilia?

Los resultados del estudio de trombofilia pueden ayudar a identificar el riesgo de recidiva, indicar la duración de la anticoagulación (que puede ser indefinida), marcar el nivel de anticoagulación requerido, avisar del riesgo de complicaciones (como la necrosis cutánea por cumarínicos en el déficit de proteína C), sugerir la necesidad o intensidad de pautas de profilaxis e identificar portadores asintomáticos en la familia.



Tratamiento de la TVP

El tratamiento de la TVP o del TEP debe iniciarse lo más precozmente posible. Consta de una primera fase en la que se emplea heparina durante un mínimo de 5 a 7 días y de una fase de mantenimiento que suele realizarse con cumarínicos⁵.

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada es el fármaco de referencia para el tratamiento de la fase aguda de la TVP⁵. La heparina puede administrarse por vía subcutánea o, lo que es más habitual, por vía intravenosa, en bolo o en perfusión continua. Tanto la administración subcutánea como la perfusión continua precisan de una adecuada monitorización de laboratorio para asegurar que la dosis recibida es la correcta. Las complicaciones de la heparina son la hemorragia, que depende de la dosis recibida, de la administración de fármacos antiagregantes o de desencadenantes locales, la trombocitopenia inducida por heparina, poco frecuente con la heparina porcina, y la osteoporosis⁵.

Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular se emplean cada vez más en el tratamiento de la TVP o del TEP a pesar de su mayor precio por su mayor simplicidad de administración (una o dos dosis subcutáneas diarias), la ausencia de necesidad de monitorización, la mayor comodidad para el paciente y la posibilidad de tratamiento domiciliario⁵⁻⁷. Las heparinas de bajo peso molecular han demostrado ser igual o más eficaces que la heparina no fraccionada y presentar un riesgo hemorrágico igual o menor⁵⁻⁷. Asimismo, las recurrencias parecen ser menores, especialmente en los pacientes de alto riesgo. En su conjunto, la mortalidad es menor con las heparinas de bajo peso molecular⁸. Las heparinas de bajo peso actualmente

Tabla 1. Heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica

Fármaco	Dosis
Dalteparina (Fragmin®)	200 UI/kg/24 h o bien 100 UI/kg/12 h.
Enoxiparina (Clexane®)	1 mg/kg/12 h
Nadroparina (Fraxiparina®)	Si peso: < 55 kg - 12.500 U/12 h 55-80 kg - 15.000 U/12 h > 80 kg - 17.500 U/12 h
Tinzaparina (Innohep®)	175 UI/kg/24 h

autorizadas para el tratamiento de la TVP se recogen en la tabla 1. Las complicaciones de estas heparinas son las mismas de la heparina no fraccionada⁷.

Hirudina

Actualmente están en fase de estudio diversos fármacos con acción directa antitrombina como la hirudina y diversos péptidos. Por el momento, la hirudina solamente está registrada para la anticoagulación en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

Tratamiento trombolítico

Aunque la trombólisis puede tener ciertas ventajas como la mayor rapidez de lisis del coágulo o la teórica disminución del riesgo de TEP, de síndrome posflebítico o de recidivas, en la práctica se emplea muy poco por el retraso en el diagnóstico, por el riesgo hemorrágico y por la falta de confirmación del beneficio clínico teórico. Actualmente sólo se emplea en TVP masivas ileofemorales que amenacen la integridad del miembro o en TEP de alto riesgo.

Cirugía

La trombectomía quirúrgica puede emplearse en las TVP proximales de menos de una semana de evolución. Sin embargo, raramente se consigue una desobstrucción total y el riesgo de recidiva es alto. Por ello se reserva para las TVP masivas en que la obstrucción del retorno causa isquemia del miembro. Por su parte, la colocación de un filtro en la vena cava inferior para impedir el TEP sólo se indica cuando existe una contraindicación formal para la anticoagulación en un paciente con una TVP proximal o en enfermos con TEP de repetición en la fase aguda a pesar de una correcta anticoagulación.

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento suele realizarse con cumarínicos. El grado de anticoagulación debe controlarse con el INR (razón normalizada internacional) planteando niveles de 2,0 a 3,0 como adecuados (con alguna excepción que pueda requerir niveles más altos como el síndrome antifosfolípido). La duración de este tratamiento debe ser de un mínimo de 3 meses para una primera TVP, aunque se recomienda extenderla a 6 meses en caso de TEP o de ausencia de causas desencadenantes solucionables. En el caso de factores predisponentes crónicos o en las TVP de repetición, debe plantearse el tratamiento indefinido⁵. También se puede realizar este tratamiento de mantenimiento con heparina subcutánea, especialmente con heparinas de bajo peso molecular en dosis anticoagulante única diaria.

● Profilaxis

En situaciones de riesgo, en especial inmovilización prolongada o cirugía, resulta necesario instaurar un tratamiento preventivo de la TVP. En la actualidad esta profilaxis suele realizarse con heparina de bajo peso molecular subcutánea a dosis única diaria sin necesidad de monitorización⁹. Muchas de estas heparinas tienen una dosificación para situaciones de riesgo moderado y otra superior para situaciones de riesgo alto, como la cirugía ortopédica (tabla 2). La heparina no fraccionada también puede ser empleada para esta indicación.

Tabla 2. Heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica.

Fármaco	Dosis cada 24 h para riesgo moderado	Dosis cada 24 h para alto riesgo
Bemiparina (Bemiparina [®])	2.500 UI	3.500 UI
Dalteparina (Fragmin [®])	2.500 UI	5.000 UI
Enoxiparina (Clexane [®])	20 mg	40 mg
Nadroparina (Fraxiparina [®])	7.500 U	150 U/kg
Tinzaparina (Innohep [®])	3.500 UI	50 UI/kg

● Bibliografía



1. Gabriel Botella F, Labiós Gómez M, Brasó Aznar V. Trombosis venosa profunda: presente y futuro. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 584-596.
2. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 601-609.
3. Elias A, Aptel I, Huc B, Chale JJ, Nguyen F, Cambus JP et al. D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays. *Thromb Haemost* 1996; 76: 518-522.
4. Bertina RM. Molecular risk factors of thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 601-609.
5. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119 (Supl): 176-193.
6. Bijsterveld NR, Hettiarachchi R, Peters R, Prins MH, Levi M, Buller HR. Low-molecular weight heparins in venous and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82 (Supl 1): 139-147.
7. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R et al. Heparin and low-molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119 (Supl): 64-94.
8. Dolovich L, Ginsberg S. Low-molecular weight heparin in the treatment of thromboembolism: An updated meta-analysis. *Vessels* 1997; 3: 4-11.
9. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119 (Supl 1): 132-175.