



GUÍA DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Editores:

**Dr. Enrique M. San Norberto García,
Dra. María Victoria Arcediano Sánchez,
Dr. Joaquín de Haro Miralles,
Dr. Ramón Lecumberri Villamediana y
Dr. Pedro Ruiz Artacho.**



GUÍA DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

EDITORES

Dr. Enrique M. San Norberto García

Dra. María Victoria Arcediano Sánchez

Dr. Joaquín de Haro Miralles

Dr. Ramón Lecumberri Villamediana

Dr. Pedro Ruiz Artacho



Capítulo
Español
de Flebología
y Linfología



seacv
Sociedad Española de
Angiología y Cirugía Vascul

Guía de Enfermedad Tromboembólica Venosa

© Capítulo Español de Flebología y Linfología

Editores:

Dr. Enrique M. San Norberto García
Dra. María Victoria Arcediano Sánchez
Dr. Joaquín de Haro Miralles
Dr. Ramón Lecumberri Villamediana
Dr. Pedro Ruiz Artacho

ISBN: 978 84 9957 269 7

DEPÓSITO LEGAL: GR 1349 2021

Diseño y maquetación de portada: @kathadigra

Ediciones K&L

C/ San Juan, 34 bajo. Dúrcal (Granada)

Tfn: 620 971 987

Email: info@editorialgranada.com

www.editorialgranada.com



K & L
EDICIONES

© Quedan prohibidos, dentro de los límites establecidos en la ley y bajo los apercibimientos legalmente previstos, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, ya sea electrónico o mecánico, el tratamiento informático, el alquiler o cualquier otra forma de cesión de la obra sin la autorización previa y por escrito de los titulares de los derechos de autor.

PRÓLOGO

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) siempre se ha dicho que es una enfermedad multidisciplinar, y es cierto. Hematología, Medicina Interna, Oncología, Neumología son las especialidades, además de la Angiología y Cirugía Vascul, que más tratan con los pacientes de ETE, pero casi cualquier disciplina médica tiene pacientes sobre los que hay que hacer o bien prevención o bien tratamiento.

La Cirugía Vascul debe recuperar el co-liderazgo en esta patología. Liderazgo que se ha perdido en algunos ámbitos sanitarios por circunstancias diversas. Una es la desidia o falta de interés por la patología, o presión asistencial por patología arterial. Y la otra que influyó de forma determinante es el tratamiento ambulante de la patología. A los pacientes, en muchos casos, no les realiza el diagnóstico el Cirujano Vascul y les pauta tratamiento los médicos de Urgencias. El profesional que realiza el seguimiento es variable según cada zona de salud.

El cirujano vascul sigue teniendo mucho que aportar a la ETE. Síndrome postrombótico y tratamiento endovascular de la trombosis venosa profunda son competencias exclusivas de la Especialidad de Angiología y Cirugía Vascul, y ésta última cada vez tiene indicaciones más amplias. Para el diagnóstico con eco - doppler, habiendo muchos profesionales que lo hacen de forma correcta, somos requeridos ante casos dudosos o de primera elección. Por último, cualquier profesional, incluidos los cirujanos vasculares, pueden desarrollar competencias en todos los campos de la ETE, y ese es el motivo de este libro.

El Capítulo Español de Flebología y Linfología de la SEACV ha querido paliar la falta de una Guía de ETE propia de los especialistas en Angiología y Cirugía Vascul destinada a todos los profesionales. El Dr. Ramón Lecumberri Villamediana y el Dr. Pedro Ruiz Artacho, especialistas en Hematología y Medicina Interna respectivamente, son referentes nacionales e internacionales en esta patología, nos han honrado con su trabajo y además han propuesto nombres de otros especialistas para los capítulos. Desde aquí, mi agradecimiento más profundo. También es necesario en estas líneas hacer un reconocimiento de inmensa gratitud a la magnífica labor de edición y coordinación por parte del Dr. Enrique M. San Norberto García, la Dra. María Victoria Arcediano Sánchez, el Dr. Joaquín de Haro Miralles. Por último, a todos los autores que han hecho posible este trabajo y a la Junta Directiva y Comité Científico del CEFyL, que me honro en presidir, les doy las gracias más sinceras y les dedico todo mi respeto y admiración.

Estoy convencido que lo que tiene entre las manos es ya un referente en la ETE y lo será en el futuro.

Rodrigo Rial, Presidente del CEFyL

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa es una de las enfermedades más prevalentes en España, ocupando el tercer puesto como causa de mortalidad cardiovascular tras el infarto de miocardio y el ictus.

Desde el Grupo de Trabajo sobre tratamiento médico de la enfermedad tromboembólica venosa del Capítulo de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculard, hemos pretendido realizar una actualización sobre nuevas etiologías, diagnóstico, tratamiento y profilaxis. También hemos incluido un capítulo específico sobre el papel de la infección por COVID19 en dicha enfermedad. Se ha contado con la participación de profesionales de reconocido prestigio tanto de la especialidad de Angiología y Cirugía Vasculard, como de Hematología, Medicina Interna o Urgencias Hospitalarias. Con todo ello, con el objetivo de dar una visión global de la patología.

A lo largo de los 28 capítulos que componen el libro, se ha intentado abarcar desde la fisiopatología de la enfermedad, las diferentes terapias farmacológicas existentes en la actualidad, el diagnóstico de la misma, el tratamiento en los diferentes grupos específicos de pacientes, hasta las posibles complicaciones de la misma como son el tromboembolismo pulmonar o el síndrome posttrombótico.

Agradecer a todos los autores que han participado en la elaboración del libro por su compromiso, pero además por la elevada calidad científica de cada uno de los capítulos. Especialmente en estos momentos de pandemia de COVID19, de enorme trabajo asistencial y de presión laboral. Reconocer también la gran labor impulsora del Dr. Rodrigo Rial, presidente del CEFyL, así como del resto de coordinadores en especial a Dra. María Victoria Arcediano Sánchez y el Dr. Joaquín de Haro Miralles por su empeño y ayuda en la elaboración de la presente publicación.

Enrique M. San Norberto

*Coordinador del Grupo de Trabajo sobre Tratamiento Médico de la
Enfermedad Tromboembólica Venosa CEFyL*

ÍNDICE

Prólogo	3
Introducción	5
Capítulo 1. Fisiopatología de la Enfermedad Tromboembólica Venosa	13
M. Estrella Blanca Cañibano, P. Caridad Morata Barrado, Beatriz García Fresnillo, Fernando Franch Oviedo	
Capítulo 2. Heparinas de bajo peso molecular en la Enfermedad Tromboembólica Venosa.....	33
Enrique M. San Norberto García, Noelia Cenizo Revuelta, Alvaro Revilla Calavia, Carlos Vaquero Puerta	
Capítulo 3. Anticoagulantes orales de acción directa en la Enfermedad Tromboembólica Venosa	49
Francisco S. Lozano Sánchez	
Capítulo 4. ¿Cuál es el papel de los fármacos antivitaminas-K en el momento actual?	93
Pere Domenech Santasusana	
Capítulo 5. Trombocitopenia inducida por heparina	105
M. Lourdes Del Río Sola, Carlos Vaquero Puerta	
Capítulo 6. Trombofilias. ¿Cuándo y cómo buscarlas?.....	127
Jose Ramón González Porras	
Capítulo 7. Diagnóstico de la trombosis venosa profunda y superficial.....	141
F. Xavier Martí Mestre	

Capítulo 8. Seguimiento ecográfico de la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores **157**

Silvia Lozano Alonso, Alejandro Rodríguez Morata, Jorge Cuenca Manteca

Capítulo 9. Tratamiento de la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores **181**

Covadonga Gómez Cuervo, Jose Antonio González Fajardo

Capítulo 10. Trombosis venosa distal de los miembros inferiores. **197**

Ángel Galindo García, Miguel Muela Méndez, Mercedes Guerra Requena

Capítulo 11. Trombosis venosa de las extremidades superiores **209**

Juan Carlos Fletes Lacayo, Luis Leiva Hernando, Jorge Cato Contreras, Agustín Arroyo Bielsa

Capítulo 12. Tratamiento extendido en trombosis venosa profunda..... **223**

Sergi Bellmunt Montoya, Daniel Gil Sala

Capítulo 13. Enfermedad Tromboembólica Venosa. Actualización de diagnóstico, profilaxis y tratamiento (2021). Indicaciones de tratamiento hospitalario de la TVP **237**

María Hernández Parreño, Andrés García León

Capítulo 14. Filtro de vena cava inferior en la Enfermedad Tromboembólica Venosa **251**

Rodrigo Rial Horcajo, Guillermo Moñux Ducaju, Estrella Blanco Cañibano, Cristina Feijoo Cano

Capítulo 15. Tratamiento endovascular de la trombosis venosa profunda en fase aguda.....**265**

Mercedes Guerra Requena, Miguel Muela Méndez, Fernando M. Franch Oviedo, Andres E. Recover Palenzona

Capítulo 16. Trombosis venosa profunda en embarazadas.....**289**

María Victoria Arcediano Sánchez, Montserrat Mairal Fraile, J. Oscar Pastor Manrique, César García Madrid

Capítulo 17. Trombosis venosa profunda en pacientes con cáncer.....**303**

Antonio Romera Villegas

Capítulo 18. Trombosis venosa profunda en pacientes con insuficiencia renal.....**317**

Cristina López Espada, Pablo Pérez Vallecillos, Jose P. Linares Palomino, Nicolás Maldonado Fernández

Capítulo 19. ETEV en pediatría**331**

Rubén Berrueco Moreno

Capítulo 20. Trombosis venosa superficial**369**

Guillermo Moñux Ducaju, Rodrigo Rial Horcajo, Luis Sánchez Hervás, Maday Cabrero Fernández

Capítulo 21. Profilaxis del síndrome postrombótico. Terapia compresiva**383**

Marina López San Martín

Capítulo 22. Tratamiento endovascular del síndrome postrombótico.....**395**

Alejandro Rodríguez Morata

Capítulo 23. Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes médicos.....**421**

Ramón Lecumberri Villamediana, María Marcos Jubilar, Carolina Guillén Rienda

Capítulo 24. Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes ingresados quirúrgicos no ortopédicos **437**

Silvia Bleda Moreno, Joaquín de Haro Miralles

Capítulo 25. Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes ingresados quirúrgicos ortopédicos **449**

Javier Gutiérrez Guisado

Capítulo 26. Profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa en pacientes con infección por COVID-19 **469**

Sonia Jiménez Hernández, Fahb Beddar Chaib, Pedro Ruiz Artacho

Capítulo 27. Tromboembolismo pulmonar **485**

Pedro Ruiz Artacho, Fahb Beddar Chaib, Sonia Jiménez Hernández

Capítulo 28. Síndrome de la clase turística **511**

M. Ignacio Sánchez Nevárez, Manuel Miralles Hernández

Autores..... **529**

CAPÍTULO 1

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Estrella Blanco Cañibano

Caridad Morata Barrado

Fernando Franch Oviedo

Beatriz García Fresnillo

Servicio de Angiología y Cirugía Vascul.

Hospital Universitario de Guadalajara

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP) son dos presentaciones clínicas del tromboembolismo venoso (ETE) y comparten los mismos factores predisponentes. La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es un proceso patológico que se caracteriza por la coagulación de la sangre en el interior de las venas (trombosis). Este fenómeno surge en la mayor parte de los casos en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores (TVP). En ocasiones se sigue de un desprendimiento de todo o una parte del trombo, que se desplaza hasta fijarse en el árbol arterial pulmonar, lo que provoca una embolia de pulmón (EP).

EPIDEMIOLOGÍA

La importancia de la ETE radica en tres elementos: su elevada incidencia, su recurrencia y mortalidad. Sin olvidar la aparición de síndrome posttrombótico (SPT), que se considera la complicación más frecuente después de un episodio de ETE.¹

La TVP hoy día se considera la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, sólo situada por detrás de la cardiopatía isquémica y del ictus. La incidencia real de la TVP de los miembros inferiores (MMII) es desconocida, debido a la gran variabilidad de su presentación clínica y a la dificultad de establecer, en ocasiones, el diagnóstico. Entre los registros regionales, un análisis de 2.356 autopsias realizado en 1987 sobre el 79% de todos los habitantes fallecidos de la ciudad de Malmö, Suecia, con una población de 230.000 habitantes, ha revelado la existencia de tromboembolismo venoso en 595 (25%), mientras que el TEP se encontró en 431 (18.3%) de todos los casos.² La incidencia de TVP es ligeramente mayor en mujeres de 20 a 45 años, pero los hombres tienen una incidencia más alta entre los 45 y 60 años de edad.³

La tasa de TVP recurrente es de alrededor del 10% el primer año y del 30% después de 5-8 años para pacientes con TVP no provocada con un factor desencadenante.⁴

En cuanto a la mortalidad, la TVP es una enfermedad potencialmente mortal, si bien no por ella misma, sí por la EP. Según los datos disponibles, la ETE supone el 3.5% de la mortalidad general y el 10% de la mortalidad total hospitalaria.⁵

La aparición de SPT es una de las secuelas de una TVP, cuya aparición varía entre el 20-50% de los casos después de 2 años, y se asocia a una disminución significativa de la calidad de vida de los pacientes.¹

FISIOPATOGENIA

Virchow postuló que existen tres situaciones que predisponen a la ETEV⁶: alteraciones en la pared vascular, cambios en las características del flujo sanguíneo y alteraciones de los factores sanguíneos de la coagulación.

Esta triada fisiopatológica sigue vigente. La alteración de alguno de sus componentes o su desequilibrio provoca la aparición de un estado protrombótico.

- Factores sanguíneos (Figura 1): Dentro de esta triada, el componente correspondiente a los factores sanguíneos permite un estado trombofílico si se desequilibra la actividad de los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes naturales. Así, la trombosis es consecuencia de una activación desbordada de la hemostasia que sobrepasa los mecanismos de regulación.

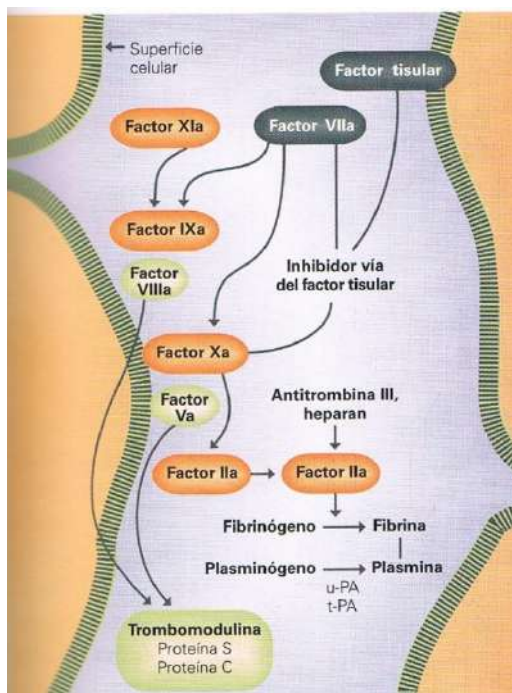


Figura 1: Esquema representativo de la cascada de la coagulación.

Modificado de Rosenberg y Aird ⁽⁷⁾

- La lesión endotelial activa la hemostasia por diversas interrelaciones complejas entre el flujo sanguíneo, la pared vascular y el sistema de coagulación. La alteración de estos mecanismos o su desequilibrio, provoca la aparición de una trombofilia.
- El flujo sanguíneo es uno de los principales mecanismos anticoagulantes del organismo. El movimiento continuo de sangre evita la acumulación de factores hemostáticos y plaquetas activados en un sitio específico. Además, es necesario para mantener la fuerza de rozamiento del endotelio arterial o venoso, un factor clave para mantener la funcionalidad endotelial adecuadamente. La estasis sanguínea, especialmente la venosa, debida a cualquier circunstancia, es uno de los mecanismos fisiopatológicos que más fácilmente explican la aparición de una trombosis.

Los factores hemodinámicos determinan las características clásicas de los trombos arteriales o venosos. En el caso del trombo venoso, este se genera en vasos en los que la velocidad y presión de la sangre son muy bajas. En las piernas, la trombosis se inicia entorno a las válvulas venosas en las que existen turbulencias de la sangre. Si disminuye la velocidad del flujo se generan cambios en el sistema de coagulación como activación plaquetaria, y de los factores de coagulación, con la consecuente caída de los anticoagulantes naturales y de la fibrinólisis. Durante los traumatismos o en otro tipo de lesión de los tejidos, se liberan sustancias tromboplásticas y de activación de los factores de coagulación y de las plaquetas. Por lo tanto, de los componentes de la triada, el daño vascular no es tan importante mientras que la estasis venosa y la hipercoagulabilidad son cruciales. Esto determina que, en los trombos venosos, la malla de fibrina, abundante y fuerte, sea el componente más importante englobando una gran cantidad de eritrocitos y muy pocas plaquetas.

Los determinantes del flujo sanguíneo en la circulación venosa hacen que la ETEV ocurra preferentemente en las venas de los miembros inferiores. La inmovilización, asociada a cualquier causa, está presente en la gran mayoría de los casos.

La estasis venosa, puede deberse también a la compresión externa por aneurismas, tumores o en el caso de la vena iliaca común izquierda, la compresión producida sobre esta por la arteria iliaca común derecha, que causa fibrosis de la vena ilíaca común izquierda subyacente, conocido como síndrome de May-Thurner.

El proceso trombótico conduce a una mayor resistencia al flujo de salida y una disminución del volumen de flujo de salida con aumento de la presión venosa, que, junto con la inflamación perivascular, es responsable de los síntomas y signos característicos de la TVP. Los síntomas generalmente disminuyen a medida que disminuye la reacción inflamatoria y generalmente desaparecen si las venas pueden recanalizarse sin daño estructural a la pared de la vena o válvulas dañadas. La tasa de recanalización es de alrededor del 80% en las venas de la pantorrilla, pero solo del 20% en los segmentos ilíacos.¹ La obstrucción venosa prolongada puede resultar en una obstrucción crónica del flujo de salida venoso y daño secundario de la válvula venosa, causando reflujo después de la recanalización. La obstrucción venosa, el reflujo o una combinación pueden conducir al desarrollo del SPT.

FACTORES DE RIESGO

Trombofilia es toda situación en la que está latente la posibilidad de que se formen trombos arteriales o venosos. A esta situación clínica se le conoce como factor de riesgo (FR).

Los estados trombofílicos pueden ser primarios o adquiridos (Tabla 1). Pueden ser propios del sistema de coagulación (trombofilia primaria) o bien pueden ser parte de una enfermedad de otro sistema (trombofilia secundaria), como el síndrome de anti-cuerpos antifosfolípidos o el cáncer. Finalmente, ocurren estados trombofílicos agudos (traumatismos, coagulación intravascular diseminada, quimioterapia), o crónicos (asociados con cáncer, aterosclerosis)

Trombofilia hereditaria	Trombofilia adquirida
Deficiencia antitrombina	Edad >45 años
Deficiencia proteína C	Obesidad
Deficiencia proteína S	Cáncer
Deficiencia del inhibidor de la vía del factor tisular	Insuficiencia cardíaca
Resistencia a la proteína C activada y FV Leiden	Insuficiencia respiratoria, ventilación mecánica
Deficiencia de plasminógeno	Inmovilización
Deficiencia del cofactor II de la heparina	Cirugía
Deficiencia de factor XII	Embarazo y puerperio
Hiperhomocisteinemia	Terapias hormonales
Mutación 20210 del gen de la protrombina	Traumatismos pélvicos
Elevación de la glicoproteína rica en histidina	Dispositivos intravasculares
	Anticoagulante lúpico
	↑ Factores VII, VII, II, fibrinógeno y factor de Von Willebrand

Tabla I: Factores de riesgo de ETEV primarios o adquiridos

Actualmente se considera que el tromboembolismo venoso es el resultado de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente y factores de riesgo relacionados con el contexto.⁸ En función del tipo de población que estudiemos podremos observar unos FR distintos como predisponentes a una TVP. Los pacientes hospitalizados tienen una alta incidencia de TVP aguda, superior a la población ambulatoria. En los pacientes ambulatorios, el antecedente de neoplasia, la cirugía o el traumatismo en los 3 meses anteriores al diagnóstico son los FR más significativos, mientras que en los pacientes hospitalizados son especialmente dos los FR implicados con una mayor incidencia, la presencia de cáncer y la cirugía.

En la tabla II se describen los principales de factores de riesgo predisponentes a ETEV, ordenados en función de su importancia.

Factor predisponente	Relacionado con el paciente	Relacionado con el contexto
Factores fuertes (odds ratio > 10)		
Fractura (cadera o pierna)		+
Prótesis de cadera o rodilla		+
Cirugía general mayor		+
Traumatismo mayor		+
Lesión medular		+
Factores moderados (odds ratio 2-9)		
Cirugía artroscópica de rodilla		+
Vías venosas centrales		+
Quimioterapia		+
Insuficiencia cardíaca congestiva	+	
Insuficiencia respiratoria crónica	+	
Terapia hormonal sustitutiva	+	
Malignidad	+	
Terapia contraceptiva oral	+	
Accidente cerebrovascular parálítico	+	
Embarazo/postparto		+
ETEVI previa	+	
Trombofilia primaria	+	

Factores débiles (odds ratio <2)		
Reposo en cama (<3 días)		+
Inmovilidad por periodos largos sentado		+
Edad avanzada	+	
Cirugía laparoscópica		+
Obesidad	+	
Anteparto	+	
Venas varicosas	+	

Tabla II: Factores de riesgo predisponentes a ETEV, según su odds ratio. Datos modificados de referencia 8.

FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS

Edad

La prevalencia de la TVP aumenta de forma proporcional con la edad del paciente. El riesgo de padecer un evento relacionado con la ETEV aumenta 1.9 veces por cada década de vida. La incidencia anual por grupos es de 2 a 3/10000 entre 30-49 años; 5/10000 entre 50 y 59 años; 10/10000 entre 60 y 69; 20/10000 entre 70 y 79.⁹

Postoperatorio

La cirugía mayor es uno de los FR más importantes de la ETEV, sobre todo en la cirugía ortopédica de cadera y rodilla (sin profilaxis, la incidencia es del 50%), la cirugía mayor abdominal y pelviana, así como la neurocirugía (sin profilaxis, la incidencia llega hasta el 30%), sobre todo en pacientes con cáncer. El incremento de riesgo de ETEV de la cirugía no se limita al período hospitalario, sino que se prolonga las primeras semanas post alta, sobre todo si se mantiene algún FR como la

inmovilidad. En un estudio, el 51% de los eventos de ETEV ocurrieron después del alta en pacientes sometidas a cirugía ginecológica. Así mismo, hasta el 25% de los pacientes sometidos a cirugía abdominal sufren una TVP en las 6 primeras semanas post alta.¹⁰

Traumatismo

El traumatismo de la extremidad inferior es un factor de riesgo de TVP, en particular la fractura de tibia y fémur; también el traumatismo de médula espinal y traumatismo craneal son factores de riesgo independientes.¹¹ Otros factores generales asociados a un riesgo elevado de TVP en el paciente traumático son: duración de la hospitalización más de 7 días, severidad de la lesión, fracturas pélvicas, lesiones venosas mayores asociadas, necesidad de catéteres venosos femorales y la duración de la inmovilización.

Neoplasia maligna

Desde hace tiempo se conoce la asociación entre TVP y enfermedad maligna. La TVP puede ser la primera manifestación de un cáncer. Hay estudios que documentan el aumento de riesgo de ser diagnosticado de cáncer en pacientes que sufren un episodio de TVP, con una odds ratio de 1.3, que aumenta a 3 si se considera los tres primeros meses.¹² El origen de este aumento de la incidencia de TVP en esta población es multifactorial: disminución de la movilidad, disminución de la ingesta, catéteres intravenosos, fibrosis retroperitoneal, compresión venosa provocada por algunos tumores. Este riesgo se incrementa de si el paciente recibe radio o quimioterapia.

Los pacientes con cáncer que desarrollan un evento de ETEV tienen características diferenciales en comparación con la población general:¹³

- Mortalidad 5-6 veces superior.
- Mayor riesgo de recurrencia, con una incidencia acumulada a los 2 años del 17.5% y del 30.3% a los 8 años.
- Mayor riesgo de sangrado.

Enfermedad venosa previa

Los pacientes con TVP sintomática o EP, especialmente los que no presentan factores de riesgo transitorios, tienen un alto riesgo de recurrencia, riesgo que persiste durante años. La utilización de catéteres venosos o marcapasos también aumenta el riesgo de TVP.⁸ Hay estudios que identifican también la trombosis venosa superficial y las varices como factores de riesgo independiente de ETEV. El riesgo asociado a las varices varía con la edad del paciente:³ en pacientes de 45 años incrementa el riesgo 4 veces, dos con 60 años, y en los mayores de 75 años es similar a la población normal.

Inmovilización

Hoy día, es ampliamente aceptado que la inmovilización prolongada por sí sola,¹⁴ se asocia a una mayor incidencia de TVP por las razones indicadas en el apartado anterior. La inmovilización en cama por períodos inferiores a una semana se asocia a una baja incidencia (15%) de ETEV, mientras que, en pacientes con encamamiento prolongado, la incidencia de eventos tromboembólicos llega hasta el 80 % de los casos.

En relación con la inmovilización, se encuentra el denominado "síndrome de clase turista". Se refiere a la aparición de ETEV en personas que realizan viajes en avión de larga duración, en un asiento apretado y con poca movilidad durante todo el vuelo. Los datos de los que disponemos son de series de casos clínicos publicados de aparición de un evento de ETEV en relación con los viajes prolongados, aunque sin comparar la prevalencia de esos eventos con la población general.⁸ Lo habitual en estos casos es que coexistencia algún otro FR de ETEV. La EP es la segunda causa de muerte relacionada con viajes, ya que representa un 18% de las muertes, y por lo tanto no se puede excluir del todo la existencia de una relación. Pero todavía no hay un criterio unánime respecto a la actitud a seguir.

Tratamientos hormonales

Una revisión de la literatura Cochrane,¹⁴ estableció el uso de anticonceptivos orales como un FR independiente para la TVP, con una OR de 3.8 a 11. Este riesgo es independiente del tiempo que se usen y de la duración del tratamiento. El riesgo de sufrir un evento de ETEV disminuye al poco tiempo después de dejar el tratamiento, y se asocia tanto a los estrógenos como a los gestágenos.

Embarazo y puerperio

En comparación con mujeres sanas de la misma edad, la ETEV es 10 veces más común en el período prenatal y 25 veces más común en el posparto.¹ Este aumento del riesgo de ETEV se extiende desde el inicio del embarazo hasta las 12 semanas posparto con un OR de TEV de 12 (IC del 95%: 7.9 a 18.6) en las primeras seis semanas después del parto y 2,2 (IC del 95%: 1.4 a 3.3) para el período entre siete y 12 semanas después del parto (16). Esto se debe, por una parte, al incremento de los factores de coagulación (I, VII, VIII, IX, X, XI y XII) y de plaquetas, y disminución de proteína S y antitrombina durante el embarazo. Por otra parte, en la placenta se producen los inhibidores 1 y 2 del plasminógeno activado, que inhiben la fibrinólisis. Además, existen factores físicos, como el aumento de la estasis venosa y la compresión de la vena cava por el útero. El riesgo de padecer ETEV es mayor en pacientes mayores de 35 años, parto o manipulaciones traumáticas (sobre todo de urgencia), índice de masa corporal elevado y preeclamsia, pero no con el número de embarazos.

Obesidad

La obesidad, se asocia a un incremento de la incidencia de ETEV. Este riesgo se incrementa cuando se asocia a terapia hormonal sustitutiva.^{8,17} No se conoce bien el mecanismo por el que aumenta el riesgo de ETEV. Es posible que los aspectos físicos del tamaño corporal sean importantes, lo que conduzca a un retorno venoso deficiente, y que los parámetros bioquímicos asociados con la obesidad, como el aumento de la coagulación y la inflamación, desempeñen un papel importante.

Procesos médicos

Hay enfermedades que se han asociado a un aumento del riesgo de ETEV:

- A. **Enfermedades neurológicas:** La incidencia de TVP en pacientes con problemas neurológicos es superior incluso a la existente en algunos tipos de cirugía.¹⁸ En el ictus isquémico la incidencia de ETEV oscila entre 30-75% y en la lesión de la médula espinal entre 40 y 100%.
- B. **Enfermedad inflamatoria intestinal:** presentan un riesgo 3 veces mayor que la población general.¹⁹ Esta asociación es multifactorial, involucrándose el aumento de anticuerpos antifosfolípidos, disminución de factor XIII y factor V de Leyden.
- C. **Enfermedad cardíaca:** por la estasis venosa asociada a la inmovilización y el estado de hipercoagulabilidad que asocia la enfermedad.²⁰
- D. **Enfermedades hematológicas:** hemoglobulinuria paroxística nocturna, síndromes mieloproliferativos crónicos, etc. Es complejo el mecanismo de trombofilia en estas enfermedades, relacionado con la alteración de factores de coagulación, hiperviscosidad, alteración de la función de las plaquetas.
- E. **Anticuerpos antifosfolípidos (AF):** El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad caracterizada por un estado de hipercoagulabilidad que favorece la trombosis arterial y venosa, puede cursar con abortos de repetición y trombocitopenia; los marcadores serológicos son lo AF (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico). El SAF es primaria cuando no se acompaña de enfermedad autoinmune, y es secundario cuando si lo hace, por ejemplo, en el contexto de un lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o síndrome de Sjögren. El mecanismo primario obedece a que los AF inhiben reacciones de la cascada de la coagulación catalizadas por fosfolípidos, e inducen así un estado protrombótico. La presencia de AF en pacientes con cuadro de trombosis muestra prevalencia del 14 al 19%.⁸
- F. **Otros procesos médicos:** muchos procesos médicos, en mayor o menor medida, pueden asociarse a alteraciones en los factores de la

coagulación. Así la sepsis, la coagulación intravascular diseminada, insuficiencia hepática, enfermedad respiratoria se han asociado al déficit adquirido de antitrombina III. El déficit de ácido fólico y vitamina B12 se han asociado a hiperhomocisteinemia.

FACTORES DE RIESGO PRIMARIOS

Estos factores están determinados genéticamente en la mayoría de los casos, aunque en algunos casos, como la hiperhomociteinemia o disfibrinogemia o el nivel alto de algunos factores de la coagulación, son combinaciones de alteraciones genéticas o adquiridas. Aproximadamente el 20-40% de los pacientes con TVP presentan alguna alteración de tipo genético.²¹ No obstante, estos defectos no suelen ser suficientes para provocar alguna de las manifestaciones de la ETEV, sino que precisan de un factor adquirido que actúe a modo de desencadenante.

No todos los FR genéticos tienen el mismo riesgo de ocasionar una trombosis.

En la Tabla III se describen los principales con su nivel de riesgo:^{22,23}

RIESGO ALTO (incremento de 5 a 20 veces)	RIESGO MODERADO (incremento de 2 a 5 veces)	RIESGO BAJO (incremento menor de 1,5 veces)
Déficit proteína C	Factor V de Leiden	Hiperhomocisteinemia
Déficit proteína S	Mutación del gen de la protrombina	Variante factor XIII
Déficit antitrombina	Grupo sanguíneo ABO	Polimorfismo de nucleótido único
	Fibrinógeno gamma 101034T	Variante en la región promotora de proteína C

Tabla III. Factores genéticos de riesgo trombótico según su nivel de riesgo.

Déficit de proteína C

La proteína C es una glucoproteína que se sintetiza en el hígado, y necesita la vitamina K para su activación y de la proteína C para su función. Cuando la trombina se une a la trombomodulina (proteína endotelial), la proteína C se activa. Esta proteína C activada se une a la proteína S e inhibe de forma irreversible los factores V y VIII. Inhibe también la actividad procoagulante de las plaquetas y el inhibidor t-PA. El déficit de proteína C se hereda de forma autosómica dominante, con una incidencia de 1/200-500 de la población general sana. Se han descrito 160 mutaciones diferentes.

Existen dos tipos de déficit de proteína C:

- A. **Tipo I.** El más frecuente. Los niveles de proteína en plasma están al 50 % de lo normal.
- B. **Tipo II.** Cursa con niveles normales de proteína, pero existe una disminución de su actividad.

El déficit homocigoto de esta proteína es el causante de la púrpura fulminante neonatal, responsable de la muerte en los primeros días de vida.

El déficit de proteína C, aparte de las manifestaciones trombóticas, es responsable de abortos de repetición en mujeres fértiles y de la necrosis cutánea que puede aparecer en pacientes tratados con warfarina.

Déficit de proteína S

La proteína S, como se ha comentado, actúa de cofactor de la proteína C. En la población general, la prevalencia es de 0.7%. En torno al 60% circula en una forma unida a proteína, pero sólo la fracción libre funciona como cofactor. El déficit de proteína S se hereda como un rasgo autosómico dominante. El estado homocigoto se asocia a una púrpura fulminante neonatal potencialmente letal. La proteína S se ha relacionado también con la necrosis cutánea inducida por warfarina pero con una frecuencia mucho menor que en el caso de la proteína C.

Deficiencia de antitrombina III (ATIII)

La ATIII es una α_2 globulina, que se une irreversiblemente, neutralizando, gran parte de las enzimas procoagulantes como los factores II, IX, y X. Se hereda de forma autosómica dominante. Constituye una enfermedad heterogénea de la que hoy se conocen dos tipos: el tipo I es la deficiencia de ATIII con una disminución de su actividad funcional y antigénica, siendo este el tipo más frecuente en la población; el tipo II constituye un defecto funcional caracterizado por una disminución en la actividad funcional y concentración antigénica normal. Algunas variantes de la molécula pueden afectar al lugar de unión de la heparina, por lo que algunos pacientes con déficit de AT son resistentes al tratamiento con heparina y HBPM. Las mujeres con este déficit tienen un riesgo especialmente alto con el embarazo.

Factor V de Leiden

Esta variación genética confiere resistencia a la proteína C activada; esto implica una baja actividad anticoagulante del sistema de la proteína C y un aumento de los eventos trombóticos. La prevalencia puede llegar hasta el 5% en la población general. Si se administra warfarina a estos pacientes en ausencia de heparina, el nivel de proteína C cae más rápidamente que otros factores de la coagulación dependientes de vitamina K. Esto les provoca déficit agudo y grave de proteína C capaz de causar necrosis de la piel.

Mutación en el gen de la protrombina

La protrombina (factor II) es la precursora de la trombina. Es una proteína dependiente de la vitamina K. La variante genética común implica una mutación GA20210 en el gen de la protrombina. Los portadores heterocigotos tienen niveles de protrombina en el plasma un 30 % más elevados, lo que comporta un incremento del riesgo de TVP y de trombosis cerebrales. No hay datos concluyentes sobre si esta mutación aumenta o no el riesgo de recurrencia de una TVP.

Grupo sanguíneo ABO

Los portadores del grupo sanguíneo distinto del 0 presentan un riesgo superior, entre 2 y 4 veces de presentar episodios tromboembólicos. Existe un efecto sinérgico entre la mutación factor V de Leiden y los genotipos distintos de 0, lo cual incrementa 23 veces el riesgo de presentar episodios trombóticos en los portadores de ambas alteraciones respecto a los no portadores del factor V Leiden

Hiperhomocisteinemia

Es un factor de riesgo de trombosis, aunque no está claro el mecanismo real. La homocisteína puede disminuir la función de la trombomodulina, inhibir la activación del plasminógeno tisular y reducir la activación de la proteína C endotelial y la actividad de la antitrombina III. La homocisteína puede elevar también el factor VIIIc y el factor von Willebrand, provocando hipercoagulabilidad y formación de trombos. La auto-oxidación de la homocisteína conduce a la liberación de potentes especies reactivas de oxígeno, como el superóxido y el peróxido de hidrógeno, capaces de provocar lesión vascular.

Los déficits congénitos de cualquiera de las enzimas involucradas en la vía de la homocisteína pueden causar hiperhomocisteinemia. La causa más frecuente de una elevación moderada de homocisteína es la mutación puntual (C-677T) en el gen que codifica la metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que genera una forma termolábil de MTHFR (MTHFR C-677T), cuya actividad enzimática está disminuida, y se hereda de forma autosómica recesiva. El carácter heterocigoto para la mutación de MTHFR no parece tener trascendencia clínica.

Disfibrinogenemia

En la disfibrinogenemia, la molécula de fibrinógeno es funcionalmente defectuosa. Es una alteración rara, con una prevalencia 10 veces menor que la deficiencia de proteína C, S y ATaIII. Las manifestaciones clínicas de este trastorno pueden oscilar entre hemorragia excesiva y sucesos trombóticos, habiéndose descrito más de 30 variantes de fibrinógeno relacionado con eventos trombóticos. Se suelen manifestar a edad temprana.

Alteraciones de sistema fibrinolítico

Los defectos del sistema fibrinolítico pueden originarse por la secreción endotelial deficiente de activadores del plasminógeno. Algunos ejemplos son la hipoplasminogenemia (defecto tipo I) o la displasminogenemia (defectos tipo II) y el aumento excesivo de los inhibidores de la fibrinolisis. Estos trastornos pueden causar una situación en la que el trombo se lisa lentamente. Muchas veces sólo se diagnostican estas anomalías en el momento de diagnóstico de una TVP o EP.

Otros déficits:²³

Existen otras alteraciones en los factores de la coagulación, bastante más infrecuentes en la población general y con un riesgo variable como factores predisponentes a ETEV: variante del factor XIII, los polimorfismos de nucleótido único, las variantes en la región promotora de la proteína C, las mutaciones del gen inhibidor dependiente de la proteína Z, la mutación C46T en el gen del factor XII, la deficiencia del cofactor II de la heparina, la deficiencia de plasminógeno o la deficiencia del factor XII (o factor de Hageman).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33334670.
2. Nordström M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population--the city of Malmö, Sweden. *APMIS* 1998;106:378-84. doi: 10.1111/j.1699-0463.1998.tb01360.x. PMID: 9548426.
3. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6. PMID: 26780736.
4. Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati AV, Galli L, Squizzato A, et al. Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. A systematic review and a meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost* 2011;106:439-47. doi: 10.1160/TH11-02-0116. Epub 2011 Jul 4. PMID: 21725580.
5. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8. PMID: 2025141.
6. Villasante, M. Yoldi y F. Gonzalez-Huix. Tromboembolismo pulmonar: Incidencia, etiología y fisiopatología. *Archivos de bronconeumología* 1981;17:174-9. DOI: 10.1016/S0300-2896(15)32409-1
7. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed--specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999;340:1555-64. doi: 10.1056/NEJM199905203402007. PMID: 10332019.
8. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23Suppl1):I9-16. doi: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6. PMID: 12814980.
9. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:1-5. doi: 10.1053/ejvs.2002.1778. PMID: 12525804.
10. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8. PMID: 2025141.
11. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6. doi: 10.1056/NEJM199412153312401. PMID: 7969340.
12. Sørensen HT, Mellempkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73. doi: 10.1056/NEJM199804233381701. PMID: 9554856.
13. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2017;117:57-65. doi: 10.1160/TH15-08-0686. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27709226.
14. Braithwaite I, Healy B, Cameron L, Weatherall M, Beasley R. Venous thromboembolism risk associated with protracted work- and computer-related seated immobility: A case-control study. *JRSM Open* 2016;7:2054270416632670. doi: 10.1177/2054270416632670. PMID: 27540486.

15. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010813. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2
16. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370:1307-15. doi: 10.1056/NEJMoa1311485. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24524551.
17. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:62-9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.02.004. PMID: 17433897.
18. Blanco-Molina A, Palma I, Rubio C, Suárez C, Barba R, Gutiérrez MR; Grupo RIETE. Enfermedad tromboembólica venosa en los enfermos neuroquirúrgicos y con ictus. Hallazgos del RIETE [Venous thromboembolism in patients with neurosurgical process or stroke. A prospective analysis from the RIETE registry]. *Med Clin (Barc)* 2004;123:416-8. Spanish. doi: 10.1016/s0025-7753(04)74537-6. PMID: 15482715.
19. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-4. PMID: 11307809.
20. Simmons AV, Sheppard MA, Cox AF. Deep venous thrombosis after myocardial infarction. Predisposing factors. *Br Heart J* 1973;35:623-5. doi: 10.1136/hrt.35.6.623. PMID: 4123229.
21. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost* 2009;102:360-70. doi: 10.1160/TH09-01-0013. PMID: 19652888.
22. Mendieta-Azcona C, Marín Manzano E. Genética de la enfermedad tromboembólica. In: Vaquero Ed. *Venous thrombosis*. Valladolid. PROCIVAS SL; 2017. p.15-24.
23. Soria JM. The Genetic Component of Disorders of Coagulation and Thrombosis. *Rev Esp Cardiol Supl* 2009;9:58B-65B. DOI: 10.1016/S1131-3587(09)71505-5

CAPÍTULO 2

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Enrique M. San Norberto García

Noelia Cenizo Revuelta

Álvaro Revilla Calavia

Carlos Vaquero Puerta

Servicio de Angiología y Cirugía Vascul.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

INTRODUCCIÓN

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se emplean en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP). Se obtienen a partir de la heparina no fraccionada (HNF) mediante despolimerización química o enzimática, y su desarrollo se vio impulsado por la demostración de tres propiedades: las HBPM poseen una actividad anti-IIa menor que la actividad anti-Xa, muestran una mejor relación riesgo/beneficio en estudios preclínicos y además presentan importantes ventajas farmacocinéticas frente a la HNF. Sus indicaciones son:

- La profilaxis de la TVP en grupos de pacientes de riesgo medio y elevado (médicos, quirúrgicos y ortopédicos).
- El tratamiento de la TVP y el EP.
- El tratamiento de la ETE durante el embarazo.
- El tratamiento de la angina inestable y del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
- La prevención de la trombosis de circuitos extracorpóreos.

Las HBPM son una mezcla de glicosaminoglicanos polisulfatados que se obtienen por métodos distintos y no son idénticas en sus propiedades farmacocinéticas y anticoagulantes, por lo que no son intercambiables directamente entre sí. La biodisponibilidad tras la inyección subcutánea de la HBPM es del 90%, con una respuesta mucho más predecible que la de la HNF. La vida media de eliminación oscila de 3 a 6 horas y es dosis-independiente. El pico de actividad anti-Xa se obtiene 3-5 horas después de su administración y el ratio de inhibición Xa/IIa varía entre 2:1 y 4:1 dependiendo del peso molecular de la HBPM. Una limitación de las HBPM es que su aclaramiento es predominantemente renal, por lo que en pacientes con insuficiencia renal, aumentan su vida media. El ajuste de dosis debe realizarse según el peso del paciente y pueden ser administradas una o dos veces al día según la HBPM utilizada. La monitorización se recomienda únicamente en

situaciones especiales, siendo el objetivo de actividad anti-Xa, transcurridas 4 horas tras la última.¹

El efecto adverso más importante de las HBPM, como cualquier otro anticoagulante, es el sangrado. Dependiendo de la HBPM, el ratio de anti-Xa o anti-IIa varía. La protamina puede únicamente neutralizar la actividad anti-IIa, y por lo tanto, las HBPM son parcialmente neutralizadas por la protamina (30%-40%). Para las moléculas de la HBPM con actividad anti-Xa no existe un antídoto en la actualidad. Otro posible efecto adverso menos común es la trombocitopenia inducida por heparina. Consiste en un desorden protrombótico causado por una reacción inmune contra el factor IV plaquetario. Su incidencia se sitúa en torno al 0.6% de los pacientes en tratamiento profiláctico o anticoagulante con HBPM. Otros efectos adversos incluyen la osteoporosis, las fracturas espontáneas, el hipoaldosteronismo y las reacciones de hipersensibilidad.

Tradicionalmente el tratamiento de la trombosis venosa profunda ha sido el empleo de HNF intravenosa o HBPM durante la fase aguda inicial (hasta 10 días), seguido con el paso a anticoagulantes orales o bien el empleo de HBPM durante el tratamiento (3-6 meses). En casos de *flegmasia cerúlea dolens*, el tratamiento de elección continúa siendo el empleo de HNF o de HBPM ajustados por dosis, en combinación con elevación de la extremidad y sueroterapia. Al no traspasar la barrera placentaria, son de elección en el tratamiento de la ETEV durante el embarazo. El empleo de las HBPM se asocia con un menor riesgo de sangrado mayor que la HNF para el tratamiento de la trombosis venosa profunda.²

Las HBPM comercializadas en España son la bemiparina, la dalteparina, la enoxaparina, la nadroparina y la tinzaparina (Tabla I). Cada HBPM es un agente biológico pleotrópico con sus propias características químicas, bioquímicas, y biológicas, con unos perfiles farmacodinámicos propios. Si bien presentan algunas diferencias en cuanto a peso molecular, vida media plasmática y relación de actividad Xa respecto a la IIa, a efectos terapéuticos deben considerarse equivalentes, aunque no intercambiables.

Principio activo	Nombre comercial	Biosimilar
Bemiparina	Hibor	
Dalteparina	Fragmin	
Enoxaparina	Clexane	Enoxaparina Rovi Inhixa Hepaxane
Nadroparina	Fraxiparina	
Tinzaparina	Innohep	

Tabla I: HBPM comercializadas en España (marzo 2021).

Las diferentes HBPM actualmente disponibles en el mercado nacional comparten indicaciones: profilaxis de la ETEV en cirugía y en pacientes médicos no quirúrgicos; tratamiento de la TVP con o sin EP y prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. En la prevención secundaria sólo tienen indicación:

- **Bemiparina:** prevención secundaria de la recurrencia del tromboembolismo venoso en pacientes con TVP y factores de riesgo transitorios.
- **Dalteparina:** prevención secundaria de la ETEV en pacientes oncológicos con TVP y/o EP.
- **Tinzaparina:** tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso y prevención de recurrencias en pacientes adultos con cáncer activo.

La tinzaparina no está indicada en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar grave, es decir, en pacientes adultos de alto

riesgo con inestabilidad hemodinámica. La dalteparina, enoxaparina y la nadroparina están indicadas en el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q. Por último, la enoxaparina está indicada en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMEST), incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a intervención coronaria percutánea.

Entre las contraindicaciones de las HBPM se incluyen la hemorragia activa o incremento del riesgo hemorrágico en relación con alteraciones de la hemostasia, excepto las debidas a coagulación intravascular diseminada (CID) no inducida por heparina, las lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (como úlcera péptica activa), la trombocitopenia, el accidente cerebrovascular hemorrágico y la endocarditis bacteriana aguda.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Aunque las últimas guías sobre tratamiento de ETEV propugnen a los anticoagulantes orales de acción directa como primera elección para el tratamiento de la TVP, las HBPM también poseen indicación. Las pautas de la ACCP (*American College of Chest Physicians*) ya recomendaban a la HBPM o fondaparinux sobre la administración intravenosa o subcutánea de HNF en 2012.³ Un metanálisis realizado por la Cochrane en 2017 con 29 ensayos controlados que comparan HBPM dos veces al día con HNF en pacientes con ETEV aguda demostró una recurrencia en el 3.6% con HBPM versus 5.3% con HNF y mayores tasas de hemorragia (1.1% HBPM frente a 1.9% de HNF).⁴

La administración única diaria de las HBPM, han demostrado una eficacia no inferior respecto a esquemas terapéuticos de tratamiento cada 12 horas. De tal forma, Suchkov et al.⁵ publicaron en 2018 un estudio multicéntrico aleatorizado con 312 pacientes en que compararon la eficacia y seguridad del empleo de bemiparina en dosificación de una vez al día, frente al empleo de enoxaparina cada 12 horas en el tratamiento

de la trombosis venosa profunda aguda, sin obtener diferencias en cuanto lisis del trombo, recurrencia de la TVP, o aparición de EP. Incluso una revisión sistemática y metaanálisis publicado el año pasado no encontró diferencias significativas en cuanto eficacia y seguridad del tratamiento del tromboembolismo venoso con enoxaparina entre regímenes de una vez o dos veces al día, aunque con una calidad de la evidencia no suficientemente alta.⁶

Hay subgrupos de pacientes en los que la HNF intravenosa debería seguir siendo el anticoagulante inicial. Los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min tienen contraindicaciones para HBPM, fondaparinux y anticoagulantes orales de acción directa. Además, aquellos que están hemodinámicamente inestable por EP masiva y aquellos que pueden necesitar una interrupción urgente de anticoagulación también debe tratarse con HNF intravenosa.⁷

Todos los pacientes con un embolismo pulmonar agudo deben recibir tratamiento anticoagulante. Tanto el retraso en recibir tratamiento, como la anticoagulación a dosis subterapéuticas, constituyen factores de riesgo para la aparición de ETEV recurrente.⁸ Un metaanálisis de estudios aleatorizados demostró que el tratamiento con HBPM con dosis ajustadas al peso reduce el riesgo de recurrencia de la ETEV durante el periodo inicial de tratamiento (OR 0.69; 95% CI 0.49-0.98) o a 3 meses de seguimiento (OR 0.72; 95%CI 0.56-0.90) en comparación con la HNF.⁴ Estos resultados pueden explicarse gracias a la farmacocinética predecible de las HBPM.

En cuanto a la profilaxis de la ETEV en pacientes médicos hospitalizados, el uso de anticoagulante orales de acción directa comparados con HBPM incrementa ligeramente la aparición de sangrados mayores, sin beneficios apreciables.⁹

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR Y SÍNDROME POSTROMBÓTICO

El síndrome postrombótico es una secuela común de la TVP que ocurre entre el 20% y el 50% de los pacientes tras 2 años de seguimiento. En su patofisiología se incluyen la presencia de obstrucción venosa

persistente, la insuficiencia valvular, el reflujo, la disfunción de la bomba muscular gemelar y la inflamación.

Los datos fisiológicos y clínicos sugieren que las HBPM pueden ser superiores a los antagonistas orales de la vitamina K para la prevención del síndrome posttrombótico (SPT). El estudio Home_LITE que comparó tinzaparina y warfarina durante 3 meses encontró una clara mejoría del SPT (y menor aparición de úlceras) con el empleo de HBP. La revisión sistemática de Hull et al.¹⁰ que incluyó 9 estudios, 3 con tinzaparina, 2 con enoxaparina, otros 2 con bemiparina y uno con dalteparina, apoyó estas conclusiones obteniendo una mayor tasa de recanalización y una menor incidencia de úlceras. El mecanismo anti-inflamatorio de las HBPM puede ser el que explique este hecho, puesto que reducen la inflamación de la pared venosa, promueven una endotelización más rápida y reducen la fibrosis. Todavía no se conoce si los anticoagulantes orales de acción directa, al no poseer efectos anti-inflamatorios, sean equivalentes a las HBPM en cuanto a la prevención del SPT.¹¹

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR Y CÁNCER

Para la anticoagulación en pacientes con cáncer, las HBPM continúan siendo el tratamiento mayoritariamente elegido. Las características que hacen su empleo tan extendido incluyen el efecto antitrombótico, una vida media prolongada y una buena biodisponibilidad. También se le han atribuido propiedades antitumorales y antimetastásicas, debido a sus efectos sobre las moléculas de adhesión celular.¹² No obstante, no se ha podido demostrar que su administración mejore la supervivencia en pacientes con cáncer.¹³

Según la recomendación de la guía del 2021 de la ESVS,¹ el tratamiento inicial y en la fase principal de la trombosis venosa profunda en pacientes con cáncer son las HBPM (clase I, nivel A). En una revisión sistemática y meta-análisis publicado en 2020 que incluyó a 1756 pacientes, se compararon los efectos de los anticoagulantes orales de acción directa y la HBPM en el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con cáncer. Los anticoagulantes orales de acción

directa representaron una opción no inferior a las HBPM en prevenir la recurrencia de la ETEV en dichos pacientes, pero se asociaron con un mayor riesgo de sangrado (tanto sangrado mayor como no-mayor).¹⁴ De tal forma las HBPM y los anticoagulantes orales de acción directa comparados con los antagonistas de la vitamina K son más efectivos en tratar la ETEV en pacientes con cáncer, causando un menor número de sangrados. Además, aunque los anticoagulantes orales de acción directa son más efectivos que las HBPM en prevenir la recurrencia de la ETEV, pueden representar un incremento del riesgo de aparición de sangrado mayor.¹⁵ Las guías recomiendan evitar el empleo de anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con cáncer gastrointestinal.¹⁶

En pacientes ambulatorios que estén recibiendo quimioterapia, la profilaxis primaria con HBPM posee una evidencia elevada de disminuir la incidencia de TEV, pero incrementa el riesgo de sangrado mayor (evidencia moderada).¹⁷ De tal forma debe instaurarse en pacientes con elevado riesgo (clasificación de Khorana ≥ 2) valorando el riesgo-beneficio. No obstante, una revisión sistemática y meta-análisis publicado en 2020 con 8278 pacientes concluyó que las HBPM reducen el riesgo de tromboembolismo venoso sin incrementar el riesgo de sangrado mayor en pacientes con tumores sólidos, pero no mejoran la supervivencia.¹⁸

La trombopprofilaxis de los pacientes ingresados por cáncer en ausencia de sangrado u otra contraindicación deben recibir trombopprofilaxis, así como aquellos que vayan a someterse a tratamiento quirúrgico y extenderse por al menos de 7 a 10 días, aunque debe extenderse la trombopprofilaxis en casos de cirugía mayor abdominal o pélvica o laparoscópica con restricción de la movilidad, obesidad, historia de ETEV o factores de riesgo adicionales.^{19,20}

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR E INSUFICIENCIA RENAL

Las HBPM se eliminan por vía renal. No hay ningún estudio aleatorizado que compare la dosis de HBPM ajustada al peso frente a una dosis reducida en el caso de pacientes con insuficiencia renal. No obstante, se ha demostrado que en pacientes con aclaramiento de

creatinina <30ml/min, las dosis estándar de HBPM dan lugar a picos más elevados de niveles de factor anti-Xa. Basado en esta afirmación, se puede considerar teóricamente una dosificación de dos veces al día en casos seleccionados (aunque la superioridad de dicha posología no ha sido demostrada) (Tabla II). En pacientes con trombosis venosa profunda e insuficiencia renal, el tratamiento con HBPM requiere una reevaluación periódica basada en la función renal (recomendación de clase I y nivel C de la guía del 2021 de la ESVS).¹

La nadroparina está contraindicada con fines de tratamiento (TVP, angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q) en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30ml/min).

	Profilaxis		Tratamiento	
	ClCr<30ml/min	ClCr 30-50ml/min	ClCr<30ml/min	ClCr 30-50ml/min
Bemiparina	2.500 UI Realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4h de la administración de una dosis	Sin cambios Seguimiento clínico cuidadoso	Ajustar dosis al 75% (85UI antiXa/kg una vea al día) en TVP establecida en la fase aguda. Realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4h de la administración de una dosis	Sin cambios Seguimiento clínico cuidadoso

Dalteparina	En caso de insuficiencia renal significativa debe ajustarse la dosis para mantener el nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/ml (intervalo de 0.5-1.5 UI/mL)	No disponible	Modificar dosis para mantener el nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/ml (intervalo de 0.5-1.5 UI/ml)	Modificar dosis para mantener el nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/ml (intervalo de 0.5-1.5 UI/ml).
Enoxaparina	CICr 15-30 ml/min: Pasar a 20mg/día, si dosis estándar 4.000 UI (40 mg) /día o 2.000 UI (20 mg) /día No se recomienda en pacientes con CICr > 15ml/min	Sin cambios Seguimiento clínico cuidadoso	CICr 15-30 ml/min: pasar a 1mg/kg/día, si dosis estándar de 1.5 mg/kg/día o de 1 mg/kg cada 12 horas No se recomienda en pacientes con CICr < 1 ml/min	Sin cambios Seguimiento clínico cuidadoso
Nadroparina	Reducir la dosis entre un 25% y un 33%	Reducir la dosis entre un 25% y un 33%	Contraindicado	Reducir la dosis entre un 25% y un 33%
Tinzaparina	No se recomienda, si se requiere en estos pacientes y el beneficio compensa el riesgo, puede iniciarse monitorizando la actividad anti-Xa	Sin cambios	No se recomienda, si se requiere en estos pacientes y el beneficio compensa el riesgo, puede iniciarse monitorizando la actividad anti-Xa	Sin cambios

Tabla II: Dosificación de las HBPM según la función renal. CICr: aclaramiento de creatinina.

BIOSIMILARES

Las HBPM son productos derivados animales que se obtienen of despolimerización química o enzimática de HNF. El término “biosimilar” es aplicado para diferentes productos desarrollados para ser similares a un fármaco biológico original. El objetivo del empleo de dichos biosimilares es la reducción de costes y favorecer la contención del gasto sanitario, manteniendo, en teoría, las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.²¹ Sin embargo, existen diferencias menores entre sus actividades bioquímicas y biológicas, que pueden introducir consecuencias clínicas significativas en término de eficacia y seguridad.

La Agencia Europea del Medicamento sustenta su utilización en “estudios preclínicos in vitro, así como de farmacodinamia clínica que aportan información para la caracterización del candidato biosimilar una eficacia similar”. De tal forma se aprobó el biosimilar de la enoxaparina únicamente basándose en investigaciones preclínicas in vitro (reconociendo incluso posibles limitaciones de inmunogenicidad) y el seguimiento de un estudio clínico de farmacodinamia y farmacocinética en 20 voluntarios sanos.²²

Por todos estos aspectos, múltiples organizaciones médicas denotan la necesidad de disponer de datos clínicos en cuánto seguridad y eficacia de los biosimilares en comparación con la HBPM original y no solamente confiar en estudios de seguimiento post-comercialización.²³

En 2018 se publicó un estudio aleatorizado multicéntrico y prospectivo sobre la eficacia y seguridad de la enoxaparina biosimilar (Cristalia) frente a la de marca (Sanofi) en la prevención del tromboembolismo venoso tras cirugía mayor abdominal. Se incluyeron 243 pacientes y se obtuvo una incidencia de ETEV del 4.9% con el biosimilar frente al 1.1% en el de marca, y una aparición de sangrados clínicamente significativos del 9.9% en el biosimilar y del 5.5% en la de marca. No obstante, concluyeron semejantes, puesto que dichas diferencias no alcanzaron significación estadística según el diseño del estudio.²⁴

¿TODAS LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR SON IGUALES?

En 2020 un meta-análisis de estudios randomizados con un total de 5473 pacientes comparó la eficacia y seguridad de la bemparina comparada con la enoxaparina como profilaxis o tratamiento de la ETEV.²⁵ La mayoría de los pacientes estaban incluidos en estudios de tromboprofilaxis (5161 pacientes), no obstante, la bemparina demostró no inferioridad en términos de eficacia respecto a la enoxaparina con la aparición de un menor número de efectos adversos (8.1 vs 10.5 por cada 100 pacientes). No obstante, dicho estudio presentaba una gran heterogenicidad durante el metaanálisis. Estos hallazgos pueden explicarse debido a la teórica ventaja de la bemparina de ser un fármaco más selectivo para el efecto anti Xa con un menor volumen inyectado, además de la diferencia de dosificación (cada 24 horas, en vez de cada 12 horas con la enoxaparina).

La tinzaparina es la HBPM con mayor peso molecular. La bioacumulación de la tinzaparina no se correlaciona ni con la edad, ni con el peso corporal ni con el aclaramiento de creatinina (incluso en niveles <20ml/min).²⁶ Por todo ello se ha publicado que la aparición de sangrado mayor en pacientes con insuficiencia renal sin cáncer para tromboprofilaxis es del 0%, para tratamiento del 0-3.4% y en aquellos con cáncer e insuficiencia renal del 4.3 al 10%. Diferentes estudios como el Main LITE, el CATCH, el TiCAT o el STRIP, fueron incluidos en una revisión sistemática publicada en 2021, que concluía esta especial ventaja de la tinzaparina en pacientes con aclaramiento de creatinina <20ml/min.²⁷

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR Y SITUACIONES ESPECIALES

En la actualidad, las HBPM poseen evidencia científica en otras tres situaciones clínicas específicas, como son la trombosis relacionada con catéter, la profilaxis y tratamiento de la ETEV durante el embarazo y los pacientes con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En pacientes con trombosis relacionada con catéter la anticoagulación con HBPM debe durar al menos 3 meses (recomendación clase IIa nivel C de la guía del 2021 de la ESVS).¹

Los fármacos de elección para la profilaxis y tratamiento de la ETEV durante el embarazo son las HBPM. En mujeres embarazadas con trombosis venosa profunda se recomienda el tratamiento con HBPM durante al menos 3 meses y al menos 6 semanas tras el parto (recomendación clase I nivel B de la guía del 2021 de la ESVS).¹ En el caso de aparecer una trombosis venosa superficial, también se recomienda la utilización de HBPM.²⁸ En las pacientes con antecedentes de ETEV idiopática u hormonal se aconseja que realicen profilaxis anteparto con HBPM a dosis estándar.²⁹

En paciente con exacerbación de la EPOC el empleo de las HBPM aporta beneficios clínicos (presión parcial arterial de oxígeno, volumen espirado forzado y disminución del riesgo de trombosis), según el meta-análisis publicado en 2020 por Yang et que incluyó 1086 pacientes.³⁰

BIBLIOGRAFIA

1. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9-82.
2. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133. 257Se98S.
3. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:1s-70s.
4. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD001100.
5. Suchkov IA, Martinez-Gonzalez J, Schellong SM, Gardabe T, Falciani M. The Bemiparin DVT Study Group. Comparison of once-daily bemiparin with twice-daily enoxaparin for acute deep vein thrombosis: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Clin Drug Investig* 2018;38:181-9.
6. Niu J, Song Y, Li C, Ren H, Zhang W. Once-daily vs. twice-daily dosing of enoxaparin for the management of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020;20:3084-95.
7. Nair S, Garza N, George M, Kaatz S. Treatment of acute venous thromboembolism. *Med Clin N Am* 2020;104:631-46.
8. Becattini C, Agnelli G. Acute treatment of venous thromboembolism. *Blood* 2020;135:305-16.
9. Neumann I, Izcovich A, Zhang Y, Rada G, Kahn SR, Spencer F. DOACs vs LMWHs in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis that informed 2018 ASH guidelines. *Blood Adv* 2020;4:1512-17.
10. Hull RD, Liang J, Townshend G. Long-term low-molecular-weight heparin and the post-thrombotic syndrome: a systematic review. *Am J Med* 2011;124:756-65.
11. Makedonov I, Kahn SR, Galanaud JP. Prevention and management of the post-thrombotic syndrome. *J Clin Med* 2020;9:923
12. Ejaz U, Akhtar F, Xue J, Wan X, Zhang T, He S. Review: Inhibitory potential of low molecular weight heparin in cell adhesion; emphasis on tumor metastasis. *Eur J Pharmaol* 2021;892:173778.
13. Montroy J, Lalu MM, Auer RC, Grigor E, Mazzarello S, Carrier M, et al. The efficacy and safety of low molecular weight heparin administration to improve survival of cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020;120:832-46.
14. Mai V, Tanguay VF, Guay CA, Bertoletti L, Magnan S, Turgeon AF, et al. DOAC compared to LMWH in the treatment of cancer related-venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:661-7.
15. Kirkilesis GI, Kakkos SK, Tsolakis I. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of anticoagulation in the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:685-701.
16. Riess H, Verhamme P, Weitz JI, Young A, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, et al. Treatment of cancer-associated thrombosis: The evolution of anticoagulant choice and clinical insights into practical management. *Crit Review Oncol Hematol* 2021;157:103125.

17. Rutjes AWS, Porreca E, Candeloro M, Valeriani E, Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Data Syst Rev* 2020;12:CD008500.
18. Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, Noble S, et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol* 2020;7:e746-55.
19. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus AI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2019;38:496-520.
20. Lyman GH, Carrier M, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5:927-74.
21. Plan de acción para fomentar la utilización de los medicamentos reguladores del mercado en el sistema nacional de salud: medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos. Comisión permanente de farmacia del Consejo Interterritorial del SNS. 11 de abril de 2019. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: www.msccbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/PlanAccionSNSmedicamentosReguladoresMercado.pdf
22. Brouwers JRBJ, van Lennep JER, Beinema MJ. Biosimilars of low molecular weight heparins: relevant background information for your drug formulary. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:2479-86.
23. Imberti D, Marietta M, Friz HP, Cimminiello C. The introduction of biosimilars of low molecular weight heparins in Europe: a critical review and reappraisal endorsed by the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST) and the Italian Society for Angiology and Vascular Medicine (SIAPAV). *Thromb J* 2017;15:13.
24. Ramacciotti E, Ferrerira U, Costa AJ, Raymundo SRO, Correa JA, Neto SG, et al. Efficacy and safety of a biosimilar versus branded enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a randomized, prospective, single-blinded, multicenter clinical trial. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:1208-15.
25. Ena J, Valls V. Efficacy and safety of bempiparin compared with enoxaparin: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharm* 2020;58:617-25.
26. Helfer H, Siguret V, Mahé I. Tinzaparin sodium pharmacokinetics in patients with chronic kidney disease: practical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20:223-8.
27. Vathiotis IA, Syrigos NK, Dimakakos EP. Tinzaparin safety in patients with cancer and renal impairment: a systematic review. *Clin App Thromb Hemos* 2021;27:1076029620979592.
28. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317-59.
29. Barba R, Joya D. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo. *Rev Clin Esp* 2020;S0014-2565(20)30176-4.
30. Yang M, Chen H, Luo F. Benefits and risk of low molecular weight heparin in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology* 2020;28:451-62.

CAPÍTULO 3

ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Francisco Lozano Sánchez

*Servicio de Angiología y Cirugía Vascolar.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca*

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la heparina no fraccionada (HNF) y de las antivitaminas K (AVK) revolucionaron, en su momento, la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP). Sin embargo, el uso de estos anticoagulantes clásicos siempre ha estado obstaculizado por la necesidad de controlar la coagulación y la existencia de complicaciones hemorrágicas. Los anticoagulantes posteriores (heparinas de bajo peso molecular, HBPM y fondaparinux) también presentan sus limitaciones (Tabla I). Recientemente, en la búsqueda del anticoagulante ideal (Tabla II), surgen los anticoagulantes orales de acción directa (AOD), fármacos que representan una nueva revolución debida a sus numerosas ventajas que se expondrán más adelante.¹⁻⁴

Existe mucha información sobre la profilaxis y tratamiento de la ETV con AOD (ensayos en diversas fases, revisiones narrativas y sistemáticas, meta-análisis, registros, guías de práctica clínica, etc.) imposible de plasmar en este documento. Por eso el objetivo de la presente publicación, es resumir esa amplia información fundamentalmente desde un punto de vista clínico (práctico).

- Efectividad y eficacia en reducir eventos trombo-embólicos
- Bajo porcentaje de hemorragias y otras complicaciones
- Administración oral, una vez al día
- Farmacocinética y farmacodinamia predecibles
- No necesitar monitorización rutinaria (coagulación o recuento de plaquetas)
- Amplia ventana terapéutica
- Dosis fija, sin necesidad de ajustar la dosis
- Poca interacción con la dieta (alimentos) u otros fármacos
- Efecto rápido
- Efecto rápidamente reversible mediante un antídoto
- Bajo coste. Eficiencia

Tabla II: Características del anticoagulante ideal.
Modificado de Lozano y cols, 2008 (1-2).

HNF	<ul style="list-style-type: none"> - Administración parenteral (IV). Precisa hospitalización - Efecto anticoagulante impredecible. Necesidad de controles (APTT) - Riesgo de TIH. Necesidad de control de plaquetas
HBPM	<ul style="list-style-type: none"> - Administración parenteral (SC) - Riesgo de TIH. Necesidad de control de plaquetas
Fondaparinux	<ul style="list-style-type: none"> - Administración parenteral (SC) - Mayor coste que la HNF y HBPM
AVK	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto anticoagulante impredecible. Variaciones genéticas - Inicio y final de acción lento - Necesidad de solapamiento con la heparina - Estrecha ventana terapéutica - Interacciones con diversos alimentos y fármacos - Necesidad de monitorización estricta - Costes laborales y económicos - Acontecimientos adversos específicos - Teratogenicidad. Contraindicada en el embarazo

Tabla I: Limitaciones de los distintos anticoagulantes

HNF, heparina no fraccionada; HBPM, heparinas de bajo peso molecular; AVK, antivitaminas K. APTT, tiempo parcial de tromboplastina activado; TIH, trombopenia inducida por heparina. IV, intravenosa; SC, subcutánea.
Modificado de Lozano y cols, 2008 (1-2).

RESEÑA HISTÓRICA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

La historia de la anticoagulación tiene unos 100 años (Fig.1). Durante mucho tiempo sólo dispusimos de la HNF y las AVK. Fue a partir de la década de 1980 cuando evoluciona el mundo de los anticoagulantes con el descubrimiento de las HBPM. Posteriormente el listado aumentó significativamente.⁵

La historia de los AOD es bastante reciente, y se inicia con el inogatran⁶. En 1985 un equipo de investigadores de la compañía farmacéutica AstraZeneca[®] dirigidos por el fisiólogo David Gustafsson empiezan a trabajar en el campo de los AOD. En la década de 1990 pasan del inogatran al melagatran y finalmente obtienen el ximelagatran.⁷ Este último se comercializa y se convierte históricamente en el primer inhibidor sintético directo de la trombina (FIIa) activo por vía oral. Fue aprobado en Europa para la prevención de la ETV en cirugía ortopédica; se hicieron ensayos clínicos (2003), su efectividad fue buena pero su seguridad (toxicidad hepática) obligó a la compañía a retirar el fármaco del mercado en 2006.⁸

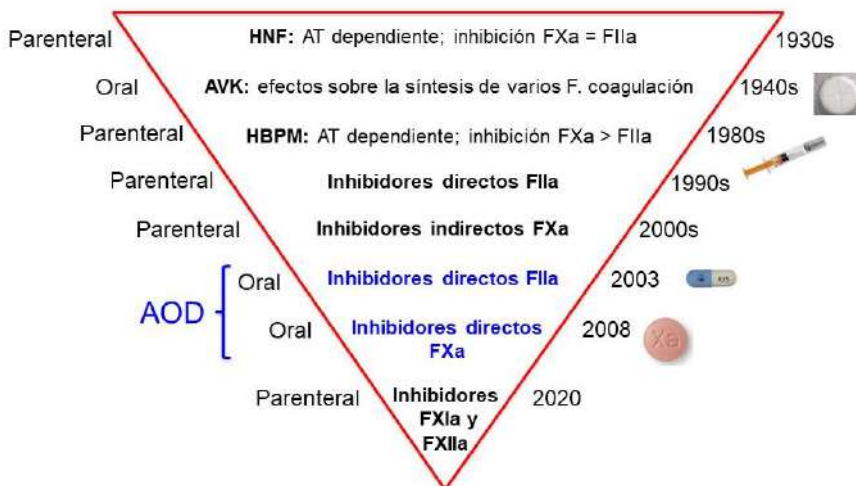


Figura 1: Historia de los anticoagulantes (HNF, heparina no fraccionada; AVK, antivitaminas K; HBPM, heparina de bajo peso molecular; AOD, anticoagulantes orales directos; AT, antitrombina). Modificado de Alban y cols (5).

A pesar de ese fracaso, la puerta ya estaba abierta; así en la primera década del s. XXI surgieron numerosos AOD que superaron con éxito los ensayos clínicos en fase III (de eficacia y seguridad) para la prevención y tratamiento de la ETV. El primero de ellos, esta vez procedente de un grupo de investigadores de la compañía farmacéutica Boehringer Ingelheim[®], fue otro inhibidor directo de la trombina por vía oral denominado dabigatran y su producto dabigatran etexilate. Fue aprobado en Europa (*European Medicines Agency*, EMA) en 2008 y Norteamérica (*Food Drug Administration*, FDA) en 2010.

Otras empresas farmacéuticas, se inclinaron por los AOD que inhiben selectivamente el factor Xa (llamado por algunos como el grupo de los "xabanes"). Así aparecen de forma sucesiva el rivaroxaban (Bayer®), razaxaban y apixaban (Bristol-Myers®), edoxaban (Daiichi-Sankyo®), y otros con un desarrollo más tardío como betrixaban (Portola/Merck/Millennium®), o eribaxaban (Pfizer®) entre otros. Razaxaban fue retirado por excesivas complicaciones hemorrágicas. Finalmente, referir que existe un "xaban" por vía parenteral denominado otamixaban.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Fármacos disponibles y su diana terapéutica

Según el factor de la coagulación que inhiben, de forma directa, existen dos grupos de AOD:¹⁻²

A. **Anti-FXa:** el factor X se encuentra en la encrucijada de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación y por tanto es clave en la regulación del sistema hemostático. Sus representantes son rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®), edoxaban (Lixiana®), betrixaban (Bevyxa®) y otros en desarrollo. Otamixaban también es un inhibidor directo del FXa, pero de administración parenteral.

A diferencia de los anticoagulantes directos anti-FXa, existen los anticoagulantes indirectos que también ejercen su función inhibitoria sobre el FXa pero mediante su unión a la antitrombina (AT). El pentasacárido sintético (fondaparinux) y sus análogos idraparinux e idrabiotaparinux son sus representantes. De igual manera todas las HBPM pertenecen a este subgrupo (sin olvidar que también tienen cierta acción anti-FIIa).

B. **Anti-FIIa:** el factor II o trombina está situada en la vía común de la cascada de la coagulación y es la responsable de la activación del fibrinógeno para convertirlo en fibrina. Actualmente el único representante directo y por vía oral es dabigatran (Pradaxa®). Pertenecieron a este subgrupo megalatran y ximegalatran, retirados por toxicidad hepática.

Son también inhibidores directos del FIIa, pero por vía parenteral, la hirudina y argatran (primer inhibidor sintético de la trombina conocido, pues la hirudina es de origen natural).

En la Fig.2 se aprecia el lugar de acción de los diferentes AOD. Se presentan aquellos comercializados, así como algunos en desarrollo o retirados.

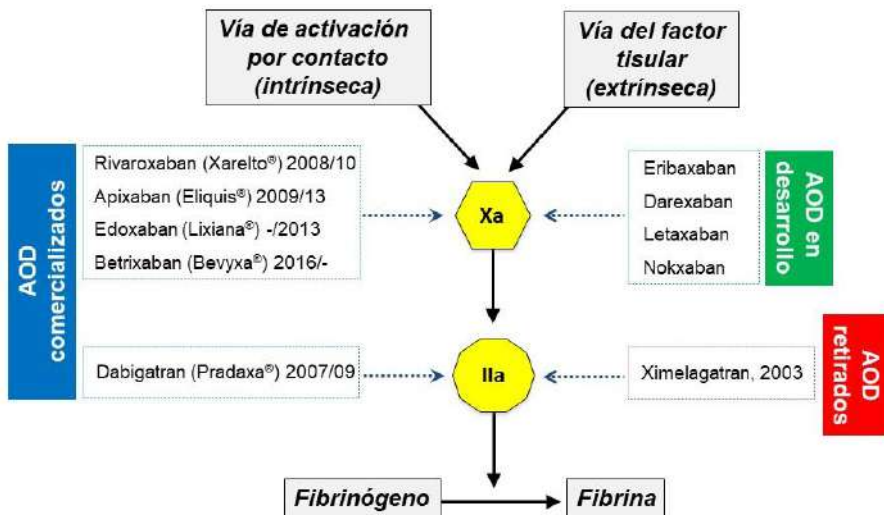


Figura 2: Lugar de acción de los anticoagulantes orales directos (AOD). Nombre comercial y año de publicación del primer ensayo fase III sobre la enfermedad tromboembólica venosa en profilaxis/tratamiento.

Perfil farmacológico

Los AOD actualmente autorizados se dirigen selectivamente frente a la trombina (dabigatran) o al factor Xa de la coagulación (apixaban, betrixaban, edoxaban y rivaroxaban). Diseñados para administrarse en dosis fijas sin necesidad de controles de rutina, tienen menor propensión a las interacciones entre alimentos y medicamentos que los AVK. En los ensayos aleatorios y controlados fueron al menos tan efectivos para la prevención y tratamiento de la TVP y se asociaron a un menor riesgo de hemorragia potencialmente mortal. Deben usarse con precaución o evitar su empleo en pacientes con enfermedad renal o hepática avanzada.

El perfil fármaco-cinético y fármaco-dinámico de los AOD comercializados se aprecia en la Tabla III

Propiedad	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Betrixaban
Diana (factor)	IIa	Xa	Xa	Xa	Xa
Prodroga	Si	No	No	No	No
Peso molecular	628	436	460	548	452
Biodisponibilidad (%)	6-7	60-100	50-66	50-62	34-47
Dosis diaria	1/2	1/2	2	1	1
Máxima concentración (horas)	1-3	2-4	1-3	1-2	3-4
Vida media (horas)	8-17	5-13	8-15	9-14	19-27
Unión proteínas (%)	35	92-95	87	40-59	60
Metabolismo CYP (%)	< 2	32	15-32	<4	<1
Eliminación renal (%)	80	33-66	25	35-50	5-13
Interacciones fármacos	Si	Si	Si	Si	Si
Transporte P-gp	Si	Si	Si	Si	Si
Agente reversible	Idarucizumab	Andexanet alfa	Andexanet alfa	Andexanet alfa*	Andexanet alfa*

Tabla III: Perfil farmacológico de los anticoagulantes orales directos comercializados.

CYP, Citocromo P450; P-gp, P-glicoproteína.

*Se espera que sea eficaz en base a su mecanismo de acción, aunque no está aprobado para este fármaco. Modificado de Brodmann (9), Burgazli y cols (10), Chan y cols (11), Mainbourg y cols (12).

Las guías los recomiendan de preferencia frente a las AVK debido a su facilidad de uso y superior seguridad. Se espera que la aparición de preparaciones genéricas aumente aún más la utilización de AOD, particularmente en países donde actualmente no se utilizan mucho debido a su elevado coste.¹²

Para reducir la resistencia terapéutica o la toxicidad a los fármacos, es conocido que la gestión de algunos tratamientos (ej. agentes antiplaquetarios, AVK o estatinas) puede depender de la genética. En este sentido, una reciente revisión sistemática nos presenta la farmacogenética de los AOD, la cual deberemos tener en cuenta en un futuro próximo.¹³ La variabilidad interindividual en farmacodinámica y farmacocinética (transporte y metabolismo) de los distintos AOD es elevada y podría ser resultante de polimorfismos genéticos.¹³

Otros AOD en diferentes etapas de evaluación clínica (eribaxaban, darexaban, letaxaban, nokxaban) y algunos otros cuyo desarrollo se ha interrumpido (AZD-0837, fidexaban, LY517717, odiparcilo, otamixaban, TTP889 y ximelagatran), aunque comparten mecanismos de acción muy similares se caracterizan por diferentes perfiles de eficacia y seguridad. Esto no solo depende de las características bioquímicas, biológicas y farmacocinéticas, sino también de la falta de estandarización entre los diferentes ensayos clínicos en términos de objetivos, reclutamiento de pacientes, tamaño de la muestra, duración y criterios de valoración.¹⁴

Dosis única o múltiple

Aunque todos los AOD tienen similares semividas, el régimen de dosificación varía entre una o dos veces al día. Algunos prefieren la dosis única pues mejora el cumplimiento; por el contrario, otros prefieren dos para promover mejores concentraciones plasmáticas, particularmente en caso de omisión de una dosis.

Para valorar este hecho se realizó una revisión sistemática que incluyó doce ensayos aleatorizados y controlados en fase II (10.716 pacientes), que representaban 24 comparaciones de regímenes de dabigatran, rivaroxaban apixaban, edoxaban, darexaban, y letaxaban. No

hubo diferencia para evento trombótico mayor, ni para hemorragia entre los dos regímenes. Por tanto, este estudio no respalda una diferencia en términos de eficacia y seguridad entre los dos regímenes de AOD, en todas las indicaciones incluida la ETV.¹² A pesar de ello, debemos prescribir las posologías aprobadas (para cada AOD e indicación).

Ventajas y limitaciones

Son ventajas de los AOD la posibilidad de administrarlos por vía oral, sin monitorización, ni ajustes de dosis, lo que mejora la aceptación por parte de los pacientes, sobre todo cuando estos requieren tratamientos prolongados. Otras ventajas sobre las AVK es no presentar restricciones con los alimentos y menor número de interacciones con otros fármacos. Un aspecto controvertido de los AOD es la existencia/efectividad de antídotos existentes. De momento su precio, comparativamente con otros anticoagulantes, es bastante elevado (Tabla IV).

VENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> - Administración oral - Dosis fijas - Efecto anticoagulante predecible - Rápida acción de inicio y finalización - No necesidad de controles - No interacción significativa con otros fármacos - No restricción con alimentos - Posibilidad de tratamiento con un único fármaco
LIMITACIONES
<ul style="list-style-type: none"> - Antídotos en desarrollo - De momento coste elevado

Tabla IV: Ventajas y limitaciones de los AOD

AOD, anticoagulantes orales directos.

Interacción con otros fármacos

Existe evidencia que sugiere que tanto los efectos anticoagulantes directos, como los episodios hemorrágicos importantes dependen de las concentraciones plasmáticas del AOD.¹⁵ En este sentido es importante saber que existen fármacos que causan interacciones fármaco-fármaco alterando la exposición a los AOD aumentando o disminuyendo la biodisponibilidad y/o su aclaramiento. Por lo tanto, en estas circunstancias se pueden afectar la eficacia y seguridad de la terapia con AOD. Conjuntamente los pacientes con insuficiencia renal deben evitar la exposición elevada a AOD; ello previene episodios hemorrágicos graves.¹⁵

Antídotos

Los AOD, aunque menos que las AVK, también causan hemorragias. La mayoría de las complicaciones hemorrágicas se pueden controlar mediante estrategias generales de reversión y cuidados de apoyo. Sin embargo, en caso de una hemorragia potencialmente mortal o cuando se necesitan procedimientos invasivos urgentes, puede ser necesaria una reversión más rápida y completa.

Para lograrlo, se han desarrollado idarucizumab, andexanet alfa y ciraparantag como agentes de reversión de los AOD. Idarucizumab (fragmento de anticuerpo monoclonal del ratón humanizado) es un antídoto específico para dabigatran. Andexanet alfa (forma recombinante catalíticamente inactiva del factor Xa derivado de células ováricas de hámster chino), es un agente de reversión del FXa, y de utilidad para rivaroxaban, apixaban y edoxaban. Ciraparantag, es un antídoto universal, en una etapa menos avanzada de desarrollo.¹⁶

Una reciente revisión,¹⁷ resume la evidencia clínica y el impacto de estos antídotos en la práctica clínica. Con idarucizumab existe un ensayo en pacientes con dabigatran (REVERSE-AD). Con andexanet alfa, dos ensayos en pacientes con rivaroxaban y apixaban (ANNEXA, ANNEXA-4). Aunque realizados en pacientes con fibrilación auricular que presentaron hemorragias, todos fueron eficaces. Idarucizumab y andexanet alfa están aprobados por la FDA desde 2015 y 2018 respectivamente.

Estos compuestos suponen un gran avance para la reversión urgente y de emergencia. Cuando se administran a dosis fijas, aseguran una restauración rápida, eficaz y segura de la hemostasia. Los estudios postcomercialización serán fundamentales para confirmar la seguridad y eficacia de estos agentes.¹⁶ Desde una perspectiva práctica, todos los hospitales deben desarrollar protocolos para garantizar la implementación clínica segura y eficiente de sus estrategias de reversión (Figura 3 y 4).

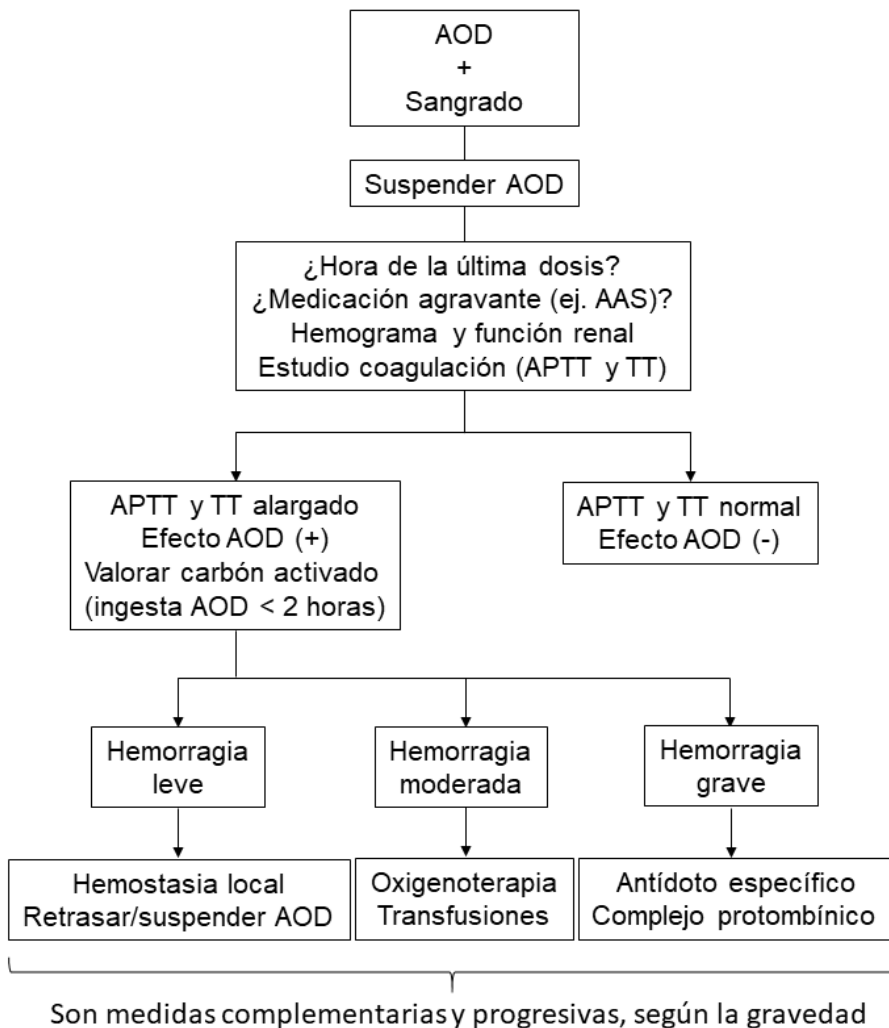


Figura .3: Algoritmo terapéutico. Pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos (AOD) y hemorragias (AAS, ácido acetil salicílico; APTT, tiempo parcial de tromboplastina activado; TT, tiempo de trombina).

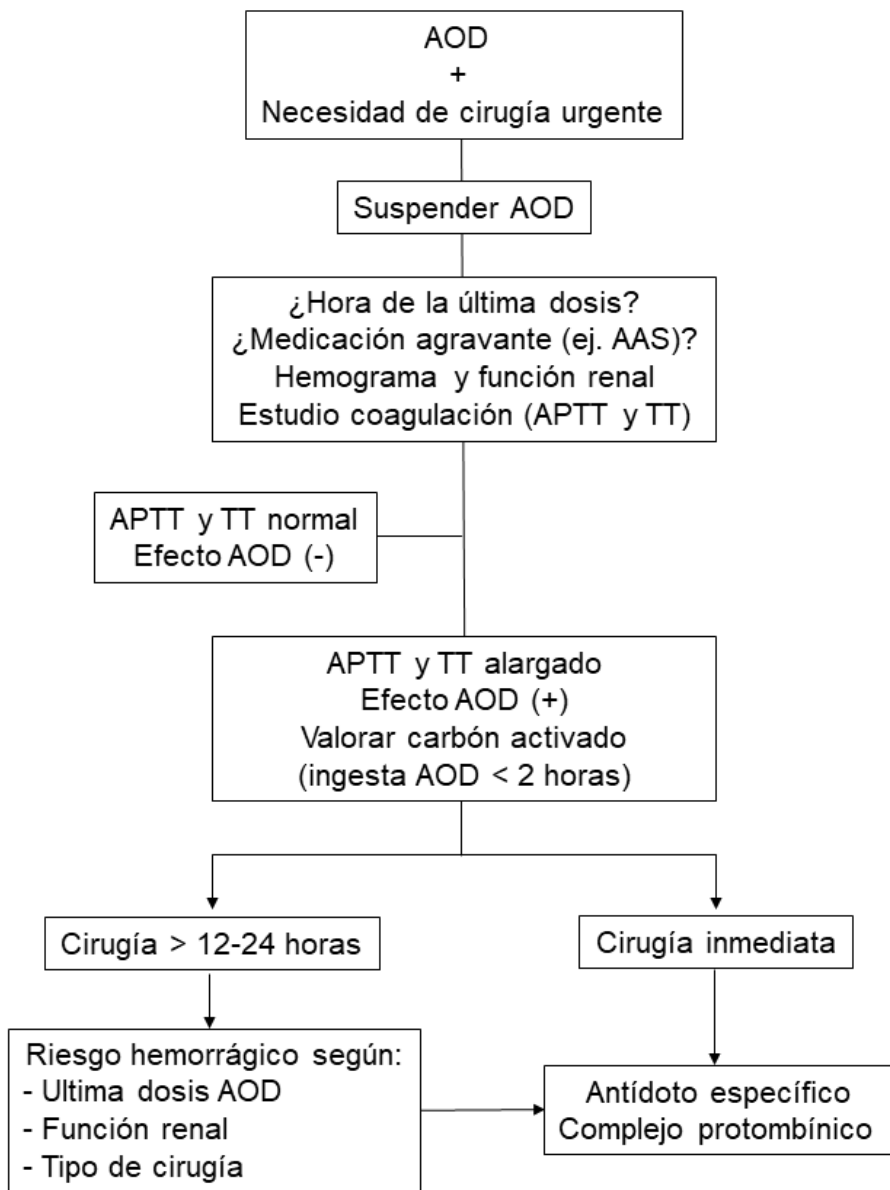


Figura 4: Algoritmo terapéutico. Pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos (AOD) y necesidad de cirugía urgente (AAS, ácido acetil salicílico; APTT, tiempo parcial de tromboplastina activado; TT, tiempo de trombina).

Coste-efectividad

Los AOD son más caros que las AVK y la HNF. Aunque es más económico usar AVK o HNF, estos dan lugar a costes adicionales derivados de la frecuencia de los necesarios controles. Existen estudios que así lo demuestran.¹⁰ Es decir, a pesar del mayor coste de los AOD, a largo plazo, los resultados de rentabilidad son una estrategia económicamente dominante. No obstante, se necesitan ensayos aleatorios y controlados grandes o multicéntricos para reducir esta incertidumbre.

Diferencias de los AOD con otros anticoagulantes

En las Tablas V-VII se aprecian las características diferenciales de los AOD con las AVK y las HBPM.^{4,18-19}

Ventajas	Desventajas
No precisa controles de rutina	No medición sencilla y disponible
Mejor perfil de seguridad	Reducción/retirada de dosis en casos de insuficiencia renal o hepática
Inicio rápido (no necesidad de inducción o terapia puente)	Antídotos específicos (en desarrollo)
Vida media corta (ventaja en procedimientos invasivos o en el ajuste del sangrado activo)	Vida media corta (mandatoria la estricta adherencia)
Dosificación fija	Menos flexibilidad en la dosificación
Mayor comodidad, satisfacción, y calidad de vida para el paciente	Menor experiencia clínica
Potencialmente más coste-efectivo para el sistema de salud	Fármaco potencialmente de mayor coste de adquisición para los pacientes
Pocas interacciones con drogas, enfermedades y dietas.	Existen interacciones farmacológicas con AOD

Tabla VI: Ventajas y desventajas de los AOD comparados con las AVK
Modificada de Bauer (4) y Burnett y cols (19).

Característica	AVK	AOD
Diana (factores)	Múltiple (II,VI,IX,X)	Única (IIa o Xa)
Mecanismo de acción	Indirecto	Directo
Rapidez de acción	No	Si (2-4 h)
Respuesta	No predecible	Predecible
Dosis	Variable	Fija
Control biológico	Obligatorio	No
Experiencia clínica	Extensa	Menor
Uso en insuficiencia renal	Si	Limitaciones

Tabla V: Comparación entre AVK y AOD

AVK, antivitaminas K; AOD, anticoagulantes orales directos.

Propiedad	HBPM	Anti-IIa	Anti-X
Inhibición trombina	+	+++	+/-
Inhibición Xa	++	+/-	+++
Inhibición generación trombina	+++	+	+++
Libera TFPI	++	-	-
Activación fibrinolisis	+	+/-	-
Efectos endoteliales	++	-	-
Modulación de la función plaquetaria	+	+	+
Modulación de factores de crecimiento	++	-	-

Tabla VII: Comparación entre HBPM y AOD

HBPM, heparina de bajo peso molecular; AOD, anticoagulantes orales directos (anti-IIa y anti-Xa). TFPI, inhibidor de la vía de factor tisular.

Modificado de Fareed y cols (18).

Futuras direcciones

En los actuales AOD la trombina (FIIa) y el FXa han sido los objetivos antitrombóticos, debido a sus funciones críticas en la coagulación. Sin embargo, la atención está cambiando a compuestos que se dirigen a reacciones aguas arriba de la cascada de la coagulación, en particular las catalizadas por los factores XIIa y XIa, que forman parte del sistema de contacto (vía intrínseca de la coagulación). Este cambio se basa en evidencias epidemiológicas y experimentales que sugieren que estos factores son más importantes para la trombosis que para la hemostasia. Con el objetivo de desarrollar una nueva clase de anticoagulantes asociados con un menor riesgo de hemorragia que los agentes actualmente disponibles, docenas de fármacos dirigidos al sistema de contacto están en desarrollo (evaluación en fase II: ej. Osocimab). De momento son de administración parenteral.²⁰

INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

De manera general, los AOD están indicados en la profilaxis y tratamiento de la ETV. No obstante, existen contraindicaciones, precauciones y advertencias a tener presente (Tabla VIII). Conjuntamente, es preciso saber que cada fármaco, a través de sus ensayos fase III, están aprobados por las agencias del medicamento (europea y/o norteamericana) de forma independiente para indicaciones profilácticas y terapéuticas específicas (Tabla IX).¹¹

Indicaciones

Prevención ETV:

- Cirugía ortopédica electiva: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban
- Pacientes médicos hospitalizados: Betrixaban

Tratamiento ETV:

- Inicial y largo plazo (3-6 meses): Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban
- Extendido (después de 3-6 meses): Rivaroxaban, Apixaban

Contraindicaciones

- Hemorragia activa
- Lesiones anatómicas que predisponen a hemorragias potencialmente mortales
- Hipersensibilidad a los AOD
- Enfermedad renal avanzada
- Enfermedad hepática avanzada (con coagulopatía o hemorragia)

Precauciones y advertencias

- La interrupción prematura conduce a mayor riesgo de eventos trombótico
- Posibilidad de hematoma espinal o epidural en anestesia neuroaxial o punción espinal.
- Síndrome antifosfolípido con triple positividad (es decir, para lupus, anticardiolipina y anti-B2GPI)
- Pacientes con alto riesgo de hemorragia (ej. > 75 años o con antiplaquetarios)
- Embarazo y lactancia
- Interacciones medicamentosas: evitar AOD en presencia de inhibidores o inductores de P-gp (para dabigatran, betrixaban o edoxaban) que aumenta la concentración de AOD x 2, o en presencia de inhibidores o inductores combinados de CYP3A4 y P-gp (para apixaban o rivaroxaban) que disminuye la concentración de AOD x 2.

Tabla VIII: AOD en la ETV. Indicaciones, contraindicaciones y precauciones

AOD, anticoagulantes orales directos; ETV, enfermedad trombo-embólica venosa. Modificada de Chan y cols (11).

Indicación	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Betrixaban
Prevención ETV:					
Cirugía ortopédica electiva*	EMA y FDA	EMA y FDA	EMA y FDA	-	-
Pacientes hospitalizados	-	FDA	-	-	FDA
Tratamiento ETV:					
Inicial y largo plazo (3-6 meses)	EMA y FDA	EMA y FDA	EMA y FDA	EMA y FDA	-
Extendido (> 3-6 meses)	-	EMA y FDA	EMA y FDA	-	-

Tabla IX: Anticoagulantes orales directos en la enfermedad trombo-embólica venosa. Indicaciones aprobadas por la agencia europea y americana del medicamento

*Artroplastia de cadera/rodilla.

EMA, European Medicines Agency; FDA, Food Drug Administration.

Modificado de Chan y cols (11).

Obesidad mórbida

Existen pocos datos sobre el empleo de AOD en el tratamiento de la ETV en pacientes con obesidad mórbida (peso corporal > 120 kg o IMC > 40 kg/m²). Por ello, se desaconseja su uso en esta cohorte de pacientes.²¹

Una revisión sistemática y metaanálisis (5 estudios con 6.585 pacientes) exploró la eficacia y seguridad de los AOD en comparación con los AVK en el tratamiento de la ETV en pacientes con obesidad mórbida.²¹

Los AOD no fueron inferiores, en comparación a las AVK, en reducir los resultados primarios de eficacia (recurrencia de ETV) y seguridad (episodios hemorrágicos graves).

Aunque ese metaanálisis ayuda a resolver la incertidumbre asociada con el uso de AOD en esta cohorte, la UHL-NHS siguiendo las recomendaciones NICE,²² aconseja precaución en los pacientes con pesos extremos (50 kg o >120 kg) y consultar a un hematólogo si se tiene la intención de utilizar un AOD en estos casos. La decisión debe ser individualizada debido a que los datos clínicos para pacientes con pesos extremos son limitados y es posible que se requieran niveles de factor (II o X) para informar de la dosificación adecuada.

Síndrome antifosfolípídico

Tradicionalmente la profilaxis secundaria del síndrome antifosfolípídico (SAF) es la anticoagulación a largo plazo con AVK. Un meta-análisis (4 ensayos controlados aleatorios) compararon AOD y AVK en esta población.²³ Se registraron 23 y 10 eventos trombóticos entre 282 y 294 pacientes tratados con AOD y AVK respectivamente. Las trombosis recurrentes no fueron significativamente mayores con AOD en comparación con AVK. Sin embargo, cuando se analizaron diferentes tipos de trombosis, hubo un mayor riesgo de recurrencia de trombosis arterial con AOD en comparación con AVK, pero sin un riesgo significativamente mayor de trombosis venosa. No existió mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, en los pacientes con SAF tratados con AOD en comparación con AVK, no hay evidencia de un mayor riesgo de ETV recurrente, sin embargo, hubo un riesgo significativamente mayor de trombosis arterial recurrente. Además, este riesgo de trombosis arterial recurrente tendía a ser más frecuente en pacientes con antecedentes de trombosis arterial. Estos resultados están en línea con las directrices internacionales que recomiendan no utilizar AOD en pacientes con SAF con antecedentes de trombosis arterial, pero plantea la cuestión de la eficacia de los AOD para prevenir la TVP en un subconjunto de pacientes con SAF sin antecedentes de trombosis.²³

Profilaxis (ensayos fase III)

Existen diferentes ensayos fase III sobre profilaxis de la ETV con AOD, imposible de individualizar en este documento (Fig.5). Tres son las indicaciones aprobadas por la agencia europea y americana del medicamento: artroplastia de rodilla, artroplastia de cadera y pacientes médicos hospitalizados (Tabla IX). También existen ensayos aleatorios y controlados sobre profilaxis de la ETV en pacientes médicos con cáncer activo, si bien esta indicación no está aprobada por las agencias.

ARTROPLASTIA DE RODILLA	ARTROPLASTIA DE CADERA
Dabigatran (REMODEL, 2007)	Dabigatran (RENOVATE I, 2007)
Dabigatran (REMOBILIZE, 2009)	Dabigatran (RENOVATE II, 2011)
Rivaroxaban (RECORD-3, 2008)	Rivaroxaban (RECORD-1, 2008)
Rivaroxaban (RECORD-4, 2009)	Rivaroxaban (RECORD-2, 2008)
Apixaban (ADVANCE-1, 2009)	Apixaban (ADVANCE-3, 2010)
Apixaban (ADVANCE-2, 2010)	
PACIENTES MEDICOS	PACIENTES CON CANCER
Apixaban (ADOPT, 2011)	Apixaban (AVERT, 2019)
Rivaroxaban (MAGELLAN, 2013)	Rivaroxaban (CASSINI, 2019)
Betrixaban (APEX, 2016)	

Figura 5: Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa con anticoagulantes orales directos. Ensayos en fase III (nombre del ensayo y año de publicación).

Los resultados para la profilaxis de la ETV después de la artroplastia total de cadera y rodilla fueron motivo de una revisión sistemática y metaanálisis (16 ensayos y 38.747 pacientes). Se revisaron los ensayos controlados aleatorios de rivaroxaban, dabigatran, y apixaban en comparación con enoxaparina. Comparado con enoxaparina, el riesgo de ETV sintomático fue menor con rivaroxaban y similares con dabigatran y apixaban. En comparación con enoxaparina, el riesgo de sangrado fue mayor con rivaroxaban, similar con dabigatran y menor con apixaban. Es decir, en general, se observó una mayor eficacia de los AOD, pero asociado a una mayor tendencia al sangrado, si bien estadísticamente no difirieron significativamente tanto en eficacia como en seguridad.²⁴

Sobre la prevención de la ETV en pacientes médicos existe una revisión sistemática que incluyó tres ensayos aleatorizados en pacientes hospitalizados por una enfermedad médica aguda, evaluando cualquier AOD frente a otra profilaxis farmacológica. Analizaron los efectos de los AOD frente a las HBPM en dos puntos del tiempo: al final de la fase de tratamiento a corto plazo (ambos medicamentos administrados por el mismo período de tiempo) y al final del período de profilaxis extendido (AOD extendido frente a un curso más corto de HBPM). Se observó que el uso de AOD no redujo el riesgo de EP o TVP sintomática en comparación con HBPM. Sin embargo, el riesgo de hemorragia grave aumentó ligeramente. Esta revisión observó que el beneficio de los AOD reportados en otras publicaciones se basaba en gran medida en la reducción de TVP asintomática y no así cuando sólo se evaluaron eventos sintomáticos. En conclusión, el uso de AOD en pacientes médicos hospitalizados aumenta ligeramente el riesgo de hemorragia mayor sin beneficio apreciable sobre las HBPM.²⁵

Profundizando en este último tema, un metaanálisis evaluó tres ensayos aleatorizados de tromboprofilaxis prolongada con betrixaban o rivaroxaban frente a enoxaparina en pacientes con enfermedades médicas.²⁶ Se comparó la efectividad de los AOD mediante la combinación conjunta de TVP asintomática proximal y sintomática, EP o muerte relacionada con la ETV y la seguridad analizando la hemorragia mayor. El análisis fue conjunto y por subgrupos (dímero D basal, edad, sexo y enfermedad médica grave en el momento de la hospitalización). Los resultados fueron que ambos AOD, en comparación con enoxaparina, redujeron la ETV global, sin hemorragia mayor significativa. Conjuntamente los pacientes con dímero D elevado experimentaron una mayor reducción de la ETV. De manera similar, los pacientes de 75 años o más tuvieron una mayor reducción de la ETV.

Con esta información betrixaban y rivaroxaban están aprobados en los Estados Unidos para la profilaxis prolongada de la ETV en pacientes con enfermedades médicas agudas. En concreto betrixaban, a través de su ensayo APEX,²⁷ tiene en la profilaxis de los pacientes médicos su única indicación aprobada.

Finalmente, los pacientes médicos con cáncer activo se encuentran entre los de mayor riesgo de ETV, particularmente aquellos con cáncer de páncreas o metastásico. Tres revisiones sistemáticas/metaanálisis,²⁸⁻³⁰ analizan los dos ensayos disponibles: AVERT (2.5 mg/12 h de apixaban frente a placebo, durante 180 días) mostró un efecto estadísticamente significativo en prevenir la ETV, al tiempo que aumentaba el riesgo de hemorragia. Por el contrario, el ensayo CASSINI (10 mg/día de rivaroxaban frente a placebo, durante 180 días) no mostró un efecto significativo en la prevención de la ETV, pero tampoco aumentó significativamente el riesgo de hemorragia. No obstante, en estos ensayos el 64% y 67% de los pacientes eran de bajo riesgo de ETV (puntuación Khorana 2).

Las guías sugieren que apixaban o rivaroxaban, a baja dosis, puede ser considerado como profilaxis, por hasta 6 meses, en aquellos pacientes en alto riesgo.²⁸ Indudablemente los AOD son una estrategia alternativa de tromboprofilaxis en pacientes con cáncer, ya que presentan otras mejoras en comparación con los agentes anticoagulantes tradicionales.²⁹ En concreto la *American Society of Hematology* (ASH), en sus recientes guías recomienda:³¹ a) no usar tromboprofilaxis en pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia contra el cáncer y bajo riesgo de ETV (recomendación fuerte); y b) usar tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados con cáncer (recomendación condicional).

TRATAMIENTO (ENSAYOS FASE III)

El tratamiento de la TVP de las extremidades inferiores (EEII), se divide en tres fases (Fig.6):

1. Inicial (diagnóstico-primeros 5-10 días) = tratamiento de la fase aguda.
2. Largo plazo (hasta los primeros 3-6 meses) = prevención de recurrencias a corto-medio plazo. Finaliza con la decisión de suspender/continuar el tratamiento.
3. Extendida (desde los 3-6 meses hasta un límite temporal no predefinido, incluso indefinido) = prevención de recurrencias a largo plazo.

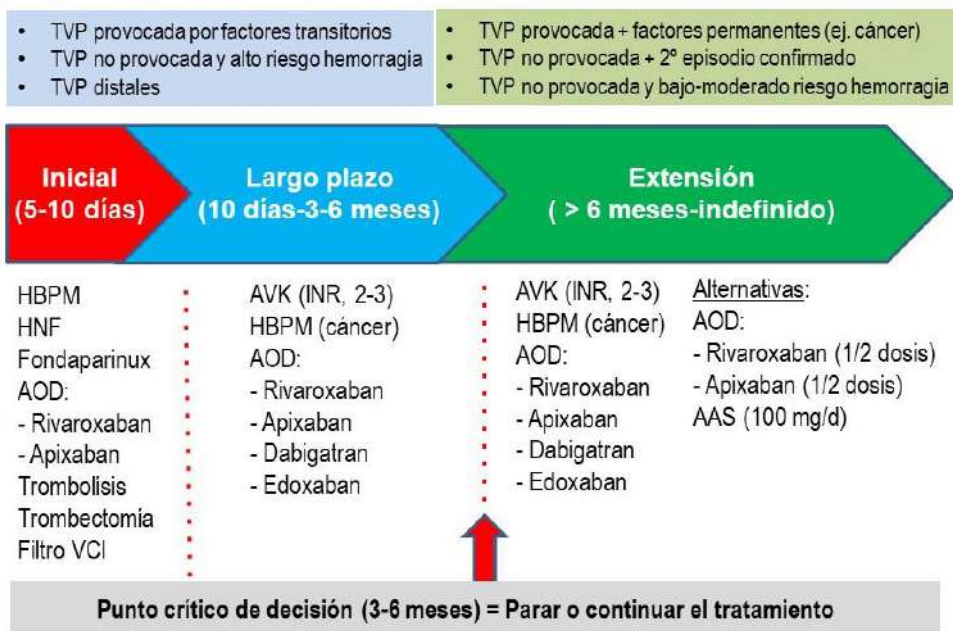


Figura 6: Fases del tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa de las extremidades inferiores y opciones terapéuticas (HBPM, heparina de bajo peso molecular; HNF, heparina no fraccionada; AOD, anticoagulantes orales directos; AVK, antivitaminas K; VCI, vena cava inferior; AAS, ácido acetil salicílico).

De forma esquemática, el último paradigma del tratamiento de la TVP son la HBPM (fase inicial) seguida, por un tiempo a determinar según los casos, de AVK (fases posteriores). Pero las cosas han cambiado y los AOD, tiene cabida en las tres fases terapéuticas de la TVP. El resto de opciones tienen indicaciones limitadas y seleccionadas a situaciones específicas.

Entre los AOD, el tratamiento de las TVP dispone de resultados (ensayos fase III) con fármacos inhibidores selectivos directos del FIIa (dabigatran) o del FXa (rivaroxaban, apixaban, y edoxaban) (Fig.7).

		Fase del tratamiento		
		INICIAL 5-10 d	LARGO PLAZO (hasta 3-6 meses)	EXTENSION (más de 6 meses)
Ensayos fase III en población	General		Dabigatran (RE-COVER I, 2009) Dabigatran (RE-COVER II, 2014) Edoxabán (HOKUSAI, 2013)	Dabigatran (RE-MEDY, 2013) Dabigatran (RE-SONATE, 2013) Rivaroxaban (EINSTEIN-EXT, 2010) Rivaroxaban (EINSTEIN-CHOICE, 2017) Apixaban (AMPLIFY-ETX, 2013) Edoxabán (HOKUSAI, 2013) ?
	Cáncer		Edoxaban (Hokusai-Cancer, 2018) Rivaroxaban (SELECT-D, 2018) Apixaban (ADAM-VTE, 2020) Apixaban (CARAVAGGIO, 2020)	Edoxaban (Hokusai-Cancer, 2018) ?

Figura 7: Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa con anticoagulantes orales directos. Ensayos en fase III (nombre del ensayo y año de publicación) según fases de tratamiento (inicial, largo plazo y extensión)

Fase aguda y a largo plazo (ensayos fase III)

En la Tabla X se muestran los principales resultados de los ensayos clínicos con anticoagulantes orales directos en el tratamiento de la ETV.³²⁻³

- **Dabigatran:** es una alternativa eficaz y segura a las AVK, en la segunda fase terapéutica de la TVP (RE-COVER I y II).³²⁻³³
- **Rivaroxaban:** ofrece una simplificación (un sólo fármaco, a dosis fijas y sin controles) durante todo el periodo terapéutico de la TVP, con una eficacia y seguridad similar al tratamiento estándar (HBPM y AVK). Dicho de otro modo, es una alternativa terapéutica a las HBPM en la fase inicial del tratamiento, y a las AVK en la fase a largo plazo (EINSTEIN-DVT).³⁴
- **Apixaban:** al igual que rivaroxaban posee un ensayo favorable en las fases terapéuticas inicial y a largo plazo de las TVP (AMPLIFY).³⁶
- **Edoxaban:** al igual que dabigatran, posee un ensayo con resultados favorables centrados en la segunda fase de tratamiento de las TVP; es decir como alternativa a las AVK (HOKUSAY).³⁷

Ensayo (fármaco ensayado)	Estudio N.º Casos	Tratamiento Inicial	Comparador Fármaco/s	Tiempo Meses	TRT (INR 2-3)	Recurrencias ETV % Ensayo vs control	Hemorragias graves % Ensayo vs control
RE-COVER (Dabigatran) NEJM 2009 (32)	D. Ciego (2.539)	Enoxaparina	Warfarina	6	60%	2,4 vs 2,1 (no inferior)	1,6 vs 1,9 (p. NS)
RE-COVER II (Dabigatran) Circulation 2014 (33)	D. Ciego (2.589)	Enoxaparina	Warfarina	6	57%	2,3 vs 2,2 (no inferior)	1,2 vs 1,7 (p. NS)
EINSTEIN DVT (Rivaroxaban) NEJM 2010 (34)	Abierto (3.449)	Rivaroxaban	Enoxaparina/ warfarina	3,6,12	57,7%	2,1 vs 3,0 (no inferior)	0,8 vs 1,2 (p. NS)
EINSTEIN PE (Rivaroxaban) NEJM 2012 (35)	Abierto (4.832)	Rivaroxaban	Enoxaparina/ warfarina	3,6,12	62,7%	2,1 vs 1,8 (no inferior)	10,3 vs 11,4 (p. NS)
AMPLIFY (Apixaban) NEJM 2013 (36)	D. Ciego (5.395)	Apixaban	Enoxaparina/ warfarina	6	61%	2,3 vs 2,7 (no inferior)	0,6 vs 1,8 (p < 0,001)
HOKUSAI (Edoxaban) NEJM 2013 (37)	D. Ciego (8.240)	HNF/HBPM	Warfarina	12	63,5%	3,2 vs 3,5 (no inferior)	1,4 vs 1,6 (p. NS)

Tabla X: Tratamiento inicial y a largo plazo de la ETV. Ensayos clínicos fase III con anticoagulantes orales directos

ETV, enfermedad tromboembólica venosa; TRT, tiempo en rango terapéutico; INR, índice normalizado ratio.

HNF, heparina no fraccionada; HBPM, heparina de bajo peso molecular

En el estudio EINSTEIN-DVT, sólo con pacientes con TVP de MMII, rivaroxaban se comparó con el esquema enoxaparina/warfarina en las fases aguda y a largo plazo de tratamiento y demostró la no inferioridad en términos de prevención de recidivas tromboembólicas venosas, sin diferencia en la seguridad determinada por la tasa de hemorragias mayores. Con rivaroxaban también existe un ensayo, son similares resultados, pero para la EP (EINSTEIN-PE).³⁵

En los estudios AMPLIFY, RE-COVER y HOKUSAI se realizaron las mismas comparaciones en pacientes con TVP y EP de forma conjunta y en todos ellos se consiguió demostrar la no inferioridad en las recurrencias ETV y en seguridad (hemorragias mayores), consiguiendo además apixaban provocar menos hemorragias mayores que el tratamiento estándar enoxaparina/warfarina.

Un metaanálisis,³⁸ que comparó los cinco ensayos terapéuticos con AOD en el tratamiento de la TVP durante las fases inicial y/o largo plazo (es decir exceptuando la extensión del tratamiento) muestran similares resultados de eficacia y seguridad, si bien apixaban parece ser más seguro sobre sus competidores. En conclusión, los AOD son una alternativa eficaz y segura a la HBPM/AVK, y conjuntamente presentan un punto fuerte añadido como es la simplificación del tratamiento (solo apixaban o rivaroxaban) durante todo el proceso terapéutico. Parece que estamos cerca del anticoagulante ideal.

Tratamiento extendido (ensayos fase III)

El tratamiento extendido, a partir de los 3-6 meses, tiene como objetivo evitar recidivas a largo plazo. Esta fase es opcional e indicada en casos seleccionados.

La óptima duración de la anticoagulación de la ETV continua si estar bien definida. Efectivamente, un punto crítico surge al finalizar la segunda fase de tratamiento. Entonces hay que tomar la decisión de parar o continuar la anticoagulación. En general, se recomienda el tratamiento anticoagulante corto (3-6 meses) frente al largo (6-12 meses).³⁹ Sin embargo, en pacientes con factores de riesgo permanente (ej. cáncer) o sin factores (no provocadas) es habitual prolongar o extender el tratamiento, incluso en ciertos casos de forma indefinida (re-TVP no provocadas).

Las sociedades científicas aconsejan individualizar los casos y basarse siempre en el balance riesgo/beneficio (hemorragia/retrombosis). Se recomienda el empleo de scores pronósticos, el dímero D o el eco-Doppler (detectar trombosis residual) para tomar la decisión de interrumpir/continuar la anticoagulación.³⁹

La fase de extensión del tratamiento en la práctica clínica se ha realizado durante años con HBPM, AVK (INR < 2) o AAS a baja dosis (recomendación ACCP). La aparición en escena de los AOD ha reactivado y ampliado las indicaciones, al demostrar efectividad (disminución significativa en la tasa de recurrencias) en comparación con placebo, sin un significativo mayor riesgo de hemorragia mayor.⁴⁰

Entre los AOD, el tratamiento extendido de las TVP dispone de resultados (ensayos fase III) con dabigatran, rivaroxaban y apixaban.^{34,41-43}

- **Dabigatran:** dispone de dos ensayos (RE-MEDY y RE-SONATE) con datos favorables para un tratamiento extendido, más allá del tiempo habitual de 6-12 meses (tercera fase terapéutica).⁴¹
- **Rivaroxaban:** el ensayo EINTEIN-EXT presenta datos muy favorables al tratamiento extendido.³⁴ Otro ensayo, EINSTEIN-CHOICE (rivaroxaban 20 mg o 10 mg/día frente a 100 mg/día de aspirina-AAS), mostró que las dosis de tratamiento (20 mg) o profilaxis (10 mg) de rivaroxaban reducen significativamente el riesgo de recurrencia de ETV, sin un aumento significativo del riesgo de hemorragia.⁴²
- **Apixaban:** posee un ensayo favorable a la extensión del tratamiento (AMPLIFY-EXT).⁴³

Como resumen del tratamiento extendido, apixaban y rivaroxaban fueron superiores en la prevención de recurrencias cuando se compararon con placebo o con AAS (en caso de rivaroxaban). Dabigatran se mostró no inferior cuando se comparaba a warfarina y superior cuando se comparaba a placebo. En ninguno de los ensayos las hemorragias aumentaron de forma significativa (Tabla XI).

Estos hallazgos sobre la terapia prolongada sugieren la posibilidad de regímenes de anticoagulación a intensidades adaptadas a los perfiles de riesgo de los pacientes y las características de ETV, con un cambio de la relación riesgo-beneficio a favor de un tratamiento prolongado.

Nombre ensayo (Revista, año, ref.)	Nº pacientes	Fármaco ensayado (Dosis/veces al día)	Comparador	Duración (meses)	Recurrencia ETV	Hemorragia mayor
(Fármaco ensayado vs comparador)						
RE-MEDY NEJM 2014 (41)	2.856	Dabigatran 150 mg/12 h	Warfarina (TRT 65%)	18	1,8 vs 1,3%*	0,9 vs 1,8%*
RE-SONATE NEJM 2014 (41)	1343	Dabigatran 150 mg/12 h	Placebo	6	0,4 vs 5,6%**	0,3 vs 0%*
EINSTEIN-EXT NEJM 2010 (34)	1196	Rivaroxaban 20 mg/día	Placebo	6-12	1,3 vs 7,1%**	0,7 vs 0%*
EINSTEIN-CHOICE NEJM 2017 (42)	3396	Rivaroxaban 20 y 10 mg/día	Aspirina 100 mg/día	12	1,5 y 1,3 vs 4,4%**	0,5 y 0,4 vs 0,3%*
AMPLIFY-EX NEJM 2013 (43)	2486	Apixaban 2,5 y 5 mg/12 h	Placebo	12	3,8 y 4,2 vs 11,6%**	0,2 y 0,1 vs 0,5%*

Tabla XI. Extensión del tratamiento de la ETV. Ensayos clínicos fase III con anticoagulantes orales directos ETV, enfermedad tromboembólica venosa; TRT, tiempo en rango terapéutico.

*p. NS, **p < 0,05

METODOLOGÍA PARA LA ADMINISTRACIÓN DE AOD

Con los AOD han cambiado el esquema terapéutico de la TVP de las EEII.⁴⁴ Apixaban y rivaroxaban se pueden utilizar tanto en la fase inicial del tratamiento como durante las fases de largo plazo y extendida. Ahora bien, las dosis de estos fármacos y su duración de la fase inicial será diferente para cada uno de ellos. Con apixaban será 10 mg/12 h durante 7 días, mientras que para rivaroxaban es 15 mg/12 h durante 21 días. Posteriormente, en la fase a largo plazo las dosis son de 5 mg/12 h y 20 mg/24 h respectivamente, aunque en el caso de apixaban se han mostrado más seguras y de igual eficacia la dosis de 2.5 mg/12 h en el tratamiento extendido.

En el caso de dabigatran y edoxaban, sólo están indicados durante las fases a largo plazo y extendida del tratamiento, con dosis estándar únicas de 150 mg/12 h y 60 mg/24 h (con una posibilidad de reducción a 30 mg diarios si el paciente presenta un aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 mL/min o un peso inferior a 60 Kg), respectivamente. Estos dos fármacos no pueden ser empleados en la fase inicial del tratamiento de la TVP, debiendo ser precedidos de un tratamiento anticoagulante parenteral, habitualmente HBPM durante 5 a 10 días, como en el esquema terapéutico tradicional (Figura. 8).

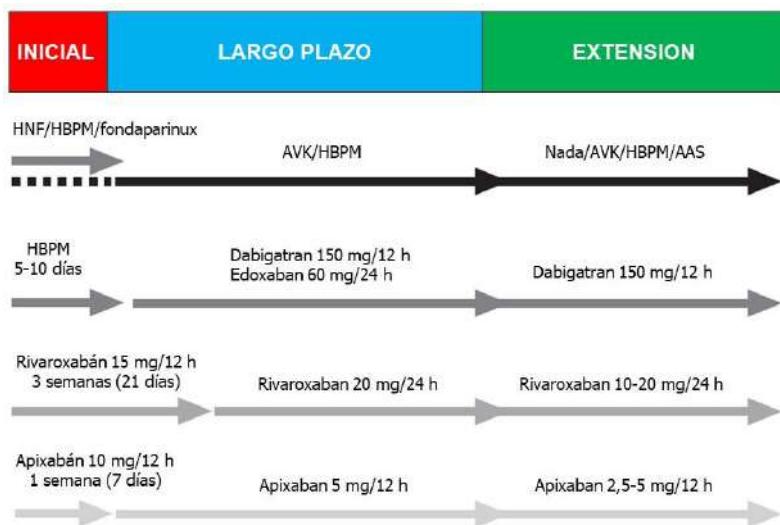


Figura 8: Esquema terapéutico de los anticoagulantes orales directos en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Modificado de Nieto (44) (HNF, heparina no fraccionada; HBPM, heparina de bajo peso molecular; AVK, antivitaminas K; AAS, ácido acetil salicílico).

PRÁCTICA CLÍNICA (ENSAYOS FASE IV Y REGISTROS)

Los ensayos fase IV (fármaco-vigilancia) y los registros proceden de la práctica clínica. En ellos, la población estudiada puede diferir de la presentada en los ensayos controlados aleatorios (fase III). La concordancia/no de resultados entre ambas fases, refuerza o mejora la práctica clínica.

Respecto a los AOD en el tratamiento de la ETV existen diversos registros y ensayos postcomercialización (Figura .9). Comentaremos por su amplitud los dos últimos (GARFIELD-VTE y ETNA-VTE Europe) y el estudio RIETE por aportar información sobre nuestro país.

Ensayos fase IV		Registros ETV	
PREFER VTE (2016)	687	SWIVTE (2016)	417
XALIA (2016)	2.619	RIETE (2017)*	1.725
ETNA-VTE-Europe (2020)	2.879	Dresden NOAC (2018)*	418
		GARFIELD-VTE (2020)*	4.791
		*Registros activos	

Figura 9: Anticoagulantes orales directos en la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Ensayos en fase IV y registros (nombre del ensayo/registro, año de publicación y número de pacientes).

El registro GARFIELD-VTE (*Global Anticoagulant Registry in the FIELD*) investiga en la vida real el comportamiento de los AOD y AVK, a 12 meses de una ETV. El análisis con intención a tratar incluyó 7.987 pacientes con una ETV (AOD, 4.791 y AVK, 3.196) con/sin pre-tratamiento con otros anticoagulantes parenterales. El resultado fue beneficioso para AOD (4.7% vs 2.7% de complicaciones; 4.2% vs 1.3% de hemorragias). El AOD más frecuentemente empleado fue rivaroxaban (79.4%).⁴⁵⁻⁴⁶

ETNA-VTE-Europe es un estudio de seguridad postautorización prospectivo y no intervencionista realizado en ocho países europeos. De los 2.680 pacientes con datos completos, el 23.6% informó de ETV previo y el 2.8% tenía antecedentes de hemorragia. Los pacientes en ETNA-VTE presentaban más edad (65 frente a 57 años), más mujeres (46.5% frente a

39.8%) y mayor prevalencia de insuficiencia venosa crónica (11.1 frente a 1.6%) que la cohorte europea del ensayo HOKUSAI-VTE (n=1.512). El peso corporal y el aclaramiento de creatinina fueron sustancialmente menores en la práctica clínica. La dosificación de edoxaban se adhirió a la propuesta comercial en el 90% de los pacientes, con dosis mayores (60 mg) e inferiores a las recomendadas (30 mg) en el 6.6% y el 3,3% de los pacientes, respectivamente. La introducción de heparina se utilizó en el 84.7% de los pacientes, y se utilizó con más frecuencia en pacientes con EP respecto de pacientes con TVP exclusiva (91.3% frente a 80.1%).⁴⁷

Finalmente, el registro RIETE publicó sus datos sobre el uso de AOD en marzo de 2016 con 1.611, 81 y 33 pacientes tratados con rivaroxaban, apixaban y dabigatran respectivamente. La dosis de AOD no se ajustó a la ficha técnica del fármaco en el caso de rivaroxaban en el 18% de pacientes durante la fase aguda y 15% durante la fase a largo plazo. En el caso de apixaban, la dosis no se ajustó a la ficha técnica en 50% durante la fase aguda y 36% durante la fase a largo plazo. Con dabigatran, la dosis no se ajustó a la ficha técnica en 46% durante la fase a largo plazo (dabigatran no se puede usar durante la fase aguda y requiere terapia inicial con HBPM). Los pacientes que recibieron AOD a dosis no recomendadas presentaron una mayor tasa de recurrencia de ETV y una tasa similar de hemorragia y mortalidad, concluyendo el estudio que un uso inadecuado de los AOD podría resultar en mayores complicaciones para los pacientes.⁴⁸

Es importante que los ensayos fase IV y registros confirmen el perfil de eficacia/seguridad del fármaco para permitir una profilaxis secundaria indefinida en pacientes de riesgo permanentemente elevado. También es importante valorar la exacta duración de la profilaxis secundaria en pacientes con riesgo denominemos "intermedio" pero permanente, que permitirán disminuir el número de recurrencias (siempre que se pague un bajo precio de hemorragias), pero sobre todo tendremos a los pacientes bien anticoagulados después de la fase aguda y no como sucede cuando empleamos AVK, pues sólo algo más de la mitad de pacientes presentan INR en rango terapéuticos (y por tanto con riesgo de recidivas si es por defecto o de hemorragia si es por exceso).

TRATAMIENTO EN POBLACIONES ESPECIALES

En poblaciones generales, los AOD rápidamente se han convertido en alternativa al tratamiento estándar de la ETV. Son opciones además de eficaces y seguras muy atractivas. En ese nuevo escenario, los médicos se enfrentan a decisiones cada vez más complejas tales como la ya comentada duración del tratamiento o su uso en poblaciones especiales, como son los pacientes con cáncer.⁴⁹

AOD en las ETV asociada a cáncer

Inicialmente existieron dudas sobre la eficacia y seguridad de los AOD en esta población, dado que la evidencia previa procedía del análisis de los pequeños subgrupos "ETV-cáncer" presentes en los grandes ensayos (27.044 pacientes) (Tabla X), donde sólo el 3.5% presentaban cáncer (1.028 pacientes).

Afortunadamente entre 2018 y 2020, se publicaron los resultados de 4 ensayos aleatorios y controlados (fase III) exclusivamente en pacientes con ETV asociado a cáncer (Hokusay VTE-Cancer con edoxaban; SELECT-D con rivaroxaban; ADAM-VTE y CARAVAGGIO, ambos con apixaban). Estos ensayos incluyeron un total de 2.894 pacientes, donde más del 50% presentaban metástasis. El objetivo fue explorar el tratamiento en la fase inicial (rivaroxaban y apixaban; edoxaban requiere de HBPM previa) y a largo plazo (los tres fármacos).

Siete revisiones sistemáticas y metaanálisis han analizado exclusivamente estos cuatro ensayos,^{30,50-55} llegando a las mismas conclusiones: a) los AOD respecto de dalteparina presentan mayor eficacia, al reducir significativamente las recurrencias; y b) los AOD respecto de dalteparina presentan similar seguridad sobre las hemorragias mayores y la mortalidad, pero más hemorragias clínicamente relevantes no mayores. Como aspectos particulares señalar que las hemorragias son más frecuentes en los cánceres gastrointestinales,⁵² y que apixaban presenta el mejor perfil de seguridad.⁵⁴⁻⁵⁵

Por tanto, los AOD (anti-Xa) son una opción eficaz en el tratamiento del paciente con cáncer y ETV (fase inicial y a largo plazo), con

la precaución de identificar los pacientes de alto riesgo de hemorragia. Por ello, las últimas directrices recomiendan los AOD como alternativa aceptable a HBPM para el tratamiento de ETV asociado con cáncer, pero sugieren HBPM en pacientes con cáncer gastrointestinal o historia de hemorragia digestiva. En cualquier caso, los AOD permiten una individualización del tratamiento,^{39,56}

AOD en las ETV asociadas a trombofilia

Aunque los AOD cada vez más se utilizan en todas las fases de la ETV (inicial, largo plazo y extendido), su papel en el tratamiento de la ETV asociada a trombofilia es controvertido.

Una revisión sistemática/metaanálisis identificó 8 estudios (1.994 pacientes con trombofilia); cuatro evaluaron rivaroxaban, tres dabigatran y uno edoxaban (ninguno apixaban). Los estudios elegibles fueron ensayos controlados aleatorios que comparaban AOD con AVK en pacientes con ETV, que incluían pacientes con trombofilia. Las tasas de recurrencia de ETV y eventos hemorrágicos (mayores/no graves pero relevantes) fueron bajas y similares entre pacientes con trombofilia tratados con AOD en comparación con VKA. Conjuntamente los resultados fueron comparables a los hallados en los pacientes sin trombofilia conocida. Todo ello sugiere que los AOD son una opción de tratamiento en esta población. Complementariamente no está claro si estos hallazgos se aplican a subgrupos específicos de alto riesgo, como el SAF o trombofilias poco frecuentes.⁵⁷

AOD en la TVP distal aislada

La TVP distal aislada (infrapoplítea, sin EP) es una presentación común de la ETV, pero fue un criterio de exclusión de los ensayos que validaron el uso de los AOD. Utilizando datos del registro RIETE (2011-2019), se analizaron las prescripciones de AOD en 2.308 pacientes con TVP distal frente a 11.364 con TVP proximal. Los AOD se prescribieron con más frecuencia en pacientes con TVP distal que proximal (25% frente a 16%). Este hecho aumentó durante el periodo observado, así en el año 2018 el 56% de los pacientes con TVP distal recibieron AOD. Los pacientes con

TVP distal tratados con rivaroxaban o edoxaban recibieron la dosis recomendada para el tratamiento de la ETV en la mayoría de los casos (>85%). Los pacientes tratados con apixaban eran mayores, tenían más probabilidades de tener enfermedades subyacentes que los pacientes tratados con rivaroxaban y, en la mayoría de los casos (>75%), no recibieron la dosis de carga recomendada para 1 semana para el tratamiento de la ETV aguda.⁵⁸

Una segunda evaluación se realizó entre los 2.308 pacientes con TVP-distal en el sentido de comparar los resultados (recurrencia ETV, hemorragia y muerte) entre los pacientes tratados con AOD frente a los que recibieron AVK. Los resultados fueron similares.⁵⁸

La conclusión del estudio fue que, en pacientes con TVP distal aislada, los AOD se han convertido en el régimen anticoagulante más común. Se necesitan ensayos específicos para determinar el régimen de dosis óptimo de AOD para el tratamiento de la TVP distal.

AOD en la trombosis venosa superficial

En SURPRISE, un ensayo abierto fase III, de no inferioridad, se aleatorizó a 472 pacientes con TVS para recibir 10 mg de rivaroxaban oral o 2,5 mg de fondaparinux subcutáneo al día durante 45 días.⁵⁹ Los criterios de inclusión fueron trombosis sintomática, ubicación por encima de la rodilla, extensión de 5 cm como mínimo, y al menos un factor de riesgo adicional (edad > 65 años, sexo masculino, ETV previo, cáncer, enfermedad autoinmune, y trombosis de venas no varicosas). La eficacia primaria (compuesto de TVP sintomática, EP, progresión o recurrencia de TVS, y todas las causas de mortalidad a los 45 días) fue no significativamente más alto (3%) en el grupo de rivaroxaban respecto del grupo fondaparinux (2%; $p=0.003$ para no inferioridad). No hubo hemorragias importantes en ninguno de los grupos. Por tanto, rivaroxaban puede ofrecer a los pacientes con TVS sintomática una opción de tratamiento oral, que puede ser preferible a la inyección subcutánea. Sin embargo, la TVS no es una indicación autorizada para rivaroxaban actualmente.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)

En 2012, ACCP recomendaba:⁶⁰

- Para TVP aguda o EP, recomendamos una terapia anticoagulante parenteral inicial (grado 1B) o anticoagulación con rivaroxaban.
- Sugerimos AVK o HBPM sobre dabigatran o rivaroxaban (grado 2B).

En 2016, ACCP decía:⁶¹

- Para ETV y sin cáncer, como terapia anticoagulante a largo plazo, sugerimos dabigatran (grado 2B), rivaroxaban (grado 2B), apixaban (grado 2B) o edoxaban (grado 2B) en lugar de AVK.
- Para ETV y cáncer, sugerimos HBPM en lugar de AVK (grado 2B), dabigatran (grado 2C), rivaroxaban (grado 2C), apixaban (grado 2C) o edoxaban (grado 2C).

En 2019, UHL-NHS siguiendo a NICE recomienda:²²

- Apixaban y rivaroxaban con preferencia a los otros dos AOD. La ventaja práctica clave de estos dos fármacos es que no necesitan heparina al inicio.

En 2018, la ASH,⁶² realiza unas recomendaciones específicas sobre los AOD:

- *Recomendación 2:* Para pacientes que requieran la administración de inhibidores o inductores de P-gp o inhibidores o inductores potentes de las enzimas CYP, se sugiere el uso de un anticoagulante alternativo (AVK o HBPM) en lugar de un AOD para el tratamiento de la ETV.
- *Recomendación 9:* Para los pacientes que reciben tratamiento con AOD para el tratamiento de ETV, se sugiere no medir el efecto anticoagulante del AOD durante el tratamiento de una hemorragia.
- *Recomendación 10:* Para los pacientes en transición de AOD a AVK, se sugiere la superposición de la terapia con AOD y AVK hasta que el INR esté dentro del rango terapéutico usando como terapia puente HBPM o HNF.

- *Recomendación 15:* Para pacientes que interrumpen el tratamiento con AOD por necesidad de realizar un tratamiento invasivo programado, se sugiere no realizar pruebas de laboratorio para valorar el efecto anticoagulante de los AOD antes de los procedimientos.

En el 2020, la ASH realizó las siguientes recomendaciones sobre AOD:³⁹

- *Recomendación 3:* Para pacientes con TVP y/o EP, se sugiere el uso de AOD sobre las AVK. Esta recomendación no es aplicable en ciertos subgrupos de pacientes: insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina, 30 mL/min), enfermedad hepática de moderada a grave o SAF.
- *Recomendación 4:* Para pacientes con TVP y/o EP, no podemos sugerir un AOD sobre otro. Si bien existen factores tales como el requisito de una administración parenteral de entrada o anticoagulación, dosis una vez frente a dos veces al día y su costo puede impulsar la selección de AOD específico. Otros factores como la función renal, medicamentos concomitantes (ej. necesidad de un fármaco concomitante metabolizado a través de las enzimas CYP3A4 o glucoproteína P) y la presencia de cáncer también pueden afectar la elección de un AOD.
- *Recomendación 22:* Para pacientes con TVP y/o EP que ha completado el tratamiento primario y continuará con un AOD para prevención secundaria, se sugiere utilizar AOD de dosis estándar o un AOD de dosis más baja (rivaroxaban 10 mg/día y apixaban/2,5 mg/12 horas).
- *Recomendación 23:* Para pacientes con TVP y/o EP durante el tratamiento con AVK, se sugiere utilizar HBPM sobre el tratamiento con AOD. Los pacientes que presentan un nuevo ETV durante el tratamiento con un AVK debe investigarse más a fondo para identificar las posibles causas subyacentes. Esta recomendación no incluye pacientes que desarrollan ETV intercurrente en el entorno de un control de INR deficiente, donde un AOD puede ser una opción razonable.

En el 2021, la ESVS,⁵⁶ realiza las siguientes recomendaciones sobre AOD:

- *Recomendación 16.* Para los pacientes con TVP proximal provocada, se recomienda el tratamiento con un AOD en lugar de un AVK para la fase principal del tratamiento (recomendación IA).
- *Recomendación 19.* Para los pacientes con TVP proximal no provocada, el tratamiento con un AOD se recomienda sobre el tratamiento con HBPM seguido de AVK para la fase principal del tratamiento (recomendación IA).
- *Recomendación 22.* Para los pacientes con TVP proximal no provocada que requieran anticoagulación prolongada más allá de los tres meses, se debe considerar el tratamiento con AOD en lugar de los AVK (recomendación IIaB).
- *Recomendación 23.* Para los pacientes con TVP proximal no provocada que requieran anticoagulación prolongada más allá de los seis meses pero que no se considere que tengan un riesgo muy alto de recurrencia, el uso de una dosis reducida de apixaban (2,5 mg dos veces al día) o rivaroxaban (10 mg una vez al día) se debe considerar (recomendación IIaB).
- *Recomendación 27.* En el caso de pacientes con TVP recurrente que ocurra mientras cumplen con el tratamiento, cambiar el tipo de anticoagulación, aumentar la dosis de HBPM o AOD a la dosis terapéutica, o cambiar a AVK con una INR más alto debe considerarse (recomendación IIaC).
- *Recomendación 40.* Para los pacientes con TVP de la pantorrilla que requieren anticoagulación, se recomiendan los AOD en lugar de la HBPM seguidos de las AVK (recomendación IC).
- *Recomendación 65.* En pacientes seleccionados con cáncer asociado a TVP, con el cáncer no localizado en los sistemas gastrointestinal o genitourinario, se debe considerar un AOD aprobado para el tratamiento inicial y prolongado (recomendación IC).

- *Recomendación 67.* Para los pacientes con TVP y SAF que son triple positivo o tienen antecedentes de trombosis arterial o de vasos pequeños, no se deben utilizar AOD (recomendación IIIIB).
- *Recomendación 71.* Para los pacientes con TVP y enfermedad renal crónica tratados con HBPM, fondaparinux o un AOD, se recomienda la reevaluación periódica de la función renal (recomendación IC).

Es llamativo cómo las recomendaciones sobre los AOD de las GPC-ETV han cambiado sustancialmente, durante la última década, lógicamente a la luz de la evidencia disponible.

OTRAS CUESTIONES A TRATAR

En el mundo real existen muchos escenarios relacionadas con el uso clínico de los AOD para tratar la ETV.^{19,63} Presentamos un decálogo de preguntas:

1. ¿Qué pacientes con ETV son (y no) buenos candidatos a AOD?
2. ¿Se debe tener en cuenta la preferencia de los pacientes?
3. ¿Cómo iniciar y hasta cuando mantener los AOD en la ETV?
4. ¿Se debe medir la actividad anticoagulante de los AOD?
5. ¿Cómo realizar una interrupción temporal de AOD en pacientes con ETV?
6. ¿Cómo manejar las interacciones medicamentosas con AOD?
7. ¿Cómo hacer la transición entre anticoagulantes?
8. ¿Cómo tratar la hemorragia asociada a AOD?
9. ¿Cómo controlar la adherencia al tratamiento con AOD?
10. ¿Cómo mejorar la seguridad y eficacia de los AOD?

Algunas tienen difícil respuesta. Así será difícil disponer de información sobre la eficacia y seguridad en pacientes habitualmente excluidos de los ensayos, como pacientes > 75 años, afectos de insuficiencia renal, de insuficiencia hepática o las embarazadas.

Conjuntamente el empleo de AOD promoverá nuevas preguntas: ¿tendrán algún efecto sobre la reducción del trombo y la preservación valvular?, ¿reducirán la frecuencia de síndrome postrombótico?, etc.

CONCLUSIONES

Como hace unos años dijeron Agnelli et al,⁶⁴ los AOD están cambiando el paradigma terapéutico de la TVP. Indudablemente existe una clara apuesta de la industria por los AOD, donde pacientes y profesionales pueden salir muy beneficiados. Los AOD presentan eficacia y seguridad (comparadas con HBPM y AVK), y sus características (administración oral, actividad precoz y diana específica, no precisar controles, pocas interacciones con otros fármacos, etc.) lo aproximan al anticoagulante ideal. Pero quizás uno de sus principales atractivos sea la posibilidad de simplificar el tratamiento mediante monoterapia; dicho de otra manera, un sólo fármaco permitirá unificar todas las fases terapéuticas de la TVP (inicio, largo plazo y extensión). Finalmente, los AOD cambiarán otras facetas como: a) modificar el papel de algunos especialistas en el manejo de la ETV (médicos de atención primaria, hematólogos, etc); b) propiciar un incremento del tratamiento ambulatorio de la ETV; y c) facilitar el desarrollo del atractivo tema de la extensión del tratamiento (en base a riesgos/beneficios). Sin embargo, y en ciertos casos, se solicita prudencia hasta disponer de más información.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano Sánchez FS. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Angiología* 2012;64:212-7. doi.org/10.1016/j.angio.2012.04.002
2. Lozano FS, Arcelus JJ, Monreal M. Nuevos anticoagulantes orales. *Angiología* 2010;62:26-32. doi: 10.1016/S0003-3170(10)70007-9
3. Bauer KA. New anticoagulants. *Cur Opin Hematol* 2008;15:509-15. doi: 10.1097/MOH.0b013e328309ecbc. PMID: 18695376
4. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;13:464-70. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.464. PMID: 24319220
5. Alban S. From heparins to factor Xa inhibitors and beyond. *Eur J Clin Invest* 2005;35Suppl1:12-20. doi: 10.1111/j.0960-135X.2005.01452.x. PMID: 15701143
6. Gustafsson D, Elg M, Lenfors S, Börjesson I, Teger-Nilsson AC. Effects of inogatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, in rat models of venous and arterial thrombosis, thrombolysis and bleeding time. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:69-79. doi: 10.1097/00001721-199601000-00009. PMID: 8845466
7. Boudes PF. The challenges of new drugs benefits and risks analysis: lessons from the ximelagatran FDA Cardiovascular Advisory Committee. *Contemp Clin Trials* 2006;27:432-40. doi: 10.1016/j.cct.2006.04.005. PMID: 16769255
8. Lozano Sánchez F. Anticoagulantes orales directos. En *Notas históricas sobre la trombosis venosa*. Lozano F (ed). Kadmos 2015:79-85. Salamanca. ISBN: 978-84-608-1571-6
9. Brodmann M. Do novel oral anticoagulants do better than standard therapy in the treatment of deep vein thrombosis? *Hamostaseologie* 2013;33:218-2. doi: 10.5482/HAMO-13-02-0005. PMID: 23681109
10. Burgazli KM, Atmaca N, Mericiler M, Parahuleva M, Erdogan A, Daebritz SH. Deep vein thrombosis and novel oral anticoagulants: a clinical review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:3123-31. PMID: 24338453
11. Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. *Lancet* 2020;396:1767-76. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32439-9. PMID: 33248499
12. Mainbourg S, Cucherat M, Provencher S, Bertoletti L, Nony P, Gueyffier F, et al; META-EMBOL group. Twice- or once-daily dosing of direct oral anticoagulants, a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2021;197:24-32. doi: 10.1016/j.thromres.2020.10.011. PMID: 33161284.
13. Raymond J, Imbert L, Cousin T, Dufлот T, Varin R, Wils J, et al. Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants: A systematic review. *J Pers Med* 2021;11:37. doi: 10.3390/jpm11010037. PMID: 33440670
14. Lippi G, Gosselin R, Favaloro EJ. Current and emerging direct oral anticoagulants: state-of-the-art. *Semin Thromb Hemost* 2019;45:490-501. doi: 10.1055/s-0039-1692703. PMID: 31216588
15. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 2020;59:967-80. doi: 10.1007/s40262-020-00879-x. PMID: 32157630
16. Galliazzo S, Donadini MP, Ageno W. Antidotes for the direct oral anticoagulants: What news? *Thromb Res* 2018;164Suppl1:S119-S23. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.006. PMID: 29703468
17. Chaudhary R, Sharma T, Garg J, Sukhi A, Bliden K, Tantry U, et al. Direct oral anticoagulants: a review on the current role and scope of reversal agents. *J Thromb Thrombolysis* 2020;49:271-86. doi: 10.1007/s11239-019-01954-2. PMID: 31512202

18. Fareed J, Iqbal O, Cunanan J, Demir M, Wahi R, Clarke M et al. Changing trends in anticoagulant therapies. Are heparins and oral anticoagulant challenged?. *Int Angiol* 2008;27:176-92. PMID: 18506123
19. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:206-32. doi: 10.1007/s11239-015-1310-7. PMID: 26780747
20. Fredenburgh JC, Weitz JI. New anticoagulants: moving beyond the direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2021;19:20-9. doi: 10.1111/jth.15126. PMID: 33047462
21. Elshafei MN, Mohamed MFH, El-Bardissy A, Ahmed MB, Abdallah I, Elewa H, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:388-96. doi: 10.1007/s11239-020-02179-4. PMID: 32556939
22. UHL guideline for treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in adults, with a direct oral anti-coagulant. Approved by the policy and guideline committee on 19 July 2019 Trust Ref B11/2018
23. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev* 2021;20:102711. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102711. PMID: 33197580
24. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012;344:e3675. doi: 10.1136/bmj.e3675. PMID: 22700784
25. Neumann I, Izcovich A, Zhang Y, Rada G, Kahn SR, Spencer F, et al. DOACs vs LMWHs in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis that informed 2018 ASH guidelines. *Blood Adv* 2020;4:1512-7. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000840. PMID: 32289163
26. Jamil A, Jamil U, Singh K, Khan F, Chi G. Extended thromboprophylaxis with betrixaban or rivaroxaban for acutely ill hospitalized medical patients: meta-analysis of prespecified subgroups. *Crit Pathw Cardiol* 2020;9. doi: 10.1097/HPC.0000000000000232. PMID: 32657973
27. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al; APEX investigators. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016;375:534-44. doi: 10.1056/NEJMoa1601747. PMID: 27232649
28. Li A, Kuderer NM, Garcia DA, Khorana AA, Wells PS, Carrier M, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17:2141-51. doi: 10.1111/jth.14613. PMID: 3142093
29. Chen H, Tao R, Zhao H, Jiang J, Yang J. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer with direct oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19000. doi:10.1097/MD.00000000000019000. PMID: 32000 440
30. Desai A, Gyawali B. Assessing the benefits and harms of direct oral anticoagulants in patients with cancer for the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Ecancermedalscience* 2020;14:1091. doi: 10.3332/ecancer.2020.1091. PMID: 33014133
31. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-74. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442. PMID: 33570602
32. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al; RE-COVER study group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52. doi: 10.1056/NEJMoa0906598. PMID: 19966341

33. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al; RE-COVER II trial investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450. PMID: 24344086
34. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903. PMID: 21128814
35. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97. doi: 10.1056/NEJMoa1113572. PMID: 22449293
36. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al; the AMPLIFY investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507. PMID: 23808982
37. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638. PMID: 23991658
38. Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res* 2014;133:1145-51. doi: 10.1016/j.thromres.2014.03.035. PMID: 24713109
39. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830. PMID: 33007077
40. Imberti D, Pomerio F, Mastroiacovo D. Direct oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: insights from the EINSTEIN CHOICE study. *Blood Transfus* 2020;18:49-57. doi: 10.2450/2019.0265-18. PMID: 31184579
41. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al; RE-MEDY trial investigators; RE-SONATE trial investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18. doi: 10.1056/NEJMoa1113697. PMID: 23425163
42. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. EINSTEIN CHOICE investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-1222. doi: 10.1056/NEJMoa1700518. PMID: 28316279
43. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541. PMID: 23216615
44. Nieto Rodríguez JA. Nuevos abordajes en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Med Clin (Barc)* 2012;(supl 2):19-23. doi: 10.1016/S0025-7753(12)70037-4. PMID: 23498068
45. Hass S, Ageno W, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S et al. Anticoagulation therapy patterns for acute treatment of venous thromboembolism in GARFIELD-VTE patients. *J Thromb Haemost* 2019;17:1694-1706. doi: 10.1111/jth.14548. PMID: 3122040
46. Bounameaux H, Haas S, Farjat AE, Ageno W, Weitz JI, Goldhaber SZ et al. Comparative effectiveness of oral anticoagulants in venous thromboembolism: GARFIELD-VTE. *Thromb Res* 2020;191:103-12. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.036. PMID: 3242244
47. Cohen AT, Hoffmann U, Hainaut P, Gaine S, Ay C, Coppens M, et al. ETNA-VTE-Europe investigators. ETNA VTE Europe: A contemporary snapshot of patients treated with edoxaban in

- clinical practice across eight European countries. *Eur J Intern Med* 2020;82:48-55. doi: 10.1016/j.ejim.2020.08.014. PMID: 32826158
48. Trujillo-Santos J, Di Micco P, Dentali F, Douketis J, Díaz-Peromingo JA, Núñez MJ, et al. Real-life treatment of venous thromboembolism with direct oral anticoagulants: the influence of recommended dosing and regimens. *Thromb Haemost* 2017;117:382-9. doi: 10.1160/TH16-07-0494. PMID: 27786333
 49. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *Thromb Haemost* 2018;16:1891-4. doi: 10.1111/jth.14219. PMID: 30027649
 50. Bhatia K, Uberoi G, Bajaj NS, Jain V, Arora S, Tafur A, et al. Meta-Analysis comparing direct oral anticoagulants to low molecular weight heparin for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2020;133:175-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.027. PMID: 32807386
 51. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020;120:1128-36. doi: 10.1055/s-0040-1712098. PMID: 32365386
 52. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:550-61. doi: 10.1002/rth2.12359. eCollection 2020 May. PMID: 32548553
 53. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2020;136:1433-41. doi: 10.1182/blood.2020005819. PMID: 32396939
 54. Samaranyake CB, Anderson J, McCabe C, Zahir SF, Upham J, Keir G. Direct oral anticoagulants for cancer associated venous thromboembolisms: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Med J* 2020;8. doi: 10.1111/imj.15049. PMID: 32896977
 55. Yan YD, Ding Z, Pan MM, Xia Q, Cui JJ, Wang LW, et al. Net clinical benefit of direct oral anticoagulants in patients with cancer and venous thromboembolism: A systematic review and trade-off analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:586020. doi: 10.3389/fcvm.2020.586020. eCollection 2020. PMID: 33304929
 56. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023. PMID: 33334670
 57. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17:645-56. doi: 10.1111/jth.14398. PMID: 30690830
 58. Galanaud JP, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Di Micco P, Bortoluzzi C, Bertolotti L, et al, RIETE investigators. Management of isolated distal deep-vein thrombosis with direct oral anticoagulants in the RIETE registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;28. doi: 10.1007/s11239-020-02347-6. PMID: 33247808
 59. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JI, Jersemann K, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e105-e113. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30014-5. PMID: 2821969
 60. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American

- College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-e96S. doi: 10.1378/chest.11-2301. PMID: 22315268
61. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. PMID: 26867832
 62. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2:3257-91. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893. PMID: 30482765
 63. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559. PMID: 32538234
 64. Agnelli G, Becattini C, Franco L. New oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:151-61. doi: 10.1016/j.beha.2013.07.005. PMID: 23953903

CAPÍTULO 4

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LOS
FÁRMACOS ANTIVITAMINA-K EN LA
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA
VENOSA EN EL MOMENTO ACTUAL?

Pere Domenech Santasusana

Unidad de Trombosis y Hemostasia.

Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

DE MOMENTO SIGUE SIENDO EL ÚNICO ANTICOAGULANTE ORAL FINANCIADO PARA LAS FASES DEL TRATAMIENTO DEL TEV (TROMBOEMBOLISMO VENOSO) A LARGO PLAZO Y AMPLIADO

Este tratamiento debe reunir una serie de requisitos (ACCP 2012):¹ debe acompañarse de un tratamiento inicial con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) un mínimo de 5 días. Deben solaparse ambos tratamientos hasta alcanzar un INR ≥ 2 de forma estable (p.e. INR ≥ 2 en dos INR de días consecutivos). El INR diana debe situarse entre 2 y 3.

Varias sociedades (ACCP 2016,² ESC/ERS 2019³) consideran que la primera opción de tratamiento a largo plazo son los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) por delante de los AVK.

En el TEV asociado a cáncer activo se recomiendan apixaban, edoxaban, rivaroxaban o las HBPM por encima de los AVK.

ÚNICO ANTICOAGULANTE ORAL CON LA INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL TEV ASOCIADO A SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO (SAF)

La publicación del estudio TRAPS⁴ en 2018 puso límites a la indicación de los ACODs como alternativa a los AVK en el tratamiento a largo plazo del TEV asociado a SAF. Se trata de un estudio aleatorizado abierto con adjudicación ciega del punto final. Se comparó rivaroxaban 20 mg una vez al día (15 mg /día si FG 50-30 ml/min) con warfarina (INR 2.5) en pacientes con SAF. Solo se incluyeron pacientes de alto riesgo, triple positivo para anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anticuerpos anti-b2-glicoproteína I del mismo isotipo (triple positividad). El ensayo finalizó prematuramente después de la inclusión de 120 pacientes (59 rivaroxabán y 61 warfarina) debido a un exceso de eventos entre los pacientes del grupo de rivaroxaban. El seguimiento medio fue de 569 días. En la Tabla anexa pueden verse los eventos adversos:

Criterio	Análisis según tratamiento		
	Rivaroxaban (n=59)	Warfarina (n=61)	HR (IC 95%)
Accidentes TE, hemorragia grave o muerte vascular	19%	3%	6.7 (1.5-30.5)
Trombosis arteriales	12%	0	
Ictus isquémico	7%	0	
IAM	5%	0	
TE venoso	0	0	
Hemorragia grave	7%	3%	2.5 (0.5-13.6)
Muerte	0	0	

La *European League Against Rheumatism* en sus guías⁵ publicadas en 2019 sobre tromboprolifaxis secundaria en SAF hace las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con SAF y primera trombosis venosa: Se recomienda el tratamiento con AVK con un INR 2–3
- Rivaroxaban no debe usarse en pacientes con triple positividad debido al alto riesgo de eventos recurrentes. Los ACOD podrían considerarse en pacientes con mal control del INR a pesar de una buena adherencia a los AVK, o aquellos con contraindicaciones para los AVK (p. Ej., Alergia o intolerancia a los AVK).
- En pacientes con primera trombosis venosa no provocada, la anticoagulación debe continuarse a largo plazo.

ÚNICO ANTICOAGULANTE ORAL NO FORMALMENTE CONTRAINDICADO POR LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO (EMA) EN LA INSUFICIENCIA RENAL GRAVE CON FILTRADO GLOMERULAR (FG) <15ML/MIN O EN LA DIÁLISIS.

Los AVK son el único anticoagulante oral no formalmente desaconsejado por la EMA en la insuficiencia renal grave con FG <15ml/min o en la diálisis. Sin embargo dicho tratamiento en esta población dista de ser óptimo.

El mantenimiento de un rango de INR adecuado es más difícil en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y cuanto peor es la función renal, menor es el tiempo en rango terapéutico (TRT). El INR es particularmente difícil de controlar en pacientes con IRC-G5D (diálisis) con desnutrición, necesidades dietéticas especiales y exposición repetida a antibióticos.

Además, los AVK favorecen las calcificaciones vasculares y la calcifilaxis, y se han asociado a la lesión renal aguda y al deterioro acelerado de la función renal debido a hemorragia intrarrenal, hematuria y obstrucción tubular, especialmente con niveles de INR supraterapéuticos.⁶

En cuanto a los ACODs, ninguno de los cuatro (dabigatrán, edoxabán, apixabán o rivaroxabán) están aprobados actualmente por la EMA en pacientes con IRC-G5D. Sin embargo, la *Food and Drug Administration* (FDA) establece que se puede usar apixaban (5 mg dos veces al día o 2,5 mg dos veces al día para pacientes > 80 años o con un peso corporal <60 kg) y rivaroxaban (15 mg una vez al día) en tales pacientes.

En los últimos años, pequeños estudios realizados en pacientes con IRC-G5D con fibrilación auricular (FA) compararon los resultados de warfarina y apixaban, mostrando una seguridad similar o mejor para el apixaban y ninguna diferencia en eficacia.

La información sobre ETEV y ACODs en la IRC-G5D es todavía menor que en la FA, pero los problemas con los AVK, el probable perfil favorable en eficacia y seguridad descritos para apixaban en la FA y los datos farmacocinéticos especialmente interesantes para apixaban (semivida relativamente corta y ~ 27% del aclaramiento total de apixaban por excreción renal, el menor entre todos los ACODs) hacen de éste una opción de futuro interesante en espera de disponer de mejor evidencia.⁶

ÚNICO ANTICOAGULANTE AUTORIZADO EN PACIENTES CON ETEV QUE SIMULTÁNEAMENTE SEAN PORTADORES DE PRÓTESIS VALVULARES MECÁNICAS O QUE PRESENTEN ESTENOSIS MITRAL MODERADA-SEVERA REUMÁTICA

La publicación del estudio RE-ALIGN⁷ comportó que los AVK fuesen considerados el único tratamiento indicado para las prótesis valvulares mecánicas.

En este estudio fase 2 se incluyeron pacientes sometidos a un reemplazo valvular aórtico o mitral en los últimos 7 días y pacientes sometidos a dicho reemplazo en los últimos 3 meses. Fueron asignados en una proporción de 2: 1 para recibir dabigatran o warfarina. Se estudiaron tres dosis iniciales de dabigatran (150, 220 o 300 mg dos veces al día). Las dosis se ajustaron para obtener un nivel plasmático mínimo de al menos 50 ng/mL. La dosis de warfarina se ajustó a un INR 2 - 3 o de 2,5 - 3,5 sobre la base del riesgo tromboembólico. El ensayo finalizó prematuramente después de la inclusión de 252 pacientes debido a un exceso de episodios tromboembólicos y hemorrágicos entre los pacientes del grupo de dabigatran. En la Tabla anexa pueden verse los eventos adversos detectados. Todos los pacientes con hemorragia mayor tenían hemorragia pericárdica.

Criterio	Dabigatran (n=168)	Warfarina (n=84)	HR (IC 95%)
Muerte	1%	2%	0.25 (0.02-2.72)
Ictus	5%	0	-
Embolia sistémica	0	0	-
AIT	2%	2%	0.75 (0.13-4.49)
IAM	2%	0	-
Trombosis valvular asintomática	3%	0	-
Hemorragia			
Todas	27%	12%	2.45 (1.23-4.86)
Grave	4%	2%	1.76 (0.37-8.46)
Pericárdica grave	4%	2%	1.76 (0.36-8.45)

Ante la falta de evidencia sobre ACODs en la estenosis mitral (EM) reumática moderada-severa, también se considera ésta una indicación para los AVK.

En las recientes guías de la ACC/AHA⁸ 2020 se establecen las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con una prótesis valvular mecánica, se recomienda la anticoagulación con un AVK.
- En pacientes con EM reumática y FA, o un evento embólico previo, o un trombo en aurícula izquierda, está indicada la anticoagulación con un AVK.

OBESIDADES EXTREMAS

Muchos expertos consideran los AVK el mejor anticoagulante oral a administrar en pacientes con obesidad mórbida.

En cuanto a los ACODs, éstos se administran a dosis única, con una única corrección a la baja ante algunos factores asociados a incremento en las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, la población de pacientes obesos/IMC elevado han sido escasamente incluidas en los estudios pivotaes. Todavía existen menos datos de pacientes con obesidad mórbida (peso corporal > 120 kg o IMC > 40 kg / m²) con TEV. Como resultado, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia en 2016 hizo una recomendación en contra del uso de los ACODs en esta población.

Sin embargo, una revisión sistemática reciente (Elshafei 2021 et al.⁹) que incluyó cinco estudios observacionales (6585 pacientes) concluyó que los ACODs no fueron inferiores en comparación a la warfarina en la reducción de la recurrencia de TEV (OR 1.07; IC del 95%: 0.93-1.23) y en eventos hemorrágicos mayores (OR 0.80; IC del 95%: 0.54-1.17).

Se necesitaría un estudio controlado en pacientes con obesidad mórbida para asegurar que los ACODs son una buena alternativa terapéutica para esta población.

Existe la posibilidad de determinar niveles de fármaco en el valle (concentración mínima previa a la siguiente dosis) y en el pico (1-2 horas después de la administración) en la fase estacionaria, para valorar si las concentraciones obtenidas en plasma entran dentro de lo esperable (aunque carecemos de umbrales bien definidos). Sin embargo, no existe posibilidad alguna de corrección al alza de la dosis caso de estimar niveles infraterapéuticos dada la ausencia total de evidencia al respecto.

EN GESTANTES CON ETEV, ENTRE EL 4º MES Y ANTES DEL ÚLTIMO MES DE EMBARAZO, COMO ALTERNATIVA A LAS HBPM

Las HBPM son el tratamiento de elección de la ETEV durante el embarazo.

Sin embargo, los AVK, que son potencialmente teratogénicos, principalmente si se administran durante el 1er trimestre, y que causan la anticoagulación del feto, podrían ser considerados una alternativa a las HBPM entre el 4º mes y el penúltimo mes de embarazo.

Los ACODs están contraindicados durante el embarazo ante la carencia de datos en esta población.

MADRES LACTANTES CON ETEV

Las HBPM son el tratamiento de elección de la ETEV en la gestante, y son una excelente alternativa para el periodo de lactancia. Respecto de los AVK, la lactancia no es una contraindicación para su uso puesto que las cantidades de AVK excretadas por la leche son totalmente residuales. Los ACODs están contraindicados durante la lactancia ante la carencia de datos en esta población.

¿Y EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON ETEV?

Hasta hace poco los AVK eran el único anticoagulante oral disponible para tratar el TEV en edad pediátrica, con un rango de INR diana entre 2 y 3.

No se podía contemplar el uso de ACODs en edad pediátrica, puesto que los menores de 18 años habían sido excluidos de los diversos estudios pivotaes sobre ACODs. Recientemente, sin embargo, rivaroxaban ha obtenido la indicación de tratamiento de la ETEV en población pediátrica tras la publicación del estudio Einstein-Jr. Este estudio concluyó que en niños con TEV agudo, rivaroxaban a dosis ajustada se asoció a un bajo riesgo de recurrencia y a una carga trombótica reducida sin aumento de la hemorragia, en comparación con los anticoagulantes estándar (AVK y heparinas).

ANTICOAGULACIÓN ORAL EN PACIENTES CON MALA TOLERANCIA A LOS ACODS

Aunque están descritos algunos efectos adversos asociados a cada uno de los ACODs, en nuestra experiencia un gran porcentaje de pacientes que refieren mala tolerancia de diversa índole a los mismos lo hacen de forma poco consistente. Detectamos frecuentemente vínculos emocionales con los AVK por la aparente seguridad que confieren los controles periódicos del INR.

CUANDO ESTÉN FINANCIADOS LOS ACODS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ETEV, ¿DEBEREMOS HACER LA TRANSICIÓN DE LOS PACIENTES ANTERIORMENTE TRATADOS CON AVK A ÉSTOS?

Para dar respuesta a esta pregunta debemos analizar que han demostrado los estudios comparativos entre AVK y ACODs en el TEV.

Un metaanálisis publicado (Van Es et al.¹⁰) sobre ensayos controlados aleatorizados fase III sobre el tratamiento agudo del TEV, que incluyó 26.958 pacientes, concluyó que el tratamiento con ACODs se asoció con una reducción relativa del 39% de la hemorragia mayor (RR 0.61; IC del 95%: 0.45 a 0.83). La hemorragia intracraneal (RR 0.37; IC del 95%: 0.21 a 0.68) y la hemorragia mortal (RR 0.36; IC del 95%: 0.15 a 0.84) ocurrieron significativamente menos en los pacientes con ACODs que con warfarina. Además, los ACODs se asociaron con una reducción relativa no significativa del 22% en la hemorragia gastrointestinal mayor (RR 0.78; IC del 95%: 0.47-1.31) y una reducción relativa del 27% en la hemorragia no mayor clínicamente relevante (RR 0.73; IC del 95% 0.58-0.93).

Otro metaanálisis sobre tratamiento ampliado del TEV comparando anticoagulantes orales frente a placebo o AAS (Wang et al.¹¹) que incluyó 16 estudios y más de 22.000 pacientes, concluyó que todos los regímenes anticoagulantes orales se asociaron con un riesgo menor de TEV recurrente en comparación con placebo (reducción de un 85% aprox.). Únicamente los AVK se asociaron con un mayor riesgo de hemorragia mayor (OR 4.3). El perfil de seguridad fue especialmente bueno para apixaban 2.5mg/12h y rivaroxaban 10mg/24h.

Otro factor a considerar es el de la calidad de la anticoagulación con AVK en relación a los eventos adversos. Como se ha evidenciado en múltiples estudios en pacientes con FA, un mal control del INR en pacientes tratados por TEV parece asociado a mayor frecuencia de eventos adversos. Un análisis de una amplia cohorte (Sanden et al.¹²) de pacientes anticoagulados con AVK evidenció que entre aquellos pacientes con alta variabilidad del INR (<0.85 vs ≥ 0.85) y bajo TRT (TRT $<70\%$ vs $>70\%$) el riesgo de hemorragia clínicamente relevante fue claramente superior (HR 3.47; IC 95% 2.89–4.17), así como también lo fue la mortalidad por todas las causas (HR 3.67; IC 95% 3.02–4.47).

En base a la evidencia referida, con una superioridad marcada en seguridad, y fundamentalmente en pacientes sin un buen control del tratamiento con AVK, la mayor parte de individuos sin contraindicación a los ACODs debieran pasarse de AVK a ACODs. Esta modificación del tratamiento debería consensuarse con el propio paciente.

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON AVK

Obtener el máximo de protección antitrombótica y reducir al mínimo el riesgo hemorrágico en el tratamiento del TEV con AVKs pasa por incrementar el TRT, por optimizar el manejo de los AVK ante procesos intercurrentes (cirugías, hemorragias...) y por actuar sobre factores de riesgo hemorrágico corregibles (control de la HTA, evitar asociaciones innecesarias con antiagregantes plaquetarios...).

Para incrementar el TRT es necesario invertir en la formación del paciente, que el ajuste de dosis lo hagan expertos y con interés en la anticoagulación y, de ser necesario, incrementar la frecuencia de los controles. Una opción interesante es la del autocontrol (el paciente se autorealiza el INR y se autodosifica). Un estudio danés (Larsen et al.¹³) que comparó pacientes con TEV que se autocontrolaron la warfarina con una cohorte equiparable (*propensity-matched*) de pacientes tratados convencionalmente demostró una tasa menor de TEV recurrente (HR 0.63; IC del 95%: 0.42 a 0.95) y mortalidad por todas las causas (HR 0.41; IC del 95%: 0.21–0.81) entre los pacientes que se autocontrolaron, aunque sin diferencias en el sangrado (HR 0.95; IC del 95%: 0.44 a 2.02).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
2. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019;54:1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019.
4. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333
5. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
6. A Burlacu, S Genovesi, A Ortiz, C Combe, C Basile, D Schneditz, et al. Pros and cons of antithrombotic therapy in end-stage kidney disease: a 2019 update. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:923-933. doi: 10.1093/ndt/gfz040.
7. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa130061
8. Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:e25-e197. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.018.
9. Elshafei MN, Mohamed MFH, El-Bardissy A, Ahmed MB, Abdallah I, Elewa H, Danjuma M. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:388-396. doi: 10.1007/s11239-020-02179-4.
10. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-75. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232
11. Wang KL, van Es N, Cameron C, Castellucci LA, Büller HR, Carrier M. Extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis. *Heart* 2019;105: 545-52. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313617
12. Sandén P, Renlund H, Svensson PJ, Sjölander A. Bleeding complications and mortality in warfarin-treated VTE patients, dependence of INR variability and iTTR. *Thromb Haemost* 2017;117:27-32. doi: 10.1160/TH16-06-0489.
13. Larsen TB, Skjøth F, Grove EL, Nielsen PB, Christensen TD. Effectiveness of self-managed oral anticoagulant therapy in patients with recurrent venous thromboembolism. A propensity-matched cohort study. *Thromb Haemost* 2016;116:524-9. doi: 10.1160/TH16-02-0088

CAPÍTULO 5

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

M.^ª Lourdes Del Río Sola

Carlos Vaquero Puerta

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

INTRODUCCIÓN

La heparina es el fármaco anticoagulante más usado en la actualidad. La complicación más habitual y frecuentemente diagnosticada de la utilización de cualquier tipo de heparina es la hemorragia; sin embargo, existe otra complicación potencialmente más grave: la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

La TIH es una complicación autoinmunitaria del tratamiento con heparinas. Clásicamente los pacientes con TIH presentan una trombocitopenia absoluta o un descenso relativo del número de plaquetas y la aparición de fenómenos trombóticos.¹

Se calcula que en 1/100 pacientes que reciben heparina no fraccionada durante al menos 5 días se desarrolla TIH asociada a trombosis;² sin embargo, hasta un 58% de los pacientes críticos ingresados en un hospital presentan trombocitopenia no inducida por heparina.³ Por lo tanto, el diagnóstico de TIH no es sencillo y requiere descartar otros procesos; esto ha determinado que la TIH esté infradiagnosticada a pesar de su gravedad.

Dada la importancia de esta complicación y el amplio uso de las heparinas, la TIH debería sospecharse en todo paciente tratado con heparina que desarrolle una trombocitopenia asociada o no a un fenómeno trombótico.

PATOGÉNESIS

La heparina tiene una gran afinidad por el factor 4 plaquetario (PF4), una proteína tetramérica cargada positivamente que se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas y en la superficie de algunas células como las endoteliales y las plaquetas. Cuando la heparina y el PF4 se unen forman un complejo heparina-PF4 que sufre un cambio conformacional y expone nuevos epítomos, que actúan como inmunógenos.⁴

La TIH se produce por la unión de anticuerpos, habitualmente IgG, al complejo heparina-PF4. Estos anticuerpos anticomplejo heparina-PF4

activan las plaquetas, vía receptor FcγRIIa, y causan la liberación de micropartículas protrombóticas, consumo de plaquetas y trombocitopenia.^{5,6} La activación plaquetaria también implica la liberación de proteínas PF4 de los gránulos, lo que perpetúa el ciclo formación de complejos activación de plaquetas. Las micropartículas liberadas aumentan la producción de trombina, que son causa de los fenómenos trombóticos. El complejo antígeno-anticuerpo también interactúa con los monocitos y causa la producción de factor tisular y daño endotelial; ambos procesos favorecen la trombosis (Figura 1).^{7,8} Por lo tanto, todos estos procesos finalizan paradójicamente en el desarrollo de trombosis en pacientes tratados con un anticoagulante como la heparina.

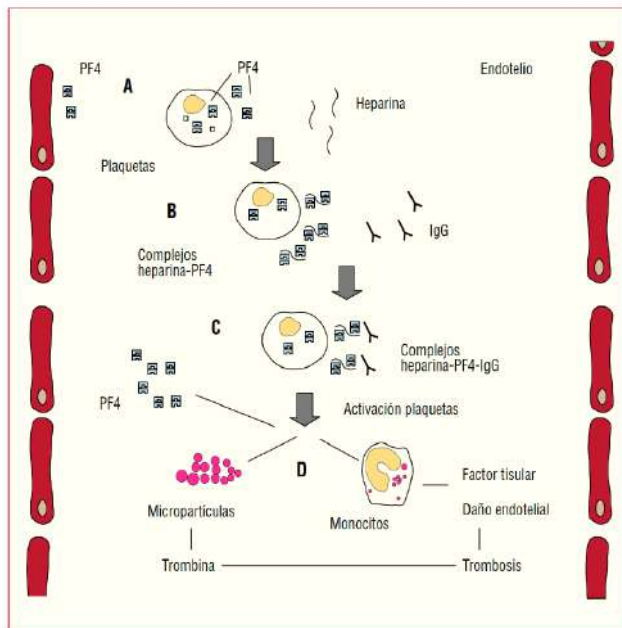


Figura 1: Patogénesis de la TIH

Sin embargo, la aparición de anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 tras la exposición a heparina es muy variable y se han descrito modelos predictivos en situaciones clínicas concretas.⁹ Los anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 están presentes en prácticamente todos los pacientes con diagnóstico de TIH,¹⁰ pero existen pacientes con anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 que no desarrollan TIH.¹¹ Se desconoce las causas por las que algunos pacientes con anticuerpos desarrollan TIH y otros no.¹²

DEFINICIÓN

La TIH es un síndrome clínico-inmunopatológico cuyo diagnóstico se basa en aspectos clínicos e inmunológicos. La simple aparición de anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 no establece el diagnóstico de TIH. El cuadro clínico es el de un paciente tratado con heparina durante al menos 5 días que presenta una trombocitopenia (descenso relativo $\geq 50\%$, aunque el número total sea $>150 \times 10^9/l$) o un fenómeno trombótico asociado a trombocitopenia, una vez excluidas otras causas de trombocitopenia y comprobada la presencia de anticuerpos anticomplejo heparina-PF4. Ante la sospecha clínica, se debe establecer el tratamiento; se ha descrito un sistema de puntuación (sistema de puntuación de las 4 t) para establecer la probabilidad de TIH antes de la realización de pruebas de detección de anticuerpos (Tabla I).

	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia	Descenso relativo $>50\%$ o nadir $20-100 \times 10^9/L$	Descenso relativo $30-50\%$ o nadir $10-19 \times 10^9/L$	Descenso relativo $<30\%$ o nadir $<10 \times 10^9/L$
Tiempo de exposición heparina-trombocitopenia	5- 10 días o <1 día si exposición a heparina 30 días previos	>10 días o <1 día si exposición a heparina 30-100 días previos	o <1 día sin exposición reciente a heparina
Trombosis	Confirmada	Dudosa	No
Otras causas de trombocitopenia	No	Dudosa	Confirmada

Tabla I: Sistema de puntuación de la 4T para pacientes con sospecha de TIH

⇒ Los puntos obtenidos se suman para obtener la probabilidad pretest de TIH: 8-6=alta probabilidad; 5-4= intermedia; 3-0=baja probabilidad.

INCIDENCIA

En general, la incidencia de TIH en pacientes en tratamiento con heparina es de un 0.5-5%;¹⁰ sin embargo, esta incidencia es variable y depende fundamentalmente del tipo de heparina utilizada y del cuadro clínico (Tabla II).

Tipo de población	Ejemplos	Frecuencia recuento plaquetario
Exposición reciente a heparina	Pacientes que hayan sido tratados con heparina en los 190 días previos o en los que se desconozca se ha habido exposición	Basal y en las 1ª 24 horas
Reacción sistémica aguda	Pacientes que presenten alguna reacción sistémica en los primeros 30 min tras la administración de HNF	Inmediata y comparar con las previas
Riesgo de TIH > 1%	Pacientes en tratamiento con HNF a dosis terapéuticas o con HBPM a dosis antitrombóticas	Basal y al menos cada 2 días hasta el día 14 tras la exposición o hasta la suspensión de la heparina
Riesgo de TIH 0,1-1%	Pacientes médicos o embarazadas tratadas con HNF a dosis profilácticas o tratadas con HBPM tras un bolo de HNF; pacientes quirúrgicos tratados con HBPM a dosis profilácticas; pacientes tratados con bolos de HNF (catéter intravascular)	Basal y cada 2-3 días desde el día 4 al 14 tras la exposición o hasta la suspensión de la heparina
Riesgo de TIH <0,1%	Pacientes tratados con HBPM a dosis profilácticas	No es necesario (según clínica)

Tabla II: Incidencia de la THI según el tipo de población y recomendaciones para la monitorización del recuento plaquetario según el *American College of Chest Physicians*.

Tipo de heparina

La TIH se ha descrito en pacientes tratados con cualquier tipo de heparina y a cualquier dosis, incluidos casos de pacientes con catéteres heparinizados y pacientes tratados con pequeños bolos de 250 U.¹³ La incidencia de TIH es hasta 10 veces mayor en los pacientes tratados con heparina intravenosa que en los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular.¹⁴ También se ha descrito una mayor incidencia de TIH en los pacientes que habían sido tratados con heparina en los 100 días previos a la nueva exposición.¹⁵ De las heparinas no fraccionadas, se ha descrito una mayor incidencia de TIH con las de origen bovino que con las de origen porcino.¹

Cuadro clínico

La incidencia de TIH es particularmente alta en los pacientes que reciben un trasplante cardíaco (11%)³⁰ y en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica,¹⁶ y en general es más alta en pacientes quirúrgicos que en pacientes tratados médicamente.¹⁷ Es infrecuente la aparición de TIH en pacientes pediátricos, obstétricos y que están en programas de hemodiálisis.

Sin embargo, debemos tener en consideración, a pesar de la gran variabilidad en la incidencia de TIH, que pacientes de cualquier edad con cualquier cuadro clínico y recibiendo cualquier tipo de heparina a cualquier dosis y por cualquier ruta de administración pueden desarrollar TIH.

DIAGNÓSTICO

Clínica

A pesar de la trombocitopenia característica de la TIH, las hemorragias son infrecuentes; el dato clínico fundamental en la TIH es la aparición de fenómenos trombóticos, con un riesgo de trombosis 30-75%.¹ En los pacientes diagnosticados de TIH que se trata sólo con el cese de la heparina, la incidencia de trombosis es de un 38-76%.¹⁸ En los

pacientes diagnosticados de TIH sin trombosis en el momento del diagnóstico, el riesgo de trombosis en los días posteriores al cese de la heparina es de un 19-52%;¹⁸ este riesgo persiste incluso si el recuento plaquetario se recupera a valores normales.¹⁹

Las complicaciones tromboembólicas pueden aparecer en el territorio arterial, el venoso o ambos. La trombosis en estos pacientes conlleva una elevada morbimortalidad (tasa de amputación de la extremidad de 9-11% y tasa de mortalidad de 8-20%).²⁰

Todavía no se ha determinado las razones por las que algunos pacientes con TIH desarrollan trombosis y otros no, en estudios transversales se ha observado que las manifestaciones trombóticas se correlacionan con marcadores bioquímicos de activación plaquetaria y con el aumento de producción de trombina,²¹ y en estudios retrospectivos se ha señalado que el riesgo de trombosis es mayor en pacientes con más cantidad de anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 y en aquellos con una trombocitopenia relativa > 70%.²²

Otras complicaciones de la TIH más infrecuentes son las lesiones cutáneas y las reacciones sistémicas agudas. Hasta un 20% de los pacientes que desarrollan anticuerpos presentan lesiones necróticas o eritematosas en el punto de punción de la heparina de bajo peso molecular.²³ Un 25% de los pacientes con anticuerpos circulantes presentan reacciones sistémicas agudas como taquicardia, fiebre, escalofríos, hipertensión, disnea o dolor torácico tras una nueva administración intravenosa de heparina.⁴

Trombocitopenia

La trombocitopenia es la característica fundamental en el diagnóstico de TIH. En la TIH la trombocitopenia habitualmente alcanza valores absolutos de $50-80 \times 10^9 / l$ o descensos relativos $\geq 50\%$, y característicamente vuelven a la normalidad una semana después del cese del tratamiento con heparina. En general, se recomienda utilizar el descenso relativo y no el descenso absoluto como método para valorar la trombocitopenia.²⁴

La trombocitopenia aparece típicamente de 5 a 14 días después del inicio del tratamiento con heparina,²⁴ aunque también se han descrito comienzos tardíos y precoces. La monitorización del recuento plaquetario estaría indicada en todos los pacientes que reciben heparina, pero la frecuencia de esos recuentos está en función del riesgo.

El desarrollo de trombocitopenia en pacientes que reciben heparina no es exclusivo de la TIH, lo que obliga a realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades (Tabla III).

Se ha descrito una TIH no inmunitaria, que se caracteriza por la existencia de una trombocitopenia en los días 1-4 tras la exposición por heparina, sin clínica y que se resuelve espontáneamente tras el cese de la heparina [4]. Se ha indicado que el mecanismo en este tipo de TIH sería la activación directa de las plaquetas por la heparina.²⁵

En pacientes intervenidos con cirugía cardiaca la incidencia de TIH es alta, especialmente en pacientes sometidos a trasplante.²⁶ La trombocitopenia asociada a TIH en estos pacientes suele aparecer entre los días 5 y 10 después de la cirugía; se recomienda realizar un recuento plaquetario basal y después a días alternos entre los días 4 y 14 posquirúrgico. Cualquier fenómeno trombótico tras cirugía debe hacer sospechar una TIH.

Además, la trombocitopenia se puede presentar en otros contextos clínicos, como sepsis, coagulación intravascular diseminada, tromboembolia pulmonar o trastornos primarios de la médula ósea, o en pacientes con balón de contrapulsación aórtico o sometidos a técnicas de hemofiltración (Tabla III).⁴

En general, el diagnóstico diferencial se debe realizar con base en la sospecha clínica al momento de aparición de la trombocitopenia (en TIH sobre el día 5-14 tras el tratamiento con heparina) y en las cifras de recuento plaquetario (típicamente en torno a $50-80 \times 10^9/l$).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA TROMBOCITOPENIA	
<p><i>Seudotrombocitopenia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dilución • Cuestiones técnicas 	<p>Hemodilución, transfusión concentrados de hematíes, secuestro plaquetario en hiperesplenismo</p> <p>Mala anticoagulación de la muestra. Sujetos con EDTA</p>
<p><i>Disminución de la producción (médula ósea)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones virales • Quimioterapia y radioterapia • Aplasia o hipoplasia medular adquirida • Síndrome TAR • Deficiencia B12, ácido fólico • Toxicidad directa alcohol 	<p>Inmunodeficiencia humana. Epstein-Barr, rubeola, hepatitis C, etc</p> <p>Anemia de Fanconi</p>
<p><i>Aumento en la destrucción plaquetas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunitario • Infecciones/inflamación • Mecánicos/dispositivos • Fármacos 	<p>Postransfusional, neonatal, postransplante</p> <p>Citomegalovirus, mononucleosis infecciosa, balón de contrapulsación, catéteres, asistente ventricular, respiradores</p> <p>Heparina por mecanismo ni inmunitario</p> <p>Heparina por mecanismo autoinmunitario</p> <p>Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa</p> <p>Otros: quinina, quiquinidina, ácido valproico</p>

Tabla III: Diagnóstico diferencial de la TIH.

DetECCIÓN DE ANTICUERPOS

No se recomienda realizar sistemáticamente pruebas de detección de anticuerpos a todos los pacientes en tratamiento con heparina, dado que su sensibilidad y su especificidad para predecir la aparición de TIH es baja.²⁴ Se recomienda realizar las pruebas de detección de anticuerpos heparina-PF4 en todos los pacientes tratados con heparina en los que se sospecha TIH por el patrón temporal del descenso plaquetario o por la aparición de trombosis.

La realización de pruebas de detección de anticuerpos debe basarse en una sospecha clínica y no debe retrasar la instauración del tratamiento apropiado cuando la clínica lo indica.

Existen diversos tipos de pruebas para la detección de anticuerpos TIH, pero no existe una prueba definitiva con sensibilidad y especificidad del 100%. Los métodos inmunológicos que detectan IgG, IgA e IgM circulantes tienen una sensibilidad cercana al 97%, a costa de una baja especificidad (74-86%, en los métodos que sólo detectan IgG), lo que resulta en un alto valor predictivo negativo (>95%). Los métodos funcionales como la medición de la agregación plaquetaria o la liberación de serotonina de plaquetas activadas aumentan la especificidad y el valor predictivo positivo (89-100%) (Tabla IV).²⁷

La utilización de ambos métodos de detección puede ser complementarios; dado su alto valor predictivo negativo, se recomienda la realización de una prueba serológica en los casos de sospecha clínica intermedia o alta; si el resultado es negativo, invita a pensar en diagnósticos alternativos.²¹ En los pacientes con una sospecha intermedia y prueba serológica positiva se recomienda confirmarlo con una prueba funcional si está disponible.²⁷

En la Figura 2 se propone un algoritmo diagnóstico y tratamiento de la TIH.

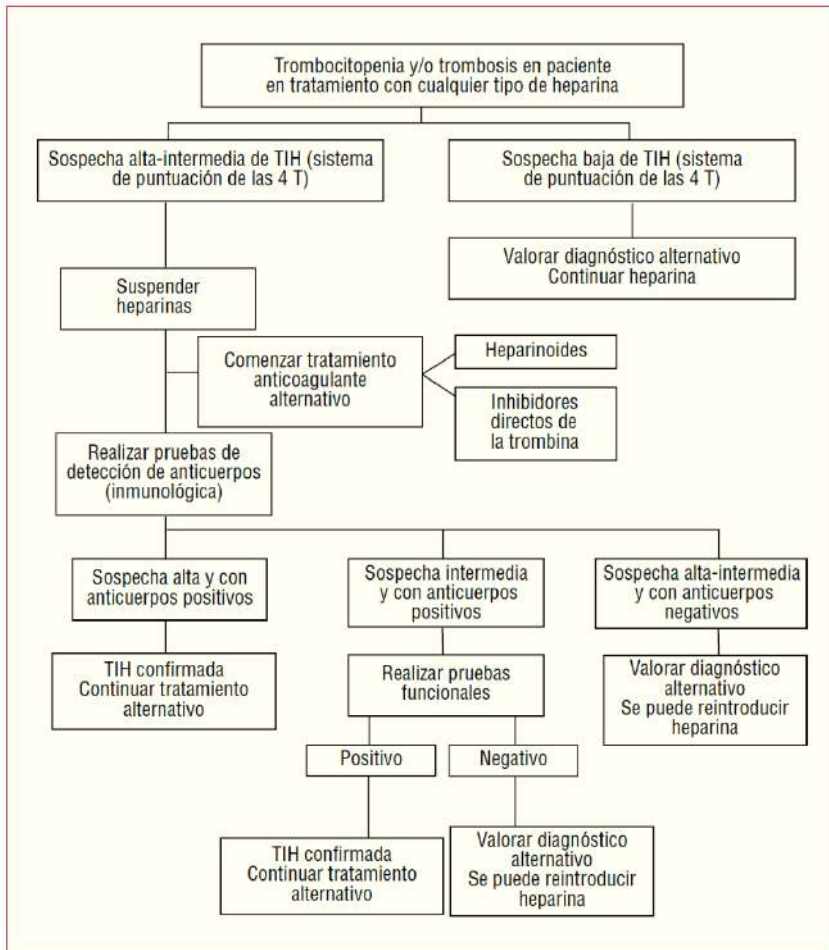


Figura 2: Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la TIH

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la TIH es reducir la activación plaquetaria y la formación de trombina para disminuir el riesgo de trombosis. Cuando hay una sospecha intermedia-alta de TIH, se debe suspender el tratamiento con heparina, inclusive heparinas de bajo peso molecular y catéteres heparinizados, y se debe valorar el tratamiento con un anticoagulante alternativo. Esta recomendación incluye tanto a los pacientes con fenómenos tromboticos como a los pacientes en los que la TIH sólo se ha manifestado con trombocitopenia.²⁴

En ausencia de un tratamiento anticoagulante alternativo, el riesgo de trombosis es de un 5-10% diario en los primeros días tras el cese del tratamiento con heparina y el riesgo total alcanza un 38-76% en el primer mes.²⁸ No se debe considerar las heparinas de bajo peso molecular como anticoagulante alternativo, ya que presentan reactividad cruzada con los anticuerpos anticomplejo heparina-PF4.²⁴ Tampoco es una alternativa válida la warfarina/acenocumarol, puesto que paradójicamente puede empeorar la trombosis y causar gangrena de extremidades y necrosis cutánea.²⁴ Si un paciente se encuentra en tratamiento con warfarina/acenocumarol cuando se diagnostica la TIH, se recomienda la administración de vitamina K para revertir sus efectos.²⁴

Existen 2 clases de anticoagulantes admitidos para el tratamiento de la TIH: los inhibidores directos de la trombina y los heparinoides. Los inhibidores directos de la trombina actúan fundamentalmente reduciendo la actividad de la trombina, mientras que los heparinoides actúan disminuyendo su formación (Tabla V).

No existen estudios comparativos directos entre los distintos tipos de anticoagulantes alternativos. La elección del anticoagulante alternativo debe basarse en su disponibilidad, la experiencia en su uso, los métodos de monitorización disponibles y la situación clínica del paciente, considerando especialmente su función renal y hepática.

Inhibidores directos de la trombina

› *Lepirudina*

Es un derivado, de origen recombinante de la hirudina, obtenido de células de levadura. Es un inhibidor directo altamente específico de la trombina que bloquea la actividad de la trombina mediante la formación de un complejo con ella. Como consecuencia, se produce una inhibición directa de todas las acciones de la trombina, de la libre y de la ligada a los coágulos, a diferencia de la heparina.²⁹

Los efectos anticoagulantes de la lepirudina se monitorizan con el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), de la que se recomienda mantener unas concentraciones de 1.5 a 2.5 veces las basales.²⁹ La

eliminación de la lepirudina es por vía renal. Se debe monitorizar sus valores de forma estrecha en pacientes con creatinina sérica > 1,6 mg/dl y se debe evitarla en pacientes en programas de hemodiálisis o con insuficiencia renal aguda.

La tasa de hemorragias observadas en los estudios ha llevado a recomendar la disminución de la dosis inicial a 0,1 mg/kg/h, en especial en pacientes ancianos o con insuficiencia renal,³⁰ e incluso algunos autores recomiendan dosis iniciales de 0.05-0.075 mg/kg/h.⁴² Un 30% de los pacientes tratados por primera vez con lepirudina desarrollan anticuerpos contra la lepirudina, y llegan al 70% si hay una re-exposición a este fármaco. Se han descrito anafilaxis mortales en pacientes sensibilizados a lepirudina, por lo que no se recomienda el tratamiento con este fármaco en más de una ocasión.²⁹

> *Argatroban*

El argatroban es un inhibidor directo de la trombina derivado de la arginina que se une reversiblemente al sitio activo de la trombina. El argatroban no necesita del cofactor antitrombina III para ejercer su actividad antitrombótica, ya que ejerce su acción anticoagulante inhibiendo las reacciones inducidas o catalizadas por la trombina: formación de fibrina, activación de los factores de coagulación V, VIII, y XIII; activación de la proteína C y agregación plaquetaria. A las concentraciones terapéuticas, el argatroban no tiene ningún efecto en otras serinproteasas que actúan en la coagulación de la sangre (tripsina, factor Xa, plasmina y calicreína), pero inhibe la acción de la trombina libre y asociada al coágulo sin interferir con los anticuerpos inducidos por la heparina.³²

El argatroban prolonga basalmente el tiempo de protrombina (TP), por lo que los efectos anticoagulantes del argatroban deben ser monitorizados mediante el TTPA. La eliminación del argatroban es por vía hepática.³²

No se ha descrito el desarrollo de anticuerpos al argatroban incluso en pacientes sometidos a tratamientos repetidos con argatroban y tampoco se han descrito reacciones anafilácticas, por lo que su uso puede ser repetido.

› *Bivalirudina*

Es un inhibidor selectivo directo de la trombina, análogo a la hirudina. La bivalirudina inhibe de forma reversible la trombina neutralizando los efectos de ésta, también de la trombina atrapada en los coágulos ya formados. Interfiere con la formación de fibrina, la agregación plaquetaria, la activación del factor XII y otras actividades relacionadas con la coagulación de la sangre. Al unirse reversiblemente a la trombina, los efectos anticoagulantes de la bivalirudina desaparecen poco después de la interrupción del tratamiento. La bivalirudina tiene una eliminación mixta renal y enzimática. Aunque en pacientes en programas de hemodiálisis su eliminación disminuye un 80%, ha sido empleado, a dosis bajas, eficazmente en pacientes con insuficiencia hepática y renal combinada.⁴

La bivalirudina ha sido aceptada para su uso en pacientes con sospecha de TIH remitidos a angioplastia, y sus efectos anticoagulantes se monitorizan con el tiempo de coagulación activado; sin embargo, hay escasa experiencia sobre su uso en TIH fuera del contexto del intervencionismo percutáneo. Un 51% de los pacientes tratados con bivalirudina que previamente habían sido tratados con lepirudina desarrollaron anticuerpos antihirudina, lo que indica una reacción cruzada entre ambos inhibidores de la trombina.³⁴

La complicación más importante del tratamiento anticoagulante alternativo con inhibidores directos de la trombina es la hemorragia. Los inhibidores directos de la trombina no tienen un antídoto específico. En caso de anticoagulación excesiva, con o sin sangrado asociado, se debe suspender el tratamiento con estos fármacos. Sus efectos anticoagulantes desaparecen habitualmente en horas, de acuerdo con su vida media y con su vía de eliminación. Específicamente la vida media del argatroban (39-51 min) está aumentada en casos de insuficiencia hepática,³⁵ y las vidas medias de la lepirudina (1.7 h) y la bivalirudina (36 min) aumentan en la insuficiencia renal.³⁶ En algunos casos se ha descrito una disminución de concentraciones de lepirudina y bivalirudina con hemodiálisis o hemofiltración; sin embargo, las características de esta eliminación son variables según los filtros usados, y la eliminación de argatroban con filtración es insignificante. No hay gran experiencia en el uso de factor VIIa recombinante con antídoto no específico en pacientes con TIH y hemorragia grave, aunque puede ser de utilidad.³⁷

Heparinoides

› *Danaparoides*

Es una mezcla sintética de heparansulfato, dermatansulfato y condroitinsulfato que actúa de forma análoga a la heparina inhibiendo el factor Xa. La monitorización de la anticoagulación con danaparoides se realiza con la concentración plasmática de antifactor Xa, ya que no modifica los valores de TTPA o ACT. La eliminación del danaparoides se realiza por vía renal.³⁸

Se realizó un ensayo clínico en el que se aleatorizó a los pacientes a danaparoides+warfarina o dextransulfato+warfarina en pacientes con TIH, la resolución del trombo fue mejor en los pacientes tratados con danaparoides.³⁸ No existen comparaciones directas con los inhibidores directos de la trombina, pero en un estudio retrospectivo en el que se comparó danaparoides a dosis profilácticas y lepirudina a dosis terapéuticas, no se encontraron diferencias en la eficacia, aunque el danaparoides se asociaba con un menor riesgo de hemorragia.³⁹

› *Fondaparinux*

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor Xa con mayor especificidad que las HNF o las HBPM. La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III. Fondaparinux no inactiva la trombina y no tiene efectos en las plaquetas. Tiene una vida media de 15 h, por lo que permite la administración única diaria. Su efecto es reversible con el tratamiento con factor VIIa. A las dosis recomendadas el fondaparinux no modifica los valores de TTPA, ACT o TP. La eliminación es renal y no debe administrarse a pacientes con aclaramiento de creatinina 20 ml/min.¹⁸

La experiencia con fondaparinux en el tratamiento del TIH es escasa, pero los resultados publicados no refieren sangrados ni eventos tromboembólicos. No se han descrito casos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux, aunque sí se ha detectado anticuerpos anticomplejo PF4-heparina. Fondaparinux no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

OTRAS CONSIDERACIONES DEL TRATAMIENTO

1. La transfusión de plaquetas no debe ser usada como profilaxis de la TIH. La TIH es un fenómeno autoinmunitario y el aumento del número de antígenos puede aumentar el estado de hipercoagulabilidad y causar fenómenos trombóticos.²⁴
2. Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa no tienen un efecto anticoagulante directo y no inhiben la activación plaquetaria por los anticuerpos TIH; por lo tanto, no son un grupo de fármacos eficaces usados aisladamente para el tratamiento de la TIH. Sin embargo, la combinación de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa junto con anticoagulantes alternativos se ha usado eficazmente en el contexto de la angioplastia coronaria y ha conseguido una reducción indirecta de la formación de trombina y una inhibición de la agregación plaquetaria,⁴⁰ lo que indica que se podría emplearlos como tratamiento complementario en casos seleccionados.
3. Anticoagulación crónica: se recomienda anticoagulación oral durante al menos 3-6 meses en los pacientes que han presentado TIH y trombosis.⁴ En estos casos o en pacientes que precisan anticoagulación crónica por cualquier otra causa, se presenta la duda de cuándo reintroducir el tratamiento con acenocumarol o warfarina. Se recomienda suspender el tratamiento con warfarina o acenocumarol cuando se sospecha TIH y revertir sus efectos con vitamina K. Se debe tratar al paciente con alguno de los anticoagulantes alternativos antes comentados y reiniciar el tratamiento con warfarina o acenocumarol una vez que el recuento plaquetario se encuentre en cifras normales ($>100 \times 10^9/l$ o preferiblemente $150 \times 10^9/l$).¹⁶ El acenocumarol o la warfarina deben reintroducirse sin dosis de carga y deben superponerse al tratamiento con anticoagulantes alternativos al menos 5 días.⁴ En el caso de pacientes tratados con un inhibidor directo de la trombina (bivalirudina, argatroban o lepirudina), la monitorización debe ser estrecha, ya que estos fármacos pueden prolongar el TP. Durante el tratamiento con inhibidores directos de la trombina la relación entre

TP y riesgo de sangrado no es la habitual, y en muchas ocasiones los pacientes tratados con inhibidor directo de la trombina y warfarina presentan TP bajos sin sufrir ningún tipo de hemorragia.⁴

4. Manejo del paciente con historia de TIH. No siempre los pacientes con historia de TIH presentan una nueva TIH por re-exposición a heparina;⁴¹ sin embargo, el riesgo es mayor. Por lo tanto, y dadas las complicaciones potencialmente graves de la TIH, se recomienda el uso de anticoagulantes alternativos en este tipo de pacientes siempre que sea posible.²⁵

CONCLUSIONES

La TIH es una complicación grave de un tratamiento tan habitual como la heparina. La TIH es una entidad infradiagnosticada y se debe sospechar ante cualquier paciente tratado con heparina que presente trombocitopenia y/o un fenómeno trombótico.

Antes de establecer el diagnóstico de TIH se debe descartar otras causas habituales de trombocitopenia. Cuando haya sospecha clínica de TIH, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con heparina y valorar el tratamiento con anticoagulantes alternativos (inhibidores directos de la trombina o heparinoides).

BIBLIOGRAFÍA

1. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
2. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a ten-year retrospective. *Annu Rev Med* 1999;50:129-47.
3. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002;30:1765-71.
4. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005;111:2671-83.
5. Chong BH, Fawaz I, Chesterman CN, Berndt MC. Heparin-induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin- dependent antibody with platelets. *Br J Haematol* 1989;73:235-40.
6. Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, Santos AV, Sheppard JA, Bode AP, et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1994;84:3691-9.
7. Arepally GM, Mayer IM. Antibodies from patients with heparin- induced thrombocytopenia stimulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin-8. *Blood* 2001;98:1252-4.
8. Cines DB, Tomaski A, Tannenbaum S. Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1987; 316:581-9.
9. Yeh RW, Everett BM, Foo SY, Dorer DJ, Laposata M, Van Cott EM, et al. Predictors for the development of elevated anti-heparin/platelet factor 4 antibody titers in patients undergoing cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 2006;98:419-21.
10. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissoc AM, Fressinaud E, Wolf M, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992;68:95-6.
11. Everett BM, Yeh R, Foo SY, Criss D, Van Cott EM, Laposata M, et al. Prevalence of heparin/platelet factor 4 antibodies before and after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:592-7.
12. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Arch Intern Med* 2003;163:2518-24.
13. Laster J, Silver D. Heparin-coated catheters and heparin-induced thrombocytopenia. *J Vasc Surg* 1988;7:667-72.
14. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106:2710-5.
15. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106:3049-54.
16. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000;96:1703-8.
17. Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F, Breddin HK, Bauersachs R. Incidence and clinical

- relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002;118:1137-42.
18. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996;101:502-7.
 19. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003;163:1849-56.
 20. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-43.
 21. Kelton JG. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia: biological basis for treatment. *Chest* 2005;127:S9-20.
 22. Fabris F, Luzzatto G, Soini B, Ramon R, Scandellari R, Randi ML, et al. Risk factors for thrombosis in patients with immune mediated heparin-induced thrombocytopenia. *J Intern Med* 2002;252:149-54.
 23. Warkentin TE. Heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol* 1996;92:494-7.
 24. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:S311-37.
 25. Chong BH, Castaldi PA. Platelet proaggregating effect of heparin: possible mechanism for non-immune heparin-associated thrombocytopenia. *Aust N Z J Med* 1986;16:715-6.
 26. Hourigan LA, Walters DL, Keck SA, Dec GW. Heparin-induced thrombocytopenia: a common complication in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1283-9.
 27. Pouplard C, Amiral J, Borg JY, Laporte-Simitsidis S, Delahousse B, Gruel Y. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14-serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 1999;111:700-6.
 28. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch Intern Med* 2004;164:361-9.
 29. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia — results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *J Thromb Haemost* 2005;3:2428-36.
 30. Klenner AF, Lubenow N, Raschke R, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in children: 12 new cases and review of the literature. *Thromb Haemost* 2004;91:719-24.
 31. Tardy B, Lecompte T, Boelhen F, Tardy-Poncet B, Elalamy I, Morange P, et al. Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin. *Blood* 2006;108:1492-6.
 32. Yeh RW, Jang IK. Argatroban: update. *Am Heart J* 2006;151:1131-8.
 33. Walenga JM, Ahmad S, Hoppensteadt D, Iqbal O, Hursting MJ, Lewis BE. Argatroban therapy does not generate antibodies that alter its anticoagulant activity in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2002;105:401-5.
 34. Eichler P, Lubenow N, Strobel U, Greinacher A. Antibodies against lepirudin are polyspecific and recognize epitopes on bivalirudin. *Blood* 2004;103:613-6.
 35. Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, Hammes MS, Trevino S, Ferrell J, et al. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004;66:2446-53.
 36. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2121-31.

37. Alsoufi B, Boshkov LK, Kirby A, Ibsen L, Dower N, Shen I, et al. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in pediatric cardiac surgery: an emerging cause of morbidity and mortality. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr* 2004;7:155-71.
38. Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, Manoharan A, Old- meadow M, et al. Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: a clinical outcome study. *Thromb Haemost* 2001;86:1170-5.
39. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005;94:132-5.
40. Jang IK, Lewis BE, Matthai WH Jr, Kleiman NS. Argatroban anticoagulation in conjunction with glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, nonrandomized pilot study. *J Thromb Thrombolysis* 2004;18:31-7.
41. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286-92.

CAPÍTULO 6

TROMBOFILIAS.

¿CUÁNDO Y CÓMO BUSCARLAS?

José Ramón González Porras

*Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología.
Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL*

INTRODUCCIÓN

Se entiende por trombofilia la tendencia aumentada a formar trombos. Este estado de hipercoagulabilidad es el resultado de la interacción de múltiples factores predisponentes heredados y/o adquiridos. La trombofilia hereditaria describe la predisposición genética a la trombosis. En el campo de la enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) la deficiencia del anticoagulante antitrombina (AT) fue el primer factor de riesgo trombótico comunicado en 1965 por Egeber et al.¹ Desde entonces, se han comunicado otras deficiencias genéticas asociadas a un mayor riesgo de EDEV, como son la deficiencia de proteína C, en 1981,² proteína S, en 1984,³ y las variantes factor V Leiden (F5G1691A) (FVL) en 1994,⁴ y protrombina G20210A en 1995 (Tabla I).⁵ Desde 1995 estas pruebas se hicieron muy comunes en pacientes con EDEV y sus familiares, pero su interés clínico ha disminuido notablemente en los últimos años, porque la trombofilia genética es incapaz de guiar la duración de la anticoagulación tras un episodio de EDEV y existe, por otro lado, ausencia de evidencia sólida en el beneficio de la trombopprofilaxis primaria guiada solo por la trombofilia.

Varios estudios recientes han intentado encontrar defectos genéticos trombofílicos adicionales a los cinco clásicos sin éxito.^{6,7} Por ello, la mayoría de los autores está de acuerdo en que el estudio de trombofilia incluya solo cinco alteraciones genéticas (AT, PC, PS, FVL y protrombina G20210A) y una adquirida (anticuerpos antifosfolípidos).

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) constituyen un factor de riesgo adquirido de trombosis, tanto venosa como arterial. El estudio de trombofilia debe incluir los siguientes AAF: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti- α 2glicoproteína.

Solicitar un estudio de trombofilia es sencillo, barato y la posibilidad de encontrar una alteración trombofílica en población con EDEV seleccionada es alta. Sin embargo, el resultado de la trombofilia no ayuda en la toma de decisiones, en la mayoría de las situaciones, puede crear confusión al médico solicitante y ansiedad en los familiares.⁸ En el presente capítulo se discute la utilidad clínica de la trombofilia en pacientes con EDEV.

	Prevalencia en población general	Prevalencia en población con ETEV	Riesgo de ETEV	Riesgo de ETEV recurrente
Deficiencia de AT	0.02% -0.2%	1%	5-10	1.9-2.6
Deficiencia de PC	0.2%-0.4%	3%	4-6.5	1.4-1.8
Deficiencia de PS	0.03%-0.13%	2%	1-10	1-1.4
Factor V Leiden homocigoto	0.02%	1.5%	11-80	-
Factor V Leiden heterocigoto	3%-7%	20%	3-5	1.4
G20210A homocigoto	1%	-	6.4	-
G20210A heterocigoto	0.7%-4%	5%	2-3	1.4
Doble heterocigoto FVL + G20210A	0.01%	-	20-58.6	2.5

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; AT: antitrombina; PC: proteína C; PS: proteína S; FVL: factor V Leiden

Tabla I: Trombofilia hereditaria.

PACIENTES CON ETEV Y MAYOR PROBABILIDAD DE TENER UN RESULTADO DE TROMBOFILIA POSITIVA

Los factores asociados con la presencia de trombofilia incluyen: (I) ETEV y un fuerte historial familiar de ETEV a edad joven; (II) ETEV a una edad inferior 45 años, en ausencia de factores provocadores; (III) ETEV recurrente; (IV) ETEV de localización inusual (p.ej.: en los senos venosos cerebrales o territorio esplácnico) (Tabla II). En población seleccionada de ETEV, el rendimiento de la prueba de trombofilia es alto ($\approx 50\%$).⁹ Estudios observacionales indican que las tasas más altas de trombofilia hereditaria se encuentran en aquellos pacientes con ETEV y antecedentes familiares de ETEV.¹⁰

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC), en especial la policitemia vera (PV) y la trombocitemia esencial (TE), se caracterizan por complicaciones trombóticas, en especial en el territorio esplácnico.¹¹ Las mutaciones en los genes JAK2 / CALR /MPL son las mutaciones impulsoras en las NMPC. De todas ellas, destaca la mutación JAK2^{V617F} que aparece en el 95% de los casos de PV y el 60% de los pacientes con TE y mielofibrosis primaria.¹² La trombosis venosa esplácnica puede representar la primera manifestación clínica de una NMPC, particularmente cuando está presente la mutación JAK2^{V617F}. La prevalencia de la mutación JAK2^{V617F} en pacientes con trombosis venosa esplácnica varía entre el 28%-41%.¹³ Debido a su alta prevalencia, el análisis de la mutación JAK2^{V617F} debe realizarse en pacientes con trombosis venosa esplácnica, si fuera negativo debe considerarse ampliar el análisis mutacional a CALR y MPL (aunque son menos protrombóticas que JAK2^{V617F}).

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una anomalía adquirida rara caracterizada por la expansión de un clon anormal de células hematopoyéticas que carece de un anclaje de glicosil fosfatidil inositol (GPI), lo que conduce a hemólisis y trombosis. Muchos pacientes con HPN también tienen anemia aplásica que puede provocar trombocitopenia grave. La trombosis asociada a HPN puede ser venosa o arterial pero es más frecuente venosa y de localización atípica, en especial de localización intraabdominal.¹⁴

ETEV a una edad inferior a 45 años y con historial familiar de ETEV a edad joven

ETEV no provocada o presencia de un factor de riesgo menor¹ y edad inferior a 45 años

ETEV recurrente, especialmente si edad < 45 años

ETEV de localización inusual (senos venosos cerebrales y territorio esplácnico²)

Estudio de trombofilia: incluye análisis de antitrombina, proteína C, proteína S, factor V Leiden, protrombina G20210A y anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti- β -2-glicoproteína).

No recomendamos incluir en el panel de trombofilia: resistencia a la proteína C, homocisteína, niveles de factor VIII, XI, plasminógeno o inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) ni otras variantes genéticas como: variante C677T de metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), variante 4G/5G PAI-1 u otras.

1. Cirugía menor, tratamiento con estrógenos, inmovilidad < 7 días
2. Si la trombosis esplácnica no está en el contexto de cirrosis hepática, cáncer abdominal o proceso inflamatorio agudo abdominal, aconsejamos realizar la variante JAK2^{V617F} (si negativo valorar CALR / MPL). El despistaje de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) debe realizarse en casos de ETEV, fundamentalmente esplácnica y datos de hemólisis en el hemograma.

Tabla II: Pacientes con alta probabilidad de tener un estudio de trombofilia positivo

TROMBOFILIA Y RIESGO DE RECURRENCIA DE ETEV

El resultado positivo para la trombofilia genética más común (heterocigoto para FVL o para protrombina G20210A) no altera el manejo del tratamiento anticoagulante, ya que estas alteraciones trombofílicas solo aumentan de manera muy modesta el riesgo de episodios recurrentes.¹⁵ Existe debate sobre el papel de la trombofilia mayor (deficiencia de AT, PC, PS, homocigoto para FVL o protrombina G20210A o doble heterocigoto) en la recurrencia trombótica y el beneficio de anticoagulación indefinida guiado solo por la trombofilia. Los estudios observacionales, aunque son heterogéneos, coinciden en mostrar un aumento del riesgo de recurrencia para la trombofilia mayor tras un primer episodio de ETEV.^{16,17} No obstante, dada la rareza de estas alteraciones serían necesarios estudiar un gran número de pacientes para encontrar esta alteración tan poco común. Además, en pacientes con ETEV no provocado es el riesgo hemorrágico quien determina la duración de la anticoagulación.^{18,19}

Por tanto, recomendamos que la duración de la anticoagulación para prevenir la recurrencia no deba guiarse por los resultados del estudio de trombofilia. No obstante, reconocemos que en presencia de una trombofilia mayor hay tendencia a recomendar una anticoagulación indefinida en aquellas situaciones de ETEV y relación incierta riesgo/beneficio para anticoagulación indefinida (p.ej.: TEP secundario a un factor de riesgo transitorio, menor y resuelto). Por último, conviene recordar que los datos epidemiológicos sobre recurrencia y trombofilia no ofrecen resultados sólidos y no existen ensayos clínicos que hayan evaluado el beneficio de los estudios de trombofilia para evaluar la recurrencia.²⁰

Los anticuerpos antifosfolípido positivo deben repetirse a las 12 semanas, para reconocer que sean patológicos. Los AAF son la manifestación biológica del síndrome antifosfolípido (SAF). Los criterios revisados de Sapporo indican que el diagnóstico de SAF requiere la presencia de un criterio clínico (trombosis vascular [venosa, arterial o de pequeño vaso] y/o complicaciones obstétricas) y un criterio de laboratorio (positividad en dos momentos, separados al menos 12 semanas: anticoagulante lúpico; anticuerpos anti-cardiolipina IgG y/o IgM; anticuerpos anti-b2-glicoproteína IgG y/o IgM).²¹ En pacientes con SAF el riesgo de recurrencia es alto y se recomienda tratamiento anticoagulante indefinido, evaluando

periódicamente el riesgo hemorrágico.²² Aunque se desaconseja el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) en pacientes con SAF triple positivo, en ninguno de los ensayos clínicos pivotaes que evaluaron la eficacia y seguridad de los ACODs para el tratamiento de la ETEV se realizó cribado previo a su uso. Por lo tanto, no se recomienda realizar una determinación de AAF antes de iniciar anticoagulación con ACODs por un episodio de ETEV.

TROMBOFILIA GENÉTICA EN FAMILIARES ASINTOMÁTICOS

El riesgo de trombosis venosa en los familiares asintomáticos es bajo. Además, el resultado del estudio de trombofilia en familiares asintomáticos puede, por un lado, generar ansiedad y estigmatización, si el resultado de trombofilia es positivo,²³ pero, por otro lado, si el resultado es negativo puede conducir a “bajar la guardia” en el control de los factores clásicos de riesgo cardiovascular.

Un estudio de cohortes retrospectivo de 2479 familiares de pacientes con trombosis y trombofilia mostró que solo existe beneficio de realizar el estudio de trombofilia si hay un historial familiar fuerte de ETEV (es decir, múltiples familiares de primer grado con eventos trombóticos a edad joven).¹⁶

MOMENTO DE HACER EL ESTUDIO DE TROMBOFILIA

Una vez que se ha decidido solicitar un estudio de trombofilia en un paciente seleccionado (Tabla III), debemos tener en cuenta que tanto el episodio trombótico agudo como los anticoagulantes (heparina, antivitaminas K y ACODs) afectan a los niveles y/o la actividad funcional de las proteínas que se evalúan en el panel de trombofilia (Tabla IV).

Aunque las pruebas genéticas no se ven artefactadas por el episodio trombótico agudo y/o la anticoagulación, recomendamos que el estudio completo de trombofilia genética se realice en un solo momento y al menos dos semanas después de la interrupción de la anticoagulación. De esta manera, evitaremos repetición de pruebas y de visitas. Con respecto al estudio de anticuerpos antifosfolípido, las pruebas iniciales de AAF generalmente se realizan poco después de un evento clínico, seguidas de pruebas de confirmación al menos 12 semanas después. Si el paciente está en tratamiento anticoagulante, no debe realizarse estudio de anticoagulante lúpico.

Trombofilia No	Trombofilia Si
Primer episodio de ETEV provocado¹	Considerar en población seleccionada ²
TVP EESS	Considerar en sujetos asintomáticos que son familiares de primer grado de pacientes con ETEV y trombofilia positiva ³⁻⁴
Trombosis venosa de la retina	
ETEV y cáncer	
ETEV en proceso inflamatorio sistémico activo	

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; EESS: extremidades superiores

- Factor de riesgo mayor de ETEV: cirugía mayor, traumatismo, inmovilización prolongada (>7 días) u hospitalización por una patología médica (8).
- Población seleccionada: ver tabla II. Una evaluación de trombofilia en esta población seleccionada pone en valor la búsqueda de las causas de trombosis (entendiendo que la ETEV es multifactorial). Puede percibirse como: i) un estudio exhaustivo para el paciente; 2) una de las razones de ser para el médico dedicado a la ETEV.
- No ofrecer de rutina y tener en cuenta las preferencias del paciente. Recomendamos realizar solo la determinación del factor trombofílico positivo en la familia, no hay evidencia que estudiar todo el panel de trombofilia module el riesgo de ETEV.
- Si tenemos preferencia en estudiar sujetos asintomáticos con antecedentes familiares de la deficiencia de PC / deficiencia de PS (por el riesgo de necrosis cutánea inducida por AVK) y la deficiencia de antitrombina (en mujeres en edad fértil para evaluar la necesidad de tromboprolifaxis en el embarazo).

Tabla III: Cuando realizar un estudio de trombofilia genética

Prueba	Test de screening	Factor de confusión			
		Episodio trombótico agudo	Heparina	AVK	ACOD
Antitrombina	Funcional ¹ (24)	Si	Si	NA	Si
Proteína C	Funcional	NA	NA	IM	Si
Proteína S	Funcional ²	Si	NA	IM	Si
Factor V Leiden	Genético (PCR)	NA	NA	NA	NA
Protrombina G20210A	Genético (PCR)	NA	NA	NA	NA
Anticoagulante lúpico³⁻⁴	Criterios ISTH (25)	NA	IM	IM	IM
Anticuerpos cardiolipina³	Inmunotest	NA	NA	NA	NA
Anticuerpos anti-α2 glicoproteína I³	Inmunotest	NA	NA	NA	NA

AVK: antivitaminas K; ACOD: anticoagulante oral de acción directa; NA: no altera; IM: imposible medir

1. Método basado en el cofactor heparina-AT (cromogénico). Valores normales entre 80%-120%. Valores reducidos de AT en ausencia de tratamiento anticoagulante y tras descartar causa adquirida de deficiencia de AT (episodio agudo de trombosis, hepatopatía, CID, cirugía reciente, proteinuria, embarazo, estrógenos, tratamiento con L-asparaginasa) completar con niveles antigénicos y estudio genético.
2. Varios autores recomiendan como test de inicio la determinación de PS antigénica libre. Si niveles reducidos en ausencia de tratamiento anticoagulante o causas adquirida (episodio agudo de trombosis, hepatopatía, CID, VIH, cirugía reciente, proteinuria, embarazo, estrógenos, tratamiento con L-asparaginasa) de deficiencia de PS, estudiar PS total antigénica y estudio genético.
3. Las pruebas iniciales de AAF generalmente se realizan poco después de un evento clínico, seguidas de pruebas de confirmación al menos 12 semanas después.
4. Si el paciente está en tratamiento anticoagulante con AVK o ACOD, no debe realizarse estudio de anticoagulante lúpico (AL). En caso de paciente con HBPM, el estudio de AL puede extraerse justo antes de la administración de la dosis de HBPM.

Tabla IV: Como hacer el estudio de trombofilia

CONCLUSIONES

Las pruebas de trombofilia hereditaria a menudo no son útiles para guiar las decisiones clínicas y no deben realizarse de forma rutinaria. Recomendamos determinadas situaciones con potencial utilidad del estudio de trombofilia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Egeberg O. INHERITED ANTITHROMBIN DEFICIENCY CAUSING THROMBOPHILIA. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516–30.
2. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370–3.
3. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984;74:2082–8.
4. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64–7.
5. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698–703.
6. Lindström S, Wang L, Smith EN, Gordon W, van Hylckama Vlieg A, de Andrade M, et al. Genomic and transcriptomic association studies identify 16 novel susceptibility loci for venous thromboembolism. *Blood* 2019;134:1645–57.
7. Klarin D, Busenkell E, Judy R, Lynch J, Levin M, Haessler J, et al. Genome-wide association analysis of venous thromboembolism identifies new risk loci and genetic overlap with arterial vascular disease. *Nat Genet* 2019;51:1574–9.
8. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1177–87.
9. Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet Lond Engl* 1999;353:479–85.
10. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997;77:444–51.
11. K S, Bl S, Rk R. Thrombosis in the Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Treat Res [Internet]*. 2019 [cited 2021 May 12];179.
12. Ji S. Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med [Internet]*. 2017 Jan 6 [cited 2021 May 12];376(22).
13. Dentali F, Squizzato A, Brivio L, Appio L, Campiotti L, Crowther M, et al. JAK2V617F mutation for the early diagnosis of Ph- myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood*. 2009;113:5617–23.
14. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013;121:4985–96.
15. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:729–36.
16. Lijfering WM, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009;113:5314–22.
17. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJGM, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation* 2010;121:1706–12.
18. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315–52.

19. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2021 Feb 13.
20. Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:12: CD007069.
21. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
22. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:2010–21.
23. Bank I, Scavenius MPRB, Büller HR, Middeldorp S. Social aspects of genetic testing for factor V Leiden mutation in healthy individuals and their importance for daily practice. *Thromb Res* 2004;113:7–12.
24. Van Cott EM, Orlando C, Moore GW, Cooper PC, Meijer P, Marlar R, et al. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2020;18:17–22.
25. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737–40.

CAPÍTULO 7

DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y SUPERFICIAL

F. Xavier Martí Mestre

Angiología y Cirugía Vascul.

Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda y superficial son dos de las manifestaciones de la enfermedad tromboembólica, junto con la embolia pulmonar. En este apartado, desarrollaremos los diversos puntos que configuran el diagnóstico de estas dos entidades de la enfermedad tromboembólica.

CLÍNICA

El primer escalón diagnóstico de cualquier entidad patológica es la clínica. A pesar de tratarse de dos entidades nosológicas dentro de la misma enfermedad, y de producirse, en la mayoría de los casos, en los miembros inferiores, la clínica de ambas es discordante. Y de la misma forma, la capacidad de esta clínica para servir de diagnóstico es muy diferente. La trombosis venosa superficial es una entidad que presenta una clínica florida y muy específica en la mayoría de los casos. En cambio, la trombosis venosa profunda expresa una clínica muy inespecífica mediante la cual no es posible, excepto en contadas ocasiones, basar el diagnóstico.

La clínica básica y clásica de la trombosis venosa superficial consiste en la aparición, de forma relativamente rápida, de un cordón indurado, eritematoso, caliente y muy doloroso, que sigue el trayecto de una vena del sistema venoso superficial. No es tan importante el edema de la extremidad afecta. Aunque no siempre es así, la clínica descrita suele aparecer sobre un trayecto venoso varicoso del sistema superficial, constituyendo lo que se denomina varicoflebitis. Existen una serie de factores que predisponen a la aparición de esta clínica y que debemos tener en cuenta para el diagnóstico clínico de la trombosis venosa superficial. Estos factores incluyen la presencia de varices, el uso de catéteres endovenosos, la inmovilización, la cirugía previa, los traumatismos recientes, el embarazo y el puerperio, la obesidad, el cáncer y su tratamiento, las enfermedades autoinmunes, el uso de anticonceptivos, la edad avanzada, los antecedentes de enfermedad tromboembólica, y las trombofilias heredadas.¹

Los síntomas y signos de la trombosis venosa profunda de las extremidades son altamente inespecíficos. La trombosis venosa profunda presenta, además, una gran variabilidad clínica. Esta entidad puede ser completamente asintomática, o dar lugar a cuadros extremadamente floridos y graves para la extremidad y el paciente. La trombosis venosa profunda típica de una extremidad se caracteriza por la presencia de un edema de instauración relativamente rápida, en clara asimetría respecto a la extremidad contralateral. El edema ocasionado por una trombosis venosa profunda afecta a los planos subfasciales del miembro. Debido a ello, se constata en la extremidad trombosada el empastamiento muscular de la misma, e incluso la ausencia de fovea que caracteriza al edema del tejido celular subcutáneo aislado. La edematización aguda de la extremidad y la dificultad de expansión del edema provocan la instauración de dolor en el miembro. Dicho dolor puede ser generalizado, debido a la hinchazón mencionada, aunque también puede ser localizado, a lo largo del trayecto de las venas enfermas, traducción del proceso inflamatorio venoso que acarrea el trombo. Aparte del edema, empastamiento y dolor, existen otros signos secundarios que orientan hacia la presencia de la trombosis. Puede aparecer aumento de la temperatura cutánea de la extremidad, traducción del desbalance por exceso sanguíneo que implica la trombosis venosa. Los cambios en la coloración cutánea del miembro obedecen a una hipoperfusión por exceso de tensión en la red venosa de la piel: la piel aparece violácea y moteada debido a ello. Es lo que se conoce como "cutis marmorata". Es frecuente la constatación del desarrollo de circulación colateral superficial, como vía de salida de emergencia del aporte sanguíneo de la extremidad. Lo descrito hasta ahora comprendería los síntomas y signos de una trombosis venosa profunda de las extremidades típicas. Ahora bien, el cuadro clínico depende en gran medida de la ubicación, la extensión y el grado de oclusión que causa la trombosis. En este sentido, existen numerosas excepciones a la clínica típica. Las trombosis venosas distales aisladas (de venas tibiales, de los plexos soleos o gemelares) se caracterizan por una menor edematización de la extremidad, con

predomino del síntoma doloroso. En estos casos de afectación distal, existe la posibilidad de aparición de dolores muy localizados sobre las estructuras venosas afectas, como síntoma trombótico, aunque no parezcan los típicos dolores de la sintomatología trombótica. En las trombosis poplíteas, femoro-poplíteas y/o ilio-femorales sin una ocupación total de la luz vascular por el proceso trombótico (fenómeno raro), o con la presencia de variantes anatómicas de duplicidad a nivel poplíteo, femoral o ambos (fenómeno frecuente), con afectación de sólo uno de sus componentes venosos duplicados, nuevamente la clínica principal de edema puede quedar disimulada por el drenaje venoso que ofrece el vaso duplicado íntegro. La afectación de territorios venosos proximales abdominopélvicos, y más concretamente la vena cava inferior, da lugar a la aparición de clínica bilateral y extendida a toda la extremidad, perdiendo la asimetría como signo clínico relevante. Mención aparte merecen los cuadros trombóticos venosos con gran afectación proximal e incluso extensión al sistema venoso superficial. En estos casos, debido a la implicación en la trombosis de numerosas rutas alternativas del drenaje venoso, el edema y empastamiento constatados son máximos, extensos y puede llegar a comprometer, por hipertensión venosa, el flujo sanguíneo arterial a la extremidad. Esta entidad peculiar se denomina "*flegmasía dolens*". Se caracteriza por la mencionada disminución del aporte arterial a la extremidad, que hace que la piel de ésta en un primer momento aparezca blanca ("*flegmasía alba dolens*") y posteriormente adopte un tinte violáceo-cianótico por la isquemia ("*flegmasía cerúlea dolens*"). Además, se constatan otros síntomas y signos de isquemia de la extremidad como dolor de características isquémicas, frialdad de la extremidad, más o menos impotencia funcional, y ausencia de pulsos a la exploración.² Globalmente, la sensibilidad y especificidad de la clínica para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda es sólo del 68% y 58%, respectivamente. Sólo el 25-30% de las trombosis venosas profundas ofrecen una clínica suficientemente específica para el diagnóstico. El 75% de las sospechas clínicas de trombosis venosa profunda son negativas para esta entidad.³

La tabla I expone la sensibilidad y especificidad de diversos síntomas y signos de trombosis venosa profunda respecto al patrón oro flebográfico.²

Síntomas/signos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Dolor en pantorrilla	31	79
Hipersensibilidad en pantorrilla	52	71
Hinchazón de la extremidad	58	68
Edema de la extremidad	88	6
Eritema	90	18
Diferencia de temperatura	90	30
Dilatación de venas superficiales	80	30
Trombo palpable	98	10

Tabla I: Sensibilidad y especificidad diagnóstica de diversos síntomas y signos de trombosis venosa profunda

A estos síntomas y signos clínicos hay que añadir la posible presencia de uno o más factores de riesgo que pueden predisponer a la aparición de una trombosis venosa, y cuya presencia debería ser considerada como parte de la clínica de la enfermedad tromboembólica.

Entre estos factores de riesgo cabe mencionar:

- **Generales:** edad avanzada, inmovilización prolongada, cirugía mayor hasta cuatro semanas antes, embarazo y puerperio, desplazamientos prolongados, obesidad
- **Médicos:** cáncer, historia previa de trombosis venosa, ictus, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, sepsis
- **Traumatismos:** politraumatismos, grandes quemados, fracturas de las extremidades inferiores, lesiones medulares
- **Vasculitis:** lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behçet, homocistinuria
- **Hematológicos:** trombocitosis, policitemia vera, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, factor V Leiden, disfibrinogenemias, desórdenes de la activación del plasminógeno
- **Medicamentos:** anticonceptivos orales, estrógenos, drogas de abuso endovenoso, trombocitopenia inducida por heparina.⁴

ESCALAS DE PROBABILIDAD CLÍNICA

La dificultad para establecer un diagnóstico de trombosis venosa profunda basado en la clínica que presenta el paciente ha hecho que se creen las llamadas escalas de probabilidad clínica. Las escalas de probabilidad clínica podrían definirse como un conjunto de factores (antecedentes, factores de riesgo y síntomas y signos clínicos), la presencia o no de los cuales, permiten establecer una probabilidad respecto a la existencia o no de una patología. En este caso, la presencia o no de trombosis venosa profunda. Aunque existen varias de estas escalas para valorar la probabilidad clínica de padecer una trombosis venosa profunda, la que tiene un uso más extendido y mayor potencia diagnóstica es la escala de Wells. La tabla II muestra la escala de probabilidad clínica de Wells.

Característica clínica	Puntos
Cáncer activo (tratamiento en curso o en los últimos seis meses o paliativo)	1
Parálisis, paresia o reciente inmovilización de las extremidades inferiores	1
Reciente encamamiento > 3 días o cirugía mayor (último mes)	1
Hipersensibilidad localizada en la distribución de las venas profundas	1
Edema de una extremidad	1
Hinchazón de la pantorrilla > 3 cm respecto de la asintomática (medida 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema (con fóvea) en la pierna sintomática	1
Venas superficiales complementarias (no varicosas)	1
Diagnóstico alternativo verosímil	-2

Tabla II: Escala de probabilidad clínica de trombosis venosa profunda de Wells

Alta probabilidad ≥ 3

Moderada = 1-2

Baja = 0

El grado de concordancia respecto al diagnóstico de trombosis venosa profunda cuando la probabilidad en la escala de Wells es alta es del 75%, cuando la probabilidad es moderada el acierto desciende a un 17%, y, finalmente, si la probabilidad es baja, el grado de concordancia con el diagnóstico es sólo del 7%, y todo ello con un grado de concordancia kappa de 0.75.⁵ Esta escala de probabilidad clínica se ha

convertido en una de las grandes herramientas para el diagnóstico de trombosis venosa profunda.

La escala de probabilidad clínica de Wells no es válida para su uso en embarazadas, pacientes anticoagulados, pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda de la misma extremidad previa, pacientes con síntomas de más de 60 días de duración, ante la sospecha de embolia pulmonar y en pacientes con una pierna amputada.⁶

Existen otras escalas menos utilizadas, pero dignas de mencionarse. Una de las de diseño más reciente, para pacientes hospitalizados, incluye cuatro variables: antecedentes de trombosis venosa profunda previa, neoplasia activa, hospitalización de 6 días o más, edad superior o igual a 46 años. La falta de una de estas variables hace que el paciente tenga un bajo riesgo de tener trombosis venosa profunda, con una incidencia de trombosis proximal de sólo 2.9%. La presencia de los cuatro ítems en un paciente hospitalizado implica alto riesgo de trombosis venosa profunda, con una incidencia del 12%.⁷

DÍMERO D

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina que se eleva en procesos de enfermedad tromboembólica en cualquiera de sus vertientes, procesos protrombóticos y fenómenos inflamatorios. Se le reconoce una elevada sensibilidad (88-100%), y, sobre todo, un elevado valor predictivo negativo (superior al 95%), aunque posee una muy baja especificidad. Es decir, su normalidad descarta la enfermedad tromboembólica, pero su elevación no permite aseverarla.

Existen diversos métodos de determinación de este producto. Los más precisos son aquellos que se basan en técnicas de enzima-inmunoensayo (ELISA), aunque son más lentos de resolución. Los métodos de aglutinación en látex son menos precisos, pero más rápidos.⁸

La combinación de las escalas de probabilidad clínica y la determinación del dímero D, permiten un gran aumento en la precisión diagnóstica de la trombosis venosa profunda. Esta mayor precisión

permite una utilización mucho más racional de las exploraciones complementarias más sofisticadas a la hora de acabar de filiar las sospechas de esta entidad.⁹

ULTRASONOGRAFÍA DOPPLER

La ecografía Doppler es, probablemente, la exploración complementaria más importante en el diagnóstico de las trombosis venosas tanto superficial como profunda. La ecografía Doppler, en sus tres formas: modo B, Doppler color y Doppler pulsado, ofrece un método de estudio no agresivo ni invasivo, que aporta información no sólo morfológica sino también hemodinámica sobre el vaso a estudio. Permite valorar no sólo la luz vascular, sino también la pared de este vaso. Es reproducible y repetible, y es una exploración barata. La ecografía Doppler no sólo aporta el diagnóstico etiológico de trombosis venosa. También permite un diagnóstico topográfico preciso de la trombosis, e incluso, en manos expertas, permite ciertos diagnósticos diferenciales con otras entidades que clínicamente pueden simular una trombosis venosa y que tienen imágenes características y distintivas en la ecografía. La sensibilidad global de la exploración para el diagnóstico de trombosis es del 95%, al igual que su especificidad. Ambos parámetros son máximos en la exploración del sector femoropoplíteo y safeno proximal, con una sensibilidad del 96-98%, y una especificidad del 94-98%. En cambio, estos parámetros decaen en el estudio de trombosis del sector distal, con una sensibilidad del 73-87%, según series.³ Los inconvenientes que disminuyen la fiabilidad de la exploración ecográfica incluyen la obesidad, el edema, el estudio de los sectores venosos distales y el estudio ecográfico de despistaje de pacientes asintomáticos para enfermedad trombótica.

Existen cinco signos básicos que nos ayudan en el diagnóstico ecográfico de una trombosis venosa:

- La constatación de la ocupación de la luz venosa por material trombótico, visualizado como una masa intraluminal, más o menos homogénea, y más o menos ecogénica. Como más reciente es el trombo, más homogéneo e hipoeoico (negro) es el material. Como

más evolucionada está la trombosis, la imagen se vuelve más heterogénea e hiperecogénica (gris).

- La falta de flujo espontáneo en la vena insonada.
- La ausencia de compresibilidad del vaso venoso a la presión con el transductor. Es el signo ecográfico más sencillo de reproducir y más específico para el diagnóstico de trombosis.
- La ausencia de modulación del flujo venoso del vaso a estudio con la excursión respiratoria, traduce posibles oclusiones proximales a la vena evaluada.
- La ausencia de aumento del flujo venoso en el segmento valorado con la compresión de la musculatura distal a éste, traduce una posible oclusión entre el vaso evaluado y la zona de la compresión muscular. La presencia de este aumento de denomina "onda A positiva".

La figura 1 muestra es aspecto de una trombosis venosa profunda femoral en ecografía, y la figura 2 muestra el aspecto ecográfico de una varicoflebitis.

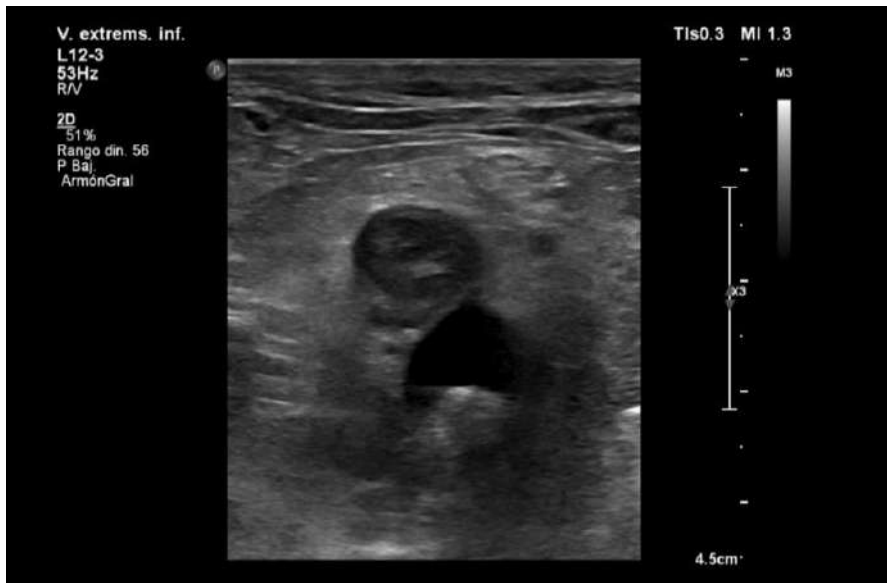


Figura 1: Trombosis venosa profunda femoral



Figura 2: Varicoflebitis

La realización de una ecografía Doppler para el diagnóstico de trombosis venosa profunda o superficial estándar incluiría la valoración de la vena femoral común, el segmento más proximal de la vena femoral profunda, la vena (o venas) femoral en toda su extensión, la vena (o venas) poplítea en toda su extensión, la porción proximal de las venas gemelares y de los plexos venosos sóleos, la porción maleolar de las venas tibiales anterior y posterior, la vena safena mayor en toda su extensión, el segmento más proximal de la vena safena anterior, y la vena safena menor en toda su extensión. El estudio de los ejes ilíacos y vena cava inferior se suele reservar para aquellos casos en que se sospecha, por clínica o hallazgos ecográficos, afectación proximal. El estudio se puede realizar, al contrario que las valoraciones de la insuficiencia venosa en que es obligada la bipedestación, con el paciente en decúbito supino, lo cual supone una comodidad para éste. La evaluación se efectúa con un transductor lineal de frecuencias medias-altas, con el que se recorren las estructuras venosas mencionadas. La valoración de éstas con el transductor suele realizarse en corte transversal, en un sentido craneal a caudal, desde la ingle a la región maleolar. Se utiliza el modo B para constatar imágenes de ocupación de la luz venosa y, sobre todo, la compresibilidad de la vena, que se testa cada pocos centímetros que se

avanza en el vaso. Con el Doppler color (más rápido) o Doppler pulsado (más sensible) se evalúa el flujo venoso: su presencia o no, su modulación respiratoria, y la positividad o no de la onda A. Obviamente, no se evalúa la presencia de reflujo con el paciente en decúbito. La evaluación de los ejes venosos ilíacos y vena cava inferior precisa del uso de un transductor convexo de frecuencias bajas-medias, y es más fácil realizarlo en sentido caudal a craneal empezando en la ingle, y en una proyección longitudinal. En el caso del sector ilio-cavo, es difícil la realización de la maniobra de compresibilidad venosa, por lo cual se debe confiar en los otros cuatro signos ecográficos: presencia de trombo, presencia de flujo espontáneo, modulación respiratoria, onda A de aumento negativa.^{3,10}

La ecografía Doppler supone, junto con la clínica descrita, los únicos requerimientos necesarios para el diagnóstico correcto de la trombosis venosa superficial tanto a nivel etiológico como topográfico. La trombosis venosa profunda ofrece más dificultad diagnóstica: la clínica no suele ser suficiente para el diagnóstico, y debemos apoyarnos en escalas de probabilidad clínica, para afinar en este diagnóstico, apoyándonos en la determinación del dímero-D. Se necesita la ecografía Doppler para confirmar el diagnóstico etiológico y dimensionar el topográfico.

OTRAS EXPLORACIONES

Las bondades de la ecografía Doppler para el diagnóstico de la trombosis venosa relegan a un segundo plano a métodos más precisos y sofisticados, pero más invasivos y claramente más caros, que no aportan, para los cuadros clínicos típicos básicos, muchas ventajas adicionales excepto la precisión de las imágenes. Son del todo superfluas en el estudio de la trombosis venosa superficial, y sólo justificables en algunos casos especiales de trombosis venosas profundas. Estamos hablando de la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear. Son técnicas caras, mucho más complejas de realización, sin dependencia directa del médico clínico, que utilizan contrastes, y radiaciones ionizantes en el caso de la tomografía. Ambas técnicas tienen su nicho en la evaluación de trombosis venosas profundas proximales, ilio-cavas, por su mayor precisión y posibilidad de evaluación de estructuras adyacentes que estén relacionadas, o no, con el fenómeno trombótico.

La flebografía sigue siendo, a pesar de su relegación y de las bondades de la ecografía, el patrón oro en el diagnóstico de la trombosis venosa. Su precisión es innegable, pero es la más agresiva de todas las pruebas diagnósticas de que disponemos, con uso extenso de radiaciones y de contrastes yodados, además de la necesidad de agredir al paciente mediante punciones venosas. Por todo ello, se utiliza en contadas ocasiones para dirimir dudas diagnósticas al límite: prácticamente nunca. Ahora bien, el ascenso de las estrategias de fibrinólisis y tratamiento endovascular de determinadas formas de trombosis, sobre todo proximales ilio-cavas, han puesto nuevamente esta exploración en primera línea, siempre desde un punto de vista no sólo diagnóstico, sino también terapéutico.²

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

Todo el arsenal diagnóstico descrito para el diagnóstico de trombosis venosa, en especial la que afecta al sistema venoso profundo, puede racionalizarse en su uso a través de algoritmos. La figura 3 muestra el algoritmo de diagnóstico de la trombosis venosa profunda.¹¹

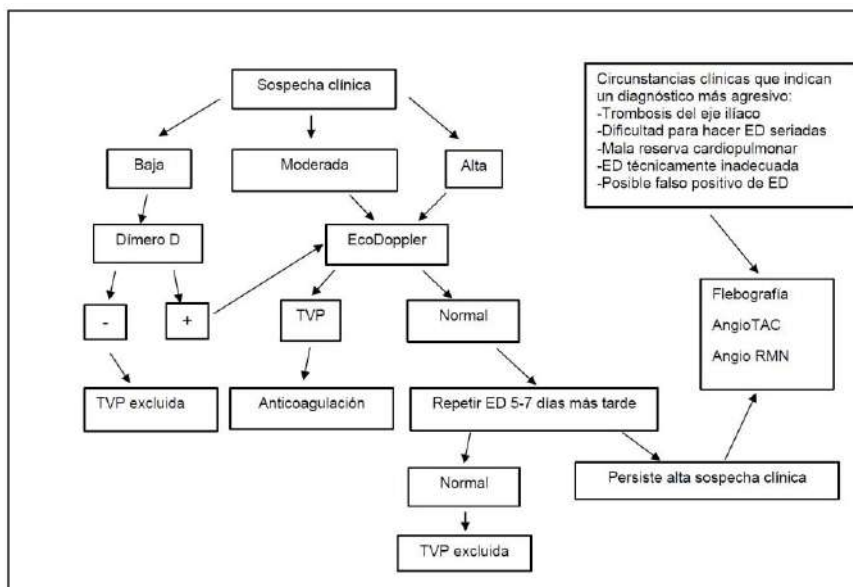


Figura 3: Algoritmo diagnóstico de la trombosis venosa profunda

TPV: trombosis venosa profunda, ED: ecoDoppler, TAC: tomografía axial computarizada, RMN: resonancia magnética nuclear

BIBLIOGRAFÍA

1. Documento de Consenso SEMERGEN-CEFYL de la SEACV: trombosis venosa superficial de miembros inferiores en Atención Primaria. *Angiología* 2019;71:11-24.
2. Veiga Fernández F, Melero Brezo M, Vidal López FJ. Enfermedad tromboembólica venosa. In: Sociedad Española de Geriátria y Gerontología. Tratado de Geriátria para residentes. Madrid: IM&C; 2007. 380-394.
3. Actualización de la guía para el diagnóstico no invasivo de la insuficiencia venosa (I). Documento de consenso del capítulo de diagnóstico vascular de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. *Angiología* 2015;67:125-32.
4. Abdulrahman Abas Osman, Weina Ju, Dahui Sun, Baochang Qi. Deep venous thrombosis: a literature review. *Int J Clin Exp Med* 2018;11:1551-61.
5. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
6. Rubén Villa Estébanez, Óscar Veiras del Río. Trombosis venosa profunda. *AMF* 2009;5:11-20.
7. Alper EC, Ip IK, Balthazar P, Piazza G, Goldhaber SZ, Benson CB, Lacson R, Khorasani R. Risk Stratification Model: Lower-Extremity Ultrasonography for Hospitalized Patients with Suspected Deep Vein Thrombosis. *J Gen Intern Med* 2017;33:21-5.
8. Thachil J, Lippi G, Favalaro EJ. D-Dimer testing: Laboratory aspects and current issues. *Methods Mol Biol* 2017;1646:91-104.
9. F Rosa Jiménez, A Rosa Jiménez, A Lozano Rodríguez, P Martín Moreno, MD Hinojosa-Martínez, ÁM Montijano Cabrera. ¿Ha llegado el momento de buscar la escala de Wells 4.0? *Rev Clin Esp* 2015;215:258-64.
10. Laurence Needleman, John J. Cronan, Michael P. Lilly, Geno J. Merli, Srikar Adhikari, Barbara S. Hertzberg, M. Robert DeJong, Michael B. Streiff, Mark H. Meissner. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis Multidisciplinary Recommendations from the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation* 2018;137:1505-15.
11. FJ Muñoz Rodríguez. Diagnóstico de la trombosis venosa profunda. *Rev Clíin Esp* 2020;220 (Suplemento I):41-9.

CAPÍTULO 8

SEGUIMIENTO ECOGRÁFICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE LOS MIEMBROS INFERIORES

Silvia Lozano Alonso¹

Alejandro Rodríguez Morata²

Jorge Cuenca Manteca³

*¹Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard.
Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada*

*²Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard.
Hospital Quirón salud Málaga.*

*³Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard.
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena*

JUSTIFICACIÓN

En el presente capítulo vamos a intentar dar respuesta a las siguientes preguntas, haciendo un análisis crítico de la bibliografía disponible: ¿Por qué hay que hacer seguimiento ecográfico a los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP)? ¿Ecografía sola o asociada a otra prueba? ¿A quién? ¿Con qué periodicidad?

Como cualquier prueba en medicina tiene sentido realizarla si nos va a cambiar la actitud terapéutica en algún sentido, es decir, en tiempo, dosis o en el fármaco a emplear.

Durante mucho tiempo no ha habido ninguna evidencia a favor de realizar un seguimiento ecográfico de las trombosis venosas; se establecía el tipo de anticoagulación y el tiempo de la misma en función de la localización de la TVP y solo se mantenía el tratamiento anticoagulante más de 6 meses basándonos en criterios clínicos, como eran la existencia de factores procoagulantes como un proceso oncológico o una trombofilia de alto riesgo, sin tener en cuenta el estado del sistema venoso, por lo que en muchos centros no era práctica habitual hacer seguimiento de estos pacientes.

Según las guías de práctica clínica actuales, el grupo de pacientes con TVP no provocada (idiopática) o en aquellos pacientes que se asocia a un factor de riesgo menor, se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante durante más de 3 meses, con duración indeterminada, aconsejándonos individualizar y reevaluar periódicamente riesgo trombótico y hemorrágico.

Con este cometido tiene actualmente sentido realizar un seguimiento ecográfico del paciente con TVP. Por suerte, cada vez contamos con mayor número de trabajos acerca del importante papel de la ecografía en la toma de decisiones del paciente anticoagulado con TVP, aunque aún es necesaria mayor investigación en este campo que nos permita establecer un protocolo de seguimiento con fuerte evidencia científica.

Si nos basamos en las recomendaciones de la última guía de ESVS sobre el manejo de la TVP,¹ en relación con el seguimiento ecográfico, se recomienda repetir la ecografía al finalizar el tratamiento anticoagulante para establecer el nuevo estado anatómico basal (grado de recomendación IIb). Consideramos que, con esta recomendación, aunque no tenga implicación terapéutica, el conocer como quedó el árbol venoso después del episodio anterior, puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de una recurrencia.^{2,3}

En la misma guía,¹ se recomienda que para los pacientes que son candidatos a anticoagulación extendida (más de 3 meses de tratamiento), tanto la ecografía que valore la presencia de trombosis venosa residual, como el dímero D, deben ser tenidos en cuenta en la decisión terapéutica (grado de recomendación IIb). Esta recomendación se basa en los trabajos que vamos a analizar a continuación.

En el estudio DACUS (*Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography*)⁴ queda demostrada la utilidad de la ecografía en determinar la duración de la anticoagulación. La ecografía nos diagnostica la presencia de trombosis venosa residual (TVR) que se define en este estudio, como la no compresibilidad de más del 40% del diámetro de la vena (Figura 1) y que indica un estado protrombótico que debe influir en la duración de la anticoagulación.

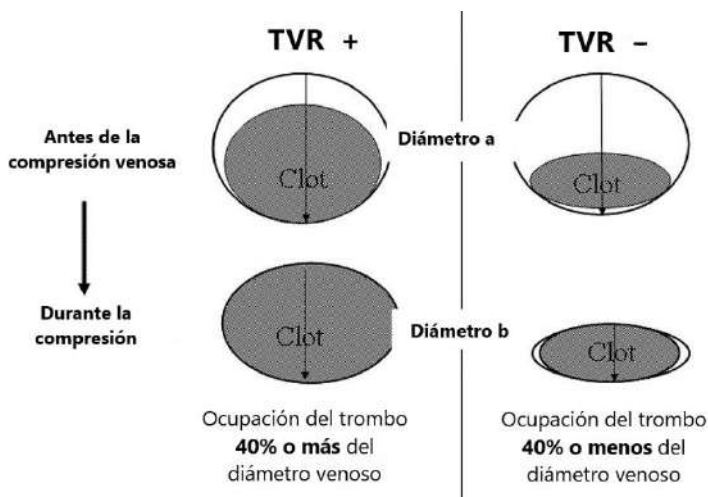


Figura 1. TVR = diámetro de la vena durante la compresión (b) x 100 / diámetro de la vena sin compresión (a)

En este trabajo los pacientes con un primer episodio de TVP, anticoagulados durante 3 meses, fueron tratados a partir de ese momento, según la presencia de TVR:

- Aquellos con TVR (180 pacientes, 69.8%) fueron randomizados a continuar la anticoagulación durante 9 meses más (88 pacientes) o a detenerla (92 pacientes).
- Los que no tenían TVR (78 pacientes, 30.2%) cesaron el tratamiento anticoagulante.

Las variables resultado de este estudio fueron TVP recurrente o hemorragia mayor:

- Los pacientes con TVR que detuvieron la anticoagulación presentaron una tendencia no significativa a mayor riesgo de sufrir recurrencias tromboembólicas. Es decir, se detectaron TVP recurrente en 27.2% de los que pararon el tratamiento (25/92; 15.2% paciente-año) y en el 19.3% de aquellos que continuaron con la anticoagulación (17/88; 10.1% paciente-año). El *hazard ratio* relativo ajustado (HR) fue 1.58 (intervalo de confianza [IC] 95%, 0.85-2.93; $p=0,145$).
- De los pacientes sin TVR, solo 1 (1.3%; 0.63% paciente-año) tuvo una recurrencia. El HR de pacientes con TVR *vs* aquellos que no tienen fue de 24.9 (IC 95%, 3.4-183.6; $p=0.002$).

Los autores concluyen que la ausencia de TVR identifica a un grupo de pacientes con TVP de muy bajo riesgo de recurrencias que pueden tratarse de forma segura con una pauta corta de anticoagulación.

Algunos años más tarde se publicó el estudio DACUS extendido,⁵ que tenía como objetivo identificar la duración más segura de anticoagulación después de una TVP idiopática, teniendo en cuenta la presencia de TVR.

Los pacientes con un primer episodio de TVP fueron evaluados a los 3 meses de tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Los que no presentaban TVR (136 pacientes, 33.2%) suspendieron dicho tratamiento y los que tenían TVR (273, 66.8%) continuaron el tratamiento durante 2 años.

- En el grupo TVR: TVP recurrente ocurrió en 4.7 % y hemorragia mayor en 1.1% durante el periodo de tratamiento de 2 años.
- Una vez suspendida la anticoagulación, a ambos grupos se les siguió durante 12 meses: se detectó TVP recurrente en 10.4% del grupo de TVR y 1.4% del grupo sin TVR.
- Estos resultados hicieron concluir a los autores que en el grupo sin TVR un corto periodo de tratamiento con antagonistas de la vitamina K es suficiente, sin embargo, en el grupo con TVR, el tratamiento extendido durante 2 años reduce sustancialmente, pero no elimina, el riesgo de trombosis recurrente.
- En este trabajo no se realiza un seguimiento ecográfico periódico, solo una evaluación a los 3 meses de tratamiento, que quizás sea muy temprana y es posible que haya pacientes que a lo largo del seguimiento disminuyan su carga trombótica y que tengan diferente riesgo de retrombosis. Este es un aspecto que aún está por discernir, al igual que el tiempo de anticoagulación en pacientes con TVR, quizás el riesgo de recurrencias no sea asumible y lo más indicado sería la anticoagulación indefinida.
- Una revisión sistemática de 14 estudios (incluyendo 5 ensayos clínicos) evaluó el valor de TVR en la predicción de recurrencia de TVP,⁶ poniendo en duda su utilidad:
- En general, la presencia de TVR no se asoció a un incremento de TVP recurrente (*odds ratio* [OR] 1.24 IC 95%:0.9-1.17) en pacientes con TVP no provocada que suspendieron la anticoagulación en el momento de la evaluación de la TVR.
- Sin embargo, en pacientes con cualquier TVP (provocada o no), TVR se asoció significativamente con TVP recurrente (OR 1.5 IC 95% 1.1-2).

Posteriormente a esta revisión, en otro estudio,⁷ se pudo demostrar que la presencia de TVR dobla el riesgo no solo de recurrencias trombóticas venosas, sino también de síndrome posttrombótico, de trombosis arterial y cáncer. Los varones, pacientes con TVP previa y trombosis extensa son factores de riesgo independientes de TVR.

Según todos estos datos controvertidos, en los pacientes con TVP idiopática, en los que necesitamos herramientas que nos ayuden en la toma de decisión de continuar o no con el tratamiento, la TVR no parece ser un predictor independiente de recurrencias, por lo que el apoyarnos también en otras pruebas, como el dímero D, puede ser muy conveniente.

El dímero D ha demostrado correlacionarse con el riesgo individual de recurrencia después de un primer episodio de TVP idiopática y puede ser útil en guiar a los clínicos en la decisión de la duración del tratamiento anticoagulante. En el estudio PROLONG se demostró que un dímero D anormal, extraído un mes después del cese de la anticoagulación, una vez que el paciente ha completado al menos tres meses de tratamiento con antivitamina K, se asocia a una incidencia significativa de tromboembolismo recurrente, que se ve reducida con la reanudación de la anticoagulación.⁸

Sin embargo, el dímero D tiene como inconvenientes que podría dar lugar a falsos positivos en múltiples situaciones clínicas, en las que se ve involucrada la coagulación como infecciones, cáncer, enfermedades crónicas, edad avanzada, estado inflamatorio, etc. Además, es necesario interrumpir la anticoagulación para su determinación.

Por tanto, puede ser una herramienta complementaria a la realización de ecografía como se ha evaluado recientemente en el estudio Morgagni.⁹ La estrategia empleada en este estudio consistía en realizar una ecografía y dímero D al finalizar el tratamiento anticoagulante (al menos 3 meses) en pacientes con TVP no provocada o con factores de riesgo menores.

- Los pacientes en los que existía TVR (al menos 4 mm de trombo al comprimir con la sonda ecográfica), o el dímero D era positivo se recomendaba anticoagulación indefinida, como indican las actuales guías de práctica clínica.
- En 517 pacientes sin TVR y con dímero D negativo, se suspendió la anticoagulación y el dímero D se repitió al mes y a los 3 meses. Si en alguna determinación el dímero D se positivaba, se recomendaba nuevamente anticoagulación. La ratio anual de TVP recurrente en los pacientes en los que se suspendió la anticoagulación fue:

- 3.6% paciente-año (IC 95% 2.6-4.9).
- 4.1% paciente-año (IC 95% 2.9-5.7) en TVP no provocada frente a 2.2% paciente-año (IC 95% 1.1-4.5) en TVP asociada a factores de riesgo menores.
- 4.5% paciente-año (IC 95% 3.1-6.6) en hombres frente a 2.4% paciente-año (IC 95% 1.4-3.9) en mujeres.
- De todos los eventos, el 65% se produjeron en el primer año y haciendo análisis por subgrupos los hombres con TVP no provocada presentaron una tasa de 7.3% paciente-año (IC 95% 4.6-11.4).

Con estos datos los autores concluyen que suspender anticoagulación basándonos en la presencia de TVR y dímero D seriado nos ofrece una tasa de riesgo de recurrencia anual aceptable (3.6% paciente-año), dentro de los límites que permite el Subcomité de Control de Anticoagulación de ISTH (<5%).¹⁰ Sin embargo, la frecuencia de eventos en el primer año de seguimiento (más del 7%) fue alarmantemente alta en el subgrupo de hombres con TVP no provocada, lo que sugiere que al menos en esta categoría la estrategia de prevención debe mejorar. Por el contrario, en las mujeres y en los varones con factores de riesgo menores, puede ser una buena estrategia que permita suspender la anticoagulación con seguridad. Para los varones con TVP no provocada, dado que la mayoría de las recurrencias ocurrieron en los 3 primeros meses, podríamos estudiar esta misma estrategia, pero intensificando la determinación del dímero D en los 3 primeros meses.

Palareti et al.¹¹ al igual que el estudio Morgagni,⁹ combina ecografía y dímero D para establecer un grupo de pacientes de bajo riesgo que puedan suspender con seguridad la anticoagulación.

En este caso se realiza ecografía y los pacientes con TVR (>4 mm de trombo) se tratan durante 1 año, antes de suspender anticoagulación. Una vez suspendida la misma (al menos 3 meses de anticoagulación) se realizan determinaciones seriadas de dímero D (0, 15, 30, 60 y 90 días). Los puntos de corte del dímero D que utilizan en este estudio varían de

los especificados por los diferentes laboratorios para la exclusión de TVP, teniendo en cuenta que los niveles de dímero D se incrementan con la edad y que son mayores en mujeres ¹².

Se incluyen pacientes con un primer episodio de TVP no provocada o asociada a factores de riesgo menores que presentan recanalización venosa o carga trombótica estable.

- Los pacientes con dímero D negativo persistente (n=528, 52.3%) suspendieron la anticoagulación y experimentaron 25 recurrencias (3% paciente-año (IC 95% 2.0-4.4).
- El resto (n=482), 373 continuaron con la anticoagulación y el resto (n=109) la rechazaron. En estos últimos la tasa de recurrencia fue de 8.8% paciente-año (IC 95% 5.0-14.1) y entre los que siguieron anticoagulados fue de 0.7% paciente-año (IC 95% 0.2-1.7).

Y por tanto pueden concluir que, basándose en determinaciones seriadas negativas del dímero D, la anticoagulación puede suspenderse en más del 50% de los pacientes incluidos, los que presentan TVP idiopática o asociada a factores de riesgo menores. La tasa de recurrencia fue 3% paciente-año (IC 95% 2.0-4.4), que está por debajo de los límites aceptados para justificar la suspensión de la anticoagulación.

En conclusión, los resultados del estudio Morgagni en combinación con el trabajo de Palareti et al. Sugieren que el algoritmo que incluye la ecografía y determinaciones seriadas de dímero D tiene el potencial de identificar subgrupos de pacientes con un primer episodio de TVP, en los que la anticoagulación puede ser suspendida con un riesgo de recurrencias bajo, después de haber cumplido un periodo de 3 a 12 meses de anticoagulación.

CONCLUSIONES

¿Por qué hay que hacer seguimiento ecográfico a los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP)?

1. Conocer el estado del sistema venoso una vez finalizado el tratamiento anticoagulante, útil para el diagnóstico de recurrencia.

2. Para apoyar la decisión de suspender la anticoagulación en los casos en los que las guías de práctica clínica actuales nos recomiendan un tratamiento extendido más de 3 meses sin especificar duración, siempre que no tenga indicación de anticoagulación indefinida.

¿Ecografía sola o asociada a otra prueba?

Asociada a dímero D.

Con la evidencia actual, la asociación de las 2 pruebas ha demostrado eficacia en la prevención de recurrencias, a pesar de pautas de tratamiento anticoagulante corto, del que se podrían beneficiar hasta el 50% de las TVP idiopáticas o asociadas a factores de riesgo menores.

¿A quién? ¿Con qué periodicidad?

- A todos los pacientes al finalizar su tratamiento anticoagulante. Es decir, a los 3 meses en los pacientes con TVP provocada por un factor de riesgo mayor.
- Pacientes con TVP idiopática o provocada con factores de riesgo menores a los 6 meses. Si el eje venoso está recanalizado y el dímero D es negativo, podemos suspender anticoagulación y seriar el dímero D a los 15 días, 1, 2 y 3 meses.
- Si presenta TVR podemos prolongar el tratamiento anticoagulante 6 meses más (1 año) y repetir ecografía. Si la carga trombótica es estable o ha disminuido, valorar suspender anticoagulación seriando dímero D.

Puntos que requieren mayor investigación:

- Validar los puntos de corte del dímero D para este fin.
- Unificar criterios en la definición de TVR (no comprensibilidad >40% vs >4 mm de trombo al comprimir con sonda)
- Subgrupo de pacientes varones con TVP idiopática (9) y mayores de 70 años,¹¹ que, con dímero D negativo, suspenden anticoagulación

- y en el análisis de subgrupos de los estudios analizados superan el límite del 5% de recurrencias aceptado por los organismos oficiales.
- Valorar el impacto de los nuevos anticoagulantes en el desarrollo de TVR y de recurrencias, ya que todos los artículos hasta el momento están realizados con antagonistas de la vitamina K.

METODOLOGÍA

Antes de profundizar en el papel de la ecografía doppler en la valoración de este síndrome, debemos mencionar en qué contexto diagnóstico nos situamos ante un posible síndrome posttrombótico. El diagnóstico inicial es fundamentalmente clínico y las pruebas complementarias son útiles posteriormente para establecer un pronóstico y plantear un tratamiento.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La sintomatología más frecuente en el síndrome posttrombótico incluye dolor crónico, edema, eritema, varices, parestesias y en los casos más avanzados, aparición de úlceras.¹³⁻¹⁵ La aparición del edema es progresiva, por la mañana puede incluso estar ausente, y va empeorando a lo largo del día (agravado por una bipedestación o sedestación prolongadas).

La escala de Villalta se basa en la clínica que presenta el paciente y fue inicialmente diseñada para homogeneizar la forma en la que los diferentes autores describían la clínica del síndrome en sus estudios (Tabla II). Hoy en día se acepta como el patrón de oro en los estudios de esta entidad, junto con la escala CEAP (Figura 2).^{16,17}

Escala de Villalta	CEAP
Síntomas: 0-3 puntos por ítem	Clínica
<i>Dolor</i>	<i>C₀: sin signos visibles</i>
<i>Calambres</i>	<i>C₁: teleangiectasias</i>
<i>Pesadez</i>	<i>C₃: varices</i>
<i>Parestesias</i>	<i>C_{4a}: pigmentación y/o eczema</i>
<i>Prurito</i>	<i>C_{4b}: lipodermatoesclerosis</i>
Signos: 0-3 puntos por ítem	<i>C₅: úlcera venosa curada</i>
<i>Edema pretibial</i>	<i>C₆: úlcera venosa activa</i>
<i>Induración/empastamiento</i>	<i>_s: se añade cuando hay síntomas</i>
<i>Hiperpigmentación</i>	<i>_a: se añades cuando no hay síntomas</i>
<i>Eritema</i>	Eiología
<i>Ectasia venosa</i>	<i>Congénita (c), primaria (p), secundaria (s), sin causa (n)</i>
<i>Dolor con la compresión</i>	Anatomía
Úlcera venosa: si/no	<i>Superficial (s), perforantes (p), profunda (p)</i>
Puntuación total:	Patofisiología
<i>0-4 puntos: no SPT</i>	<i>Reflujo (r), obstrucción (o), ambas (r,o)</i>
<i>5-9 puntos: SPT leve</i>	
<i>10-14 puntos: SPT moderado</i>	
<i>Mayor o igual a 15 puntos o úlcera venosa: SPT severo</i>	

Figura 2. Escalas de Villalta y CEAP para el diagnóstico y seguimiento del síndrome Post trombótico. (Adaptado de Rabinovich A. et al.).

DIAGNÓSTICO INSTRUMENTAL: ECOGRAFÍA DOPPLER EN EL SÍNDROME POSTROMBÓTICO

Aunque las pruebas de imagen y estudios complementarios son de utilidad en el diagnóstico de esta entidad, el hecho de encontrar anomalías anatómicas o reflujo en las venas profundas en ausencia de clínica compatible no implica un diagnóstico de síndrome posttrombótico.^{18,19}

El primer estudio a realizar ante un paciente con clínica ortostática y antecedentes de TVP es la determinación del Dímero-D, seguido de la ecografía doppler-color, tal y como establece el algoritmo de Wells, con el fin de excluir que se trate de un nuevo episodio de trombosis venosa profunda aguda.^{14,15,18,20}

La ecografía Doppler es la herramienta indispensable en el diagnóstico de la patología vascular. Combina la imagen bidimensional en

escala de grises que aporta la evaluación morfológica y la representación del flujo mediante el doppler. Este presenta dos variantes. El doppler color, que muestra el flujo en cada uno de los puntos evaluados, como un punto de color (rojo si se acerca al transductor, azul si se aleja del mismo) de forma cualitativa, y el doppler pulsado, que muestra el registro de la onda del flujo gráficamente. En la gráfica, es posible la determinación cuantitativa de la velocidad del flujo, así como la evaluación cualitativa del conjunto. Todo ello desde un punto de vista no invasivo, sin efectos secundarios, siendo una exploración altamente repetible, a la cabecera del paciente, y barata.

ECOGRAFÍA DOPPLER EN EL SÍNDROME POSTROMBÓTICO DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES

El estudio se suele realizar con el paciente en decúbito supino, con la cabeza ligeramente lateralizada hacia el lado opuesto al que se va a explorar y el brazo en abducción. Puede apoyar el brazo en la rodilla del explorador si así se encuentra más cómodo y nos va a permitir una mejor exploración.

El transductor lineal de 5 -10 MHz será de elección para realizar el examen. Los parámetros del ecógrafo deben adaptarse para detectar los flujos más bajos posibles. Para ello debemos disminuir el rango de velocidades, disminuir la frecuencia de repetición de pulso y aumentar la ganancia de color.

La exploración suele comenzar con el modo B de trabajo en escala de grises, situando el transductor transversal a nivel de la vena yugular interna en el cuello. A lo largo de su recorrido se va aplicando una presión leve de forma intermitente para valorar si la vena puede comprimirse totalmente. La evaluación se centra en observar la presencia de ecos u otras imágenes en el interior de la luz del vaso, así como su permeabilidad mediante la compresibilidad de la vena (Figura 3).

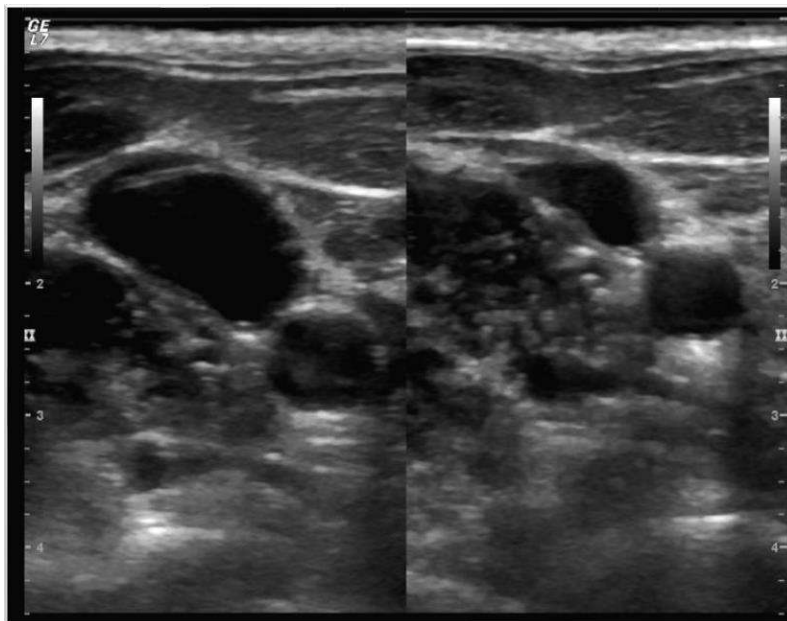


Figura 3. Maniobra de compresión en Vena yugular interna en escala de grises.

La exploración eco-doppler color y espectral para valorar la morfología de la onda venosa se va realizando también en los distintos puntos del recorrido de la vena. En el examen venoso a diferencia del eco-doppler arterial no se obtienen mediciones de velocidad de flujo, y el ángulo de insonación no tiene tanta relevancia, aunque normalmente se recomienda mantener un ángulo de 60° que proporciona una forma de onda espectral aceptable (Figura 4)

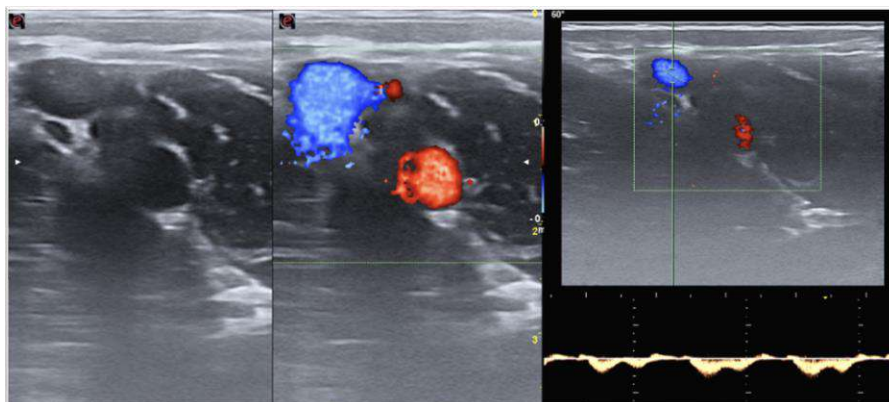


Figura 4. Vena yugular interna: eco-doppler color y análisis espectral fásico con los movimientos respiratorios.

Se sigue el recorrido de la vena hasta llegar a la clavícula. En este punto, la vena subclavia se puede identificar tanto por encima como por debajo de la clavícula. Su evaluación se basa en el eco-doppler color y en las variaciones de la onda venosa con los ciclos respiratorios ya que a su paso por el estrecho torácico no es posible comprimirla (Figura 5).

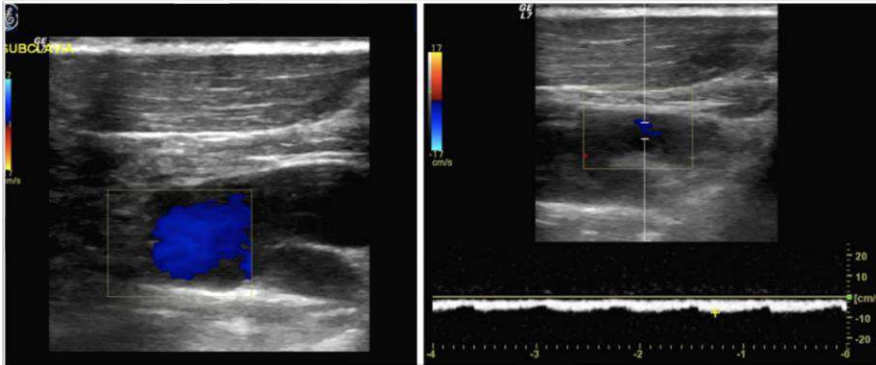


Figura 5. Vena subclavia: eco-doppler color y análisis espectral.

A continuación, se identifica la vena axilar y avanzando hacia el brazo encontramos las venas humerales a ambos lados de la arteria humeral. En todas ellas se aplican las maniobras de compresión cada 1-2 cm en un plano transversal. El estudio se completa con el registro en Doppler-color y el análisis espectral con la imagen en plano longitudinal. Normalmente se producen modificaciones en la onda venosa de forma secundaria a los movimientos respiratorios y a los cambios de presiones intratorácicos (Figura 6).



Figura 6. Venas humerales en escala de grises.

Finalizamos la exploración comprobando la permeabilidad del territorio superficial en la vena basilíca (cara medial) y la vena cefálica (cara lateral) a nivel del brazo, con un barrido en corte transversal valorando su compresibilidad.

Habitualmente la exploración concluye a nivel de la fosa cubital, no se suelen explorar las venas del antebrazo, salvo que exista alguna clínica especial a este nivel.

Resumidamente, debemos buscar anomalías de la pared vascular, como irregularidades engrosamiento de la pared reducción de calibre o incluso oclusión de la luz vascular. Debe examinarse la compresibilidad a todos los niveles y los patrones de flujo. La función valvular debe evaluarse en las venas proximales y para ello el paciente puede estar mejor sentado que en decúbito y nosotros podemos realizar una compresión manual del antebrazo. Un reflujo que dure más de 0.5 segundos, puede considerarse significativo.¹⁴ El flujo en las venas colaterales suele ser constante y tener pocas variaciones con la inspiración y espiración respiratoria si hay una trombosis no recanalizada. El flujo que muestra variaciones respiratorias, examinando un eje venoso axilar o subclavio, apunta a un sector bien recanalizado y sin secuelas (Figura 7,8, 9).

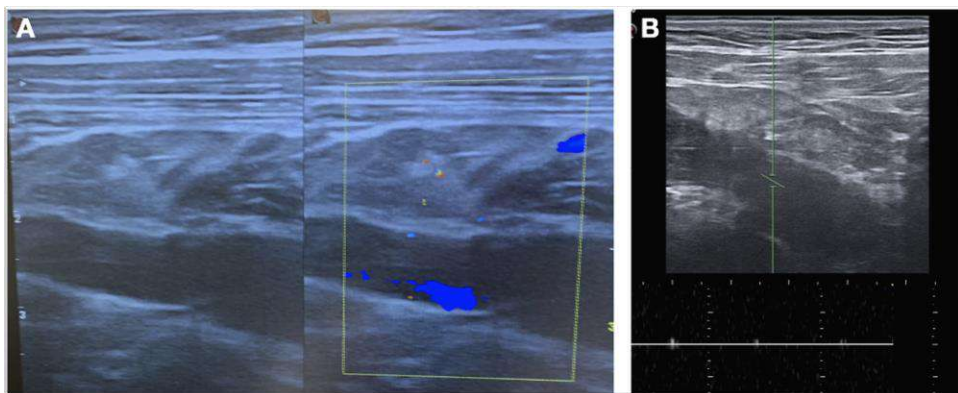


Figura 7. TVP en vena subclavia. A: Eco-doppler color: ausencia de relleno por ocupación de la luz venosa. B: ausencia de onda en doppler pulsado.

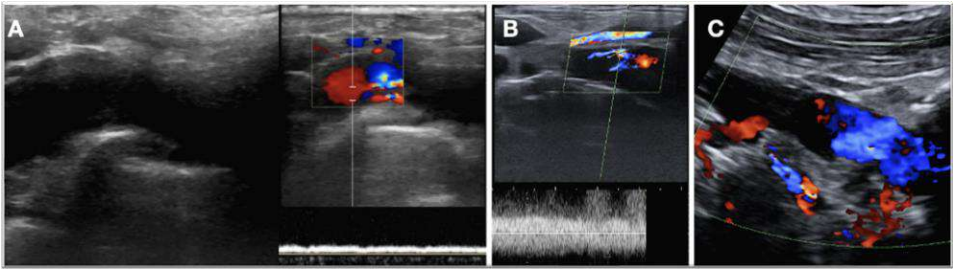


Figura 8. Síndrome postrombótico. A Engrosamiento de la pared venosa, con recanalización parcial de la vena subclavia. B Presencia de sinequias. C Desarrollo de colaterales.



Figura 9. TVP en vena yugular interna secundaria a la presencia de catéter venoso central.

ECOGRAFÍA DOPPLER EN EL SÍNDROME POSTROMBÓTICO DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES.

Cuando se sospecha una trombosis venosa profunda, la exploración debe hacerse con el paciente en decúbito supino. Pero en la caracterización del síndrome postrombótico, el estudio debe hacerse de forma similar a la que realizamos ante un paciente cualquiera con insuficiencia venosa crónica que, al fin y al cabo, es lo que presenta el paciente postrombótico, aunque de carácter secundario.

Como principio básico hemos de saber que la trombosis venosa profunda de la extremidad inferior se recanaliza de forma espontánea tanto más rápido cuanto más distal es, y es más completa -dicha recanalización- cuanto más distal ocurre la trombosis.²¹⁻²³

La exploración venosa básica de miembros inferiores necesita del empleo de una sonda lineal de frecuencias medias-altas (7.5-10MHz). Igual que con las extremidades superiores, aquí también los parámetros del ecógrafo deben adaptarse para detectar los flujos más bajos posibles, disminuyendo el rango de velocidades, la frecuencia de repetición de pulso y aumentando la ganancia de color.

El estudio se lleva a cabo en bipedestación, pues ofrece un estado más fisiológico a la función venosa a valorar.

El estudio básico incluye la vena femoral común, la vena femoral, la desembocadura de la vena femoral profunda en la común, la vena poplítea, las venas tibiales, los plexos venosos gemelares y las venas safena mayor, accesoria anterior de la safena grande, y la safena pequeña. El estudio debe realizarse de forma bilateral, ya que ello ayuda a descubrir determinadas alteraciones poco claras, comparando ambas extremidades. Aunque es posible estudiar los ejes ilíacos y la vena cava inferior, ello enlentece el estudio, y no siempre es necesario para la exploración venosa básica, aunque en otros casos es indispensable su valoración, obviamente. Esa valoración del eje iliocono, se hace en decúbito supino.

La exploración se realiza visualizando el vaso transversalmente. En primer lugar, se valora en modo B la posición de la vena, relaciones con estructuras vecinas, número de venas (duplicidades frecuentes en femoral y poplíteas), morfología, diámetros, ocupación o no de la luz por material y que características presenta el mismo y compresibilidad: maniobra prínceps para descartar o confirmar trombosis o nivel de recanalización.

Posteriormente, se evalúa el flujo del segmento venoso valorado mediante doppler color (más rápido, pero menos sensible), o doppler pulsado (más preciso). En caso de emplear doppler pulsado, hay que decir que el volumen de muestra debe incluir toda la luz del vaso. Se debe valorar: presencia o no de flujo espontáneo (la ausencia de flujo traduce

trombosis), modulación con la respiración (la ausencia de ésta implica problemática proximal al segmento estudiado), y comportamiento del flujo con determinadas maniobras. Las más usadas y sencillas de realizar: maniobra de Valsalva, maniobra de compresión muscular distal al vaso estudiado y maniobra de Paraná. Todas ellas ayudan a evaluar la competencia valvular.

Es interesante evaluar el árbol venoso de la extremidad contralateral para comparar la morfología de la vena cuando procedemos a un estudio ecográfico de la patología venosa, tanto en trombosis aguda como en la fase de síndrome postflebítico.

Resumidamente, nuestro objetivo es buscar anomalías de la pared vascular, como serían las irregularidades, el engrosamiento de la misma, la reducción del calibre, incluso oclusión de la luz vascular, todos ellos sugerentes de un síndrome postflebítico. Asimismo, deben examinarse la compresibilidad a todos los niveles y los patrones de flujo. La función valvular es otro parámetro que debemos evaluar en las venas proximales, así como las distales, en búsqueda de un posible flujo centrípeto o reflujo (Figura 10-15).

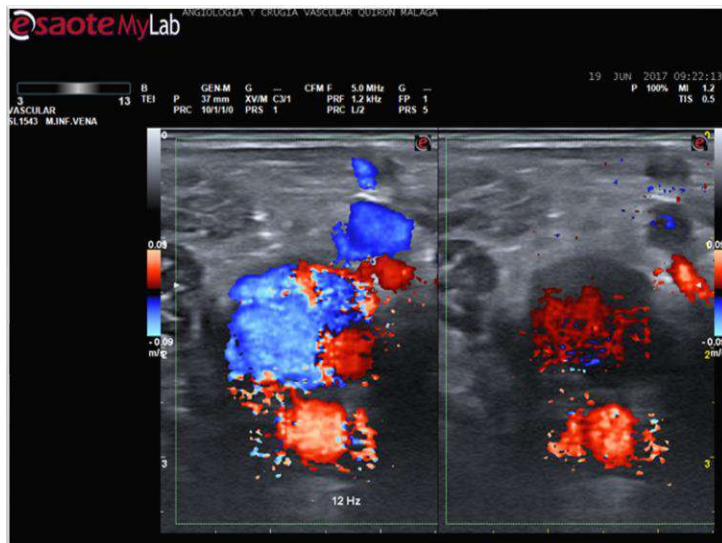


Figura 10. Insuficiencia Venosa Profunda a nivel de Vena Femoral Común.

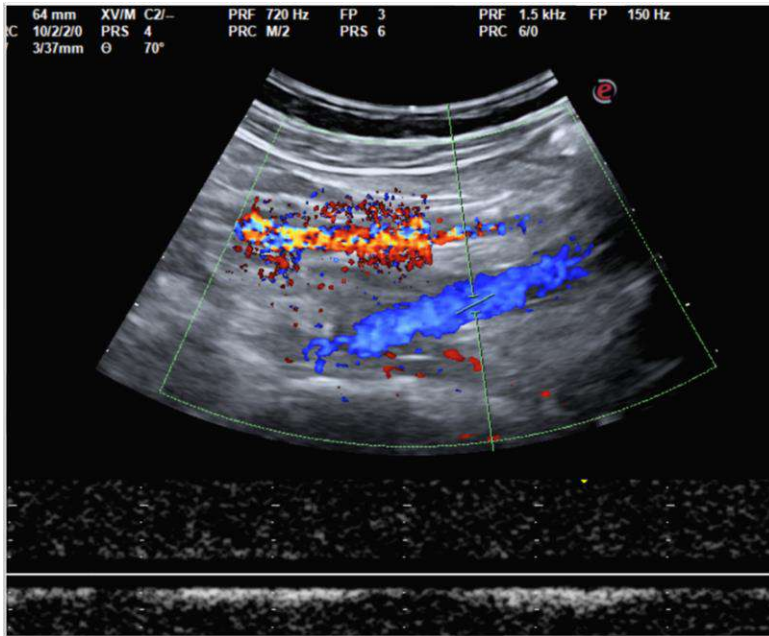


Figura 11. Vena iliaca externa con flujo anterógrado normal.

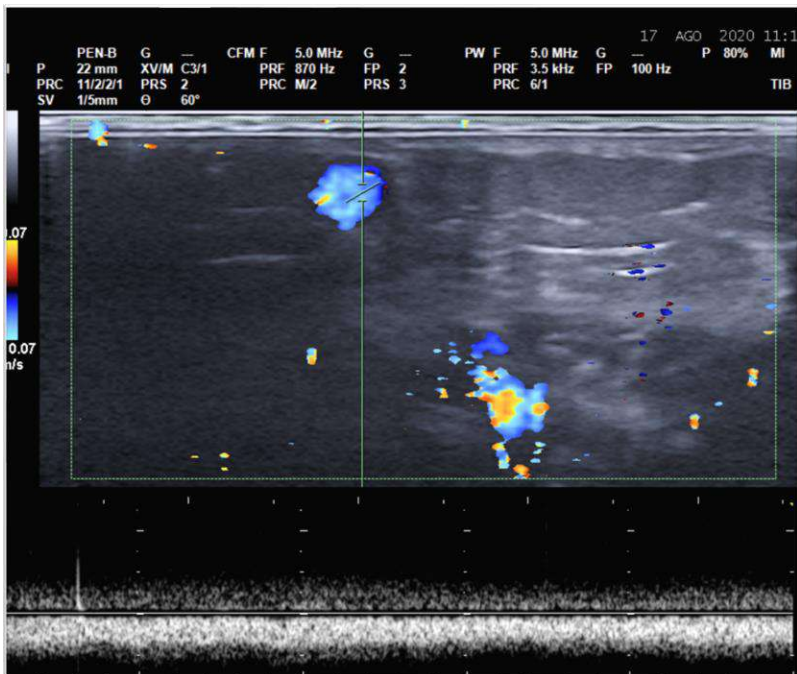


Figura 12. Flujo de alta intensidad anterógrado en colateral venosa tras trombosis venosa profunda sin recanalización.

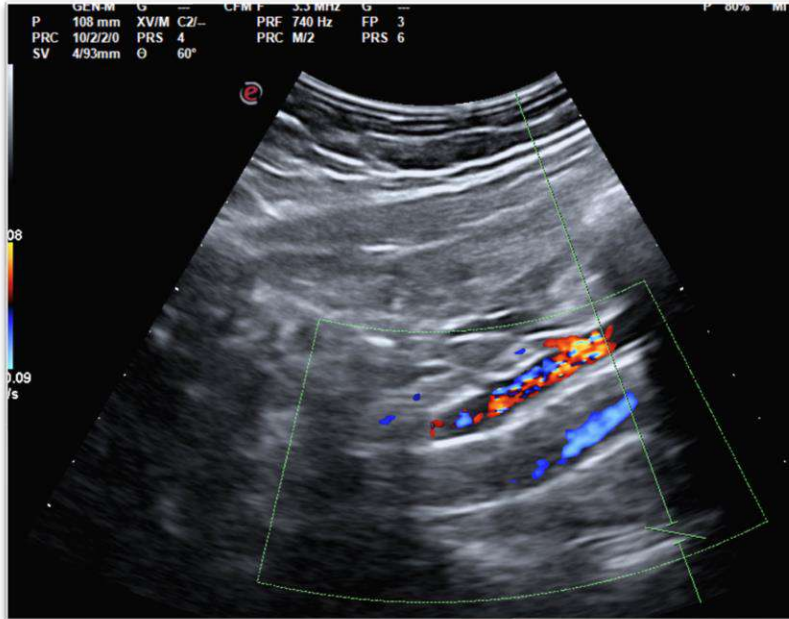


Figura 13. Trombosis venosa de iliaca común no recanalizada. Iliaca externa parcialmente recanalizada.

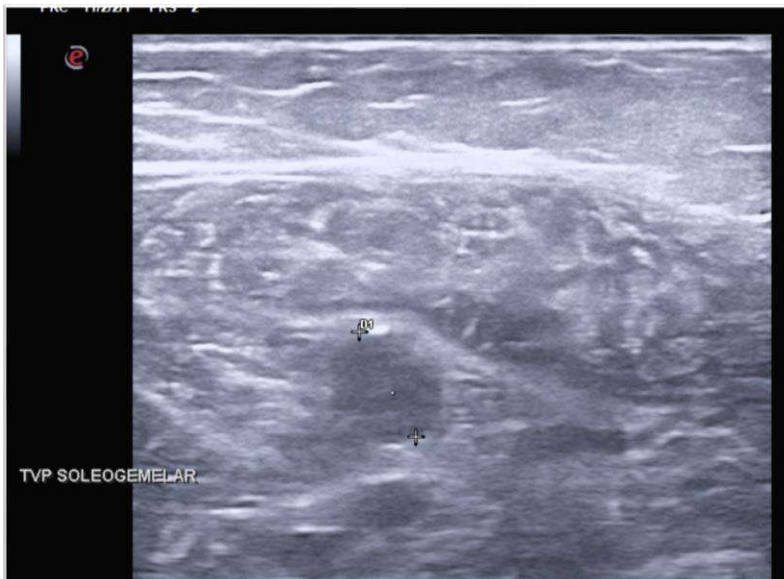


Figura 14. Trombosis venosa profunda soleo gemelar. Aún sin signos de recanalización



Figura 15. Trombosis venosa de femoral común parcialmente recanalizada. Se aprecia un menisco trombótico residual que ocupa el 30 % de la luz en su porción inferior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kakkos SK, Gohel M, BaeKgaard N, et al. Europea Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9-82.
2. Meissner MH. Duplex follow-up of patients with DVT: does it have clinical significance? *Semin Vasc Surg* 2001;14:215-21.
3. Ascher E, Depippo PS, Hingorani A, et al. Does repeat duplex ultrasound for lower extremity deep vein thrombosis influence patient management? *Vasc Endovascular Surg* 2004;38:525-31.
4. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood* 2008;112:511-5.
5. Siragusa S, Malato A, Saccullo G, Iorio A, Di Ianni M, et al. Residual vein thrombosis for assessing duration of anticoagulation after unprovoked deep vein thrombosis of the lower limbs: the extended DACUS study. *Am J Hematol* 2011;86:914-7.
6. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, et al. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:1119-25.
7. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. The impact of residual thrombosis on the long-term outcome of patients with deep venous thrombosis treated with conventional anticoagulation. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:133-40.
8. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.
9. Prandoni P, Vedovetto V, Ciammaichella M, et al. Residual vein thrombosis and serial Ddimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res* 2017;154:35-41.
10. Kearon C, Lorio A, Palareti G. Subcommittee on control of anticoagulation of the SSC of the ISTH. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost* 2010;8:2313-15.
11. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, De Micheli V, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood* 2014;124:196-203.
12. Legnani C, Cini M, Cosmi B, et al. Age and gender specific cut-off values to improve the performance of D-dimer assays to predict the risk of venous thromboembolism recurrence. *Intern Emerg Med* 2013;8:229-36.
13. Henke, P. K. & Comerota, A. J. An update on etiology, prevention, and therapy of postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2011;53:500-9.
14. Inaraja Pérez Gabriel C., Júlvez Blancas María, Rodríguez Morata Alejandro, Reyes Ortega Juan P, Gómez Medialdea R. El síndrome Postrombótico. In: Buforn Galiana, Rodríguez Morata y Soler Núñez, editors. *Enfermedad Tromboembólica Venosa en Urgencias*. ISBN: 978-1-326-22253-6
15. Vazquez, S. R. & Kahn, S. R. Advances in the diagnosis and management of postthrombotic syndrome. *Best Pract Res Clin Ha* 2021;25:391-402.
16. Kahn, S. R. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2009;7:884-8.

17. Lattimer, C. R., Kalodiki, E., Azzam, M. & Geroulakos, G. Validation of the Villalta scale in assessing post-thrombotic syndrome using clinical, duplex, and hemodynamic comparators. *J Vasc Surg Venous Lymphatic Disord* 2014;2:8–14.
18. Rabinovich, A. & Kahn, S. R. How to predict and diagnose postthrombotic syndrome. *Pol Archives Intern Medicine* 2014;124:410–6.
19. Czihal, M., Paul, S., Rademacher, A., Bernau, C. & Hoffmann, U. Lack of association between venous hemodynamics, venous morphology and the postthrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis. *Phlebology* 2015;30:105–12.
20. Sartori, M. et al. The Wells rule and D-dimer for the diagnosis of isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2012;10:2264–9.
21. Yamaki, T. & Nozaki, M. Patterns of Venous Insufficiency after an Acute Deep Vein Thrombosis. *J Am Coll Surgeons* 2005;201:231–8.
22. Brandão, G. M. S., Sobreira, M. L., Malgor, R. D. & Rollo, H. A. Recanalization rates after acute deep vein thrombosis: a single-center experience using a newly proposed vein diameter variation index. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1751–60.
23. Karmacharya RM, Shrestha B, Devbhandari, M., Tuladhar SM, Pradhan, A. Factors affecting recanalisation after optimal management of deep vein thrombosis; A single institution based study. *Kathmandu Univ Medical J Kumj* 2019;17:174–7.

CAPÍTULO 9

TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE LOS MIEMBROS INFERIORES

Covadonga Gómez Cuervo¹

José Antonio González Fajardo ²

¹Unidad de Enfermedad Tromboembólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

²Servicio de Angiología, Cirugía Vasculay Endovascular. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) consiste en la oclusión, total o parcial, del sistema venoso profundo de las extremidades por un trombo. La TVP de miembros inferiores se considera proximal cuando afecta a cualquier segmento desde la vena iliaca común hasta la vena poplítea, incluyendo la vena femoral, denominada habitualmente vena femoral superficial a pesar de que se incluye en el sistema venoso profundo.¹ La afectación de las venas infrapoplíteas se considera distal, siendo esta distinción importante en cuanto al pronóstico y el tratamiento. La TVP de miembros inferiores es la forma de presentación más frecuente de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV),² con una tasa de incidencia que oscila entre 45 y 117 casos por 100.000 habitantes-año.³ La TVP de miembros superiores es la que afecta a las venas subclavia, axilar o braquial (también denominada humeral). Es poco frecuente, suponiendo aproximadamente un 10% de todos los casos de TVP, aunque su uso es creciente por el uso de dispositivos intravasculares.⁴ Además de su frecuencia, la importancia de la TVP radica en las potenciales complicaciones asociadas tanto de forma aguda, la embolia de pulmón (EP), como de forma crónica, el síndrome posttrombótico (SPT). El diagnóstico precoz y el tratamiento correcto de la TVP atenúa el riesgo de desarrollar dichas complicaciones, disminuyendo la mortalidad asociada a la EP y el deterioro en la calidad de vida que conlleva el SPT.⁵

TRATAMIENTO EN POBLACIÓN GENERAL

Tratamiento agudo y a largo plazo

La base del tratamiento de la ETV es la anticoagulación, que tendrá que instaurarse, en ausencia de contraindicaciones, inmediatamente tras el diagnóstico de la TVP. Se considera tratamiento agudo el que se administra durante los diez primeros días (hasta 21 días si se emplea rivaroxaban), con el objetivo de evitar la progresión de la trombosis y la EP secundaria, mientras que se considera tratamiento a largo plazo el que abarca hasta los primeros tres meses, con el objetivo de evitar las recurrencias precoces (Figura 1).

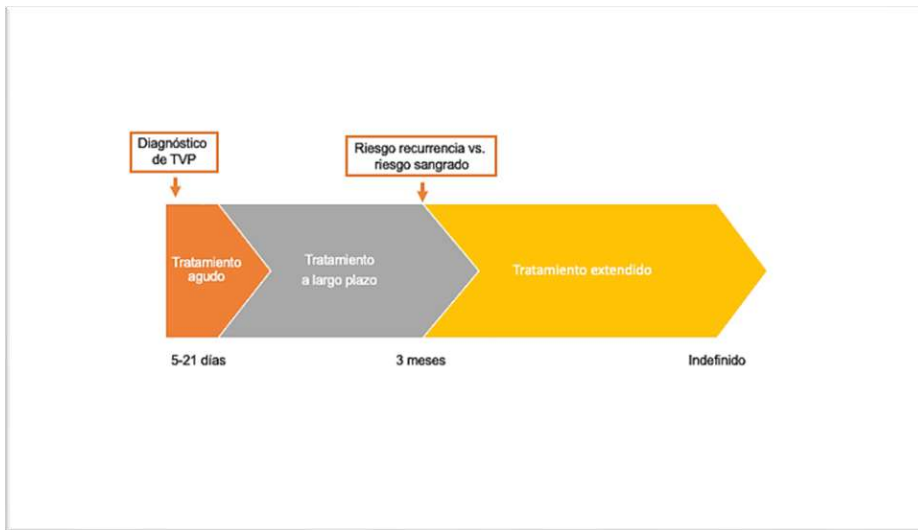


Figura 1. Marco temporal del tratamiento de la TVP (adaptado de Ortel et al.⁹)

TVP: trombosis venosa profunda

Las opciones terapéuticas actuales para el tratamiento agudo son el uso desde el diagnóstico de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (solo están aprobados para esta opción el apixaban⁶ y el rivaroxaban⁷), el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux en los primeros 5-7 días seguida de ACOD o bien el uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) solapándose los primeros 5 días con HBPM hasta conseguir dos determinaciones de INR en rango (entre 2 y 3). La heparina no fraccionada ha sido usada ampliamente en el tratamiento agudo, sin embargo, actualmente su uso queda relegado dado el mejor perfil de seguridad de la HBPM,⁸ manteniendo su indicación solo en pacientes de alto riesgo de sangrado que puedan requerir reversión inmediata de la anticoagulación, candidatos a trombolisis en fase aguda y en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (aclaramiento de creatinina (CrCl) inferior a 15 mL/min). Los fármacos y su posología se recogen en la Tabla I.

FÁRMACO	POSOLOGÍA		PRECAUCIONES
	FASE AGUDA	A LARGO PLAZO y EXTENDIDO	
Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y heparinoides			
<i>Enoxaparina</i>	1 mg/Kg/12horas o 1.5 mg/Kg/día		Evitar si CrCl<15mL/min; si CrCl 15-30 mL/min dosis 1mg/kg/día
<i>Tinzaparina</i>	175 UI/Kg/día		Se puede usar sin ajuste de dosis hasta CrCl 20 mL/min; con CrCl menores ajustar según antiXa.
<i>Dalteparina</i>	100 UI/Kg/12h o 200 UI/Kg/día		Si Cr>3 veces el límite superior, ajustar según antiXa
<i>Nadroparina</i>	86 UI/Kg/12h o 171 UI/Kg/día		Evitar si CrCl<30mL/min
<i>Bemiparina</i>	115 UI/Kg/día		No hay datos para recomendar ajuste de dosis
<i>Fondaparinux</i>	<50 Kg: 5 mg/24h, 50-100 Kg: 7.5 mg/24h, >100 Kg 10 mg/24h		Evitar si CrCl<30mL/min
Antagonistas de la vitamina K (AVK)			
<i>Acenocumarol</i> <i>Warfarina</i>	No uso aislado en fase inicial. Solapar con HBPM hasta INR en rango	Dosis individualizada para INR entre 2-3	Necesidad de monitorización por múltiples interacciones.
Anticoagulantes de acción directa (ACOD)			
<i>Dabigatrán</i> (inhibidor directo de la trombina)	No uso aislado en fase inicial. Precedido de HBPM 5-7 días.	150 mg/12horas	Evitar si CrCl<30mL/min; o si CrCl<50 mL/min y uso concomitante de inhibidores de gp-P.

<i>Rivaroxaban</i> (inhibidor directo de factor Xa)	15 mg/12h x 21 días.	20 mg/24 horas.	Evitar si CrCl < 15 mL/min (EMA), < 30 mL/min (FDA); enfermedad hepática moderada o avanzada (Child B-C o coagulopatía)
<i>Apixaban</i> (inhibidor directo de factor Xa)	10 mg/12h x 7 días.	5 mg/12h (2.5 mg/12h si ≥ 2 de: >80 años < 60 Kg y creatinina > 1.5 mg/dl)	Evitar si CrCl < 15 mL/min; enfermedad hepática avanzada (Child C o coagulopatía)
<i>Edoxaban</i> (inhibidor directo de factor Xa)	No uso aislado en fase inicial. Precedido de HBPM 5-7 días.	60 mg/24h (30mg/24h si ClCr 15-50 o ≤ 60Kg)	Evitar si CrCl < 15 mL/min; enfermedad hepática avanzada (Child C o coagulopatía)

Tabla I: Tratamiento anticoagulante para el tratamiento de la TVP⁸

CrCl: aclaramiento de creatinina

Actualmente, la mayoría de las guías clínicas recomiendan el uso de los ACOD sobre el tratamiento estándar con HBPM y AVK en pacientes no oncológicos⁸⁻¹⁰ dado que han demostrado un mejor perfil de seguridad. Esta recomendación no es aplicable en los pacientes con enfermedad renal avanzada ya que los ACOD no se recomiendan en pacientes con CrCl < 15 mL/min (el dabigatran se debe evitar con CrCl < 30 mL/min) o con hepatopatía avanzada (salvo el dabigatran cuyo metabolismo es principalmente renal).⁸ Asimismo, en pacientes con síndrome antifosfolípido su uso ha sido cuestionado por un posible incremento del riesgo de recurrencia. Actualmente, la recomendación más extendida es evitar su uso, sobre todo en pacientes con síndrome antifosfolípido de alto riesgo (triple positividad, fenómenos arteriales, afectación de pequeño vaso o cardíaca).¹¹

No existen estudios que comparen los distintos ACOD entre sí, por lo que las guías clínicas no hacen ninguna recomendación específica,⁸⁻¹⁰ si bien hay que valorar a la hora de elegir el fármaco la necesidad o no de

usar heparina en la fase aguda, la posología (una o dos tomas diarias), la función renal y hepática y las potenciales interacciones farmacológicas.^{8,9} Aunque estas son menores que en el caso de los AVK, todos se metabolizan a través de la glicoproteína-P y, en el caso del apixaban y el rivaroxaban, a través del CYP3A4.¹² Finalmente, en la elección del tratamiento es necesario considerar su coste, ya que los ACOD son sensiblemente más caros que la terapia estándar con HBPM y AVK y, a día de hoy en España, su uso en la ETV no está financiado en muchas comunidades autónomas.¹³

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de TVP no complicada podrán ser tratados de forma ambulatoria,⁹ siendo criterio de ingreso hospitalario aquellos pacientes con pobre soporte social, riesgo de incumplimiento terapéutico, alto riesgo de sangrado, contraindicación para la anticoagulación o formas graves de trombosis (*flegmasia cerúlea dolens*). Asimismo, en pacientes con EP concomitante y criterios de bajo riesgo podría plantearse el tratamiento ambulatorio, siempre que se garantice un seguimiento ambulatorio adecuado.⁸⁻¹⁰

Filtro de vena cava

Los filtros de vena cava (FVC) son dispositivos intravasculares que, colocados de forma percutánea en la vena cava inferior, constituyen una barrera mecánica para la circulación de trombos desde el sistema venoso profundo de miembros inferiores hacia el pulmón. En pacientes con TVP proximal en los que, en los primeros tres meses tras el evento, presenten alguna contraindicación mayor para la anticoagulación, como un sangrado mayor o tengan necesidad de un procedimiento invasivo o cirugía con alto riesgo de sangrado, se debe valorar la colocación de un FVC. Aunque la evidencia es limitada, su uso se ha asociado con una disminución de la mortalidad,¹⁴ por lo que las diferentes guías clínicas,^{8,9,15} recomiendan el implante de un FVC en pacientes con TVP proximal y contraindicación para la anticoagulación. Igualmente, se considera indicación absoluta cuando existen episodios de EP recurrente documentado a pesar de una adecuada anticoagulación. Actualmente se dispone de dispositivos temporales, que pueden ser retirados una vez que

se ha reintroducido la anticoagulación tras resolverse la contraindicación y evitar así sus complicaciones a largo plazo.¹⁵ Recientemente, han aparecido nuevos dispositivos de FVC bioconvertibles o bioreabsorbibles,²⁷ que si se consolida su uso podría reducir a un único procedimiento endovascular la colocación lo cual eliminaría la necesidad de un segundo procedimiento de retirada del filtro que no está exento de posibles complicaciones.

Tratamiento agudo mediante trombólisis. Tratamiento quirúrgico

El interés por técnicas endovasculares ha sido creciente en los últimos años. En un meta-análisis reciente, la trombólisis (sistémica o dirigida por catéter) en pacientes con afectación ilio-femoral parece reducir modestamente el riesgo de desarrollo de SPT a largo plazo, pero a expensas de un incremento del sangrado en la fase aguda.¹⁶ Si bien la evidencia es similar tanto para la administración sistémica como dirigida por catéter, los expertos recomiendan el uso de trombolisis farmacológica dirigida por catéter por mejor perfil de seguridad,⁹ por lo que se puede plantear su uso en pacientes muy seleccionados, jóvenes, con bajo riesgo de sangrado, síntomas de menos de dos semanas de evolución y formas graves (trombosis ilio-femoral masiva con alto riesgo de desarrollo de SPT) en centros con experiencia. La trombectomía quirúrgica, abordaje clásico, o la trombo-aspiración actualmente quedan relegadas a situaciones de urgencia vital como la *flegmasia cerúlea dolens*.

Tratamiento extendido

El tratamiento anticoagulante tras un primer episodio de TVP se debe mantener al menos tres meses.⁸⁻¹⁰ El tratamiento que se mantiene más allá del tercer mes, y de forma indefinida, como prevención secundaria de nuevos episodios de ETV, se denomina tratamiento extendido (Fig.1). La decisión de retirar o no la anticoagulación tras los tres primeros meses debe ser individualizada, ponderando el riesgo de recurrencia y el riesgo de hemorragia asociada al tratamiento anticoagulante de cada paciente, así como sus preferencias tras haber sido

informado del balance riesgo-beneficio. En la Tabla II se recogen los factores de riesgo clasificados en función del riesgo de recurrencia. Por consenso, se ha determinado que un riesgo de recurrencia inferior al 3-5% anual es bajo y se recomienda la retirada de la anticoagulación en pacientes en los que se identifique un factor de riesgo mayor transitorio (eventos antes denominados como "provocados": cirugía, inmovilización o trauma).⁸⁻¹⁰ En todos aquellos pacientes en los que no se identifique un factor de riesgo mayor transitorio o con enfermedad recurrente la recomendación general es mantener la anticoagulación siempre que el riesgo hemorrágico no sea alto.⁸⁻¹⁰ Clásicamente, en estas formas idiopáticas no recurrentes se admitía una duración de 6-meses y en aquellas recidivantes, con mala evolución o Trombofilias se recomendaba >12 meses o indefinida. Pero hoy día, insistimos, la decisión debe ser individualizada ponderando el riesgo de recurrencia trombótica y el de hemorragia.

La estimación del riesgo hemorrágico es otro aspecto complicado a la hora de evaluar el tratamiento extendido. Se han descrito como factores de riesgo de sangrado la edad mayor de 75 años, el sangrado previo, la presencia de anemia, el cáncer, la comorbilidad, la enfermedad renal y hepática, la enfermedad cerebrovascular y el uso concomitante de antiagregantes o antiinflamatorios no esteroideos.^{8,10} Asimismo, se ha desarrollado numerosas escalas pronósticas cuyo valor predictivo, hasta la fecha, es limitado.¹⁷ Independientemente de la aproximación al riesgo hemorrágico elegida, es fundamental su reevaluación periódica en aquellos pacientes en los que se mantenga la anticoagulación, con vistas a plantear su retirada si este se incrementa significativamente.

Los fármacos anticoagulantes empleados en esta fase son superponibles a los usados en el tratamiento a largo plazo (Tabla I), pudiendo recomendarse el mantenimiento con dosis bajas de anticoagulantes directos (*rivaroxaban 10 mg diarios o apixaban 2.5 mg dos veces al día*) en pacientes con un primer episodio de TVP que hayan completado 6 meses de tratamiento estándar.^{18,19}

Riesgo anual estimado de recurrencia a largo plazo tras suspensión de la anticoagulación	Categoría de riesgo para el evento índice	Ejemplos
Bajo riesgo (<3%)	Factor de riesgo mayor transitorio o reversible (se asocia con un riesgo >10 veces mayor para el evento inicial respecto a población general)	<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía con anestesia general > 30 minutos. - Ingreso hospitalario, (>3 días, solo movilizándose al baño), por enfermedad aguda o agudización de enfermedad crónica. - Traumatismo con fracturas
Riesgo intermedio (3-8%)	Factor de riesgo no mayor transitorio o reversible (se asocia con un riesgo <10 veces mayor para el evento índice respecto a población general)	<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía menor - Hospitalización < 3 días - Traumatismo sin fractura - Vuelos de larga distancia - Embarazo, puerperio, anticoncepción hormonal
	Factores de riesgo persistentes (se excluye el cáncer)	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad inflamatoria intestinal - Enfermedad reumatológica activa
	Sin factor de riesgo identificado	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopáticas
Alto riesgo (>8%)		<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer activo - Historia de ETV previa en ausencia de factores mayores transitorios - Síndrome antifosfolípido

Tabla II: Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica categorizados en función del riesgo de recurrencia (adaptado de *Konstantinides et al.⁶⁾. ETV: enfermedad tromboembólica venosa.*

SITUACIONES ESPECIALES

Trombosis venosa profunda distal

En aquellos casos en los que la TVP sea distal, con afectación exclusiva del territorio infrapoplíteo, y en ausencia de factores de riesgo, la posibilidad de complicaciones es baja, por lo que se puede plantear no iniciar anticoagulación con un control ecográfico en dos semanas para valorar la resolución de la trombosis.²³ En caso que la trombosis progrese o en pacientes que, al diagnóstico, presentan síntomas relevantes o factores de riesgo (dímero-D positivo, trombosis extensa con afectación de >5 cm o varias venas, afectación cercana a venas proximales, factores de riesgo no transitorios, incluyendo el cáncer, la historia previa de trombosis, o el ingreso hospitalario en el momento del diagnóstico) se recomienda iniciar anticoagulación siguiendo las pautas de la TVP proximal.²³ Se deberá tener en cuenta que el riesgo de recurrencia de la TVP distal es más bajo que en las formas proximales,¹⁰ por lo que probablemente la mayoría de estos pacientes no requieren tratamiento extendido.

Trombosis de miembros superiores

La evidencia es limitada en este grupo de pacientes, por lo que su manejo se extrapola de lo descrito para la TVP de miembros inferiores⁴. El tratamiento de la TVP que afecte de forma proximal a la vena axilar incluida es superponible al desarrollado previamente en este capítulo,^{10,20} aunque hay una serie de situaciones diferenciales. El síndrome de Paget-Schroetter aparece en pacientes jóvenes, en los que, por esfuerzos repetidos, se produce compresión de las venas axilar o subclavia en el opérculo torácico, lo que conduce a la trombosis. La anticoagulación según pautas habituales es la recomendación estándar,²⁰ aunque la estrategia óptima para el manejo de estos pacientes es controvertida. Dado que son pacientes jóvenes, con riesgo de desarrollo de STP, se debería considerar el tratamiento intervencionista (trombolisis o tromboaspiración) precoz (la primera semana tras el diagnóstico) seguido de anticoagulación al menos tres meses, así como habría que plantear cirugía de descompresión para evitar a largo plazo la recurrencia.²¹

Otro grupo importante lo constituyen las trombosis asociadas a un catéter venoso central. En este caso es importante considerar que la trombosis, en ausencia de infección, no es indicación absoluta de la retirada del catéter, siempre que este sea funcional y necesario. Se recomienda iniciar anticoagulación durante 3-7 días antes de la retirada y mantener al menos durante tres meses (se puede plantear necesidad de tratamiento prolongado en pacientes oncológicos). En el caso de la trombosis asociada al cable de marcapasos, la recomendación es no anticoagular más allá de los primeros tres meses, ya que se produce la epitelización del cable.^{20,22}

El papel de la anticoagulación en la TVP que afecta a la vena braquial (o humeral) o distal a ella es controvertido, dado que el riesgo de recurrencia o embolia en estos pacientes es menor, por lo que se contemplan como válidas la actitud expectante con control ecográfico en 7 días, el uso de anticoagulación a dosis profiláctica o a terapéuticas si el riesgo de sangrado es bajo, es sintomática y hay factores de riesgo como un catéter venoso no retirado.²⁰

Pacientes con cáncer

En los pacientes con cáncer el anticoagulante de elección es la HBPM,^{8,10,23} durante los primeros seis meses tras una TVP aguda, ya que ha demostrado menor riesgo de recurrencia que los AVK sin un incremento del sangrado. Sin embargo, la administración subcutánea condiciona problemas de adherencia para su uso a largo plazo. Actualmente los ACOD son una alternativa a las HBPM en los pacientes con TVP y cáncer, habiendo demostrado al menos una eficacia similar a la HBPM, con un discreto aumento del riesgo de sangrado, sobre todo a nivel gastrointestinal.^{24,25} Las guías clínicas posicionan al edoxaban y al rivaroxaban como alternativas en pacientes con cáncer no gastrointestinal.⁸ Respecto a la duración, la recomendación general en pacientes con cáncer es mantener el tratamiento de forma indefinida o hasta que el cáncer esté curado.⁸ Sin embargo, más allá del sexto mes la evidencia es limitada, por lo que la decisión de continuar o no el tratamiento anticoagulante debe ser individualizada, valorando a parte del riesgo de sangrado y recurrencia, el tipo de cáncer, el tratamiento recibido, la comorbilidad del paciente y los otros factores implicados en la trombosis.²³

Paciente embarazada

El anticoagulante de elección en el embarazo es la HBPM,^{8,10,26} ya que no atraviesa la barrera placentaria, no se ha asociado con efectos teratógenos y hay experiencia en su manejo en el parto. Se puede emplear fondaparinux²⁶ en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina o alergia a la heparina. Tanto los AVK como los ACOD están contraindicados en el embarazo, los AVK pueden usarse en la lactancia. Se realizará tratamiento con dosis plenas de HBPM ajustadas al peso al inicio del embarazo y se deberá ajustar la dosis en función de los cambios de peso que experimente la gestante. En general no se recomienda la monitorización con antiXa de estas pacientes, salvo peso extremo o insuficiencia renal.²⁶ Los criterios de ingreso en pacientes embarazadas con TVP son superponibles a los de la población general.²⁶ El embarazo se considera un factor de riesgo mayor transitorio,^{8,10} por lo que el tratamiento anticoagulante tiene que mantenerse un mínimo de tres meses, incluyendo la totalidad del embarazo y las seis primeras semanas del puerperio.²⁶ Es importante en estas pacientes un abordaje multidisciplinar que incluya especialistas en Obstetricia, Anestesia y Hematología para organizar el parto en función de los riesgos individuales. La última dosis de HBPM terapéutica debe administrarse al menos 24 horas antes de la colocación de un catéter epidural y no debe reiniciarse antes de 4 horas de su retirada.⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar L. Trastornos circulatorios de las extremidades inferiores. *Ofarm Farm y Soc* 2000;19:90–8.
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692–9. DOI: 10.1111/j. 1538-7836.2007.02450.x; PMID: 17367492.
3. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3–14. DOI: 10.1007/s11239-015-1311-6; PMID: 26076949.
4. Mai C, Hunt D. Upper-extremity deep venous thrombosis: a review. *Am J Med* 2011;124:402–7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.11.022; PMID: 21531227.
5. Kahn SR, Hirsch A, Shrier I. Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1144–8. DOI: 10.1001/archinte.162.10.1144; PMID: 12020185.
6. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541; PMID: 23216615.
7. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013;11:21. DOI: 10.1186/1477-9560-11-21; PMID: 24053656.
8. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of. *Eur Respir J* 2019;54:1–61. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019; PMID: 31473594.
9. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693–738. DOI:10.1182/bloodadvances.200001830; PMID: 33007077.
10. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest* 2016;149:315–2. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026; PMID: 26867832.
11. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18:2126–37. DOI: 10.1111/jth.14935; PMID: 32881337.
12. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2017;38:2137-49. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw058; PMID: 27282612.
13. Sociedad Española de Hemostasia y Trombosis. Financiación de los ACOD en la ETEV [consultado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en <https://www.covid-19.seth.es/financiacion-de-los-acod-en-la-etev/>.
14. Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, et al. Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism. *Intern Emerg Med* 2019;14:1101-12. DOI: 10.1007/s11739-019-02077-5; PMID: 31054013.
15. Duffett L, Carrier M. Inferior vena cava filters. *J Thromb Haemost* 2017;15:3–12. DOI: 10.1111/jth.13564; PMID: 20832003.

16. Broderick C, Watson L, Armon MP. Thrombolytic strategies versus standard anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb. *Cochrane database Syst Rev* 2021; 1: CD002783. DOI: 10.1002/14651858.CD002783.pub5; PMID: 33464575.
17. van Es N, Wells PS, Carrier M. Bleeding risk in patients with unprovoked venous thromboembolism: A critical appraisal of clinical prediction scores. *Thromb Res* 2017;152:52–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.02.016; PMID: 28237891.
18. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa 1700518; PMID: 28316279.
19. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541; PMID: 23216615.
20. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301; PMID: 26867832.
21. Salazar Rosa V, Arroyo Tristán A del A, Otálora Valderrama S del P. Paget-Schroetter syndrome. Study of 25 patients in Southeast Spain. *Med Clin (Barc)*. Epub ahead of print, 2020. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.07.016; PMID: 32843224.
22. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:71–80. DOI: 10.1111/jth.12071; PMID: 23217208.
23. Quintanar T, Font C, Gallardo E, et al. Consensus statement of the Spanish Society of Internal Medicine and the Spanish Society of Medical Oncology on secondary thromboprophylaxis in patients with cancer. *Clin Transl Oncol* 2020;23:697–708. DOI: 10.1007/s12094-020-02477-6; PMID: 32885400.
24. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1711194 8; PMID: 29231094.
25. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034; PMID: 29746227.
26. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:92–128. DOI: 10.1007/s11239-015-1309-0; PMID: 26780741.
27. Dake MD, Murphy TP, Krämer AH, Darcy MD, Sewall LE, Curi MA, et al. SENTRY Trial Investigators. Final Two-Year Outcomes for the Sentry Bioconvertible Inferior Vena Cava Filter in Patients Requiring Temporary Protection from Pulmonary Embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31:221-30.e3. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.08.036.

CAPÍTULO 10

TROMBOSIS VENOSA DISTAL DE LOS MIEMBROS INFERIORES

Ángel Galindo García

Miguel Muela Méndez

Mercedes Guerra Requena

*Servicio de Angiología, Cirugía Vasculare y Endovascular.
Clínica CEMTRO. Madrid.*

INTRODUCCIÓN E HISTORIA NATURAL

La trombosis venosa profunda (TVP) distal aislada de las extremidades inferiores, es decir, que afecte exclusivamente a las venas tibiales, peroneas y musculares (gemelares o del sóleo) o una combinación de las mismas, sin extensión hacia venas proximales, es frecuente y representa entre el 30-50% de todas las TVP diagnosticadas mediante ecografía. A diferencia de las TVP proximales y de la embolia pulmonar (EP), que han sido ampliamente estudiadas y cuyo manejo está estandarizado con recomendaciones con elevado grado de evidencia científica, el manejo diagnóstico y sobre todo terapéutico de la TVP distal permanece relativamente controvertido.¹

Los factores de riesgo suelen ser los mismos que en la TVP proximal, aunque en algunos estudios se ha asociado más a factores de riesgo transitorios, como cirugías recientes, inmovilización por fracturas o viajes.² La historia natural de la TVP en la mayoría de los casos se inicia con el desarrollo de un trombo en las venas infrapoplíteas (generalmente musculares), con posibilidad de extenderse proximalmente. La tasa de extensión proximal y de potencial embolismo pulmonar, aun relativamente desconocida, determina la relevancia clínica de la TVP distal, especialmente en lo que se refiere a la necesidad de tratamiento anticoagulante.³

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la TVP distal son habitualmente leves debido al bajo grado de afectación hemodinámica, y hasta en el 8% de los casos es asintomática, y en el resto de los casos el dolor suele ser el único síntoma. Clásicamente se ha demostrado poco interés en su diagnóstico debido a la percepción de su escasa relevancia clínica y a su presunto bajo riesgo de complicaciones. Sin embargo, hay estudios recientes que sugieren que la tasa de extensión proximal a poplíteas o femoral es del 9% con una tasa de EP del 1.5%.⁴

De hecho, en muchos casos pueden pasar desapercibidas si no hay sospecha clínica y no se realiza un estudio mediante eco-doppler de toda la extremidad (*WLUS-Whole Leg Ultrasound scanning*) sino solamente a nivel proximal (*CUS, Compression Ultrasound scanning*, a nivel de venas femoral común, superficial y poplítea). Aunque en principio esta técnica *WLUS* pueda requerir una mayor experiencia del explorador, equipos ecográficos avanzados y un mayor tiempo de exploración, se considera una prueba concluyente, sin necesidad de repetirla salvo que se decida no realizar un tratamiento anticoagulante de entrada.⁵

Otros métodos diagnósticos, como el angioTC (útil en la valoración de las TVP del sector iliaco), la angioRMN o la flebografía (clásicamente considerada como *gold standard*), con mayor coste y que requieren utilización de contraste y radiación, no se utilizan habitualmente en el sector distal y han sido desplazadas por el eco-doppler.

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de la TVP distal aislada es aún controvertido. Históricamente, la mayoría de los autores mantenían que gran parte de las TVP distales pueden evitar la terapia anticoagulante, planteando que el riesgo de embolización es mucho menor que en las TVP proximales y que la resolución espontánea es completa en la mayoría de los casos sin anticoagulación⁶. Por tanto, recomendarían realizar de entrada un seguimiento ecográfico. Sin embargo, el método (*CUS* vs *WLUS*) y la frecuencia (1-2 semanas) de dicho seguimiento tampoco estaban claramente definidos.

En general, existe un relativo consenso en iniciar tratamiento anticoagulante en pacientes sintomáticos si el riesgo de sangrado es bajo.⁷ Algunos autores defienden sin embargo un seguimiento ecográfico sin anticoagular en pacientes con:

- Afectación exclusiva de venas musculares, no axiales
- Dímero-D negativo
- Alto riesgo de sagrado

- Diagnóstico ecográfico dudoso
- Bajo riesgo de extensión proximal

Dichos autores recomiendan la anticoagulación en pacientes asintomáticos solamente en los siguientes casos:

- Extensión proximal demostrada mediante seguimiento ecográfico
- Elevado riesgo de extensión proximal
 - TVP no provocada
 - Dímero-D > 500 ng/ml
 - Trombosis extensa que afecta a múltiples venas (>5 cm de longitud, >7 mm de diámetro)
 - Trombosis cercana a vena poplítea
 - Factores de riesgo persistentes o irreversibles (neoplasia activa)
 - TVP o EP previo
 - Inmovilización prolongada
 - Ingreso hospitalario

En pacientes sin anticoagular a los que se les realiza seguimiento ecográfico, en función de los hallazgos se siguen las siguientes pautas:

- Si hay resolución del trombo, no precisan anticoagulación
- Si existe extensión proximal a poplítea o femoral, comenzar anticoagulación (o valorar filtro de vena cava si hay contraindicación absoluta)
- Si la progresión proximal se mantiene aún distal a la vena poplítea, iniciar anticoagulación
- Si no hay resolución del trombo, pero sí estabilidad del mismo, nuevo control ecográfico posterior

Este manejo conservador de las TVP distales aisladas se ha basado en estudios que sugerían que el riesgo de embolización es bajo.⁸ Sin

embargo, en el reciente documento publicado recientemente por la *European Society for Vascular Surgery (ESVS)*,⁹ se expone que el riesgo de progresión a vena poplíteas es superior al 9% y que la tasa de EP es del 1.5%, siendo además este riesgo similar durante un periodo de tres meses, por lo que aboga, en función de diversos estudios realizados en los últimos años, por un cambio en el planteamiento del manejo terapéutico de este grupo de pacientes.

Un reciente metaanálisis incluyendo 20 estudios con 2936 pacientes evidenció una reducción de la recurrencia de la TVP en pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante (a dosis profilácticas o terapéuticas) sin incrementar el riesgo de sangrado, especialmente aquellos que recibieron más de seis semanas de tratamiento. Asimismo, las tasas de EP fueron también significativamente más bajas.¹⁰

Una reciente revisión de la Cochrane,¹¹ incluye ocho RCTs con 1239 pacientes.¹¹⁻¹⁸ En cinco de ellos los pacientes fueron randomizados a anticoagulación durante 3 meses, frente a no anticoagulación y frente a placebo. Analiza los resultados en el tratamiento de la TVP distal en cuanto a EP, recurrencia sintomática o extensión a venas proximales incluso asintomáticas. Los principales resultados de este análisis fueron:

- Los pacientes tratados con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K presentaron una menor tasa de recurrencia de ETEV durante el seguimiento (1.5%) frente a los no anticoagulados (18.6%), con un NNT de 6.
- No hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados con nadroparina durante menos de 6 semanas frente a los no anticoagulados.
- No diferencias significativas en cuanto a sangrado mayor entre pacientes de ambos grupos.

En los otros tres estudios se analizaron los resultados entre 6 semanas de tratamiento anticoagulante frente a 3-6 meses de dicho tratamiento, con los siguientes resultados:

- Los pacientes tratados con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K durante 3-6 meses presentaron una menor tasa de recurrencia de ETEV durante el seguimiento (5.8%) frente a los anticoagulados durante 6 semanas (13.5%), con un NNT de 14.
- No diferencias significativas en cuanto a sangrado mayor entre pacientes de ambos grupos.
- No diferencias en pacientes con un solo vaso afectado en TVP posoperatoria.

Por ello se recomienda anticoagulación durante 3 meses salvo que exista contraindicación por riesgo hemorrágico, recomendando en estos pacientes seguimiento con *WLUS* en una semana, con reevaluación del planteamiento terapéutico.

A pesar de que no existe evidencia suficiente en cuanto al tratamiento de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) en las TVP distales (la mayoría de los estudios no incluyen a este grupo de pacientes o el número es muy escaso), la baja tasa de hemorragia que han demostrado en tratamientos de 3 meses en TVP proximales podría ser extrapolada a las TVP distales en torno al 0.5%, por lo que podrían sustituir a los antagonistas de la vitamina K en este grupo (exceptuando a las TVP en gestantes). Habría que considerar también la extensión de tratamiento a 6 meses en pacientes con TVP no provocada o factores de riesgo permanentes.

RECURRENCIA DE LA TVP DISTAL

Los factores de riesgo principales para la recurrencia a corto plazo son la edad avanzada, paciente ingresado y neoplasia,^{6,19} aunque el riesgo a largo plazo es aproximadamente la mitad que para las TVP proximales. Los factores de riesgo para recurrencia a largo plazo son la edad >50 años, sexo masculino, RVP múltiples unilaterales, TVP bilateral, TVP no provocada y neoplasia.^{19,20} No parece influir el tipo de vena afectada (muscular o axial) en la recurrencia a corto o a largo plazo

Diversos estudios han analizado el pronóstico a largo plazo de las TVP distales aisladas asociadas a neoplasia, demostrando una tasa de recurrencia del 13.2% en pacientes anticoagulados y una incidencia anual de sangrado mayor del 2%.²¹

TROMBOSIS DE VENAS PLANTARES

Aunque la mayoría de los estudios sugieren que las TVP de las extremidades inferiores se originan fundamentalmente en las venas de la pantorrilla, en teoría pueden ocurrir en cualquier parte del sistema venoso profundo de la extremidad. La TVP plantar es un cuadro clínico con muy pocos casos descritos en la literatura y frecuentemente infradiagnosticado,²² ya que la clínica (dolor de aparición brusca en la planta del pie) es frecuentemente atribuido a patologías osteomusculares (generalmente fascitis plantar) y habitualmente el estudio ecográfico para descartar TVP no incluye las venas plantares.

El diagnóstico suele ser casual tras la realización de RMN para valorar patología ortopédica, aunque mediante eco-doppler el diagnóstico es sencillo si existe sospecha clínica. Los factores de riesgo son los habituales para ETEV (trombofilia, inmovilización, neoplasia, etc) aunque también pueden darse debido a microtraumatismos de repetición por actividad deportiva intensa.

No existe consenso relativo al tratamiento, con un amplio abanico que varía desde el reposo y tratamiento sintomático con AINES hasta anticoagulación durante 3 meses, ya al haber casos aislados en la literatura no hay evidencia suficiente en cuanto a la progresión hacia venas tibiales y complicaciones posteriores.

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA DE LA ESVS

A continuación, se exponen las recomendaciones en cuanto a la TVP distal, con sus respectivas clases de recomendación y niveles de evidencia:

- Cuando se realice un estudio ecográfico en pacientes con sospecha de TVP distal, se recomienda *WLUS* (Recomendación clase I, nivel de evidencia C)

- En pacientes con TVP distal, se debería considerar el tratamiento anticoagulante en función de los síntomas, factores de riesgo para la progresión y riesgo de sangrado (Recomendación clase IIa, nivel de evidencia C)
- En pacientes con TVP distal sintomática que requieran tratamiento anticoagulante, se recomienda la terapia con tres meses de duración frente a otras de menor duración (Recomendación clase I, nivel de evidencia A)
- En pacientes con TVP distal que requieran tratamiento anticoagulante, se recomienda anticoagulantes orales de acción directa frente a heparina de bajo peso molecular seguida de antagonistas de la vitamina K (Recomendación clase I, nivel de evidencia C)
- En pacientes con TVP distal sintomática y neoplasia activa, se deberá considerar la anticoagulación más allá de 3 meses (Recomendación clase IIa, nivel de evidencia C)
- En pacientes con TVP distal sintomática que no reciban tratamiento anticoagulante, se recomienda reevaluación clínica y *WLUS* en una semana (Recomendación clase I, nivel de evidencia B)

Asimismo, se exponen también las cuestiones sin resolver, en las que aún no existe suficiente evidencia científica para la práctica clínica y las recomendaciones para futuras investigaciones:

- En pacientes con TVP distal la decisión para administrar un tratamiento anticoagulante se basa en un bajo nivel de evidencia debido a la casi total ausencia de RCTs específicos para esta presentación clínica
- En pacientes con TVP distal la recomendación para la utilización de anticoagulantes orales de acción directa está basada en una extrapolación de estudios que incluyen casi exclusivamente pacientes con TVP proximal, por lo que se necesitan estudios más específicos que aporten la suficiente evidencia para incrementar el nivel de recomendación

BIBLIOGRAFÍA

1. Robert-Ebadi H, Righini M. Should we diagnose and treat distal deep vein thrombosis? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:231–6. doi:10.1182/asheducation-2017.1.231.
2. Kabashneh S, Singh V, Alkassis S, Cureus A Comprehensive Literature Review on the Management of Distal Deep Vein Thrombosis. 2020;12:e8048. doi:10.7759/cureus.8048. PMID: 32537267
3. Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, Laroche JP, Righini M, Brisot D, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2009;102:493e500.
4. Garry J, Duke A, Labropoulos N. Systematic review of the complications following isolated calf deep vein thrombosis. *Br J Surg* 2016;103:789-96. PMID:27060255 DOI:10.1002/bjs.10152
5. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, DeJong MR, Streiff MB, Meissner MH Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation* 2018;137:1505-15. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687. PMID: 29610129
6. Brateanu A, Patel K, Chagin K, et al. Probability of developing proximal deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism after distal deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2016;115:608–614. PMID: 26660731 DOI: 10.1160/TH15-06-0503
7. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52 PMID: 26867832 DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026
8. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342: d3036. PMID: 21610040 DOI: 10.1136/bmj.d3036
9. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>
10. Franco L, Giustozzi M, Agnelli G, Becattini C. Anticoagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis. *J Thromb Haemos* 2017;15:1142e54. PMID: 28316124 DOI: 10.1111/jth.13677
11. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001;103:2453-60. PMID: 11369685 DOI: 10.1161/01.cir.103.20.2453
12. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
13. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, Fasting H, Charles P, Hansen HH, et al. Anticoagulant therapy in deep venous thrombosis. A randomized controlled study. *Thromb Res* 1994;73:215-26.
14. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf vein thrombosis. *Lancet* 1985;2:515-8.

15. Ferrara F, Meli F, Amato C, Cospite V, Raimondi F, Novo G, et al. Optimal duration of treatment in surgical patients with calf venous thrombosis involving one or more veins. *Angiology* 2006;57:418-23. <https://doi.org/10.1177/0003319706290745>
16. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *J Vasc Surg* 2010;52:1246 PMID: 20630682 DOI: 10.1016/j.jvs.2010.05.094
17. Horner D, Hogg K, Body R, Nash MJ, Baglin T, Mackway-Jones K. The anticoagulation of calf thrombosis (ACT) project: results from the randomized controlled external pilot trial. *Chest* 2014;146:1468-77. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0235>
18. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol* 2016;3:556-62. PMID: 27836513 DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30131-4
19. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E, Palareti G, Cosmi B. Two years outcome of isolated distal deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2014;134:36e40. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.033>
20. Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Kahn SR, Pernod G, Rolland C, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2014;12:436e43. <https://doi.org/10.1111/jth.12512>
21. Dentali F, Pegoraro S, Barco S, di Minno MND, Mastroiacovo D, Pomero F, et al. Clinical course of isolated distal deep vein thrombosis in patients with active cancer: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2017;15:1757e63. DOI: 10.1111/jth.13761
22. Edwards S, Wood D. Plantar vein thrombosis *Phlebology* 2021;36:26–31 DOI: 10.1177/ 0268 355520946620

CAPÍTULO 11

TROMBOSIS VENOSA DE LOS MIEMBROS SUPERIORES

Juan Carlos Fletes Lacayo

Luis Leiva Hernando

Jorge Cato Contreras

Agustín Arroyo Bielsa

MEDIVAS estudios vasculares. Angiología y Cirugía Vascolar.

Hospital Vithas Nuestra Señora de América, Madrid.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Cuando hablamos de Trombosis Venosa de MMSS nos estamos refiriendo básicamente a la trombosis Venosa Subclavio-Axilar (TVSA), que representa un 10% de todas las Trombosis Venosas Profundas (TVP).¹ A diferencia de los MMII, no tiene sentido aquí distinguir TVP de otros territorios del miembro superior (como humeral o distal a humeral), por su rareza sin estar asociada a TVP más proximal, y su leve sintomatología. Es la TVSA la que ha generado y genera en la bibliografía cierta controversia en cuanto al manejo terapéutico global.

Existen fundamentalmente dos tipos de TVSA: La espontánea o primaria, conocida comúnmente como TVP de esfuerzo o Síndrome de Paget-Schroetter^{2,3} (que es a la que nos vamos a referir fundamentalmente como TVP de MMSS) y que tiene una incidencia de 1-2 casos por cada 100.000 habitantes; y la secundaria, generalmente en pacientes oncológicos portadores de catéter venoso central (que expondremos su manejo en apartado independiente), y más frecuente que la anterior.

La TVSA de esfuerzo es consecuencia del atrapamiento o compresión repetitiva que sufre la vena subclavia en el pequeño espacio costoclavicular enmarcado por el músculo escaleno anterior por detrás, ligamento costoclavicular por delante, primera costilla por debajo, y músculo subclavio y clavícula por encima. La trombosis aparece como resultado del daño continuo que sufre la vena en esa localización y el desarrollo de fibrosis secundaria, como consecuencia de los movimientos de hiperabducción, pero no es infrecuente además encontrar alguna anomalía anatómica⁴ o una trombofilia.⁵

Puede existir una TVSA primaria sin daño repetitivo crónico, por compresión aguda secundaria al hematoma o fractura desplazada tras un traumatismo de alta velocidad (ej: tráfico), latigazos o caídas.

La TVP de MMSS secundaria a catéter puede aparecer por la presencia continuada de cualquier tipo de catéter, de inserción periférica o central, tunelizado o no, para diálisis, quimioterapia u otras indicaciones. Otros dispositivos como cables de marcapasos o desfibriladores implantables, también pueden generar trombosis. Influyen factores como

una inserción poco cuidadosa (un gran porcentaje se producen en la primera semana tras la colocación), la estasis venosa, la movilización, o incluso una posible hipercoagulabilidad.^{6,7} La vena subclavia es más proclive que la yugular, el catéter periférico es más proclive que el central, y el lado izquierdo es más proclive que el derecho.

CLÍNICA

La sintomatología de la TVSA primaria suele aparecer tras la realización de un esfuerzo muscular; especialmente en deportes como natación, atletismo (lanzamientos), halterofilia, etc., o profesiones que requieran la hiperabducción mantenida de la extremidad superior. Es más frecuente en varones jóvenes, de condición atlética con importante desarrollo de la musculatura de cintura escapular, y en el lado derecho.⁸

Los síntomas más habituales son el edema y la sensación de distensión muscular del brazo y el hombro; la extremidad puede adquirir un tono azulado, o simplemente más oscuro, respecto a la contralateral, acompañándose de dolor que se acrecienta cuando se repite el ejercicio.^{9,10} El edema es tenso, con sensación de empastamiento muscular, sin fóvea. A medida que pasan los días puede detectarse un aumento de la circulación venosa colateral superficial de la zona. En algunos casos, con una rápida compensación del drenaje venoso por circulación colateral, el cuadro puede aparecer prácticamente asintomático.¹¹ Es más infrecuente que en los MMII la aparición de embolia pulmonar, y además ésta, cuando ocurre, suele ser de menor tamaño y claramente menos grave.

Se ha definido como Síndrome de McCleerly la aparición de sintomatología intermitente por compresión anatómica, sin que el paciente llegue a desarrollar trombosis.¹²

La evolución crónica de la TVSA es hacia el desarrollo de síndrome posttrombótico con pesadez y edema, generalmente relacionado con el ejercicio de la extremidad superior, en 10-30% de los casos; siendo mayor la proporción en las trombosis primarias o de esfuerzo que en las secundarias o por catéter.¹³

DIAGNÓSTICO

Aunque las manifestaciones clínicas pueden orientar el diagnóstico de TVSA, su especificidad es baja (30% -64%)⁹ y el diagnóstico debe ser confirmado por estudios adicionales:

Dímero D

A diferencia de la TVP del miembro inferior, el uso del dímero D en el diagnóstico de TVSA no ha sido suficientemente investigado. Muchas de las comorbilidades de los pacientes tales como cirugías recientes, infección o enfermedad sistémica recurrente, entre otras, hacen que este parámetro este elevado, limitando su valor diagnóstico, especialmente en trombosis secundarias.¹⁴ La sensibilidad es de un 92% pero la especificidad es baja (60%) por lo que el valor de este estudio, como método único de diagnóstico no es suficiente.¹⁵

Ultrasonido

Es la prueba diagnóstica inicial más utilizada, debido a la facilidad de su realización y al bajo costo. Existen dificultades técnicas para la realización del estudio debido a la interposición ósea. Aunque la sensibilidad (91%) y la especificidad (93%) son altas, los estudios de estos resultados incluyen un número reducido de pacientes.¹⁶ En un estudio reciente se observó que hay aproximadamente un 21% de falsos negativos en el resultado de la ecografía, lo que puede condicionar retraso en la utilización de otros métodos de imagen, por lo que se concluyó que ante la presencia de síntomas y con un eco negativo, se debe solicitar una TC o RM para evitar extensión del trombo y daño de la vena que requiera algún procedimiento quirúrgico de reparación.¹⁷

Tomografía computarizada (TC) y Resonancia Magnética (RM)

Hay pocos datos reportados del uso de la angio-tomografía o de la angio-resonancia en la TVSA y de sus ventajas ante la venografía (baja sensibilidad y especificidad). Solo la condición de ser menos invasivos estaría a su favor. Estos estudios, acompañados de la radiografía convencional, serán de gran utilidad para evaluar condiciones anatómicas (óseas y de tejidos blandos) en caso de que la causa de la TVSA pueda

requerir de corrección quirúrgica.¹⁸ La técnica de elección sería la RM debido a que se pueden requerir varias proyecciones en distintas posiciones, lo que aumenta la exposición radiológica en caso de la TC, sin embargo, ambas permiten un estudio anatómico adecuado con maniobra de abducción de 90°.

Flebografía

Está considerada como el estudio de elección para el diagnóstico de esta patología, sin embargo, su uso "exclusivo" como método diagnóstico es poco frecuente, y solo se considera cuando los resultados del ultrasonido, de la TC o RM no son concluyentes, ante una sospecha clínica clara. Una vez confirmado el diagnóstico, esta técnica radiológica nos permite la realización de procedimientos terapéuticos precoces que evitan progresión y mayores complicaciones de la TVPSA.

TRATAMIENTO

TVP subclavio-axilar primaria o de esfuerzo

> Anticoagulación

Los objetivos del tratamiento incluyen el alivio de los síntomas, prevenir la progresión del trombo y reducir el riesgo de embolismo pulmonar, recurrencia y síndrome post-trombotico.¹⁹

Los datos relativos al manejo de la TVSA son limitados; algunas de las recomendaciones son extrapoladas de estudios realizados en MMII ya que no se han realizado ensayos aleatorizados y controlados que evalúen el tratamiento anticoagulante en pacientes con trombosis en MMSS.^{10,20}

De forma genérica, todos los pacientes deben ser anticoagulados, a menos que existan contraindicaciones mayores. El tratamiento debe comenzar con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux (en pacientes con historia de trombocitopenia tipo II inducida por heparina o alergia), durante al menos 5 días, seguido por antagonistas de la vitamina K (AVK).

El uso de heparina no fraccionada (HNF) se aconseja si existe deterioro de la función renal o en pacientes sometidos a trombólisis dirigida con catéter.

La anticoagulación más allá de 3 meses no se recomienda de forma genérica tras el primer episodio de trombosis,²¹ aunque pueden mantenerse hasta los 6 meses dependiendo de la causa. Ocasionalmente puede ser preciso prolongar el tratamiento, aunque no hay estudios que hagan referencia a la duración óptima.

La HBPM con dosis ajustada a peso, una o dos veces al día, es el tratamiento inicial de elección durante los primeros 5-7 días. Posteriormente se debe continuar con AVK durante al menos 3 meses, aunque como decimos, no existen estudios sobre la duración óptima de la anticoagulación.^{10, 21}

Los anticoagulantes de acción directa (DOCA) están aprobados para el tratamiento de la TVP en MMII y su utilización en MMSS está en auge ya que varios estudios han demostrado su eficacia a pesar de no ser específicos para TVP en esta localización.²² Varias publicaciones han concluido que los DOCA son tan seguros y efectivos como la HPBM o la warfarina en el tratamiento de la TVP en MMSS.^{23,24}

› *Tratamiento Quirúrgico*

En la actualidad aún es tema de debate y no existe un consenso para tratamiento invasivo o quirúrgico de la TVSA, dada la falta de evidencia científica contrastable. La implementación de las diferentes modalidades terapéuticas, ya sea tratamiento trombolítico (Trombólisis farmacológica, Trombólisis fármaco-mecánica (TFM) y/o Angioplastia) o cirugía de descompresión, estará en dependencia de la experiencia y disponibilidad de cada centro o cirujano tratante; igualmente es muy difícil separar una de la otra, ya que en la mayoría de los casos, se requerirá una combinación de dos o más técnicas.

› *Tratamiento Trombolítico: Trombólisis Farmacológica, Trombólisis Fármaco-mecánica y/o Angioplastia*

La trombólisis farmacológica tiene como objetivos la repermeabilización venosa y el alivio de los síntomas. Estaría principalmente indicada en aquellos pacientes jóvenes, con una actividad física importante y cuyos síntomas fueran severos. Debería realizarse

dentro de las dos primeras semanas tras inicio de la clínica y confirmación de TVSA, ya que la presencia de un trombo más allá de 14 días supone una menor respuesta a la trombólisis.²⁵

Dado que la fibrinólisis sistémica se encuentra en desuso, actualmente, la trombólisis directa por catéter (TDC) es el método de elección. Ésta, se realiza mediante la punción venosa distal e implantación de catéter multiperforado intratrombo bajo fluoroscopia directa, teniendo una eficacia de lisis del trombo alrededor del 75%.²⁶

Los fármacos más utilizados son: uroquinasa a dosis 2200 U/Kg/h con duración máxima de 72 hrs, o activador de plasminógeno tisular (r-TPA) a dosis de 0.05 mg/Kg/h con duración máxima de 48 hrs.²⁷ No existiendo una clara diferencia en eficacia y seguridad entre ambos fármacos.²⁵ En ambos casos, se recomienda la monitorización del fibrinógeno cada 12 hrs. y el uso conjunto de heparina sódica a dosis del 500 UI/h, con un incremento posterior a 1000/1200 UI/h.

Se deben realizar controles flebográficos cada 24 hrs, para confirmar permeabilidad venosa y realizar a su vez, maniobras de movilización (abducción a más de 90º) para comprobar compresión venosa extrínseca. En el caso de lesiones intraluminales o estenosis, se puede realizar angioplastia transluminal percutánea (ATP), teniendo en cuenta que, aunque aporta resultados inmediatos, la tasa de re-trombosis a mediano-largo plazo varía entre el 23 y 70%.^{1,28} Por su parte la implantación de stent no está recomendado, dado la alta tasa de complicaciones (fractura y trombosis).^{29,30}

En lo que respecta a la TFM, en la actualidad existen diversos dispositivos que realizan una fragmentación del trombo en asociación de agente trombolíticos que varían en dependencia de sus consideraciones técnicas; y a pesar de que ninguno de estos dispositivos ha mostrado superioridad sobre TDC, las técnicas de TFM presentan una reducción de la dosis del fármaco trombolítico y menor tiempo de trombosis, asociado a una reducción en el tiempo de estancia hospitalaria.³¹

Aunque se desconoce la duración óptima de tratamiento, posterior a la trombosis, se recomienda anticoagulación ya sea con HBPM o anticoagulantes orales durante 3 a 6 meses, en dependencia de la

patología asociada. En el caso de TVSA primaria con confirmación de compresión extrínseca, el tratamiento anticoagulante por si solo puede considerarse subóptimo y la cirugía de descompresión estaría indicada.³²

› *Descompresión Quirúrgica*

En la TVSA primaria, aunque el desarrollo de la TDC y TFM han logrado presentar buenos resultados,²⁸ autores como Guzzo JL et al. no encuentran ventajas del tratamiento endovascular pre-operatorio (TDC y/o TFM) sobre el tratamiento de anticoagulación convencional, aunque, cabe remarcar que dichas aseveraciones, se realizan en el contexto de una fibrinólisis tardía, alrededor de 3.8 meses posterior a la presentación de los síntomas.³³

Por lo tanto, la cirugía de descompresión del desfiladero torácico normalmente mediante la resección de la primera costilla, la escalenectomía anterior parcial, la resección del ligamento costoclavicular y la venolisis externa completa, se considera aún como la mejor opción de tratamiento directa para estos pacientes.²⁶

A pesar de no existir un criterio uniforme en la selección de pacientes, dado la no existencia de evidencia y disparidad de series presentadas, se aboga principalmente, por aquellos pacientes que desarrollan estenosis subclavia en abducción asociando síntomas persistentes, o re-trombosis posterior a trombólisis y anticoagulación.³²

En cuanto a la vía abordaje, éstas pueden ser: transaxilar (TA), supraclavicular, infraclavicular o para clavicular (supra e infraclavicular). Con unas tasas de complicación que puede llegar al 25%, donde se incluyen son hemo-neumotórax, lesión del plexo braquial, sangrado con necesidad de re-intervención y re-trombosis.³⁴ Es el abordaje paraclavicular el que ha presentado mejores resultados de permeabilidad en comparación abordaje TA e Infraclavicular. Éste se realiza en asociación de un abordaje agresivo de un solo acto, con venolisis externa, flebografía intraoperatoria y reconstrucción directa de la vena de ser necesario, mediante parche o injerto de bypass, 4 a 6 semanas posterior a TDC.⁵

Sin embargo, la ausencia de evidencia, la variabilidad en los tiempos de actuación post fibrinólisis, así como, la asociación o no de flebografía intraoperatoria y/o angioplastia transluminal percutánea o reconstrucción venosa, dificulta el establecimiento de protocolos de actuación.

Teniendo en cuenta que durante el tiempo de espera posterior a fibrinólisis existe un riesgo de re-trombosis, una revisión sistemática reciente concluye que la realización de la descompresión precoz dentro de las dos semanas siguiente a la TDC puede ser tan segura y eficaz como cirugía diferida.³⁵ Aunque la cirugía diferida, puede evitar intervenciones en aquellos pacientes que se encuentren asintomáticos e igualmente disminuye los riesgos asociados a una intervención posterior a la trombolisis.

Igualmente, no existe estandarización entre la realización de flebografía intraoperatoria o diferida. Schneider DB et al, con flebografía inmediata a descompresión presenta éxito técnico del 100% y permeabilidad del 96%.³⁴ Chang KZ et al. presentan resultados similares con flebografías diferidas a las dos semanas.³⁶ Por su parte Taylor JM et al, no encuentran diferencias de calidad de vida entre pacientes en los que se realizó una ATP y los que no.²⁶

No obstante, hay que tener en cuenta que, Bosma J et al, señalaron que en las TVSA primarias, aunque se realice un tratamiento mediante fibrinólisis dentro de las primeras 2 semanas, en asociación o no de cirugía de descompresión, el alivio de los síntomas (dolor, edema, fatiga de la extremidad) en las primeras semanas es superior en comparación al tratamiento de anticoagulación único. Estas mejoras en la calidad de vida no son superiores a largo plazo.³⁷

Finalmente, aquellos pacientes con síndrome de McCleery con una compresión de la vena subclavia y síntomas invalidantes asociados, pueden verse beneficiados de cirugía de descompresión mediante resección de primera costilla y escalenectomía.³⁸ Por su parte aquellos pacientes con obstrucción crónica grave sintomática, la cirugía de descompresión y asociación de bypass puede ser beneficiosa.³⁹

Como podemos ver, el tratamiento invasivo o quirúrgico de la TVSA es aún tema de debate y carece de consenso; así, dada la falta de evidencia científica contrastable, la implementación de las diferentes modalidades terapéuticas ya sea tratamiento trombolítico (trombolisis farmacológica, trombolisis fármaco-mecánica(TFM) y/o angioplastia) o cirugía descompresión, estará en dependencia de la experiencia y disponibilidad de cada centro o cirujano tratante. Igualmente es muy difícil separar una de la otra, ya que en la mayoría de los casos, se requerirá una combinación de dos o más técnicas.

TVP subclavio-axilar secundaria a catéter

La anticoagulación debe iniciarse independientemente de la retirada del catéter.²⁰ Con respecto a la duración del tratamiento anticoagulante, no existen ensayos clínicos controlados. Según datos retrospectivos y dos estudios de cohortes prospectivas, se recomienda anticoagular con HBPM o HBPM seguida de AVK durante 3 meses,^{40,41} tras la retirada del catéter. Los anticoagulantes de acción directa (rivaroxabán) han sido utilizados, pero únicamente hay referencias en estudios retrospectivos.^{42,43}

Varios consensos establecen que la retirada del catéter es recomendable cuando ya no es necesario, cuando la anticoagulación está contraindicada, cuando los síntomas no se resuelven o cuando la trombosis amenaza la vida o la extremidad.¹⁰

BIBLIOGRAFÍA

1. Van den Houten MM, van Grinsven R, Pouwels S, Yo LS, van Sambeek MR, Teijink JA. Treatment of upper-extremity outflow thrombosis. *Phlebology* 2016;31:28-33. doi: 10.1177/0268355516632661. PMID: 26916766.
2. Paget's Clinical Lectures and Essays. *Br Foreign Med Chir Rev* 1875;56:298-307. PMID: 30164552; PMCID: PMC5192611.
3. Von Schroetter L. Erkrankungen der Gefasse. In: Wein, editor. *Nothnagel Handbuch der Pathologie und Therapie*. Holder. Germany; 1884.
4. Misty D. Humphries, Freischlag JA. Primary Subclavian-Axillary Vein Thrombosis. In: Sidawy AN, Perler BA, editors. *Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 1648.
5. Vemuri C, Salehi P, Benarroch-Gampel J, McLaughlin LN, Thompson RW. Diagnosis and treatment of effort-induced thrombosis of the axillary subclavian vein due to venous thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016;4:485-500. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.01.004. PMID: 27639006.
6. Kamphuisen PW, Lee AY. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:638-44. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.638. PMID: 23233646.
7. Baumann Kreuziger L, Jaffray J, Carrier M. Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Res* 2017;157:64-71. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.002. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28710972.
8. Hurlbert SN, Rutherford RB. Primary subclavian-axillary vein thrombosis. *Ann Vasc Surg* 1995;9:217-23. doi: 10.1007/BF02139667. PMID: 7786709.
9. Grant JD, Stevens SM, Woller SC, Lee EW, Kee ST, Liu DM, Lohan DG, Elliott CG. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost* 2012;108:1097-108. doi: 10.1160/TH12-05-0352. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23093319.
10. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. M. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33334670.
11. Urschel HC Jr, Razzuk MA. Paget-Schroetter syndrome: what is the best management? *Ann Thorac Surg* 2000;69:1663-8; discussion 1668-9. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01151-6. PMID: 10892903.
12. McCleery RS, Kesterson JE, Kirtley JA, Love RB. Subclavius and anterior scalene muscle compression as a cause of intermittent obstruction of the subclavian vein. *Ann Surg* 1951;133:588-602. doi: 10.1097/0000658-195105000-00002. PMID: 14830129; PMCID: PMC1616903.
13. Thiyagarajah K, Ellingwood L, Endres K, Hegazi A, Radford J, Iansavitchene A, Lazo-Langner A. Post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism in patients with upper extremity deep vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;174:34-39. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.012. Epub 2018 Dec 8. PMID: 30553163.
14. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011;364:861-9. doi: 10.1056/NEJMcp1008740. PMID: 21366477.
15. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E, Cini M, Legnani C, Palareti G, Cosmi B. D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis. *Thromb Res* 2015;135:673-8. doi: 10.1016/j.thromres.2015.02.007. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25700619.

16. Kraaijpoel N, van Es N, Porreca E, Büller HR, Di Nisio M. The diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis: A review of the literature. *Thromb Res* 2017;156:54-9. doi: 10.1016/j.thromres.2017.05.035. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28586697.
17. Brownie ER, Abuirqeba AA, Ohman JW, Rubin BG, Thompson RW. False-negative upper extremity ultrasound in the initial evaluation of patients with suspected subclavian vein thrombosis due to thoracic outlet syndrome (Paget-Schroetter syndrome). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8:118-26. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.08.011. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31732483.
18. Povlsen S, Povlsen B. Diagnosing Thoracic Outlet Syndrome: Current Approaches and Future Directions. *Diagnostics (Basel)* 2018;8:21. doi: 10.3390/diagnostics8010021. PMID: 29558408; PMCID: PMC5872004.
19. Engelberger RP, Kucher N. Management of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Circulation* 2012;126:768-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051276.
20. Bosch FTM, Nisio MD, Büller HR, van Es N. Diagnostic and Therapeutic Management of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis. *J Clin Med* 2020;9:2069. doi: 10.3390/jcm9072069.
21. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301. Erratum in: *Chest*. 2012 Dec;142(6):1698-1704. PMID: 22315268; PMCID: PMC3278049.
22. Heil J, Miesbach W, Vogl T, Bechstein WO, Reinisch A. Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:244-249. doi: 10.3238/arztebl.2017.0244. PMID: 28446351; PMCID: PMC5415909.
23. Montiel FS, Ghazvinian R, Gottsäter A, Elf J. Treatment with direct oral anticoagulants in patients with upper extremity deep vein thrombosis. *Thromb J* 2017;15:26. doi: 10.1186/s12959-017-0149-x. PMID: 29026346; PMCID: PMC5625705.
24. Houghton DE, Casanegra AI, Peterson LG, Cochuyt J, Hodge DO, Vlazny D, McBane RD, Froehling D, Wysokinski WE. Treatment of upper extremity deep vein thrombosis with apixaban and rivaroxaban. *Am J Hematol* 2020;95:817-23. doi: 10.1002/ajh.25820. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32267011.
25. Gelabert HA, Jimenez JC, Rigberg DA. Comparison of retevase and urokinase for management of spontaneous subclavian vein thrombosis. *Ann Vasc Surg* 2007;21:149-54. doi: 10.1016/j.avsg.2006.10.016. PMID: 17349354.
26. Taylor JM, Telford RJ, Kinsella DC, Watkinson AF, Thompson JF. Long-term clinical and functional outcome following treatment for Paget-Schroetter syndrome. *Br J Surg* 2013;100:1459-64. doi: 10.1002/bjs.9279. PMID: 24037565.
27. Molina JE, Hunter DW, Dietz CA. Paget-Schroetter syndrome treated with thrombolytics and immediate surgery. *J Vasc Surg* 2007;45:328-34. doi: 10.1016/j.jvs.2006.09.052. PMID: 17264012.
28. Lee JT, Karwowski JK, Harris EJ, Haukoos JS, Olcott C 4th. Long-term thrombotic recurrence after nonoperative management of Paget-Schroetter syndrome. *J Vasc Surg* 2006;43:1236-43. doi: 10.1016/j.jvs.2006.02.005. PMID: 16765247.
29. Urschel HC Jr, Patel AN. Paget-Schroetter syndrome therapy: failure of intravenous stents. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1693-6; discussion 1696. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00116-4. PMID: 12822601.
30. Rutherford RB. Primary subclavian-axillary vein thrombosis: the relative roles of thrombolysis, percutaneous angioplasty, stents, and surgery. *Semin Vasc Surg* 1998;11:91-5. PMID: 9671238.
31. Mahmoud O, Vikatmaa P, Räsänen J, Peltola E, Sihvo E, Vikatmaa L, et al. Catheter-Directed Thrombolysis Versus Pharmacomechanical Thrombectomy for Upper Extremity Deep Venous

- Thrombosis: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Vasc Surg* 2018;51:246-53. doi: 10.1016/j.avsg.2018.01.104. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29522873.
32. Lugo J, Tanius A, Armstrong P, Back M, Johnson B, Shames M, et al Acute Paget-Schroetter syndrome: does the first rib routinely need to be removed after thrombolysis? *Ann Vasc Surg* 2015;29:1073-7. doi: 10.1016/j.avsg.2015.02.006. Epub 2015 May 19. PMID: 26001617.
 33. Guzzo JL, Chang K, Demos J, Black JH, Freischlag JA. Preoperative thrombolysis and venoplasty affords no benefit in patency following first rib resection and scalenectomy for subacute and chronic subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2010;52: 658-62; discussion 662-3. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.050. PMID: 20816319.
 34. Schneider DB, Dimuzio PJ, Martin ND, Gordon RL, Wilson MW, Laberge JM, Kerlan RK, et al. Combination treatment of venous thoracic outlet syndrome: open surgical decompression and intraoperative angioplasty. *J Vasc Surg* 2004;40:599-603. doi: 10.1016/j.jvs.2004.07.028. PMID: 15472583.
 35. Pesser N, Bode A, Goeteyn J, Hendriks J, van Nuenen BFL, van Sambeek MRHM, Tejjink JAW. Same Admission Hybrid Treatment of Primary Upper Extremity Deep Venous Thrombosis with Thrombolysis, Transaxillary Thoracic Outlet Decompression, and Immediate Endovascular Evaluation. *Ann Vasc Surg* 2021;71:249-56. doi: 10.1016/j.avsg.2020.07.052. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32795648.
 36. Chang KZ, Likes K, Demos J, Black JH 3rd, Freischlag JA. Routine venography following transaxillary first rib resection and scalenectomy (FRRS) for chronic subclavian vein thrombosis ensures excellent outcomes and vein patency. *Vasc Endovascular Surg* 2012;46:15-20. doi: 10.1177/1538574411423982. Epub 2011 Dec 8. PMID: 22156150.
 37. Bosma J, Vahl AC, Coveliers HM, Rauwerda JA, Wisselink W. Primary subclavian vein thrombosis and its long-term effect on quality of life. *Vascular* 2011;19:327-32. doi: 10.1258/vasc.2011.0a0308. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22126798.
 38. Likes K, Rochlin DH, Call D, Freischlag JA. McCleery syndrome: etiology and outcome. *Vasc Endovascular Surg* 2014;48:106-10. doi: 10.1177/1538574413512380. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24334914.
 39. Edwards JB, Brooks JD, Wooster MD, Fernandez B, Summers K, Illig KA. Outcomes of venous bypass combined with thoracic outlet decompression for treatment of upper extremity central venous occlusion. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019;7:660-4. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.03.016. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31176658.
 40. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:71-80. doi: 10.1111/jth.12071. PMID: 23217208.
 41. Barco S, Atema JJ, Coppens M, Serlie MJ, Middeldorp S. Anticoagulants for the prevention and treatment of catheter-related thrombosis in adults and children on parenteral nutrition: a systematic review and critical appraisal. *Blood Transfus* 2017;15:369-77. doi: 10.2450/2016.0031-16. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27483479; PMCID: PMC5490734.
 42. Laube ES, Mantha S, Samedy P, Wills J, Harnicar S, Soff GA. Treatment of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in cancer patients with rivaroxaban. *Am J Hematol* 2017;92:E9-E10. doi: 10.1002/ajh.24588. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27766659; PMCID: PMC5213126.
 43. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, Rodger M, Tagalakis V, Louzada M, Corpuz R, Kovacs MJ. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thromb Res* 2018;162:88-92. doi: 10.1016/j.thromres.2017.04.003. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28416213.

CAPÍTULO 12

TRATAMIENTO EXTENDIDO EN TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Sergi Bellmunt Montoya

Daniel Gil Sala

Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular.

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

TROMBOSIS PROVOCADA Y NO PROVOCADA

Las trombosis venosas profundas (TVP) se pueden dividir en provocadas o no provocadas, dependiendo de la existencia de un factor desencadenante de la misma.

Una historia clínica detallada y exhaustiva es imprescindible en los pacientes con TVP para intentar discernir si el evento puede ser provocado o no provocado, puesto que esto determinará el riesgo de recurrencia y, por ende, la duración del tratamiento anticoagulante que recibirán los pacientes.¹

Trombosis provocada

Las TVP provocadas son aquellas en las cuales existe un factor causante, el cual puede ser transitorio o persistente. Los factores transitorios son aquellos que se resuelven o desaparecen después de haber provocado la TVP, que a su vez podemos dividir en mayores o menores.^{1,2}

Los factores transitorios mayores son aquellos que se producen en los 3 meses previos al diagnóstico de la TVP. Éstos aumentan por 10 el riesgo de presentar una primera TVP y, además, representan la mitad de riesgo de recurrencia de TVP después de parar el tratamiento anticoagulante comparado con las TVP sin factor transitorio asociado. Algunos ejemplos de factores transitorios mayores son la cirugía mayor de >30 minutos o el ingreso hospitalario con necesidad de estar encamado de por lo menos 3 días.

Los factores transitorios menores son aquellos que se producen en los 2 meses previos al diagnóstico de TVP. Estas TVP aumentan entre 3 y 10 el riesgo de presentar una primera TVP y además tienen la mitad de riesgo de recurrencia de TVP después de parar el tratamiento anticoagulante comparado con las TVP sin factor transitorio asociado. Algunos ejemplos de factores transitorios menores son la cirugía mayor de <30 minutos de duración o los ingresos hospitalarios de menos de 3 días.

Los factores persistentes más representativos son la enfermedad oncológica (tanto en tratamiento activo, como con recidiva o con progresión de la enfermedad y sin tratamiento curativo) y la presencia de una enfermedad crónica no maligna, como la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo. Estas situaciones se asocian al doble de riesgo de recurrencia de TVP al parar la anticoagulación.

En caso de factor causante transitorio, el riesgo de recurrencia después de la retirada del tratamiento anticoagulante es relativamente bajo ^{3,4}. Por el contrario, en caso de factor causante persistente, el riesgo de recurrencia es significativamente mayor.^{5,6}

Trombosis no provocada

La trombosis no provocada es aquella en la que no encontramos un factor desencadenante o de riesgo claro. La ausencia de dicho factor identificable debe hacer pensar, en un primer momento, en la presencia de una enfermedad maligna o un estado procoagulante (p.ej. trombofilia) subyacente.

Se ha descrito que entre un 4 y un 12% de pacientes con TVP no provocada sin patología maligna de base son diagnosticados de una neoplasia en los primeros meses posteriores al diagnóstico de la TVP.⁷

No existe, por el momento, suficiente evidencia en la literatura para concluir que un estudio exhaustivo para descartar neoplasia subyacente en los pacientes con un primer episodio de TVP no provocada reduzca la morbimortalidad asociada a la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV).⁸ Lo que sí se recomienda en estos pacientes es un cribado simple de neoplasia, basado en una historia clínica y una exploración física exhaustiva (haciendo hincapié en síntomas que orientarían a neoplasia), así como una analítica básica. Según la edad y sexo se deben valorar pruebas específicas como radiografía de tórax o antígeno prostático específico.^{9,10}

Por otro lado, la realización de un cribado de trombofilia subyacente también es controvertido. En los pacientes con trombosis no provocada se recomienda realizarlo en caso de que vaya a cambiar el

manejo posterior de la enfermedad ETEV. El cribado de trombofilia debe incluir la antitrombina III, déficit de proteína C y S, resistencia a la proteína C activada y/o factor V de Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina y anticuerpos antifosfolípidos.

Se debe considerar el cribado de trombofilia en los siguientes supuestos: pacientes con un primer episodio de TVP no provocada en caso de valorar la retirada de la anticoagulación; pacientes con TVP en localización poco habitual; pacientes con historia familiar de primer grado de enfermedad tromboembólica, sobre todo menores de 45 años; mujeres con historia de abortos y complicaciones obstétricas relacionadas con isquemia placentaria.²

Los estudios de trombofilia no se deben realizar en el momento agudo de la trombosis y tampoco con tratamiento activo con dicumarínicos o heparina. Asimismo, es recomendable repetir las pruebas de trombofilia dirigidos a valores plasmáticos, no las pruebas genéticas.

RIESGO DE RETROMBOSIS Y DE SANGRADO

Riesgo de retrombosis

El riesgo de retrombosis ha sido evaluado en la literatura por múltiples autores. El más destacable es el metaanálisis de Iorio et al.⁵ sobre 2268 pacientes, quienes reportaron una recurrencia de ETEV en pacientes con TVP provocada por un factor transitorio a 24 meses de 3.3% (IC95% 2.8%-3.9%) por paciente-año. En el subgrupo de cirugía como factor transitorio fue de 0.7% por paciente-año (n=248) y en el subgrupo sin cirugía como factor transitorio (inmovilización, hormonoterapia, embarazo o enfermedad médica) de 4.2 por paciente-año. Por otro lado, el riesgo de recurrencia de ETEV en pacientes con TVP no provocada fue de 7.4% (IC 95% 6.5%-8.2%) por paciente-año. Con ello, concluyeron que el riesgo de recurrencia de ETEV es bajo en caso de que el factor causante sea la cirugía, intermedio si el factor causante es no quirúrgico y alto en caso de ser no provocado.

Conocer estos riesgos de recurrencia, así como la etiología de la ETEV es fundamental para poder decidir la duración del tratamiento. Los mismos autores del metanálisis, en un consenso de expertos⁶ propusieron que un riesgo de recurrencia de ETEV mayor al 5% por año o mayor al 15% en 5 años justifica una terapia extendida.

En las trombosis no provocadas, a parte del estudio de Iorio et al que describían una recurrencia de 7.4% (IC 95% 6.5%-8.2%) por paciente-año, otro metaanálisis reciente¹¹ describe cifras incluso mayores de recurrencia al año después de la retirada del tratamiento anticoagulante, siendo del 11.9% (IC95% 9.6-14.4) en hombres y de 8.6% (IC95% 6.8-11.3) en mujeres y a los 5 años de 28.6% (IC95% 22.3-35.0) en hombres y 21.2% (IC95% 14.4-28.6) en mujeres.

En el caso específico de los pacientes con cáncer, en un estudio observacional de 842 pacientes tratados con anticoagulación de duración variable, la incidencia acumulada a 12 meses de ETEV recurrente fue de 20.7%, contra un 6.8% en los pacientes sin cáncer (HR 3.2)¹².

Riesgo de sangrado

El tratamiento anticoagulante lleva implícito un riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas. Este riesgo ha de ser valorado tanto en el momento de indicar el tratamiento principal como en el momento de valorar la necesidad de realizar un tratamiento extendido. Este riesgo de hemorragia puede ser atribuido tanto a las características de los fármacos utilizados como a las características de los pacientes tratados.

Se han descrito diferentes escalas de predicción de riesgo hemorrágico debido al tratamiento anticoagulante como, por ejemplo, HAS-BLED¹³ o ATRIA.¹⁴ El problema principal de estas escalas es su escaso valor predictivo positivo, ya que en escasas ocasiones se correlaciona una escala positiva con la presencia real de sangrado. En concreto, en este estudio comparativo entre dos escalas, HAS-BLED presentó un índice-C de 0.56 (0.54–0.58) para cualquier tipo de sangrado.¹⁵

En general, los factores de riesgo de trombosis más importantes son la edad elevada, la insuficiencia hepática y renal, el cáncer, la

trombocitopenia y el sangrado previo, entre otros.¹⁶ Respecto al perfil de los fármacos en general, el riesgo de sangrado es mayor durante los primeros 3 meses de tratamiento y los pacientes que no han presentado esta complicación durante este período, su riesgo disminuye significativamente. Por otra parte, algunos fármacos presentan un menor riesgo de sangrado en algunos pacientes, como las heparinas de bajo peso, respecto los AVK (antivitamina K), en los pacientes con cáncer o los AVK y apixaban respecto al resto de ADO (anticoagulantes de acción directa) en lo que se refiere al riesgo de sangrado gastrointestinal.¹⁶

Escalas predictivas

De forma similar a las escalas de predicción de sangrado, estas escalas predictivas de recurrencia presentan limitaciones metodológicas, no han sido validadas y presentan un escaso poder predictivo de recurrencia tras 3 meses de tratamiento. A pesar de ello, las escalas HERDOO2 y la de Viena pueden identificar a un grupo de pacientes con ETEV no provocada y con un bajo riesgo de recurrencia tras 3 meses de recurrencia. En general, las variables más incluidas en las escalas predictivas publicadas son el sexo masculino, la embolia pulmonar y la trombosis proximal, así como el valor de Dímero-D tras el cese de la antidoagulación.¹⁷

Cabe recordar que se considera que existe un alto riesgo de recurrencia cuando la probabilidad de presentar un nuevo evento tromboembólico es mayor o igual al 5% anual.⁶

Este porcentaje podría considerarse hoy en día todavía menor ya que el riesgo de sangrado con los anticoagulantes de acción directa es menor que con los AVK.¹⁸

FÁRMACOS QUE UTILIZAR EN EL TRATAMIENTO EXTENDIDO

Anticoagulantes

El tratamiento extendido de la enfermedad tromboembólica no provocada, más allá de los 3 meses de tratamiento principal, puede ser

realizado principalmente con fármacos AVK, anticoagulantes de acción directa o aspirina. Los estudios publicados comparan estos fármacos contra placebo o entre sí, siendo el comparador más frecuente los AVK.

En un metanálisis que incluyó a 6778 pacientes¹⁹ se compararon estos fármacos, con un seguimiento entre 6 y 37 meses.

Los pacientes tratados con placebo presentaron eventos en un 9.7% de los casos, siendo el riesgo anual del 6%. En cambio, en los pacientes en los que se indicó un tratamiento diferente del placebo la recidiva se presentó en el 2.8% de los casos, siendo el riesgo anual del 1.7%. Ello representa una OR del 0.21 (IC95% 0.11-0.42), siendo los fármacos diferentes del placebo protectores claramente respecto al placebo.

En el momento de comparar entre sí los fármacos incluidos, el que mayor protección presentó fueron los AVK, con un OR de 0.09 (IC95% 0.03-0.25), seguido de los anticoagulantes de acción directa, OR 0.16 (IC95% 0.11-0.24). Finalmente, el fármaco que ofreció menor protección fue la aspirina, con un OR de 0.62 (IC95% 0.44-0.87).

En otro metanálisis centrado en la acción protectora de los anticoagulantes de acción directa en el tratamiento extendido¹⁸ el porcentaje de recurrencia tromboembólica con ACODs fue del 1.32%, respecto a un 7.24% del grupo placebo, representando un RR del 0.17 (IC95% 0.12-0.24). Sin embargo, los pacientes tratados con ACODs presentaron un 4.3% de sangrados, contra un 1.8% de sangrados en el grupo placebo, con un RR de 2.32 (IC95% 1.65-3.35), sin presentarse casos de sangrados mayores. En general, la mortalidad por todas las causas se redujo con ACODs, con un 0.41% contra el 0.86% del grupo placebo, con un RR de 0.38 (IC95% 0.18-0.79). El beneficio clínico neto fue superior para este grupo, con un RR de 0.21 (IC95% 0.15-0.29) y un número necesario a tratar (NNT) de 18.

En un estudio de no inferioridad se comparó de forma directa, en 2856 pacientes, la acción protectora en tratamiento extendido entre los AVK y ACODs, más concretamente con dabigatran.²⁰ La recurrencia se presentó en el 1.8% de los pacientes tratados con dabigatran y en un 1.3%

de los pacientes tratados con warfarina. El valor de la HR fue del 1.44 (IC95% 0.78-2.64). Por otra parte, los sangrados mayores se dieron en el 1.8% de los pacientes tratados con warfarina, siendo este porcentaje la mitad en los pacientes tratados con dabigatran (0.9%), para un HR de 0.52% (IC95% 0.27-1.02), no estadísticamente significativo, pero con una clara tendencia a un menor sangrado en caso del ACOD. Sin embargo, los sangrados mayores fueron menores en los tratados con dabigatran, con un HR 0.54% (IC95% 0.41-0.71). Por lo tanto, parece claro el beneficio de dabigatran respecto a la warfarina en el tratamiento extendido, debido a su eficacia equivalente y a un menor riesgo de sangrados mayores.

Dosis reducidas de ACODs

En los pacientes en los que el riesgo de recurrencia no es muy elevado, es decir que no se trata de pacientes con trombofilia o cáncer persistente, por ejemplo, se puede contemplar la posibilidad de indicar un tratamiento extendido con dosis reducidas de ACODs. El motivo principal es que estos pacientes no fueron incluidos en estos estudios, así como tampoco los pacientes con un elevado riesgo de sangrado.

En un estudio publicado en el 2015²¹ se compararon dos dosis diferentes de rivaroxaban, 20 mg y 10 mg al día, y se compararon con el tratamiento extendido con aspirina 100 mg al día. Los pacientes habían recibido un tratamiento de entre 6 y 12 meses con descoagulación plena y se siguieron durante 12 meses.

La recurrencia de eventos tromboembólicos se dio en el 4.4% de los pacientes cubiertos con aspirina, en el 1.5% de los tratados con dosis plenas de rivaroxaban y en el 1.2% de los pacientes con dosis reducida de rivaroxaban. Ambas dosis de rivaroxaban fueron superiores en la protección de eventos respecto a la aspirina, siendo el HR de las dosis plenas de 0.34 (IC95% 0.2-0.59) y de las dosis reducidas de 0.26 (IC95% de 0.14-0.47). Respecto a los sangrados mayores, en el grupo de aspirina se presentaron en el 0.3% de los pacientes, en el 0.5% de los tratados con rivaroxaban a dosis plenas y en el 0.4% de los que eran cubiertos con dosis reducidas. Por lo tanto, este estudio concluyó que en los pacientes en los que se indicara un tratamiento extendido, era preferible realizarlo con rivaroxaban, en cualquiera de sus dosificaciones, en lugar de aspirina.

De igual forma, otro estudio comparó dos dosis de apixaban (5 mg y 2.5 mg al día) contra placebo en el tratamiento extendido durante 12 meses. La recurrencia de fenómenos tromboembólicos sintomáticos o muertes debidas a tromboembolia se presentó en el 8.8% de los pacientes que fueron cubiertos con placebo y en el 1.7% de los que recibieron tanto 5 mg como 2.5 mg de apixaban. Esta diferencia fue significativa en ambos casos. Por otra parte, los sangrados relevantes no mayores se dieron en el 2.3% de los pacientes con placebo, en 4.2% de los portadores de 5 mg de apixaban y en el 3% de los que fueron tratados con 2.5 mg de apixaban. Además, el sangrado mayor se presentó en el 0.5% de los pacientes con placebo, en el 0.1% de los tratados con 5 mg de apixaban y en el 0.2% de los que llevaban 2.5 mg de apixaban. El estudio recomendó las dosis reducidas de apixaban en caso de indicar un tratamiento extendido.

Finalmente, estos datos se metaanalizaron, incluyendo estudios con más de 11.000 pacientes. Las dosis reducidas de ACODs fueron más eficaces que aspirina y placebo en el seguimiento a 1 año previniendo fenómenos tromboembólicos venosos, con un RR de 0.26 (IC95% 0.14-0.46), y tan eficaces como las dosis plenas, con un RR de 1.12 (IC95% 0.67-1.87)²².

Este metanálisis también describió que los sangrados relevantes y los mayores se presentaron igual entre los que recibieron dosis reducidas de ACODs y los que fueron tratados con aspirina o placebo, con un RR de 1.19 (IC95% 0.81-1.77). Cuando estas dosis reducidas se compararon con las dosis completas, las diferencias en sangrados no fueron significativas, por un estrecho margen, con un RR de 0.74 (IC95% de 0.52-1-05).

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA DE LA ESVS

Recientemente se ha publicado la guía de trombosis venosa de la *European Society for Vascular Surgery*.² A continuación se detallan las recomendaciones incluidas respecto al tratamiento extendido, con sus respectivas clases de recomendación y niveles de evidencia, siguiendo la clasificación de la *European Society of Cardiology*.

- En pacientes con trombosis venosa profunda no provocada, se recomienda una reevaluación del riesgo de hemorragia antes de

continuar la anticoagulación más allá de los tres meses. (Recomendación clase I, nivel de evidencia C)

- En pacientes con trombosis venosa profunda proximal no provocada que tienen un riesgo de hemorragia bajo o moderado, se recomienda prolongar la anticoagulación más allá de los tres meses, con reevaluación periódica del riesgo de hemorragia. (Recomendación clase I, nivel de evidencia A).
- En pacientes con trombosis venosa profunda proximal no provocada que requieran anticoagulación prolongada más allá de tres meses, se debe considerar el tratamiento con anticoagulantes orales directos sobre los antagonistas de la vitamina K. (Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).
- En pacientes con trombosis venosa profunda proximal no provocada requiriendo anticoagulación prolongada más allá de seis meses y sin un riesgo muy elevado de recurrencia, se debería considerar el uso de dosis reducidas de anticoagulantes orales directos, apixaban (2.5 mg dos veces al día) o rivaroxaban (10 mg una vez al día). (Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).
- En los pacientes con trombosis venosa profunda no provocada, no se recomienda el tratamiento con aspirina como tratamiento extendido. (Recomendación clase III, nivel de evidencia A).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1480–3.
2. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>
3. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: Prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523–6.
4. Avnery O, Martin M, Bura-Riviere A, Barillari G, Mazzolai L, Mahé I, et al. D-dimer levels and risk of recurrence following provoked venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Intern Med* 2020;287:32–41.
5. Iorio A, Kearon C, Filipucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 170:1710–6.
6. Kearon C, Iorio A, Palareti G. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: Recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost* 2010;8:2313–5.
7. Prandoni P, Lensing A, Büller H, COgo A, Prins M, Cattelan A, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653–7.
8. Robertson L, Yeoh SE, Broderick C, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018(11).
9. Zhou M, Zhang L, Ding Y, Wang Y, Yan D, Lin C, et al. Extensive screening for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: A meta-analysis. *Thromb Res* 2017;157:147–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2017.07.019>
10. Klein A, Shepshelovich D, Spectre G, Goldvaser H, Raanani P, Gafter-Gvili A. Screening for occult cancer in idiopathic venous thromboembolism — Systemic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2017;42:74–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.05.007>
11. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366.
12. Prandoni P, Lensing AWA, Piccoli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484–8.
13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–100.
14. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395–401.
15. Proietti M, Rivera-Caravaca JM, Esteve-Pastor MA, Romiti GF, Marin F, Lip GYH. Predicting Bleeding Events in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Comparison Between the HAS-BLED and GARFIELD-AF Bleeding Scores. *J Am Heart Assoc* 2018;7(18):e009766

16. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. Epub 2016 Jan 7. Erratum in: *Chest*. 2016 Oct;150(4):988
17. de Winter MA, van Es N, Büller HR, Visseren FLJ, Nijkeuter M. Prediction models for recurrence and bleeding in patients with venous thromboembolism: A systematic review and critical appraisal. *Thromb Res* 2021;199:85-96. doi: 10.1016/j.thromres.2020.12.031
18. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:565-75
19. Marik PE, Cavallazzi R. Extended Anticoagulant and Aspirin Treatment for the Secondary Prevention of Thromboembolic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;20:e0143252
20. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
21. Weitz JI, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Holberg G, Kakkar A, Lensing AW, Prins M, Haskell L, van Bellen B, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Two doses of rivaroxaban versus aspirin for prevention of recurrent venous thromboembolism. Rationale for and design of the EINSTEIN CHOICE study. *Thromb Haemost*. 2015;114:645-50.
22. Vasanthamohan L, Boonyawat K, Chai-Adisaksopha C, Crowther M. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2018;16:1288-95.

CAPÍTULO 13

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA.
ACTUALIZACIÓN DE DIAGNÓSTICO,
PROFILAXIS Y TRATAMIENTO (2021).
INDICACIONES DE TRATAMIENTO
HOSPITALARIO DE LA TVP

María Hernández Parreño

Andrés García León

Servicio de Angiología y Cirugía Vascolar.

Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla, España.

INTRODUCCIÓN

Es en el año 2003 cuando el Capítulo de Flebología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular publica el primer consenso sobre el tratamiento extrahospitalario de la trombosis venosa profunda (TVP). Hasta entonces, la TVP había sido tratada clásicamente de forma intrahospitalaria con perfusión de heparina sódica intravenosa y monitorización de TTPA, junto a la realización, más o menos sistemática según el grupo, de gammagrafías pulmonares para despistaje de embolismo pulmonar, e implante de filtro de vena cava inferior según los hallazgos. Con el advenimiento de las HBPM y desde la publicación en 1996 de los ensayos clínicos de Koopman et al.¹ y Levine et al.² se ha adoptado progresivamente el tratamiento domiciliario de la TVP como el de elección con publicación de diferentes guías clínicas en diversos ámbitos, hasta la actualidad, donde el ingreso hospitalario se ha convertido en la excepción.³

CRITERIOS DE INGRESO

Actualmente los criterios de ingreso deben basarse en razones médicas, institucionales o propias del paciente, teniendo en cuenta no sólo las comorbilidades, sino también su situación sociosanitaria.⁴ Aunque existen numerosos consensos respecto al tratamiento domiciliario de la TVP, actitud cada vez más generalizada en el ámbito médico debido a la seguridad del uso de las HBPM, no debe olvidarse que existen criterios de ingreso hospitalario ante el diagnóstico de TVP, que se resumen principalmente en los siguientes:⁴⁻⁸

- Ingreso por motivos diferentes al diagnóstico de TVP, como enfermedad subyacente que requiera por sí misma hospitalización (4.7). Por ejemplo: quemados, politraumatismo, neoplasia...
- Sangrado activo o alto riesgo de sangrado:^{4,5,7,8} hemoglobina <9 g/dl al diagnóstico, sangre oculta en heces, ACV en las 6 semanas previas, cirugía mayor en las 2 semanas previas, plaquetas <75.000/mm³, insuficiencia renal crónica (creatinina >2 mg/ml o FG <30 ml/min),

- insuficiencia hepática y otras patologías con alto índice de hemorragias.⁷
- Trombofilia hereditaria conocida (déficit de antitrombina, déficit de proteína C y S).⁷
 - Dolor que necesite de analgesia intravenosa para su control.⁴
 - Edad pediátrica.^{4,5,7}
 - Obesidad mórbida.⁴
 - Alergia a heparina^{5,7} o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina:⁷ en estos casos será el fondaparinux el fármaco indicado.
 - Flegmasía.⁴
 - TVP iliofemoral.⁷
 - Extensión a vena cava o trombo flotante y no oclusivo.
 - Embolismo pulmonar concomitante (relativo):^{5,7} pueden ser tratados ambulatoriamente sin aumentar riesgos con respecto a los ingresados, siempre que su estado general lo permita. Esta situación se presenta en alrededor del 50% de los casos.
 - Embarazo (relativo).^{4,5,7}
 - Uso previo de anticoagulación >24-48 horas.⁴
 - Pacientes en los que es difícil asegurar que cumplan con el tratamiento y/o seguimiento ambulatorio por motivos culturales o sociales:^{4,8} ausencia de apoyo familiar o asistencia domiciliaria, nivel cultural bajo, ausencia de teléfono, aquellos que viven a gran distancia, etc.

FLEGMASÍA

La flegmasía se trata de una entidad clínica que aparece como resultado de una TVP extensa, y que puede darse como dos situaciones diferentes: la flegmasía alba dolens (“pierna blanca/lechosa”) y la flegmasía cerúlea dolens (“pierna azul”).⁹

En la flegmasía alba dolens la trombosis afecta a las principales venas del sistema venoso profundo, siendo por lo tanto muy similar a la mayoría de los casos de TVP iliofemoral. La flegmasía cerúlea dolens es poco frecuente e incluye las formas graves de TVP iliofemoral o iliocava: se produce una obstrucción completa y rápidamente progresiva a todas las venas de los sistemas profundo, superficial y colaterales, lo que puede provocar en pocas horas dolor isquémico súbito, congestión masiva de la extremidad, cianosis, pérdida funcional, taquicardia y shock. Además, pueden aparecer complicaciones asociadas como: embolismo pulmonar, síndrome compartimental y gangrena venosa.⁹

El diagnóstico es principalmente clínico y ecográfico, pudiéndose completar con TC o RMN siempre cuando éstas no retrasen el tratamiento, que debe ser rápido, ya que se asocia con tasas de amputación de hasta 50% y tasas de mortalidad cercanas al 40% en aquellos pacientes que sólo son tratados con anticoagulación.⁹

En la flegmasía cerúlea dolens el tratamiento debe incluir anticoagulación ajustada al peso (HNF o HBPM), elevación del miembro y resucitación intensiva mediante sueroterapia. Algunas series de casos sugieren una disminución de las tasas de amputación y mortalidad con tratamientos como: trombolisis directa mediante catéter o fármaco-mecánica, trombectomía mecánica, posiblemente seguidas de stent iliaco y fasciotomías.⁹

EMBOLISMO PULMONAR

Existe una importante asociación entre la TVP en los miembros inferiores y el tromboembolismo pulmonar (TEP): al menos un 70% de los pacientes con TEP presentan TVP asintomática y al contrario, más de un 50% de los pacientes con TVP sintomática presentan TEP concomitante asintomático,¹⁰ debutando con muerte súbita hasta un 25% de los pacientes que presentan TEP.¹¹

El riesgo de fallecimiento por TEP durante el tratamiento anticoagulante es mayor en aquellos pacientes que consultan por clínica secundaria al TEP que en aquellos que consultan síntomas de TVP. Cabe

mencionar que el riesgo de muerte por TEP, incluso con el tratamiento adecuado, es menor de 1% entre los primeros 7-14 días, aunque la recurrencia de TEP implica un mal pronóstico. Por lo tanto, si los pacientes con TEP cumplen criterios de alto riesgo de muerte estaría indicado su ingreso hospitalario para tratamiento (Tabla I).¹⁰

Criterios de alto riesgo de muerte en pacientes con TEP
<ul style="list-style-type: none">– Hipoquinesia del ventrículo derecho, detectado por ecocardiografía en el momento del diagnóstico– Elevación de la troponina T, posiblemente causada por un aumento agudo de la postcarga del ventrículo derecho (puede conllevar una isquemia miocárdica severa: predictor independiente de mortalidad a los 30 días)– Enfermedades intercurrentes: cáncer, EPOC, aumento de creatinina, fallo cardiaco...– TEP recurrente

Tabla I: Criterios de alto riesgo de muerte en pacientes con TEP.¹⁰

El riesgo recurrente de tromboembolismo venoso (TVP o TEP) varía según si el evento inicial estaba asociado a un factor de riesgo adquirido (evento provocado) o en ausencia de factores de riesgo (evento no provocado). Para los pacientes con ETV no provocada, el riesgo de presentar un evento recurrente tras haber completado un ciclo de anticoagulación se estima del 20% en los 2 primeros años y >30% en los 10 años siguientes.¹¹

Cabe recordar que entre los criterios de exclusión clásicos para realizar tratamiento ambulatorio destaca la presencia de TEP, y este dato reviste importancia por la escasa fiabilidad de la sintomatología en su diagnóstico y al mismo tiempo por la asociación de hasta un 30-50% de TEP asintomático y TVP.⁴

No obstante, las guías de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) publicada en 2020 y la CHEST publicada en 2016 sobre el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa recomiendan de forma

condicional ofrecer tratamiento domiciliario a aquellos pacientes con TEP y un bajo riesgo de complicaciones (Tabla II)^{11,12} basándose en escalas de predicción clínica como la *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) o la PESI simplificada (sPESI).¹¹ Dichas escalas pueden ser útiles para hacer una selección de pacientes, pero no deben reemplazar al juicio clínico del médico, ya que el nivel de evidencia es bajo. Esta recomendación no es aplicable a pacientes que requieran hospitalización por otro motivo médico.¹¹

Criterios de bajo riesgo de complicaciones en pacientes con TEP (PESI)
<ul style="list-style-type: none">- Edad \leq 80 años- Sexo femenino- No antecedentes de cáncer- No antecedentes de insuficiencia cardiaca- No antecedentes de enfermedad pulmonar crónica- No alteración de estado mental (desorientación, letargo, estupor, coma)- Frecuencia cardiaca \leq 110 lpm- Tensión arterial sistólica $>$ 100 mmHg- Frecuencia respiratoria \leq 30 rpm- Temperatura $<$ 36°C- Saturación O₂ $>$ 90%

Tabla II: Criterios de bajo riesgo de complicaciones en pacientes con TEP.¹¹

EDAD PEDIÁTRICA

En los últimos años se está observando un incremento importante de la incidencia de trombosis en pacientes pediátricos, en su mayoría con patología subyacente y probablemente relacionada con los avances en el tratamiento de patologías complejas, presentando una distribución bimodal con picos en pacientes menores de un año, fundamentalmente en neonatos, y en la adolescencia. Esto conllevará que en la mayor parte de casos sea necesario el ingreso por la enfermedad de base que ha provocado el evento trombótico o para su tratamiento y estudio (Tabla III).¹³

Factores de riesgo de desarrollo de trombosis	Trombofilia hereditaria	Trombofilia adquirida
<ul style="list-style-type: none"> - Catéter venoso central - Cardiopatías - Cirugía reciente (fundamentalmente traumatológicas, abdominales y torácicas) - Edad: <1 mes y adolescencia. - Fármacos (corticoides, asparraginas, anticonceptivos orales, estrógenos, etc.) - Inflamación y deshidratación - Ingreso hospitalario prolongado (fundamentalmente en Unidades de Cuidados Intensivos, ventilación mecánica, politraumatismo...) - Inmovilización (mayor si prolongada >72 horas) - Neoplasias (leucemias, linfomas...) - Nutrición parenteral y patología intestinal - Obesidad - Patología renal: síndrome nefrótico. - Válvulas de derivación ventrículo-atrial - Otras patologías subyacentes: drepanocitosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit de antitrombina - Déficit de proteína C - Déficit de proteína S - Mutación del factor V Leiden - Mutación G20210 A de la protrombina - Otros: hiperhomocistinemia, disfibrinogenemia 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulante lúpico - Antifosfolípidos - Hiperhomocisteinemia

Tabla III: Causas de ETEV pediátrica.¹³

La trombosis espontánea es muy infrecuente y en la mayoría de casos se produce en niños con una enfermedad grave o factores predisponentes incluyendo prematuridad, catéter venoso central,

cardiopatías congénitas, infección, inflamación, cirugía reciente, sepsis, cáncer o patología renal. Las localizaciones más frecuentes son a nivel de venas renales y vena cava, y más raramente a nivel de senos venosos, portal o mesentérica. La púrpura fulminans se ha descrito en neonatos con deficiencia grave hereditaria de proteína C o proteína S, presentándose con necrosis dérmica por trombosis microvascular y coagulación intravascular diseminada (CID) junto TVP renal o mesentérica o de senos cerebrales.¹³

La terapia debe iniciarse de forma individualizada, valorando comorbilidades y riesgo hemorrágico del paciente, recomendándose en neonatos el uso de HNF, HBPM o fondaparinux, generalmente de 6 semanas a 3 meses con estrecha monitorización, y evitándose el empleo de anticoagulantes orales (ACO) debido la particularidad de la alimentación, la diferente hemostasia en el neonato y las dificultad por la formulación. Pasado el periodo neonatal, las recomendaciones son más similares a las de los adultos, pudiendo pasar a ACO si es posible por las características de los pacientes.¹³

EMBARAZO

Fisiopatológicamente el embarazo comporta una serie de cambios que incrementan el riesgo trombotico, estimándose una incidencia de ETEV de 1/1.000 embarazos. Siendo su diagnóstico más complejo que fuera del embarazo, dos terceras partes de las TVP aparecen preparto y un 50% (43-60%) de los episodios de TEP se producen durante el puerperio.¹⁴

El TEP es una de las causas principales de mortalidad materna en el mundo desarrollado, estimándose 1.1-1.5 muertes por 100.000 nacimientos en Estados Unidos y Europa, si bien en la última década la ETEV ha dejado de ser la causa directa más frecuente de mortalidad materna, posiblemente por el papel de las HBPM aplicadas según guías clínicas y protocolos actualizados.¹⁴

A pesar de la reducción de la mortalidad, son frecuentes (56% de los casos) la evaluación inapropiada del riesgo, una tromboprofilaxis

inadecuada o insuficiente y una falta de realización de procedimientos diagnósticos en pacientes de riesgo con síntomas respiratorios, quedando mucho margen de mejora en el manejo de esta entidad, teniendo en cuenta además que muchas de las recomendaciones se basan en estudios observacionales y en la extrapolación de resultados obtenidos en sujetos no gestantes.¹⁴

Un 90% de las TVP en la gestante tienen lugar en la pierna izquierda, siendo en su mayoría de localización iliofemoral (72%). El tratamiento de elección será la HBPM y alternativamente la HNF, ya que al no atravesar la barrera placentaria no comportan riesgo de hemorragia fetal o de teratogenia, al contrario de lo que sucede con el uso de los ACO. Ante alergia a HBPM o trombopenia inducida por heparina, el fondaparinux será el anticoagulante recomendado (Tabla IV).¹⁴

Contraindicación de anticoagulación con HBPM*
<ul style="list-style-type: none">- Sangrado activo antenatal o posparto- Pacientes de alto riesgo de sangrado (por ejemplo: placenta previa)- Alteración preexistente de la coagulación (enfermedad de Von Willebrand, hemofilia o coagulopatía adquirida)- Trombocitopenia $< 75.000/\text{mm}^3$- Ictus en las últimas 4 semanas- Filtrado glomerular $< 30 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$- Enfermedad hepática severa (tiempo de protrombina alargado o hipertensión portal con varices esofágicas)- HTA incontrolada (sistólica $> 200 \text{ mmHg}$ y/o diastólica $> 120 \text{ mmHg}$)

Tabla IV: Contraindicación de anticoagulación en gestantes.¹⁴

* Valorar HNF durante el ingreso

En pacientes en los que el tratamiento anticoagulante está contraindicado, en los que existe recurrencia de ETEV a pesar de un tratamiento adecuado o en casos de ETEV que acontezcan poco tiempo antes de la fecha prevista de parto, se deberá valorar la colocación temporal de un filtro de vena cava.¹⁴

La HNF será de elección en la fase aguda del TEP masivo, cuando se requiera reversión urgente de una paciente anticoagulada (por ejemplo, en casos de alto riesgo de sangrado o en previsión de cirugía inmediata) o cuando sea necesaria mantener profilaxis farmacológica intraparto por el riesgo trombótico.¹⁴

TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL

Con anterioridad a la época de las HBPM, la crosectomía de los cayados safenos se realizaba con relativa frecuencia ante trombosis proximal de ejes safenos para prevenir un eventual embolismo pulmonar (EP). Actualmente, comparando tratamiento anticoagulante y cirugía sola, no existen diferencias en cuanto a la prevención del EP y sí un incremento de la morbilidad por complicaciones como hematomas y aumento de la incidencia de TVP.¹⁵

Es por esto que, desde hace años, las Guías de Práctica Clínica no recomiendan cirugía en la fase aguda de la TVS,¹⁶ quedando esta relegada a pacientes con contraindicación para la anticoagulación y,¹⁷ por tanto, este sería el único grupo que precisaría de ingreso para tratamiento quirúrgico ante una TVS.

INTERVENCIONISMO

Quedará descartado el tratamiento ambulatorio en aquellos pacientes subsidiarios de algún tipo de intervencionismo, como un implante de filtro de vena cava temporal, debiendo programar su retirada siempre que sea posible, y teniendo en cuenta que la enfermedad de base habitualmente tendrá criterio de ingreso 'per se' en este tipo de pacientes.⁹

Otro posible escenario que requerirá ingreso ante ETEV, es el de aquellos pacientes que pueden beneficiarse de una fibrinólisis química o fármaco-mecánica guiada por catéter. Esta última, será hoy en día más frecuente gracias al desarrollo tecnológico de dispositivos intravasculares dedicados.

En aquellos pacientes con TVP de miembro superior que presenten sintomatología severa de <14 días, con afectación de la vena subclavia y axilar, además de tener un buen estado funcional, una esperanza de vida mayor a 1 año y un bajo riesgo de hemorragia, tras iniciar anticoagulación deberemos valorar ingreso hospitalario para: completar estudio etiológico, realización de una trombectomía mediada por catéter y tratamiento intervencionista en caso de compresión extrínseca de la vena subclavia.^{12,18}

De igual forma, en aquellos pacientes con TVP de miembro inferior que presenten sintomatología severa de <14 días, con afectación a nivel iliofemoral, además de tener un buen estado funcional, una esperanza de vida mayor a 1 año y un bajo riesgo de hemorragia, tras iniciar anticoagulación deberemos valorar ingreso hospitalario para: completar estudio etiológico, realización de trombectomía mediada por catéter y tratamiento intervencionista en caso de compresión extrínseca de la vena ilíaca.^{9,12}

CONCLUSIONES

Tras superar la era clásica donde todo paciente con diagnóstico de TVP era ingresado, actualmente dicho ingreso se ha convertido en una excepción, no debiendo olvidar que aún hoy en día hay ciertos criterios que recomiendan un ingreso hospitalario. Con el desarrollo de la terapéutica endovascular y la disponibilidad de dispositivos dedicados al sector venoso, cabe esperar un progresivo aumento de los ingresos de pacientes con TVP conforme se vayan perfilando las indicaciones. No olvidemos que el objetivo debe ser ofrecer una terapéutica que mejore las expectativas no sólo en cuanto a morbimortalidad asociada a la ETEV, sino también de mejora en cuanto a calidad de vida respecto la terapéutica médica implantada desde hace décadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DPM, van der Meer J, et al. Treatment of Venous Thrombosis with Intravenous Unfractionated Heparin Administered in the Hospital as Compared with Subcutaneous Low-Molecular-Weight Heparin Administered at Home. *N Engl J Med* 1996;334:682–7.
2. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin Administered Primarily at Home with Unfractionated Heparin Administered in the Hospital for Proximal Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677–81.
3. Othieno R, Okpo E FR. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Br J Community Nurs* 2019;24:397–8.
4. Masegosa-Medina JA. Consenso sobre tratamiento extrahospitalario de la trombosis venosa profunda.
5. Yusen RD, Haraden BM, Gage BF, Woodward RS, Rubin BG, Botney MD. Criteria for outpatient management of proximal lower extremity deep venous thrombosis. *Chest* 1999;115:972–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.4.972>
6. IG Schraibman, AA Milne ER. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Br J Community Nurs* 2019;24:397–8.
7. Vela MP, Benito JR, Damborenea D, Iruin G, Bardón F, Perez E, et al. Tratamiento ambulatorio de la Trombosis Venosa Profunda de miembros inferiores con Heparina de Bajo Peso Molecular. *Gac Médica Bilbao*. 2004;101:49–52.
8. Sidawy, Anton N. Perler BA. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. 9th ed. Sidawy, Anton N. Perler BA, editor. Philadelphia: Elsevier; 2019. 2577 p.
9. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>
10. Wells PS. Outpatient treatment of patients with deep-vein thrombosis or pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:360–4.
11. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693–738.
12. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315–52.
13. Guerrero J, Cartón A, Barreda A, Menéndez J RJ. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. 6th ed. Madrid: Panamericana; 2017.
14. Etev L, Willebrand V, Tep E, Unidos E, Unido R, Report E, et al. Enfermedad tromboembólica venosa en la gestación. *Progresos Obstet y Ginecol* 2013;56:41–64.
15. Lozano FS, Almazan A. Low-Molecular-Weight Heparin Versus Saphenofemoral Disconnection for the Treatment of Above-Knee Greater Saphenous Thrombophlebitis: A Prospective Study. *Vasc Endovascular Surg* 2003;37:415–20.
16. Belcaro. Superficial thrombophlebitis of the legs. *Angiology* 1999;116:180–2.
17. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 SUPPL.): e419S–e496S.
18. García Reyes LE. NO HACER en patología venosa. K&L edicio. Espada CL, Cañibano EB, Horcajo RR, editors. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2020. 1689–1699 p.

CAPÍTULO 14

FILTRO DE VENA CAVA INFERIOR EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Rodrigo Rial Horcajo¹

Guillermo Moñux Ducaju¹

Estrella Blanco Cañibano²

Cristina Feijoo Cano³

*¹Servicio de Cirugía Vascul ar y Endovascular.
Hospital Universitario HM Torrelodones. Madrid.*

*²Servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar.
Hospital Universitario de Guadalajara.*

*³Servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar.
Hospital Miguel Servet. Zaragoza.*

INTRODUCCIÓN

Existen circunstancias en las trombosis venosas profundas (TVP) en las que la anticoagulación falla en su propósito de evitar la embolia pulmonar (EP) o la anticoagulación está contraindicada, y entonces la interrupción de la vena cava con un filtro se presenta como la mejor opción para prevenir una EP fatal. Actualmente la inmensa mayoría de los filtros de cava implantados son de los llamados temporales o, en la literatura anglosajona, recuperables.

INDICACIONES DE LOS FILTROS DE VENA CAVA INFERIOR (FVCI)

Existe una significativa controversia sobre las indicaciones y circunstancias clínicas en la implantación de un filtro de cava. Las recomendaciones que se han sugerido han surgido desde sociedades profesionales como documentos de consenso. Sin embargo, la evidencia de la literatura es relativamente escasa. Hay diferencias significativas entre las diferentes guías, y es de resaltar que mientras la guía de la *Society of Interventional Radiology*¹ es más amplia en las indicaciones, la de la *American College of Chest Physicians*² es más ambigua al considerar una evaluación subjetiva del riesgo de sangrado como factor que modifica las indicaciones. De hecho, en la actualización de febrero de 2016³ de esta guía, la Recomendación 17 (Grado 1B) es en contra del uso de filtro de vena cava en pacientes con TVP o EP que están siendo tratados con anticoagulación. Muy similares a la ACCP son las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología aparecidas recientemente.⁴

Otras de las indicaciones es insertar un filtro de cava temporal en los pacientes que van a ser sometidos a embolectomía pulmonar. De hecho, en algunas guías se considera como una indicación de filtro aquellos pacientes con una "reserva cardiopulmonar baja".^{1,5} Entre las circunstancias clínicas en las que se han postulado las indicaciones están: el trombo flotante ilio-cavo⁶ y la fibrinólisis, sea farmacológica o mecánico-farmacológica por el riesgo potencial de fragmentación del trombo. La confusión es mayor por la utilización de diferentes formas de jerarquización de la evidencia entre las diferentes sociedades.

También se han propuesto los filtros como medida profiláctica en los pacientes de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica (ETE) como los pacientes politraumatizados, pero los datos son contradictorios. Un estudio randomizado multicéntrico publicado en el 2019,⁷ que analizó el uso preventivo de FVCI en pacientes politraumatizados con contraindicación para anticoagulación profiláctica, mostró que no existía beneficio en cuanto a la mortalidad o reducción del EP en el grupo de pacientes que recibió FVCI profiláctico en comparación con el grupo control. Sin embargo, en los pacientes que sobrevivieron al menos 7 días, pero a los que siguió sin poder administrar anticoagulación profiláctica, tenían un 14.7% de incidencia de EP en el grupo control, y del 0% en los se implantó el filtro. Esto muestra que puede existir un pequeño grupo de pacientes con contraindicación para anticoagulación que se beneficiarían de la implantación de FVCI, en concreto los pacientes que no pueden ser anticoagulados por periodos largos. Del mismo modo existen instituciones en las que se utilizan los filtros de cava como medida preventiva en la cirugía de la médula espinal y como alternativa a la anticoagulación en pacientes con tumores cerebrales que han desarrollado una TVP.

Los datos que existen sobre la implantación de un FVCI en pacientes crónicamente encamados son también escasos para poder recomendar su uso sistemático. Existen defensores del uso del FVCI en pacientes de muy alto riesgo para desarrollar una ETE, por la "imperfección" del tratamiento anticoagulante en evitar los episodios de EP, sin embargo, un estudio de la Cochrane⁸, que revisó los resultados de anticoagulación y el uso concomitante de compresión neumática intermitente en este subgrupo de pacientes de alto riesgo, no mostró beneficios a favor del FVCI Tabla I.

Hay grupos de pacientes en los que el uso de los filtros ha sido, y sigue siendo, intuitivo. La ETE en el embarazo y puerperio, y especialmente en el momento del parto, ha supuesto controversia y discusión sobre su adecuado uso. Una reciente revisión¹⁰ ha puesto de manifiesto que su uso es seguro para la mujer y el feto si se cumplen las especificaciones técnicas y se siguen las indicaciones de las guías, que no difieren de las de la población general.

	ACCP ^{2,3}	AHA ⁵	ESC ⁴	ACR/SIR ¹	BCSH ⁹
TVP proximal/EP con contraindicación para la anticoagulación	X	X	X	X	X
EDEV recurrente a pesar de la anticoagulación		X	X	X	X
Progresión de la EDEV a pesar de la anticoagulación o imposibilidad de mantener la anticoagulación				X	
EP masivo en presencia de TVP residual en pacientes de alto riesgo		X		X	
Trombo flotante ilio-femoral o trombo en VCI				X	
Enfermedad pulmonar severa/reserva pobre y TVP o EP. Pacientes inestables.	X Rel.	X		X	
Implante profiláctico en pacientes de alto riesgo poli-traumatizados que no pueden ser anticoagulados				X	

Tabla I. Indicaciones de FVCI

Debido a que la EDEV es la segunda causa de muerte en los pacientes con cáncer, esta patología es una de las que con más frecuencia se puede ver envuelta en circunstancias clínicas en las que considerar las indicaciones de los FVCI. A esto se le añade que en muchos pacientes se asocian situaciones clínicas de sangrado por lo que la implantación de FVCI es bastante común en la patología tumoral. Las indicaciones no varían se trate de un paciente con cáncer o no, lo que sí se han comunicado es un mayor número de complicaciones por su implantación,

especialmente trombosis de cava. A pesar de todo, los pacientes tumorales es un grupo en el que se sobre indica el uso de FVCI. Un estudio basado en bases de datos de datos de 14.000 pacientes,¹¹ reveló que el 19.6% de pacientes con cáncer con TVP aguda recibían filtros de FVCI, pero solo 21% de ellos tenían una contraindicación para la anticoagulación. Además, el uso de FVCI no mostró reducción de la mortalidad a 30 días o en la recurrencia de EP a 180 días, pero sí mostró un aumento de del riesgo de TVP a 180 días.

EFICACIA DE LOS FILTROS DE CAVA

No existe una evidencia suficiente sobre la eficacia de los FVCI. No existe ningún ensayo randomizado que compare a pacientes con anticoagulación o FVCI. Una revisión de Cochrane de 2010 no pudo llegar a conclusiones definitivas.⁸ En el ensayo PREPIC de 2005,¹² un estudio prospectivo randomizado y controlado sobre 400 pacientes con TVP, que fueron seleccionados por el alto riesgo de EP, a los que se les asignó tratamiento anticoagulante o FVCI (permanente) y anticoagulación, se encontró una reducción de la incidencia de EP en los 12 primeros días, pero no se encontraron beneficios en la mortalidad en los pacientes con FVCI. En el seguimiento a los dos años el grupo de los pacientes con FVCI desarrollaron más TVP que el de anticoagulación (20.8% vs 11.6%, $p=0.02$) con una leve reducción de la EP a pesar del filtro (3.4% vs 6.3%, $p=0.16$). A los ocho años los resultados son muy similares, sin diferencias en cuanto a la mortalidad. Hay estudios que incluso sugieren que los pacientes con FVCI tienen una mortalidad mayor, aunque no analizan el sesgo de que se implanta el filtro en pacientes con mayor morbilidad. Más recientemente se ha publicado el estudio PREPIC2,¹³ también prospectivo, randomizado y controlado que específicamente compara los filtros temporales con anticoagulación frente a la anticoagulación sola en 400 pacientes con embolia pulmonar, con una incidencia a los tres meses de EP en el grupo de filtro del 3% (n=6, todos fatales) y del 1.5% (n= 3, dos fatales). A los seis meses los resultados fueron similares y no se encontraron diferencias en sangrado mayor o muerte. La trombosis del filtro ocurrió en 3 pacientes.

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes inestables los beneficios parecen ser mayores. En un estudio retrospectivo¹⁴ sobre 38.000 pacientes con EP inestables hemodinámicamente la implantación de un FVCI supuso una considerable reducción de la mortalidad frente a los que se trataron sólo con anticoagulación (33% vs 51%, $p < 0.001$).

La comparación entre FVCI permanentes y temporales es complicada de realizar por los diferentes tipos de dispositivos existentes y porque la implantación de los permanentes están más alejados en el tiempo, pero los análisis realizados hasta ahora no han mostrado diferencias entre los grupos.

ASPECTOS TÉCNICOS

La implantación de un FVCI debe ir precedido de una estimación del tiempo de riesgo de EP y expectativa de vida del paciente.¹⁵

Las guías de algunas sociedades recomiendan implantar FVCI temporales en aquellas circunstancias o condiciones patológicas que constituyen una situación limitada en el tiempo. Presentan ventajas respecto a los modelos y sistemas anteriores: Son tan efectivos como los filtros permanentes en la prevención de embolismo pulmonar, pueden ser retirados por procedimiento percutáneo y presentan estabilidad a largo plazo, similar a la de los filtros permanentes de vena cava inferior.

La guía de consenso de la *Society of Interventional Radiology*⁶ establece que "debemos utilizar un filtro temporal de vena cava inferior cuando se cumplan las tres siguientes premisas": En pacientes cuyo riesgo de EP es transitorio, en pacientes cuyas contraindicaciones para la anticoagulación son transitorias y si existe una expectativa de vida de al menos 6 meses.

Actualmente en el mercado la mayoría de los FVCI son temporales con diferentes tiempos recomendados en la ficha técnica para poder proceder a su retirada, que en la mayoría de los dispositivos han sido sobrepasados con éxito.^{16,17} Los hay desde 23 días hasta ilimitado. También existen los denominados bioconvertibles en los que la

disposición original de filtro desaparece espontáneamente alrededor de los 60 días, quedándose con una disposición similar a un stent. Esto ocurre por la desaparición de la unión de la estructura interior del filtro (el material que mantiene unida la estructura central es de polidioxanona). Otro dispositivo convertible tiene un mecanismo de cierre central asociado a un gancho para su apertura completa. Tabla II. Principales filtros en el mercado.

Fabricante	Nombre	Tipo
ALN	ALN VCF	Temporal
Argon	Option ELITE	Temporal
B.Braun	VenaTech	Convertible
B.Braun	VenaTechLP	Permanente
B.Braun	Tempofilter II	Temporal
Bard	Denali	Temporal
Bard	Simon Nitilon VCF	Permanente
Boston Sc	Sentry	Bio-Convertible
Boston Sc	Greenfield	Permanente
Cook	Celect	Temporal
Cook	Günter Tulip	Temporal
Cook	Bird's Nest	Permanente
Cordis	OPTEASE	Temporal
Cordis	TRAPEASE	Permanente

Tabla II. Principales Filtros de vena cava disponibles

Los hay con abordaje yugular (la mayoría), femoral y venas periféricas del antebrazo (perfiles desde 5Fr a 11Fr). Casi todos los procedimientos se realizan mediante control fluoroscópico, pero en casos inestables y urgentes se ha desarrollado la técnica de implantación mediante control con IVUS.

Habitualmente la zona de la vena cava donde se coloca es en el segmento infrarenal, lo más cerca posible de las venas renales. El diámetro de la vena cava es muy importante para decidir el dispositivo, pues cada uno tiene un diámetro máximo y una medida incorrecta del dispositivo puede conducir a una embolización del filtro. En el mercado hay hasta 40mm de diámetro, aunque en la mayoría de los casos con un tamaño entre 28 y 31 mm se cubren las necesidades, y en este intervalo se encuentra casi toda la oferta de la industria.

Existen circunstancias (anormalidades de la cava, trombosis de alguna vena renal, o de la cava infrarenal, embarazos...) en las que el despliegue se debe realizar por encima de las venas renales. Los resultados de la literatura en cuanto a complicaciones y eficacia parecen ser similares a los de localización infrarenal.

Cada filtro tiene unas instrucciones de uso en su ficha técnica, aunque el sistema de liberación es muy parecido en casi todos. Las complicaciones más frecuentes durante el implante es la introducción de parte del filtro en venas tributarias de la cava como las renales, gonadales y lumbares.

Las contraindicaciones para la retirada del filtro, además de la relativa del tiempo transcurrido, es que exista trombo en él. Se suele hacer una nueva valoración en cuatro semanas, manteniendo la anticoagulación. Cada FVCI suelen tener un introductor y un mecanismo específico de captura. Se han descrito varias técnicas de captura en casos de filtros adheridos a la pared o inclinados, sin la aposición correcta, que van desde la utilización de pinzas endobronquiales, hasta la utilización de láser para su liberación de la pared. Siempre que se requiera una técnica avanzada para la captura del filtro la posibilidad de complicaciones se eleva de forma importante. Por supuesto, en la mayoría de casos de perforación y complicaciones de órganos adyacentes, se necesita cirugía abierta. En estos casos de dificultad en la retirada la mayoría de los autores prefieren reevaluar al paciente y dejar el FVCI de forma permanente.

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LOS FVCI

En la literatura no existen más que series de casos que nos hablen de las complicaciones de los FVCI. Existe un registro voluntario denominado MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience*) de la FDA norteamericana en el que hasta el 2010 (10 años) se habían comunicado 842 complicaciones relacionadas con los filtros de cava.¹⁸ Probablemente el número de complicaciones es superior a las comunicadas. No existe, hasta el momento, comparación de las complicaciones entre los diferentes dispositivos. La mayoría de las complicaciones ocurren en los primeros 30 días. Las relacionadas con la inserción se encuentran entre el 4 y el 15% (complicaciones de la punción, migración, no apertura del filtro y perforación de la vena cava). Una complicación poco habitual es la presencia de trombosis sintomática en la vena de acceso (3%) aunque la presencia de trombo sin repercusión clínica se ha descrito hasta el 35% de los casos.

En los FVCI sin retirar, la migración y embolización han sido descritas en una horquilla tan amplia como 6- 69%, fracturas del filtro y penetración en la pared entre el 9 y 24%, trombosis de vena cava entre el 6 y 30%, con el consiguiente síndrome posttrombótico (también debido a las recidivas de TVP). La recurrencia de EP se ha descrito entre un 3 y 7%.

Tabla III. Principales complicaciones.

Complicación	Definición
Migración/embolización del filtro	Desplazamiento del filtro mayor de 2 cm desde su posición original
Fractura del filtro	Fallo estructural o separación de sus componentes
Perforación de la VCI	Visualización, en una prueba de imagen, de algún elemento del filtro más de 3 mm fuera de la luz de la VCI o integrado en alguna estructura adyacente
Trombosis relacionada con el filtro	Pueden ser reflejo de la migración de trombos de los miembros inferiores o en relación con la presencia del filtro

Tabla III. Principales complicaciones FVCI

MANEJO DE LOS PACIENTES CON FVCI

Muchas de las complicaciones relacionadas con los FVCI podrían reducirse con una retirada del filtro en cuanto se solventarán las circunstancias clínicas que obligaron a implantarlo, por ejemplo, poder volver a instaurar la anticoagulación. En las revisiones y meta-análisis sobre 10.000 FVCI temporales se retiraron menos de un 35%, sobre un 85% de posibles retiradas técnicas y clínicas.^{19,20} Una de las razones es la pérdida del seguimiento, o bien negativa del paciente, pero no justifican la gran diferencia entre los filtros potencialmente retirables y los retirados en realidad.

La duración de la anticoagulación debe estar relacionada con la el proceso que originó la TVP o EP, y no con la existencia del filtro, pues no es una indicación en sí para mantener la anticoagulación. La anticoagulación puede tener efectos positivos sobre las complicaciones trombóticas de los FVCI, incluida la recurrencia de la EP, pero aumenta las complicaciones hemorrágicas mayores en un porcentaje de 6.6%.²¹ No obstante todavía no hay un consenso sobre qué pauta es la más adecuada en los pacientes con FVCI permanentes.

CONCLUSIONES Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

La cada vez más frecuente utilización de los FVCI no está justificada por la evidencia actual. La única indicación, aceptada ampliamente, es la enfermedad tromboembólica venosa y la contraindicación para la anticoagulación.

No obstante, parece que los filtros de cava tienen un papel en los pacientes de alto riesgo. Determinar estas poblaciones delinearía con precisión el resto de los criterios e indicaciones que aparecen en las guías y en la literatura. La retirada en el tiempo adecuado de los filtros temporales conduciría, muy presumiblemente, a una reducción en las complicaciones relacionadas.

En relación a estudios en marcha, el mayor estudio actualmente es el PRESERVE²² (*Predicting the Safety and Effectiveness of Inferior Vena*

Cava Filters), estudio no randomizado en el que se realizará un seguimiento de FVCI implantado con indicación de EP durante 24 meses. Los objetivos a medir son la aparición de perforación, embolización, oclusión, TVP y eventos perioperatorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: Report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:449-59.
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al., for the American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-94S.
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JR, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-5.
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
5. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
6. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, Sing RF, Proctor MC, Becker D, Cipolle M, Comerota AJ, Millward SF, Rogers FB, Sacks D, Venbrux AC. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:449-59. doi: 10.1097/01.rvi.0000203418-39769.0d. Erratum in: *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Sep;28(9):1338. PMID: 16567669.
7. Ho KM, Rao S, Honeybul S, et al. A multicenter trial of vena cava filters in severely injured patients. *N Engl J Med* 2019;381:328-37.
8. Young T, Tang H, Hughes R. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2): CD006212.
9. British Committee for Standards in Haematology Writing Group, Baglin TP, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol* 2006;134:590-5.
10. Harris SA, Velineni R, Davies AH. Inferior Vena Cava Filters in Pregnancy: A Systematic Review. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:354-60.
11. Brunson A, Ho G, White R, Wun T. Inferior vena cava filters in patients with cancer and venous thromboembolism (VTE) does not improve clinical outcomes: a population-based study. *Thromb Res*. 2016;140(suppl1):S132-S41.
12. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-22.
13. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, Falvo N, Meneveau N, Quere I, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Seinturier C, Sevestre MA, Beregi JP, Tardy B, Lacroix P, Presles E, Leizorovicz A, Decousus H, Barral FG, Meyer G; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1627-35.
14. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* 2012;125:478-84.

15. Caplin DM, Nikolic B, Kalva SP, et al. Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1499–506.
16. Ni H, Win LL. Retrievable inferior vena cava filters for venous thromboembolism. *ISRN Radiol* 2013;22;2013:959452.
17. Weinberg I, Kaufman J, Jaff MR. Inferior vena cava filters. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:539-47. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/TextResults.cfm>
18. Aziz F, Comerota AJ. Inferior vena cava filters. *Ann Vasc Surg* 2010;24: 966–79.
19. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1522–530.e3.
20. Hajduk B, Tomkowski WZ, Malek G, Davidson BL. Vena cava filter occlusion and venous thromboembolism risk in persistently anticoagulated patients: a prospective, observational cohort study. *Chest* 2010;137:877–82.
21. National Institutes of Health Clinical Center. Predicting the safety and effectiveness of inferior vena cava filters. NCT02381509. *ClinicalTrials.gov*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02381509>. Updated April 16, 2019

CAPÍTULO 15

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN FASE AGUDA

Mercedes Guerra Requena

Miguel Muela Méndez

Fernando Franch Oviedo

Andrés Recover Palenzona

Servicio de Angiología, Cirugía Vasculare y Endovascular.

Hospital Universitario de Guadalajara

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE), embolismo pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda (TVP) han sido identificadas como un serio problema de salud pública por la morbilidad y mortalidad que conllevan.¹⁻³

En la unión europea se estima que anualmente ocurren más de un millón de eventos tromboembólicos venosos o muertes relacionadas con ETV.³

En los Estados Unidos los eventos de ETV que requieren asistencia médica se estiman que ocurren entre 400 y 500 casos por 100.000 habitantes año.^{4,5}

En los recientes años se ha observado un aumento del 30% de la prevalencia como resultado del efecto acumulativo del envejecimiento poblacional combinado con el incremento del riesgo de eventos recurrentes y secuela crónica después de que haya ocurrido un episodio de ETV.

Esta incidencia se proyecta a más del doble en los próximos 40 años.⁵ La ETV puede ser un problema a largo plazo que consuma muchos recursos sanitarios para su manejo, por ello se han desarrollado estrategias de prevención basadas en la evidencia,^{2,6,7} así como una evaluación de las formas más eficientes y eficaces de manejar esta patología.⁸⁻¹¹

El standard de cuidado para la ETV aguda es el tratamiento médico con terapia anticoagulante, lo que previene la extensión del trombo y la embolia pulmonar.¹² El tratamiento convencional no disuelve el trombo, pero induce una fibrinólisis endógena que facilita la resolución del trombo. Es evidente que la desaparición del trombo reduce los síntomas agudos y la recurrencia de la TVP, así como preserva la función valvular y por tanto reduce el riesgo de síndrome postrombótico (SPT), una manifestación molesta y dolorosa que deteriora la calidad de vida del paciente de forma crónica.^{8,9}

La TVP de la extremidad inferior, en especial la TVP proximal o Ilio-femoral ha demostrado ser la que confiere mayor riesgo de complicaciones como el embolismo pulmonar, trombosis recurrentes y síndrome posttrombótico.

Las guías de práctica clínica aconsejan retirar el trombo lo más precozmente posible en los pacientes con TVP Ilio-femoral que presentan síntomas hasta menos de 14 días, y que presenten buena calidad y expectativa de vida con bajo riesgo de complicaciones de sangrado.

TROMBECTOMÍA QUIRÚRGICA

Uno de los métodos clásicamente utilizados para la retirada del trombo, que hoy está casi en desuso. La trombectomía quirúrgica puede ser utilizada para las trombois ilio-femorales agudas bajo anestesia general, realizando una venotomía en la vena femoral común y trombectomía mediante catéter balón de Fogarty, el trombo distal puede ser extraído mediante la expresión manual del mismo a través de la venotomía desde el pie y la pierna o con catéter de trombectomía. Este método ha evolucionado a lo largo de los años, sumando la implantación de un stent para mejorar la salida del flujo venoso en la vena íliaca y anteriormente con el mismo objetivo se sumaba a la trombectomía la realización de una fístula arterio-venosa en la ingle. El despliegue temporal del filtro de cava durante la trombectomía quirúrgica se usa aunque esta práctica carece de evidencia.¹³

Un ensayo suizo randomizado comparó la trombectomía venosa en 13 pacientes con anticoagulación oral en 17 pacientes, todos ellos con TVP Iliofemoral, el seguimiento fue a 10 años.¹⁴ La permeabilidad a 10 años fue significativamente mejor en el grupo quirúrgico comparada con el grupo de anticoagulación oral (83% vs 41% respectivamente). Además, se observó una reducción del edema de la pierna (71% vs 46%) y de la aparición de úlceras en la pierna (18% vs 8%) a favor del grupo de tratamiento quirúrgico. El procedimiento quirúrgico no asoció stent pero sí la creación de una fístula arteriovenosa. Otro reciente estudio comparativo demostró la no inferioridad tras una trombectomía

quirúrgica en 40 pacientes comparados con 31 que recibieron trombolisis, incluyendo implantación de stents en ambos grupos. Tras dos años de seguimiento, el 85% de los pacientes en el grupo de trombectomía quirúrgica y el 87% de los pacientes en el grupo de fibrinólisis no desarrollaron nueva TVP. No se observaron muertes en ninguno de los dos ensayos.

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE LA TVP AGUDA

A continuación, presentamos las distintas opciones de tratamiento endovascular y su revisión actualizada.

1. **Trombolisis dirigida por catéter:** Hace referencia a la aplicación del fármaco trombolítico dentro del trombo mediante un catéter posicionado directamente dentro del mismo, catéter que se encuentra multiperforado para la liberación de dicho fármaco. La instilación del fármaco puede ser con infusión continua o mediante inyección pulsada (técnica de *pulse spray*) este último ha demostrado mejor permeabilidad primaria y preservación del funcionamiento valvular normal a largo plazo.¹⁵
2. **Ultrasonidos asociados a la trombolisis:** tiene como objetivo acelerar la trombolisis, se infunde el fármaco por el catéter que lleva una guía central que simultáneamente emite ultrasonidos dentro del material trombótico para mejorar los efectos de la trombolisis. Si embargo un pequeño estudio randomizado de 45 pacientes falló en demostrar una ventaja para la trombolisis asistida por ultrasonidos frente a la dirigida por catéter.¹⁶

El fármaco trombolítico más comúnmente utilizado es la Urokinasa (UKA), activador del plasminógeno o el activador del plasminógeno recombinante tisular (rtPA), suelen infundirse junto a la administración de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, ambas dosificadas ajustadas al peso del paciente. La infusión suele ir diluida en suero salino. La cantidad de UKA y el volumen de infusión varía en la literatura y va de 20 a 120ml, pero el rtPA no debería exceder 1mg/h.¹⁷

La vena poplítea libre de trombo es habitualmente utilizada como acceso para punción ecoguiada en posición de pronación (Figura.1). Incluso si está trombosada es accesible y la permeabilidad puede ser restaurada hasta dicho nivel, así fue demostrado en un estudio de 39 extremidades donde fue reportado un 90% de permeabilidad a los 8 meses.¹⁸ La punción de la vena tibial posterior es también factible.

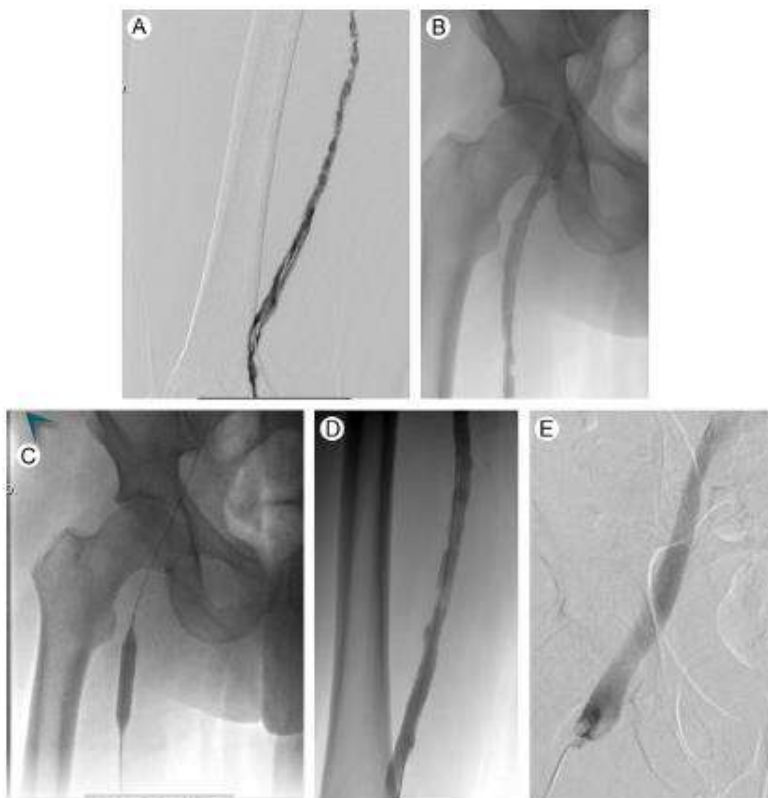


Figura 1: Trombolisis guiada por catéter ¹⁷. Venografía vía poplítea (A) Trombosis aguda Femoral (B) Tras trombolisis con rtPA 1.0mg/h parcial resolución y Angioplastia (C) Control (DyE).

Una de las ventajas de la trombolisis asistida por fluoroscopia es la posibilidad de plantear implantar stent ante la presencia de lesión obstructiva persistente de la vena ílfaca. La incidencia de implantación de stent tras trombolisis dirigida por catéter publicada varía del 17% al 80%.^{8,15,16}

Los eventos mayores de sangrado se han descrito como más probables en la trombolisis dirigida por catéter que con la anticoagulación oral y se han definido éstos como sangrados intracraneales o que requieran intervención quirúrgica cese de la terapia o transfusión sanguínea. El límite sugerido internacionalmente para estos eventos es del 7% y no ha sido excedido en la mayoría de las publicaciones de resultados sobre trombolisis dirigida por catéter ya que en todas ellas se ha respetado un amplio margen de criterios de exclusión, de hecho, se reporta entre un 2.2% y un 3.3% de incidencia de eventos mayores de sangrado.

Por otro lado, la incidencia de EP no parece ser preocupante, dos de los estudios incluyen 108 pacientes tratados con trombolisis dirigida por catéter y 69 pacientes tratados con trombolisis dirigida por catéter además de otro procedimiento de extracción del trombo y en ninguno hubo EP registrada (Figura 2).^{19,20}

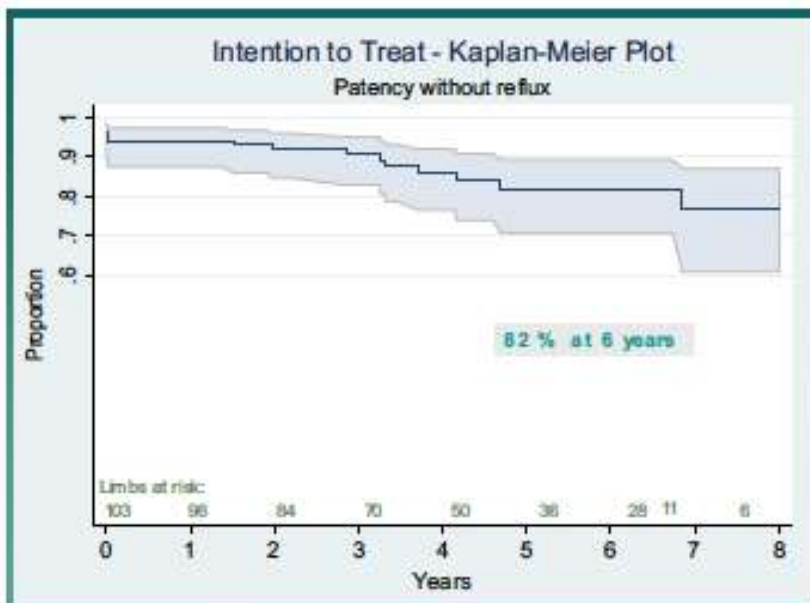


Figura 2. Permeabilidad sin reflujo a largo plazo tras trombolisis dirigida por Catéter²⁰

3. **Trombolisis farmacomecánica dirigida por catéter:** Este término hace referencia a aquel procedimiento en el que se combina el uso de infusión de lítico para trombolisis con un catéter que extrae mecánicamente el trombo. Hay distintos dispositivos disponibles y el objetivo principal de su uso es acelerar la extracción del trombo en comparación con la trombolisis dirigida por catéter la cuál puede conllevar varios días frente a horas de la trombectomía farmacomecánica.

El estudio PEARL (*Peripheral Use of Angiojet Rheolytic Thrombectomy with a Variety of Catheter Lengths*, un estudio esponsorizado por la industria) incluyendo 329 pacientes de 32 centros en EEUU y Europa mostró que el 73% habían completado el tratamiento en 24h claramente más corto que los dos o tres días de la trombolisis dirigida por catéter.¹

Entre las limitaciones de la trombolisis dirigida por catéter está el hecho de que requiere varios procedimientos y por ello alarga los tiempos de la terapia así como la estancia en UVI.

El dispositivo utilizado en el registro PEARL fue el catéter de trombectomía farmacomecánica Agiojet (Boston Scientific®).

El 67% de las lesiones fueron consideradas agudas (≤ 14 días desde el inicio de los síntomas) y el 19% fue tratado entre los 15-30 días del inicio de los síntomas (Figura 3) y el 14% fueron lesiones crónicas de más de 30 días de evolución de los síntomas.

Aunque en el registro PEARL sólo se reportó un caso de fallo renal en un paciente con diabetes y deterioro renal previo con uso de contrastes yodados, se recomienda en prevención, abundante hidratación y no superar los 4 minutos de trombectomía con el catéter cuando existe flujo en el vaso para disminuir la hemólisis y el daño renal durante el procedimiento.

Table 2. Thrombus Age: Time from Onset of Signs and Reported Symptoms

Category/Definition	Incidence
Acute	
≤ 24 h	15 (5)
> 24 h and ≤ 7 d	137 (42)
> 7 d ≤ 14 d	67 (20)
Subacute	
> 14 d and ≤ 30 d	64 (19)
Chronic	
> 30 d and ≤ 3 mo	32 (9)
> 3 mo and ≤ 6 mo	8 (3)
> 6 mo	6 (2)

Note—Values in parentheses are percentages.

Figura 3: Edad del trombo en el registro PEARL¹

La evaluación inicial reveló que el 66% de los casos afectaba a la vena íliaca, el 89% la vena femoral y el 59% la vena poplítea (Figura 4).

Table 3. Thrombosed Segments

Involved Vein(s)	Incidence
Iliac/femoral/popliteal	102 (31)
Iliac/femoral	88 (27)
Iliac/popliteal*	3 (1)
Femoral/popliteal	82 (25)
Iliac only	23 (7)
Femoral only	20 (6)
Popliteal only	6 (2)
IVC [†]	5 (1)

Note—Values in parentheses are percentages.

IVC = inferior vena cava.

*The femoral vein was identified as a nonthrombosed segment not requiring treatment.

[†]The AngioJet system is approved for ileofemoral and lower-extremity veins ≥ 3.0 mm in diameter; these cases represent off-label use.

Figura 4. Distribución anatómica de la trombosis.¹

El acceso poplíteo ipsilateral fue utilizado en el 82% de los casos, entre los 193 pacientes con trombosis de la vena poplíteica hasta en un 87% de los casos pudo ser utilizada como acceso.

RESUMEN DE ENSAYOS RANDOMIZADOS SOBRE TROMBECTOMÍA PRECOZ

Ha habido cuatro grandes ensayos randomizados controlados (TORPEDO)

[*Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion*], CaVenT [*Catheter-Directed Venous Thrombolysis in Acute Iliofemoral Vein Thrombosis*], ATTRACT, and CAVA [*Catheter Versus Anticoagulation Alone for Acute Primary Iliofemoral DVT*]). Los más relevantes son el CaVenT, ATTRACT, and CAVA.

- a) El CaVenT⁸ comparó la trombolisis dirigida por catéter más anticoagulación frente a anticoagulación sola, en ambos grupos se mantuvo la anticoagulación oral por 6 meses. El estudio demostró una reducción significativa de SPT en el grupo que recibió tratamiento endovascular con una reducción del riesgo absoluto de 14.4% a 24 meses. A largo plazo la reducción del riesgo absoluto se incrementaba a un 28% a los 5 años.
- b) El ATTRACT¹⁰ evaluaba trombectomía farmacomecánica y trombolisis dirigida por catéter en la prevención del SPT, en pacientes con TVP femoral o más proximal comparando el tratamiento endovascular con la terapia convencional de anticoagulación sola. Se comparó el uso solo de trombolisis con catéter o combinada con trombectomía farmacomecánica (Angiojet/Trellis-8). El grupo de pacientes que recibió tratamiento endovascular redujo la severidad del cuadro de SPT (18% para el grupo de trombectomía mecánica frente al 24% del grupo con tratamiento convencional anticoagulante) a los 24 meses de seguimiento.

- c) El CAVA (21) fue un multicéntrico que comparó el la trombolisis acelerada por ultrasonido con la terapia anticoagulante convencional, pero precisó 7 años para el reclutamiento con lo cual de 184 pacientes reclutados 77 recibieron tratamiento endovascular y 75 se mantuvieron en el tratamiento anticoagulante convencional y a 12 meses no demostró diferencia entre ambos grupos ni beneficios en los pacientes con afectación del sector femoropoplíteo.

Tanto al CAVA como al ATTRACT se le atribuyen como limitaciones, la pérdida de poder estadístico para la estratificación del análisis y fallos en el reclutamiento lo que hace cuestionar sus conclusiones.

Respecto a la incidencia de implantación de stents en el CaVenT se reporta un 17% y en el ATTRACT un 39%, la diferencia se atribuye principalmente a la ausencia de consenso en las indicaciones y por otro lado existe una falta de seguimiento para reportar la permeabilidad de los mismos (lo que debería ser la práctica habitual) y algunos de los dispositivos utilizados en el ATTRACT no están comercialmente disponibles o han sido sustituidos por lo que no se considera que en el estudio esté representada la "mejor práctica clínica".

Por tanto, los resultados del CaVenT, ATTRACT y CAVA son contradictorios.

En un metaanálisis realizado con los cuatro estudios (TORPEDO, CaVenT, ATTRACT, y CAVA) se muestra que las técnicas de retirada del trombo de forma precoz son más efectivas que la anticoagulación sola en términos de prevención del SPT y particularmente en la incidencia de SPT moderado- severo.

No hay ningún ensayo que compare entre implantación de stent o no tras trombectomía precoz.

La selección de paciente para trombectomía precoz o anticoagulación sola, debería estar limitada aún a aquellos con mayor riesgo de desarrollar un SPT (Trombosis extensa con alta carga

trombótica, trombosis a nivel ilíaco) con altas posibilidades de éxito técnico (en las dos primeras semanas tras la aparición de los síntomas) y con bajo riesgo de sangrado.

La guía de práctica clínica del 2021 de la Sociedad Europea de Cirugía Vascul ar para el manejo de la Trombosis Venosa¹³ establece las siguientes recomendaciones basadas en la evidencia científica reportada (Figura 5):

Recommendation 34		
In selected patients with symptomatic iliofemoral deep vein thrombosis, early thrombus removal strategies should be considered.		
Class	Level	References
IIa	A	Sharifi <i>et al.</i> (2010), ¹⁷² Enden <i>et al.</i> (2012), ²²² Vedantham <i>et al.</i> (2017), ²²³ Notten <i>et al.</i> (2020), ²²⁶ Sharifi <i>et al.</i> (2012), ²³⁰ Comerota <i>et al.</i> (2019), ²³³ Kahn <i>et al.</i> (2020) ²³⁷

Recommendation 35		
For patients with deep vein thrombosis limited to femoral, popliteal, or calf veins, early thrombus removal is not recommended.		
Class	Level	Reference
III	B	Kearon <i>et al.</i> (2019) ²³⁴

Figura 5: Recomendación 34 de la guía Europea de Cirugía Vascul ar. Trombectomía iliofemoral precoz nivel de evidencia IIa. Recomendación 35 no recomendada trombectomía precoz en trombosis femoropoplítea y distal nivel de evidencia IIIb.¹³

DISPOSITIVOS DISPONIBLES PARA TROMBECTOMÍA VENOSA ENDOVASCULAR

Las técnicas endovasculares basadas en el uso de catéteres han revolucionado las opciones terapéuticas para la TVP por el riesgo beneficio de la intervención. Existen, hoy en día varios métodos posibles como la Trombolisis dirigida por catéter, la trombolisis dirigida por catéter farmacomecánica y la trombectomía mecánica percutánea.

La complicación principal de la trombolisis dirigida por catéter es la hemorragia sobre todo del punto de acceso. La trombolisis por catéter farmacomecánica reduce el riesgo de sangrado al reducir las dosis del agente trombolítico y la trombectomía mecánica percutánea no utiliza trombolíticos por lo que se presenta como una alternativa con buena permeabilidad si riesgo de sangrado. Por otro lado, los nuevos dispositivos ofrecen la posibilidad de tratar al paciente en un solo procedimiento sin intervenciones sucesivas, al contrario que la fibrinólisis dirigida por catéter, y sin necesidad de ingreso en UVI.

1. Aspirex®S (Straub Medical,Wangs, Switzerland)

Es un dispositivo endovascular de trombectomía, que consiste en la rotación del catéter que va sobre guía, diseñado para una rápida y eficiente retirada del material de oclusión. Las hélices rotan a 40.000 revoluciones por minuto, lo que genera un vacío continuo dentro del catéter, siguiendo el principio de Arquímedes y creando una succión que produce la aspiración del trombo dentro del catéter y su transporte hasta la bolsa de recolección. Dependiendo del tamaño del vaso el dispositivo puede ser de 6 Fr, 8 Fr o incluso 10 Fr. Está diseñado para su uso en trombo fresco o material tromboembólico. La cabeza del catéter no rota para evitar el trauma del vaso y puede también ser utilizado en TVP subaguda (Figura 6). En la serie publicada por Lichtenberg et al.²² se intervinieron 56 pacientes con TVP Ilíaca. El 71% con TVP aguda (<14días) y 23% con TVP subagudas (>14 días). En el 84% de los casos se utilizó el dispositivo de 10Fr. Se implantó stent en aquellos casos en los que la patología subyacente lo requería, predilatándose al tamaño nominal del stent y con postdilatación. Se anticoaguló intraoperatoriamente con dosis entre 5.000 y 10.000UI de heparina. La anticoagulación posterior siguió las indicaciones de las guías de práctica clínica para el manejo convencional de la TVP. Los resultados reportados fueron un éxito técnico del 100% sin complicaciones relacionadas con el dispositivo. Permeabilidad primaria con reestenosis <50% a 12 meses del 87%. Prevención del SPT severo en todos los pacientes a 1 año y del SPT moderado en un 64%.



Figura 6. Imagen del extremo del catéter Aspirix

2. Angiojet Zelante DTV® (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA)

Es un catéter de segunda generación diseñado especialmente para el tratamiento de la TVP Ilio-femoral en una sola sesión. Tiene un perfil de 8 Fr y dispone de una ventana grande de succión y otra más pequeña distal que permite una succión con efecto Venturi de 600 mm de Hg. Suele realizarse dos pases de trombectomía avanzando el dispositivo lentamente 2-3mm por segundos, se recomienda activarlo durante 30 segundos con otros 30 de parada para evitar arritmias (Figura 7). Durante el procedimiento se rota el catéter 270 grados para retirada circunferencial del trombo. Si la trombectomía es incompleta puede inyectarse intratrombo 10mg de rtPA (volumen total de 30mg) o UKA utilizando el modo *Power Pulse*®. Puede completarse el procedimiento con otros dos pases de trombectomía sin sobrepasar el tiempo recomendado (300-480 seg).²³

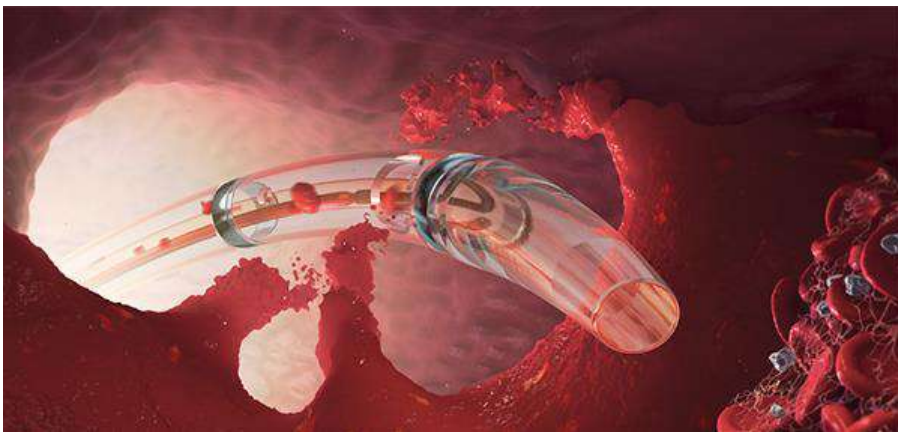


Figura 7: Catéter Zelante DTV®

3. Indigo Penumbra®:

Sistema de trombectomía por aspiración mediante un catéter con punta dirigible y blanda que permite una fácil aspiración debida a la gran fuerza de succión. Inicialmente creado para uso intracraneal, recientemente se han desarrollado catéteres más largos de 6 a 8 F con indicación para tratamiento en territorio venoso y longitudes de 85 a 150cm (Figura 8). Posee una aspiración continua que evita la coagulación del catéter. También está indicado en trombosis subaguda o crónica tras haber fallado la terapia fibrinolítica.²⁴



Figura 8. Catéter Indigo.

4. EKOS Endovascular System® (Boston Scientific)

Este Sistema combina ondas de ultrasonido con fármacos para disolver el trombo. Genera un pulso acústico que hace más porosa a la fibrina mientras que crea un gradiente de presión que transporta el agente fibrinolítico dentro del trombo incrementando la disolución del mismo sin daño mecánico al vaso, la pared o la válvula. El catéter se sitúa dentro del trombo, tiene un eje central que emite el ultrasonido y también inyecta fibrinolítico con un perfil de 5.4 F. La punta del catéter tiene distintas longitudes de 6 a 50cm. (Figura 9) Requiere cuatro veces menos infusión de fármaco que los sistemas tradicionales.

Zaghlool DS et al. (2016) reportaron sus datos tras un período de seguimiento de 5 años, con buenos datos de permeabilidad y ausencia de reflujo valvular.

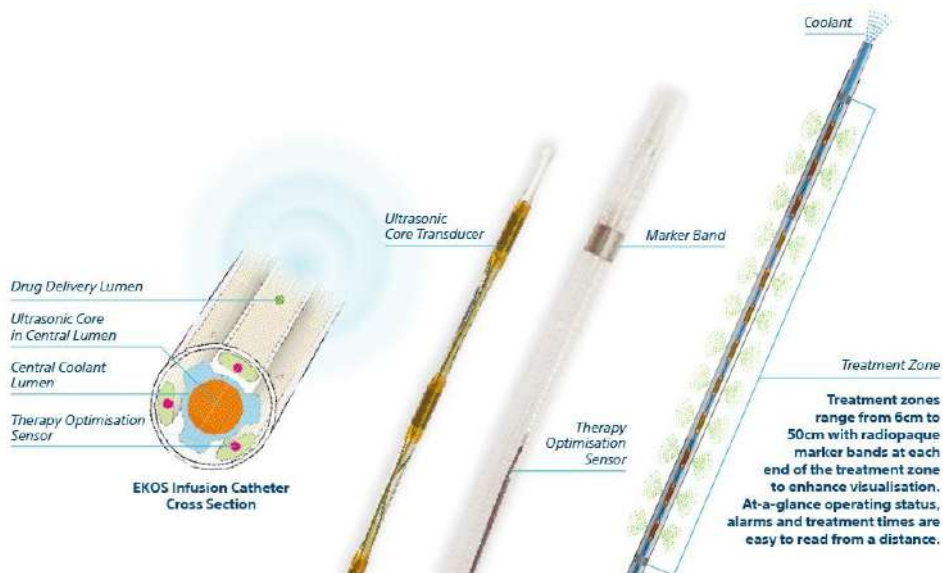


Figura 9. Catéter EKOS.

5. Trellis (Covidien-Medtronic®):

Sistema de trombolisis farmacomecánica, enfocado al tratamiento de la TVP. El sistema va sobre guía con dos balones de oclusión para cerrar el área de tratamiento, tiene un área de infusión del fármaco y la dispersa y disuelve el trombo con un sistema de oscilaciones. La nueva generación tiene una ventana para retirada del trombo aspirado y del fibrinolítico infundido (Figura 10).

El ensayo multicéntrico (ISOL-8, Gagne P et al, 2015) fue diseñado para determinar la seguridad y eficacia de Trellis-8 cuando se usaba como terapia primaria en la TVP oclusiva proximal de la extremidad inferior, y también se estudió la incidencia de SPT a dos años de seguimiento.

El estudio fue una cohorte retrospectiva de seis centros, incluyendo 139 pacientes con TVP ilíaca y o Femoral común (151 extremidades). El 19.7% fueron trombosis agudas, el 22.5% subagudas.

No hubo complicaciones de sangrado o embolismo pulmonar. Concluyeron por tanto que era una técnica segura y efectiva en cuanto a la disminución de la aparición del SPT.²⁴

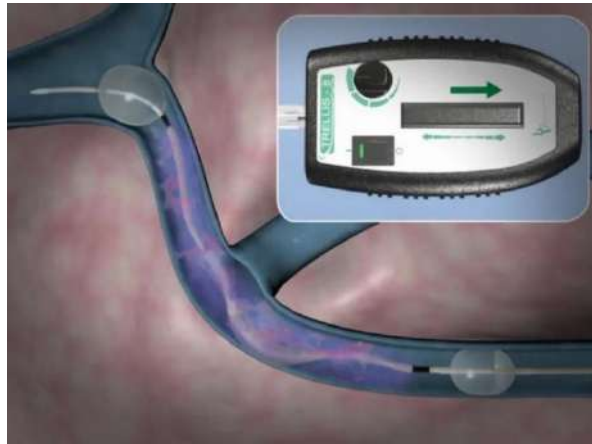


Figura 10: Catéter Trellis

6. CLEANER XT® (Argon medical devices):

Este Sistema originariamente se indicó en el tratamiento de la trombosis de accesos para hemodiálisis, posteriormente fue autorizado por la FDA para el tratamiento en vasos periféricos, incluyendo otra nueva generación de catéteres con sistema rotacional y posibilidad de infusión de fibrinolíticos (CLEANER XT 15).

Está diseñado con una guía sinusoidal para romper el trombo reduciendo el daño al endotelio del vaso y una ventana para infusión del fibrinolítico y medio de contraste (Figura 11).

Koksoy C et al. (20114) reportó los resultados de este dispositivo en TVP aguda y subaguda en una serie retrospectiva. Se analizaron 41 pacientes concluyendo que era una buena alternativa al tratamiento convencional.²⁴



Figura11: Catéter CLEANER XT

7. **Arrow Terrotola PTD®(Teleflex):**

Sistema creado para tratamiento de accesos de hemodiálisis, pero ampliamente utilizado en el tratamiento de la TVP. Consiste en un catéter de trombectomía mecánica con una punta flexible y una cesta giratoria con posibilidad de rotación. Introdutor de 5-7 Fr (Figura 12). Permite la infusión de fibrinolítico y la retirada del trombo.

Park KM et al. (2014) estudiaron un grupo de pacientes tratados con Tretola frente a los tratados con trombolisis dirigida por catéter. No hubo diferencias en cuanto a permeabilidad primaria, pero concluyeron que con Terrotola el procedimiento era más corto y utilizaba dosis más bajas de UKA aportando los mismos resultados.²⁴



Figura 12: Catéter Terrotola

TRATAMIENTOS ADYUVANTES TRAS EL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

La reducida permeabilidad reportada en algunos ensayos como el CaVenT (65% a 6 meses) se ha atribuido al hecho de la persistencia de trombo residual o estenosis en la vena ilíaca tras la retirada del trombo que fue manejada de forma conservadora. Si bien el aumento de implantación de stents en los últimos tiempos hace esperar mejores resultados (Figura 13).

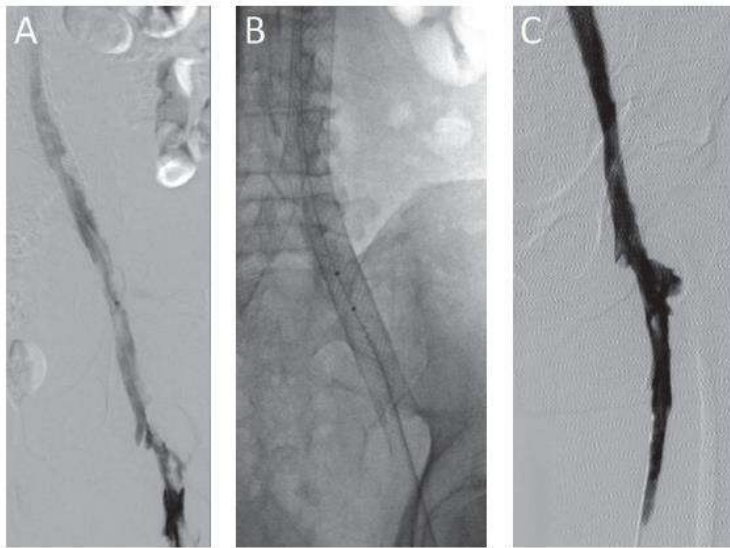


Figura 13: Stent Iliaco tras trombectomía precoz con trombo residual.²⁵

El régimen ideal de terapia tras implantar stent en procedimientos endovasculares en los que existía previamente una trombosis venosa profunda es controvertido. En una revisión sistemática aparecen múltiples pautas distintas de tratamiento adyuvante, sin embargo, debería aplicarse la terapia anticoagulante indicada en el manejo conservador de la propia trombosis ya que el stent no ha demostrado que reduzca la necesidad de anticoagulación.

Por lo tanto, la guía europea establece la recomendación 36 en estos términos en base a un nivel de evidencia IC (Figura 14).

Recommendation 36		
<p>For patients with deep vein thrombosis treated by early thrombus removal, with or without stenting, it is recommended that the duration of anticoagulation should be at least as long as if the patients were treated by anticoagulation alone and at the discretion of the treating physician.</p>		
Class	Level	References
I	C	Kearon <i>et al.</i> (2019), ²³⁴ Eijgenraam <i>et al.</i> (2014) ²³⁶

Figura 14: Recomendación 36 de la guía europea de Cirugía Vascul. ¹³

USO DEL FILTRO DE VENA CAVA DURANTE LOS PROCEDIMIENTOS DE TROMBECTOMÍA FÁRMACO-MECÁNICA EN LA TVP DE MMII.

El uso del filtro de cava durante los procedimientos de trombectomía es controvertido. El potencial riesgo de embolia pulmonar (EP) durante los procedimientos de trombectomía hace que algunos grupos promuevan el implante profiláctico del filtro durante el tratamiento endovascular.

Takuji y et al. publicaron en 2011 un artículo de revisión²⁶ abordando este tema. En las series publicadas podemos distinguir el uso de tres tipos distintos de filtro de cava: permanente, temporal y opcional. Sabemos que el filtro permanente tiene una frecuencia alta de recidiva de TVP por ello se ha extendido el uso del filtro temporal que además ofrece la posibilidad de dejarlo de modo permanente si fuera necesario, sin embargo, con este filtro también se han descrito complicaciones como la migración del mismo, la embolia gaseosa o la infección de la zona de inserción. Por todo ello los filtros opcionales parecen ser la mejor opción.

La colocación del filtro de cava durante el tratamiento endovascular de la TVP se ha propuesto como necesaria en aquellos casos en los que exista un trombo extenso, móvil o trombo flotante en la vena cava inferior sin embargo algunos autores opinan que es innecesario dado el bajo índice de embolia pulmonar. Este punto de vista es soportado por autores como Bjarnason et al.²⁷ que reportan solo 2 casos (0.9%) de 214 pacientes con embolismo pulmonar y Mewissen et al.²⁸ quienes reportan 6 casos (1.3%) de 473 pacientes, sin embargo 1 de estos eventos fue mortal.

Por otro lado grupos como el de Thery et al.²⁹ aportan su experiencia en el uso del filtro temporal en 132 pacientes con TVP que recibieron tratamiento trombolítico y encontraron fragmentos del trombo lisado en 41(31%) de los pacientes, a esto se añade que ninguno de los 132 pacientes sufrieron embolismo pulmonar por lo que sugieren que el filtro de cava temporal previno al menos en 41 pacientes dicho evento por ello recomiendan como necesario el uso profiláctico del filtro de vena cava inferior durante los procedimientos endovasculares para la TVP porque reduce la mortalidad aunque el riesgo de EP sea bajo.

Diferentes series aparecen en la literatura con el uso de distintos sistemas de trombectomía (por aspiración, farmacomecánica, etc) en varias de ellas se presenta la problemática del trombo contenido en el filtro que se pretendía retirar, a este respecto se contraindica la retirada cuando el trombo ocupa más de la cuarta parte del cono del filtro., cuando el espesor del mismo es mayor a 5mm o más de 20mm de extensión. Por otro lado dadas las ventajas ya comentadas de la retirada del filtro, autores como Kinney et al.³⁰ sugieren utilizar la misma terapia para limpiar el filtro antes de su retirada.

Otro aspecto a tener en cuenta es el seguimiento de los pacientes a los que se les ha retirado el filtro de cava. Millward et al.³¹ reportaron un 2.7% de recurrencia de TVP en su serie de pacientes a los que se había retirado el filtro tras un seguimiento medio de 103 días. Asch et al.³² describieron un 4.5% de embolismo pulmonar tras retirada del filtro con un seguimiento medio de 223 días y Yamagami et al.³³ presentaron una incidencia de embolismo pulmonar tras retirada del filtro del 2.0% y de TVP del 4.6%.

A modo de conclusión y tras la revisión de la literatura, a pesar de la fuerte controversia acerca del uso profiláctico del filtro de cava temporal en el tratamiento endovascular de la TVP, éste parece cobrar un papel importante en la prevención del embolismo pulmonar por lo que su uso es recomendado si bien debe hacerse un seguimiento a largo plazo de los pacientes tras su retirada para evitar la recurrencia de tromboembolismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Garcia MJ, Lookstein R, Malhotra R, et al. "Endovascular Management of Deep Vein Thrombosis with Rheolytic Thrombectomy: Final Report of the Prospective Multicenter PEARL (Peripheral Use of AngioJet Rheolytic Thrombectomy with a Variety of Catheter Lengths) Registry". *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:777–85.
2. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. "Venous thromboembolism: a public health concern". *Am J Prev Med* 2010;38:S495–S501.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. "VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality". *Thromb Haemost* 2007;98:756–64.
4. Boulet SL, Grosse SD, Hooper WC, Beckman MG, Atrash HK. "Prevalence of venous thromboembolism among privately insured US adults". *Arch Intern Med* 2010;25:1774–5.
5. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. "Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol* 2011;86:217–20.
6. Office of the Surgeon General (US); National Heart, Lung, and Blood Institute (US). The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism, 2008. Available at www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44178/. Accessed August 20, 2014.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (United Kingdom). Venous thromboembolic diseases; the management of venous thrombosis. Garcia et al ' JVIR 784 ' Rheolytic Thrombectomy for DVT : Final Report of PEARL Registry thromboembolic disease and the role of thrombophilia testing. NICE clinical guideline 144. Available at <http://www.nice.org.uk/cg144>. Accessed August 20, 2014.
8. Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. "Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial". *Lancet* 2012;379:31–8.
9. Haig Y, Enden T, Slagsvold C, et al. "Determinant of early and long-term efficacy of catheter-directed thrombolysis in proximal deep vein thrombosis". *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:17–24.
10. Vedantham S, Goldhaber SZ, Kahn SR, et al. "Rationale and design of the ATTRACT Study: a multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter directed thrombolysis for the prevention of post-thrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis". *Am Heart J* 2013;165:523–30.
11. Lin PH, Zhou W, Dardik A, et al. "Catheter direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis". *Am J Surg* 2006;192:782–8.
12. Kearon C, Ak IEA, Comerota AJ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S–e4194S.
13. Stavros K., Manjit G, Niels B, et al. "European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis" *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Article in press
14. Plate G, Eklof B, Norgren L, Ohlin P, Dahlstrom JA. "Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis—10-year results of a prospective randomized study". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:367e74.
15. Foegh P, Jensen LP, Klitfod L, Broholm R, Baekgaard N. "Editor's Choice e Factors associated with long-term outcome in 191 patients with ilio-femoral DVT treated with catheter-directed thrombolysis". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:419e24.

16. Engelberger RP, Stuck A, Spirk D, Willenberg T, Haine A, Periard D, et al. "Ultrasound-assisted versus conventional catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis: 1-year follow-up data of a randomized-controlled trial". *J Thromb Haemost* 2017;15:1351e60.
17. Vedantham S. "Treating infrainguinal deep venous thrombosis". *Tech Vasc Interv Radiol* 2014;17:103e8.
18. Jeyabalan G, Marone L, Rhee R, Hirsch S, Makaroun MS, Cho J, et al. "Inflow thrombosis does not adversely affect thrombolysis outcomes of symptomatic iliofemoral deep vein thrombosis". *J Vasc Surg* 2011;54:448e53.
19. Protack CD, Bakken AM, Patel N, Saad WE, Waldman DL, Davies MG. "Long-term outcomes of catheter directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis without prophylactic inferior vena cava filter placement". *J Vasc Surg* 2007;45:992e7.
20. Baekgaard N, Broholm R, Just S, Jorgensen M, Jensen LP. "Long term results using catheter-directed thrombolysis in 103 lower limbs with acute iliofemoral venous thrombosis". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:112e7.
21. Notten P, Ten Cate-Hoek AJ, Arnoldussen C, Strijkers RHW, de Smet A, Tick LW, et al. "Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of postthrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial". *Lancet Haematol* 2020;7:e40e9.
22. Lichtenberg M, Stahlhoff WF, Özkapi A, et al. "Safety, procedural success and outcome of the Aspirex_S endovascular thrombectomy system in the treatment of iliofemoral deep vein thrombosis – data from the Arnsberg Aspirex registry". *Vasa* 2019;48:341–6.
23. Dopheide JF, Sebastian T, Engelberger RP, Haine A, et al. "Early clinical outcomes of a novel rheolytic directional thrombectomy technique for patients with iliofemoral deep vein thrombosis". *Vasa* 2017;47:1–7.
24. Setacci C, Benevento D, de Donato G, et al. Acute Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: is the Thromboaspiration Device an Appropriate Choice?. *Transl Med UniSa* 2020;21:38–46.
25. Sasan B, Hoang P, Nanda A, et al. Pathogenesis of thromboembolism and Endovascular Management. *Trombosis* 2017:13.
26. Takuji Y, Tsunehiko N. Prophylactic Implantation of Inferior Vena Cava Filter during Endovascular Therapies for Deep Venous Thrombosis of the Lower Extremities. *Ann Vasc Dis* 2011;4:19-23
27. Bjarnason H, Kruse JR, Asinger DA, Nazarian GK, et al. Iliofemoral deep venous thrombosis: safety and efficacy outcome during 5 years of catheter-directed thrombolytic therapy. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:405-18.
28. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999;211:39–49.
29. Thery C, Bauchart JJ, Lesenne M, et al. Predictive factors of effectiveness of streptokinase in deep venous thrombosis. *Am J Cardiol* 1992;69:117–22.
30. Kinney TB. Update on inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:425–40.
31. Millward SF, Oliva VL, Bell SD, et al. Gunther tulip retrievable vena cava filter: results from the registry of the Canadian interventional radiology association. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:1053–8.
32. Asch MR. Initial experience in humans with a new retrievable inferior vena cava filter. *Radiology* 2002;225:835–44.
33. Yamagami T, Tanaka O, Yoshimatsu R, et al. Venous thromboembolism after removal of retrievable inferior vena cava filters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:74–9.

CAPÍTULO 16

EDEV Y EMBARAZO

María Victoria Arcediano Sánchez¹

Montserrat Mairal Fraile¹

J. Oscar Pastor Manrique¹

Cesar García Madrid²

*¹Servei d'Angiologia i Cirugia Vascolar.
Fundación Privada Hospital Asil de Granollers. Barcelona.*

*²Servei d'Angiologia i Cirugia Vascolar.
Hospital Clínic de Barcelona*

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

En comparación con las mujeres sanas de la misma edad, la ETEV aumenta 10 veces más en el período prenatal y 25 veces el puerperio,¹⁻³ iniciándose ya en las primeras semanas de gestación y perdurando hasta las 12 semanas postparto, aunque aproximadamente el 80% de los eventos tromboembólicos en el puerperio tienen lugar en las primeras 3 semanas postparto.^{4,5}

A pesar de un mayor uso de la tromboprofilaxis, los datos informan que la ETEV es la causa principal de muerte materna directa en el mundo desarrollado.⁶ El aumento de la prevalencia de la obesidad,⁷ y de la edad media de la madre, son factores probables que contribuyen a esta alta tasa.

La hipercoagulabilidad en el embarazo es debido a la alteración de los tres componentes de la tríada de Virchow:

1. Aumento niveles de los factores de coagulación, particularmente factor VIII y fibrinógeno, niveles reducidos de proteína S, mayor resistencia a la proteína C activada y fibrinólisis alterada, en parte debido a la producción placentaria del inhibidor 2 del activador del plasminógeno.
2. Disminución del flujo a nivel de los miembros inferiores de hasta un 50% a las 29 semanas de gestación.
3. Cambios endoteliales como resultado de los cambios hormonales del embarazo y el daño endotelial puede surgir durante el parto.

FACTORES DE RIESGO

› *Factores de riesgo durante la gestación*

- TVP en una gestación previa: es uno de los factores de riesgo más importante, siendo el riesgo de recurrencia de aproximadamente el 6-9% en un embarazo posterior. Sin embargo, frecuentemente coexisten múltiples factores de riesgo en mujeres en las que se desarrolla una ETEV gestacional.⁸

- Hiperémesis: asociada a la deshidratación y a la inmovilidad.
 - Índice de masa corporal elevado.
 - Inmovilidad⁹⁻¹¹
 - Trombofilias (incluido el factor homocigótico V Leiden).⁸
- › *Factores de riesgo en el posparto*
- Cesárea, sobre todo las realizadas de forma urgente o asociadas a otros factores como la hemorragia posparto.
 - Preeclampsia con retraso del crecimiento fetal.
 - Trombofilia.
 - Infección posparto.⁸

DIAGNÓSTICO DE ETEV EN EL EMBARAZO

Presentación y valoración de la sospecha clínica de TVP en el embarazo

La evaluación clínica de la TVP es menos fiable durante el embarazo. Esto se debe a factores de confusión que pueden imitar los síntomas y signos de la TVP, como la hinchazón de las piernas y la disnea, que se encuentran comúnmente en el embarazo normal. Como consecuencia, la especificidad del diagnóstico clínico es <10%.³

La mayoría de las TVP en el embarazo ocurren en la pierna izquierda,^{3,4} probablemente reflejando compresión extrínseca de la vena ilíaca común izquierda por la arteria ilíaca común derecha y la arteria ovárica que la cruzan. Más del 70% de las TVP en el embarazo surgen en las venas ilíaca y femoral en lugar de en las venas de la pantorrilla,¹² mientras que en pacientes no embarazadas menos del 10% surgen en el área iliofemoral.¹³ Es por ello que además de los síntomas clásicos, otros síntomas inespecíficos como el dolor abdominal bajo y / o el dolor de espalda y / o la hinchazón de toda la extremidad deben ser considerados como posibles características de la TVP en gestantes.

El DiPEP (un gran estudio multicéntrico para el diagnóstico de embolia pulmonar en el embarazo) mostró que la probabilidad previa a la prueba y las herramientas de decisión clínica derivadas de expertos, como las puntuaciones de Wells y Geneva, así como biomarcadores, incluidos los dímeros D, no eran fiables para diagnosticar la embolia pulmonar durante el embarazo,¹⁴ asociándose una puntuación de 6 o más con un valor predictivo positivo del 36% y un valor predictivo negativo del 100%.

Por lo tanto, estas herramientas de decisión clínica de uso común, así como las mediciones del dímero D no deben usarse en el diagnóstico o la exclusión de la TVP en el embarazo.

La regla de la "LEFT" se utiliza para evaluar tres variables que permiten predecir la probabilidad de un diagnóstico de TVP en el embarazo:

- a. **L:** circunferencia de la pantorrilla izquierda (una diferencia de ≥ 2 cm o más de la pantorrilla derecha es positiva),
- b. **E:** edema ¹⁵
- c. **FT:** presentación en el primer trimestre.

En un estudio de validación se demostró que la ausencia de cualquiera de estos criterios identificaba con precisión a las gestantes que no tenían TVP, aunque el valor predictivo positivo de tener por lo menos uno de estos hallazgos fue bajo.¹⁶

Como consecuencia, la especificidad del diagnóstico clínico es $< 10\%$,³ confirmándose menos del 10% de los eventos tromboembólicos clínicamente sospechosos, lo que hace que ante la sospecha clínica sea mandatorio la realización de pruebas objetivas para su confirmación y minimizar el riesgo de embolia pulmonar.

Eco doppler venoso de MMII.

El primer examen recomendado es la realización de una ecodoppler venosa con maniobra de compresión ultrasonográfica (CUS), incluyendo la exploración de la región iliofemoral.^{17,18} En aquellos casos donde existe un alto nivel de sospecha clínica y el resultado de la ecografía

es negativa, se recomienda repetir la prueba, entre los 3- 7 días posteriores. Si la repetición de la prueba es negativa, se puede suspender el tratamiento anticoagulante.^{3, 19.}

En los casos en que se sospeche una TVP ilíaca, pero la ecografía no puede detectar un trombo, puede considerarse la posibilidad de recurrir a otra prueba diagnóstica como una resonancia magnética o una flebografía convencional.^{17,20}

Niveles plasmáticos de dímero D

Los niveles de dímero D aumentan fisiológicamente durante el embarazo, aumentando aún más en presencia de complicaciones como la preeclampsia. Destacar que un dímero D negativo no excluye la ETEV, no recomendándose sus mediciones en la evaluación de ETEV en el embarazo.^{20,21}

Recomendación 60 (*European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis*): En mujeres embarazadas con sospecha de trombosis venosa profunda, no se recomienda el uso del dímero D y la puntuación de Wells. Clase III Nivel B.¹⁴

Estudios de trombofilia

Casi la mitad de las pacientes con ETEV durante el embarazo tendrán trombofilia.⁹ Sin embargo, no se recomienda realizar pruebas de trombofilia durante la fase aguda de TVP ya que puede conducir a resultados engañosos. Los niveles de anticoagulantes fisiológicos pueden descender, especialmente en casos de trombosis extensa. Además, los niveles de proteína S son bajos en embarazos normales.

Al igual que en las mujeres no gestante, los resultados de las pruebas de trombofilia no influirán en el tratamiento inmediato de la ETEV aguda a menos que la paciente tenga una deficiencia de AT, que afectaría la eficacia de la HBPM. El hallazgo de anticuerpos antifosfolípido (aPL) indicará la necesidad de una monitorización fetal más estricta, ya que su presencia podría ocasionar una disfunción placentaria.²⁷ En resumen, no

se recomienda la prueba de trombofilia de rutina en el embarazo fuera de la prueba de aPL, así como considerar la medición de los niveles de AT en pacientes con claros antecedentes familiares de EDEV.

Radiografía de tórax

Aunque en la mayoría de los casos de embolia pulmonar la Radiografía torácica es normal, puede mostrar características pulmonares inespecíficas de embolia pulmonar como la atelectasia o la oligoemia regional²² o servir para orientar sobre diagnósticos alternativos, como la isquemia miocárdica. La reducción de la presión parcial arterial de oxígeno o la saturación de oxígeno es poco frecuente.²⁰

Diagnóstico de embolia pulmonar

Ante la sospecha clínica de embolia pulmonar se recomienda la realización de eco doppler venoso de EII dada la frecuencia de TVP de MMII en estas pacientes, especialmente en casos de clínica sugestiva. Cuando el eco doppler venoso de EII sea positivo, no se precisarán más estudios radiológicos para confirmar una embolia pulmonar.²²

En caso de sospecha clínica de embolia pulmonar ante un eco doppler venoso y RX torax normales, se recomienda la realización de una *gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión*, con un alto valor predictivo negativo. Con frecuencia podrá omitirse la fase de ventilación, reduciéndose al mínimo la dosis de radiación para el feto.

En aquellos casos de hallazgos anormales en la radiografía de tórax o hallazgos indeterminados en la exploración de ventilación-perfusión, podrá realizarse una *angiografía pulmonar por tomografía computarizada* (CTPA), que aunque suele ser la prueba de elección para detectar la embolia pulmonar en pacientes no embarazadas, por su alta sensibilidad y especificidad, se utiliza con menos frecuencia en las gestantes, ya que los estudios que han comparado la gammagrafía de ventilación-perfusión y la de perfusión en dosis bajas con la CTPA para el diagnóstico de la embolia pulmonar en el embarazo mostraron valores predictivos negativos similares del 100% y el 99%, respectivamente, y tasas igualmente bajas de imágenes no informativas.²²⁻²⁴

A pesar de la preocupación por la exposición fetal a la radiación consecuente resistencia a realizar pruebas objetivas para el diagnóstico de ETEV, esta preocupación no está bien fundada, especialmente si existe una afección potencialmente mortal en la madre,²⁵ ya que las exposiciones requeridas están muy por debajo de los umbrales asociados con la teratogénesis, siendo muy pequeño el aumento potencial del riesgo de cáncer infantil mortal asociado a esta radiación.^{20,26}

TRATAMIENTO DE LA TVP DURANTE EL EMBARAZO

La terapia anticoagulante debe iniciarse lo antes posible ante la sospecha de TVP, incluso antes de la obtención de imágenes. Antes del inicio de la anticoagulación, se debe verificar un hemograma completo, una prueba de coagulación, urea, electrolitos y pruebas de función hepática.

La HBPM es el anticoagulante de elección en el embarazo. Una revisión sistemática ha confirmado su eficacia y seguridad.²⁸ En comparación con la HNF, la HBPM se asocia con un menor riesgo de hemorragia y osteoporosis.^{2,19} Ni la HNF ni la HBPM atraviesan la placenta y son seguras para las madres que amamantan (las heparinas pasan a la leche materna en pequeñas cantidades, pero no se absorben en el tracto gastrointestinal).²⁹ Aunque no se sabe con certeza si el régimen de una o dos dosis diarias son las más adecuadas, los datos farmacocinéticos y observacionales sugieren una eficacia y seguridad similares con la administración de la HBPM una vez al día comparados con la administración cada 12 horas.^{3,19}

Debido a la farmacocinética predecible de la HBPM, se logran niveles satisfactorios de anti-Xa con un régimen de dosificación según en el peso (con el objetivo de una actividad anti-Xa máxima, tres horas después de la inyección, de 0.5 a 1.2 UI/ml). En aquellos casos de peso corporal extremos (<50 kg superiores a 90 kg), así como en pacientes con enfermedad renal, puede ser necesario monitorizar los niveles de actividad anti-Xa.

Habitualmente, no se requiere control del recuento de plaquetas ya que la trombopenia inducida por heparina es extremadamente rara durante el embarazo.³⁰ Se recomienda continuar con la dosis completa durante todo el embarazo.²

Los AVK deben evitarse durante el embarazo, ya que cruzan la placenta y se asocian con un aumento de la pérdida fetal, una embriopatía específica asociada con el uso de AVK en el primer trimestre, así como con hemorragia fetal (especialmente intracerebral), en cualquier etapa del embarazo. Los ACOD están contraindicados en mujeres embarazadas o en período de lactancia. El uso de los ACOD no se ha investigado adecuadamente durante el embarazo y los estudios en animales sugieren teratogenicidad, debiéndose señalar que estas moléculas pequeñas pueden transferirse al feto o en la leche materna a los lactantes.^{31,32}

Aquellas mujeres que quedan embarazadas durante un tratamiento prolongado con anticoagulantes orales (es decir, un AVK o un ACOD) por una TVP o embolia pulmonar previa, deberían cambiar a HBPM.

Recomendación 61 (*European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis*): En mujeres embarazadas con trombosis venosa profunda, se recomiendan dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular durante el embarazo durante al menos tres meses y durante al menos seis semanas después del parto. Clase I. Nivel B.²⁸

Las medias de compresión elástica graduada reducen el dolor y la hinchazón asociados con la TVP. Sin embargo, un reciente ensayo aleatorio no mostró un beneficio de estas medias en la prevención del síndrome posttrombótico.³³

La trombolisis en el embarazo se reserva para la embolia pulmonar masiva que pone en peligro la vida con compromiso hemodinámico o para la TVP proximal que amenaza la viabilidad de la pierna; en este último caso, puede realizarse la trombolisis dirigida por catéter. Los estudios de

casos clínicos y las series de casos de terapia trombolítica en mujeres embarazadas han sugerido que el riesgo de complicaciones hemorrágicas es similar al de las personas no embarazadas.^{20,34}

Los filtros de vena cava se utilizan en mujeres con embolia pulmonar recurrente a pesar de una anticoagulación adecuada o en aquellas en las que la anticoagulación está contraindicada, o en mujeres en las que se ha desarrollado una TVP aguda cerca del momento del parto.³⁵

MANEJO EN EL PARTO Y EN EL PUERPERIO

Una inducción planificada del trabajo de parto o una cesárea minimiza el riesgo de parto para las pacientes con anticoagulación terapéutica. La dosis de HBPM puede reducirse a una dosis trombotrófica el día anterior y suspenderse hasta que haya nacido el bebé.

Las técnicas de anestesia regional no deben usarse hasta 24 horas después de la última dosis terapéutica de HBPM. La cánula epidural no debe retirarse en las 12 horas siguientes a la última inyección,¹⁹ y después de retirar el catéter epidural, la HBPM no debe administrarse hasta al menos pasadas cuatro horas.

Si una mujer desarrolla una TVP menos de dos semanas antes de la fecha prevista de parto, los riesgos de extensión de la TVP y/o EP son altos. Por lo tanto, el parto electivo y el uso de HNF por vía intravenosa pueden ser preferibles para minimizar la ventana sin anticoagulación. Puede considerarse la posibilidad de utilizar un filtro IVC temporal, que deberá retirarse lo antes posible después del parto.^{2,36,37}

Recomendación 62: En mujeres embarazadas con trombosis venosa profunda menos de dos semanas antes de la fecha prevista del parto, se puede considerar un filtro temporal de vena cava inferior. Clase IIb. Nivel B. ³⁷

Debido al estado protrombótico del puerperio, la anticoagulación debe continuarse durante al menos seis semanas después del parto y posiblemente más tiempo para asegurar un período total de tratamiento de al menos tres meses.

La lactancia materna es segura para las madres que reciben tanto heparina como warfarina. Algunas madres pueden preferir cambiar a warfarina, recomendándose en estos casos la administración de vitamina K neonatal en aquellos bebés de madres que reciben warfarina.

El síndrome postrombótico se encuentra en más del 60% de las TVP aparecidas durante el embarazo, posiblemente debido a la mayor prevalencia de trombosis iliofemoral en esta población.^{37,38}

CONCLUSIONES

La ETEV es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna en los países desarrollados, aumentando el riesgo de TVP durante en el embarazo y más aún en el puerperio.

La TVP gestacional, es más habitual en la pierna izquierda, más proximal que distal, y con un aumento asociado de riesgo de complicaciones embólicas.

El ecodoppler venoso de MMII con maniobra de compresión está indicado en casos de sospecha de trombosis venosa profunda, siendo la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión la prueba de elección en caso de ser precisa una imagen pulmonar.

La HBPM es el tratamiento de elección y es preferida sobre la HNF, dado su mejor perfil de seguridad. En general se continúan durante un mínimo de 3 meses y hasta 6 semanas después del parto.

Los anticoagulantes cuarínicos están contraindicados en el embarazo, pero pueden ser usados en mujeres después del parto, incluso durante la lactancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood* 2002;100:3470e8.
2. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844Se-86S.
3. Greer IA. Pregnancy complicated by venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;373:540e7.
4. Abdul Sultan A, Grainge MJ, West J, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England. *Blood* 2014;124:2872e80.
5. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370:1307e15.
6. Stavros K, Kakkos et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9e82
7. Hunt BJ. Hemostasis at extremes of body weight. *Semin Thromb Hemost* 2018;44:632e9.
8. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:2 Suppl: e691S-e736S.
9. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
10. James AH, Jamison MG, Brancaccio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311-5.
11. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;6:905-12
12. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ* 2010;182:657e60.
13. Ouriel K, Green RM, Greenberg RK, Clair DG. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg* 2000;31:895e900.
14. Goodacre S, Horspool K, Shephard N, Pollard D, Hunt BJ, Fuller G, et al. Selecting pregnant or postpartum women with suspected pulmonary embolism for diagnostic imaging: the DIPEP diagnostic study with decision-analysis modelling. *Health Technol Assess* 2018;22:1e230.
15. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFT" field? *Ann Intern Med* 2009;151:85-92.
16. Righini M, Jobic C, Boehlen F, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: external validation of the LEFT clinical prediction rule. *Haematologica* 2013;98:545-8.
17. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:2 Suppl: e351Se418S.
18. Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, et al. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study. *BMJ* 2012;344:e2635.

19. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-Top Guideline No. 37b. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>
20. Green-top Guideline No. 37b —thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, April 2015 (<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>).
21. Khalafallah AA, Morse M, Al-Barzan AM, et al. D-Dimer levels at different stages of pregnancy in Australian women: a single centre study using two different immunoturbidimetric assays. *Thromb Res* 2012;130:e171-7.
22. Scarsbrook AF, Evans AL, Owen AR, Gleeson FV. Diagnosis of suspected venous thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Radiol* 2006;61:1-12.
23. Shahir K, Goodman LR, Tali A, Thorsen KM, Hellman RS. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *Am J Roentgenol* 2010;195:W214-W120.
24. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *Am J Roentgenol* 2009;193:1223-7
25. Groves AM, Yates SJ, Win T, et al. CT pulmonary angiography versus ventilation-perfusion scintigraphy in pregnancy: implications from a UK survey of doctors' knowledge of radiation exposure. *Radiology* 2006;240:765-70.
26. Nguyen CP, Goodman LH. Fetal risk in diagnostic radiology. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33:4-10.
27. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17103.
28. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401e7.
29. Richter C, Sitzmann J, Lang P, Weitzel H, Huch A, Huch R. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:708e10.
30. Chaudhary RK, Nepal C, Khanal N, Pathak R, Giri S, Bhatt VR. Management and outcome of heparin-induced thrombocytopenia in pregnancy: a systematic review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2015;13:92e7.
31. Tang AW, Greer I. A systematic review on the use of new anti-coagulants in pregnancy. *Obstet Med* 2013;6:64e71.
32. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittel L, Middeldorp S, Cohen H, Abdul Kadir R, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost* 2016;116:651e8.
33. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent postthrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:880-8.
34. te Raa GD, Ribbert LSM, Snijder RJ, Biesma DH. Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy; a case-report and review of literature. *Thromb Res* 2009;124:1-5.
35. Milford W, Chadha Y, Lust K. Use of a retrievable inferior vena cava filter in term pregnancy: case report and review of literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:331-3.
36. Harris SA, Velinini R, Davies AH. Inferior vena cava filters in pregnancy: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:354e60
37. McColl MD, Ellison J, Greer IA, Tait RC, alker ID. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2000;108:272e4.

38. Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L, Sandset PM. Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study. *J Thromb Haemost* 2012;10:840e7.

CAPÍTULO 17

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PACIENTES CON CÁNCER

Antonio Romera Villegas

*Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital
Universitario de Bellvitge. Barcelona.*

INTRODUCCIÓN

Es conocida, desde que Trosseau en 1865¹ la describió por primera vez, la existencia de una estrecha relación entre la presencia de cáncer y la coexistencia de la enfermedad tromboembólica venosa (EDEV).

La tasa de asociación de cualquier evento de EDEV y cáncer se estima entre el 1 y el 20 % en función de la gravedad y estadio de la enfermedad neoplásica.² La aparición de estos eventos es un factor de riesgo independiente de elevada morbi-mortalidad en pacientes con cáncer, con un elevado riesgo de recurrencia y de complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento, siendo la segunda causa de muerte en estos pacientes sólo por detrás del propio cáncer.^{3,4}

Es importante en estos pacientes realizar una buena prevención y un correcto tratamiento de los eventos de EDEV con la intención de reducir lo máximo posible el riesgo de recurrencia y muerte.

FACTORES DE RIESGO

En los pacientes con cáncer el riesgo de EDEV va cambiando a lo largo del tiempo en función de las características del paciente, del tipo de tumor, del estadio del cáncer y del tratamiento que reciba.

Hay una gran variabilidad del riesgo de EDEV entre los distintos pacientes con cáncer y entre los distintos tipos de cáncer. Hay que evaluar periódicamente el riesgo de cada paciente en función de sus comorbilidades y el tipo de tratamiento que reciba.⁵

El punto de mayor conflicto es el paciente oncológico que recibe tratamiento de quimioterapia de forma ambulatoria. Para valorar el riesgo en estos pacientes, en los últimos años se han creado distintos índices de riesgo basados en parámetros clínicos. En la actualidad el más utilizado y validado es el índice de riesgo de Khorana.⁶ Divide a los pacientes en 3 grupos de riesgo (alto, moderado y bajo de desarrollar TVP) en función de variables clínicas y de laboratorio (Tabla I).

Características del paciente	Puntuación
Riesgo muy alto: estómago, páncreas	2
Riesgo alto: pulmón, linfoma, ginecológico, testicular y vesicular	
Recuento de plaquetas prequimioterapia $\geq 350.000/\mu\text{l}$	1
Nivel de hemoglobina prequimioterapia $< 10 \text{ g/dl}$ y/o uso de Agentes eritropoyéticos	1
Recuento de leucocitos prequimioterapia $> 11.000/\mu\text{l}$	1
Índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Tabla I. Modelo predictivo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) asociado a quimioterapia en pacientes ambulatorios

Índice de riesgo: bajo = 0 puntos; moderado = 1-2 puntos; alto ≥ 3 puntos.

Pero a pesar de ello, este índice de valoración de riesgo tiene ciertas limitaciones, como que el estudio original tenía un seguimiento de solo 2.5 meses, los pacientes tenían un buen estado general y había una infrarrepresentación de neoplasias de alto riesgo (siendo la neoplasia más frecuente en el estudio la de mama [34.6% de la muestra]).

El modelo de Khorana frecuentemente es insuficiente a la hora de valorar el riesgo por las limitaciones anteriormente descritas. Para mejorar su fiabilidad se añaden dos biomarcadores a este modelo predictivo, el Dímero-D y la P-selectina como procoagulantes y marcadores de inflamación.^{7,8}

Actualmente están pendientes de validación otras escalas de valoración de riesgo como COMPASS-CAT, ONKOTEV, TIC-ONCO.⁹

Se recomienda el uso del modelo predictivo de Khorana para predecir el riesgo de desarrollar un evento de ETEV en los pacientes con cáncer.

DIAGNÓSTICO DE LA ETEV EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

El diagnóstico de la ETEV en los pacientes con cáncer es similar al de la población general sin cáncer, pero con ciertas peculiaridades.

La valoración clínica es poco concluyente. La aplicación de escalas de probabilidad clínica, como la de Wells, es poco útil, dado que la mayoría de pacientes, como mínimo tienen un riesgo moderado de ETEV (cáncer activo 1 punto) y la utilidad de dímero-D en estos pacientes es dudosa, dado que los niveles de dímero-D pueden estar elevados de base en los pacientes oncológicos, probablemente en relación con el proceso inflamatorio asociado.¹⁰

En consecuencia, la sospecha clínica de ETEV implica la realización de una prueba de imagen objetiva para confirmar o descartar el diagnóstico.

- A. Para el diagnóstico de TVP se recomienda asociar estudios de imagen, como la ecografía-Doppler, a la probabilidad clínica de TVP estimada mediante la aplicación de la escala de Wells. No es útil la valoración del Dímero-D.
- B. Para el diagnóstico de EP se recomienda utilizar la escala de Wells para estimar la probabilidad clínica junto con angiografía por TC o la gammagrafía de ventilación/perfusión.

PROFILAXIS DE LA ETEV EN PACIENTES CON CÁNCER

Profilaxis en pacientes hospitalizados con cáncer^{9,11}

Los pacientes hospitalizados que tienen una neoplasia activa y una enfermedad médica concomitante aguda o una movilidad reducida es recomendable realizar profilaxis farmacológica con HBPM o Fondaparinux si el $\text{ClCr} \geq 30$ ml/min, en ausencia de sangrado o contraindicación.

No están recomendados los anticoagulantes de acción directa (ACAD) de forma rutinaria en la profilaxis de estos pacientes.

Los pacientes hospitalizados con neoplasia activa sin ningún otro factor de riesgo, se les puede ofrecer profilaxis farmacológica en ausencia de sangrado activo y de contraindicaciones.

La profilaxis farmacológica no debe ser ofrecida de forma rutinaria en pacientes a los que se les realiza procedimientos menores, tratamiento con quimioterapia o trasplante de células madre.

Profilaxis en pacientes ambulatorios con cáncer que reciben quimioterapia sistémica^{9,11}

No se debe ofrecer profilaxis farmacológica de forma rutinaria a todos los pacientes ambulatorios con cáncer.

Los pacientes ambulatorios con cáncer, de alto riesgo (Khorana ≥ 2 antes de iniciar la quimioterapia) se les puede ofrecer profilaxis con apixaban, rivaroxaban o HBPM, siempre que no exista riesgo de sangrado o interacciones farmacológicas. Siempre hay que consensuar de forma individualizada con el paciente el fármaco a utilizar, la duración del tratamiento y valorar el balance riesgo/ beneficio.

Los pacientes con Mieloma Múltiple en tratamiento con talidomida o lenalidomida y/o dexametasona se les debe ofrecer tromboprofilaxis farmacológica con AAS o HBPM en pacientes de bajo riesgo y HBPM en pacientes de alto riesgo.

A los pacientes con cáncer y tratados con fármacos inmunomoduladores combinados con esteroides u otros quimioterápicos, se les recomienda la profilaxis farmacológica con AVK a dosis bajas, HBPM a dosis profilácticas o AAS a dosis bajas.

Profilaxis perioperatoria en pacientes con Cáncer sometidos a cirugía^{9,11}

A todo paciente con cáncer sometido a cirugía mayor se le debe ofrecer profilaxis farmacológica con HBPM o HNF si no hay

contraindicaciones por sangrado activo, elevado riesgo de sangrado u otras contraindicaciones. La profilaxis se iniciará preoperatoriamente.

Usar HBPM una vez al día en pacientes con $\text{ClCr} \geq 30$ ml/min o HNF a dosis bajas 3 veces al día es recomendado para prevenir la TVP postoperatoria en pacientes con cáncer.

La profilaxis farmacológica debe empezar 2-12h preoperatoria y continuar un mínimo de 7-10 días. NO hay datos que comparen la superioridad de una HBPM sobre otra. Es preferible usar las HBPM a dosis altas de profilaxis.

No exista suficiente evidencia científica para recomendar fondaparinux como alternativa a las HBPM en la profilaxis postoperatoria de los pacientes con cáncer.

Los métodos mecánicos, de forma aislada, sólo deben usarse si hay contraindicación para profilaxis farmacológica por sangrado activo o elevado riesgo de sangrado.

La combinación de fármacos y métodos mecánicos puede aumentar la eficacia de la profilaxis, sobretudo en pacientes de alto riesgo.

En pacientes con cáncer sometidos a cirugía mayor, la profilaxis debe durar un mínimo de 7 a 10 días. Extenderemos la profilaxis con HBPM hasta 4 semanas postoperatoria en pacientes con cirugía mayor abierta o laparoscópica abdominal o pélvica, en pacientes con bajo riesgo de sangrado, pero alto de ETEV: movilidad reducida, obesidad, historia previa de ETEV u otros factores de riesgo de ETEV.

En pacientes con bajo riesgo quirúrgico hay que individualizar.

El filtro de vena cava inferior no está recomendado de forma rutinaria en la profilaxis de ETEV.

Tratamiento de la ETEV establecida en pacientes con cáncer^{9,11}

El tratamiento médico de la ETEV en pacientes con cáncer tiene cierta peculiaridad debido a las características especiales de estos pacientes, de su situación clínica y del tratamiento antineoplásico que reciben.

El tratamiento clásico de elección en estos pacientes han sido las HBPM por su buena relación eficacia/seguridad.

En los últimos años han salido publicados ensayos clínicos que comparan el tratamiento de las HBPM con los ACAD. Estos estudios demuestran una buena relación riesgo/beneficio de los ACAD, pero hay que tener presente ciertos inconvenientes como son: presentan un elevado riesgo de hemorragias en pacientes con cáncer gastrointestinal y genitourinario, mayor interacción medicamentosa y problemas de absorción y de adquisición niveles terapéuticos en pacientes con vómitos o diarreas.

El fondaparinux se considera una alternativa, pero hay escasa evidencia científica sobre su uso en pacientes con Cáncer.

Las antivitaminas K, no se recomiendan de forma general, salvo que no haya alternativa.

La heparina no fraccionada se recomienda en la fase inicial del tratamiento, sobre todo en pacientes con una insuficiencia renal severa, definida como un CI Cr ≤ 30 ml/min. La HNF queda relegada sólo al uso cuando las HBPM o los ACAD estén contraindicados o no estén disponibles.

Tratamiento inicial^{9,11}

El tratamiento inicial se puede utilizar HBPM, HNF, fondaparinux o rivaroxaban, en función de su disponibilidad, en pacientes con cáncer y diagnóstico reciente de ETEV sin alteración severa de la función renal (CI Cr ≤ 30 ml/min). Para el tratamiento durante los primeros 5-10 días las HBPM son el tratamiento de elección, siendo el fondaparinux y la HNF su alternativa en pacientes con cáncer y con un CICr ≥ 30 ml/min.

El régimen de una dosis al día es recomendable en lugar de la pauta de dos dosis al día, dado que estos pacientes normalmente son frágiles y con elevado riesgo de hemorragia.

En pacientes que no tengan un elevado riesgo de sangrado gastrointestinal o genitourinario, se puede recomendar rivaroxaban los diez primeros días o edoxaban iniciado 5 días después de terapia puente con HBPM, siempre y cuando el CICr ≥ 30 ml/min.

Tratamiento de mantenimiento^{9,11}

Definimos tratamiento de mantenimiento al periodo de tiempo que sigue al tratamiento inicial (5-10 días) hasta los 6 meses y tratamiento a largo plazo, el tratamiento que daremos a nuestro paciente más allá de los primeros 6 meses.

Las HBPM son el medicamento de elección. Son preferibles a los antivitamina K para el tratamiento de eventos de ETEV en pacientes con cáncer y $\text{ClCr} \geq 30$ ml/min. Preferiblemente una vez al día.

En los últimos años se han realizado 6 ensayos clínicos que comparan directamente a los ACAD con los anti vitamina K. Apixaban, dabigatran, edoxaban y rivaroxaban han demostrado NO inferioridad en comparación con los antivitamina K.¹²

Para anticoagulación a largo plazo, las HBPM, edoxaban o rivaroxaban durante 6 meses como mínimo es preferido a los antivitamina K. Hay un incremento del riesgo de sangrados mayores en pacientes tratados con ACAD, sobretodo en las neoplasias gastrointestinales y genitourinarias, así como alto riesgo de sangrado de mucosas. Siempre hay que valorar antes del uso de los ACAD las posibles interacciones con otros fármacos y tratamientos del paciente.

La anticoagulación ya sea con HBPM o ACAD, debe durar un mínimo de 6 meses para considerar tratado el evento tromboembólico venoso en pacientes con cáncer.

Después de 6 meses, debemos valorar la posibilidad de finalizar el tratamiento anticoagulante o mantenerlo.

La anticoagulación más allá de los 6 meses con HBPM, ACAD o antivitamina K, debe ser ofrecida de forma individualizada y en casos seleccionados, en función del balance riesgo/beneficio, de la tolerancia del tratamiento, de la disponibilidad del mismo, de las preferencias del paciente y de la persistencia de un cáncer activo, presencia de metástasis o que reciban quimioterapia. Es necesario una evaluación periódica de la indicación sopesando riesgo/ beneficio.

Múltiples estudios han identificado factores de riesgo individual de recurrencia o sangrado: edad <60 años, ser mujer, historia previa de ETEV, Diagnóstico de la neoplasia en los 3 primeros meses después del diagnóstico de la trombosis, cáncer localmente avanzado o presencia de metástasis, cáncer de pulmón o hepatobiliar.^{13,14}

NO está recomendado el uso de anticoagulantes sin TVP, por lo tanto, los pacientes con cáncer NO deben recibir tratamiento anticoagulante para aumentar la supervivencia.

A los pacientes con neoplasia cerebral primaria o metástasis cerebrales y que además se les diagnostica de ETEV establecida, se les debe ofrecer anticoagulación. NO queda claro que fármaco ni a que dosis.

INDICACIÓN DE FILTRO DE VENA CAVA INFERIOR (VCI) EN PACIENTES CON CÁNCER

Hay escasa evidencia científica al respecto, pero los filtros de VCI no hay que ofrecerlos en pacientes con cáncer y que presenten un evento ETEV de más de 4 semanas de evolución.^{9,11}

Tampoco hay que ofrecerlos en pacientes con una contraindicación temporal para la anticoagulación.

Sólo hay que ofrecer la implantación de un filtro de VCI en caso de contraindicación absoluta de anticoagulación en pacientes con una ETEV aguda con extensión de TVP potencialmente mortal.

Se planteará colocar un filtro de CVI junto a anticoagulación en pacientes con progresión de la trombosis (recurrencia o extensión proximal a pesar del correcto tratamiento anticoagulante).

A los pacientes con neoplasia cerebral primaria o metástasis cerebrales y a los que se les diagnostica de ETEV establecida, se les debe ofrecer anticoagulación. NO queda claro que fármaco ni a que dosis.

TRATAMIENTO TROMBOSIS ASOCIADA A CATÉTER

Para el tratamiento de la trombosis secundaria a un catéter venoso central en pacientes con cáncer, se recomienda anticoagular durante un mínimo de 3 meses. El fármaco de elección serían las HBPM, dado que

faltan estudios que comparen el uso de los ACAD con las HBPM y los ACAD con los antivitaminas K.⁹

Si el catéter funciona, está bien posicionado en su sitio y los síntomas de trombosis mejoran con el tratamiento médico, se recomienda no quitar el catéter. Consideraremos su retirada si persisten los síntomas o empeoran, el catéter no funciona o ya no es necesario para el paciente.^{9,15}

Si por cualquier motivo se tiene que retirar un CVC que ha ocasionado una trombosis venosa aguda. Antes de retirarlo, debemos tratar al paciente con HBPM a dosis terapéuticas durante un mínimo de 5-7 días, después podremos retirar el catéter y reintroduciremos la anticoagulación y la mantendremos hasta completar los 3 meses.¹⁵

Profilaxis de trombosis asociada a uso CVC^{9,15}

NO se recomienda de forma rutinaria el uso de anticoagulación como profilaxis para evitar una trombosis venosa secundaria al catéter, debido al alto riesgo de sangrado de la medicación.

Para reducir el riesgo de trombosis asociada a CVC es preferible colocar el catéter en el lado derecho, a nivel de la vena yugular y que la punta del catéter esté situada en la unión cava superior-aurícula derecha.

Existen tres tipos de vías para la aplicación de quimioterapia, los port-a-cath, el catéter venoso central y las PICCs. Sería preferible la elección de port-a-cath, aunque sea más difícil su colocación, es el tipo de catéter que se asocia con menos tasa de trombosis.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA INCIDENTAL

La ETEV incidental es un hallazgo frecuente en pacientes con cáncer sometidos a pruebas de imagen durante el seguimiento de su enfermedad.

El evento más frecuente es el TEP incidental. Lo habitual es que el paciente presente síntomas, pero estos están infravalorados y erróneamente atribuidos al propio cáncer o a los efectos secundarios de los tratamientos.

Debemos darle la importancia que se merece dado que su presencia influye en la mortalidad del paciente, en el riesgo de recurrencia y en el pronóstico de la enfermedad.^{16,17}

El hallazgo de TEP o TVP incidental debe ser tratado de la misma manera que la TVP o TEP sintomático.

Hoy día aún persiste el debate sobre qué hacer cuando se diagnostica un TEP subsegmentario incidental. NO existe evidencia científica al respecto, pero en caso de TEP subsegmentario único se recomienda realizar un eco-doppler de MMII. En caso de que se detecte la presencia de TVP se inicia tratamiento anticoagulante, En caso contrario se aconseja repetir el eco-doppler en una semana sin tratar al paciente, si sigue siendo negativo, no trataremos al paciente, en caso positivo iniciaremos la anticoagulación.¹⁸

En los casos de trombosis esplácnica o visceral incidental, se recomienda iniciar anticoagulación si el evento es agudo o progresa en el tiempo siempre y cuando el riesgo de sangrado sea bajo.¹⁹

Hay pocos estudios sobre TVP incidental, pero la recomendación es igual, hay que anticoagular al paciente con bajo riesgo de sangrado, aún que presente una TVP distal.²⁰

BIBLIOGRAFÍA

1. Trousseau A. 1865. Plegmasia alba dolens. Clinique medical de l'Hotel-Dieu de Paris. 2nd ed. Paris: Bailliere, J.B.; 1865. p.654-712.
2. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer- associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122:1712-23. doi:10.1182/blood-2013-04-460121.Epub2013 Aug 1. PMID: 239084 65
3. Di Minno MN, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:964-72. doi: 10.1111/jth.13279. Epub 2016 Mar 15.PMID: 26845754.
4. Di Nisio M, Van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 2016;388:3060-73. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1. PMID: 27375038.
5. Pachón OV, Ramos GMJ, Antonio RM, Ballesteros OD, Iglesias DL, Romera-Villegas A et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de la práctica clínica española. Consenso SEACV_SEOM. *Med Clin* 2015;114(suppl 1):2-14. doi: 10.1016/S0025-7753(15)30012-9. PMID: 25771086.
6. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis .*Blood* 2008;111:4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.PMID: 18216292
7. Thaler J, Ay C, Pabinger I. Venous thromboembolism in cancer patients – Risk score and recent randomized controlled trials. *Thromb Haemost* 2012;108:1042-8. doi: 10.1160/TH12-04-0241. PMID: 22836491
8. Pa- binger I, Thaler J, Cihan A. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood* 2013;122:2011-8. doi:10.1182/blood-2013-04-460147. PMID: 23908470
9. Farge D, Frere C, Connors JM Dominique Farge, Henri Bounameaux, Benjamin Brenner et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e566-e581. doi: 10.1016 /S1470-2045(19)30336-5. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492632
10. Douma RA, Van Sluis GL, Kamphuisen PW, Söhne M, Leebeek FW, Bossuyt PM, et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost* 2010;104:831-6. doi: 10.1160/TH10-02-0093. PMID: 20664894
11. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. *Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update*. *J Clin Oncol* 2020;38:496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461. PMID: 31381464
12. Giustozzi M ,Agnelli G, Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martín AC et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020;120:1128-1136.doi:10.1055/s-0040-1712098. PMID: 32365386
13. Cohen, A.T.; Katholing, A.; Rietbrock, S.; Bamber, L.; Martinez, C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb. Haemost.* 2017;117:57–65. doi:10.1160/TH15-08-0686. PMID:27709226
14. Frere C, Banzidia I, Marjanovic Z, Ferge D. Recent advances in the management of Cancer-associated thrombosis: New hopes but new challenges.*Cancers* 2019; 11:71. doi: 10.3390/cancers11010071. PMID: 30634638 .

15. Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AY. Catheter associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12:796-800.doi:10.1111/jth.12527. PMID:24548519.
16. Kopolovic I, Lee AYY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Ann Hematol* 2015;94:329-36. doi:10.1007/s00277-014-2198-6. PMID25190031.
17. Moik F, Pabinger I, Ay C. How I treat cancer-associated thrombosis. *ESMO Open* 2020: e000610.doi:10.1136/esmoopen-2019-000610 .PMID:31958288
18. Di Nisio M and Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? *Hematology Am Soc Hematol Educ program*. 2017;2017:121-7. doi:10.1182/asheducation-2017.1.21.PMDI:29222246.
19. Wu M, Schuster M, Tadros M. Update on management of portal vein thrombosis and the role of novel anticoagulants. *J Clin Transl Hepatol* 2019;7:154-64.doi:10.14218/JCTH.2018.0057.PMID:31293916.
20. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315 -52.doi: 10.1016/j.chest. 2015.11.026. PMID: 26867832.

CAPÍTULO 18

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Cristina López Espada

Pablo Pérez Vallecillos

Jose Patricio Linares Palomino

Nicolás Maldonado Fernández

*Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital
Universitario Virgen de las Nieves de Granada.*

EPIDEMIOLOGÍA

La Trombosis Venosa Profunda (TVP) es una patología ligada al Trombo Embolismo Pulmonar (TEP), y ambas se estudian conjuntamente como Enfermedad Trombo Embólica venosa (ETEVE). Su importancia radica en su elevada incidencia, su mortalidad y su recurrencia.

En adultos la tasa de incidencia de ETEVE varía de 0.7 a 1.9 casos por cada 1000 personas/año. Los factores de riesgo más importantes incluyen cáncer, traumatismos, cirugía, obesidad, diabetes, trombofilias, etc. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC), el riesgo relativo de ETEVE es superior a la media, siendo de 1.28 en los estadios leves de la enfermedad y de 1.71 en estadios graves, en comparación con la población sin disfunción renal.^{1,2}

La ERC conlleva un gran número de alteraciones o factores que pueden favorecer el desarrollo de un estado protrombótico, como por ejemplo: 1) anomalías en el metabolismo de diferentes proteínas; 2) inmovilización, ya sea por fatiga o por procesos concomitantes; 3) efectos secundarios de sus tratamientos específicos; 4) compresión venosa (p.ej. en la poliquistosis renal); 5) circulación elevada de procoagulantes, déficit de anticoagulantes, disfunción plaquetaria, disminución de la fibrinólisis,^{3,4} etc. En un estudio de casos y controles con más de 128.000 pacientes, el riesgo relativo de ETEVE en enfermos renales aumentó entre un 1.41 (para la nefropatía hipertensiva) y un 2.89 (para los pacientes con síndrome nefrótico).⁵

La prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en adultos es de un 10-15%,⁶ y está aumentando en las últimas décadas debido al envejecimiento de la población. En el estudio NHANES,⁷ comparando los periodos 1988-1994 y 2003-2006, se encontró que la prevalencia de enfermedad renal en la población mayor de 60 años aumentó del 18.8% al 24.5%, mientras que, en la población de 20 a 30 años de edad, la prevalencia se mantenía <0.5%. Conforme aumenta la edad, se observa un empeoramiento de la función renal, tanto en frecuencia como en severidad, con un aumento exponencial de su incidencia en la población mayor de 60 años.⁸ Por lo tanto, la incidencia de trombosis venosas profundas en pacientes con IRC están aumentando y con ello, la mortalidad secundaria a la misma.

HEMOSTASIA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica se asocia a diferentes factores que pueden favorecer el desarrollo de una TVP a lo largo de su evolución. Se han detectados en estos pacientes, niveles elevados de factores protrombóticos: como la proteína C reactiva, el fibrinógeno, la interleucina-6, el factor VIIc, el factor VIIIc, la α_2 antiplasmina y el Dímero D. Y a la vez, también se han descrito alteraciones en los factores anticoagulantes y fibrinolíticos, lo que crea un desequilibrio predisponente al desarrollo de TVP.

El sistema de anticoagulación endógeno se encuentra inhibido por la desaparición de la trombomodulina de la superficie endotelial lo que dificulta la activación de la Proteína C por la trombina. En algunos pacientes, también disminuye la actividad de la antitrombina y disminuye la actividad trombolítica al aumentar los niveles de lipoproteína A. Junto a esto, el aumento de citoquinas inflamatorias conlleva mayor riesgo de trombocitosis y aumento de la reactividad plaquetaria, con estimulación de los monocitos que producen factor tisular. La Proteína C reactiva facilita la interacción de los monocitos con las células, liberando aún más factor tisular y activando el complemento, que a su vez activa las plaquetas.

La deformación de plaquetas y monocitos favorece la liberación de micropartículas de membrana, derivadas de distintas células, que:

- A. Contienen fosfatidilserina, que se ha relacionado con facilitar la conversión de protrombina a trombina y
- B. Aumentan la producción de factor tisular.

Conforme la función renal empeora, la expresión de estos marcadores trombogénicos y proinflamatorios aumenta,⁹ contribuyendo también al aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular. De hecho, la disfunción endotelial empeora por la hipertensión, el stress de cizallamiento y las toxinas urémicas. Moléculas de adhesión leucocitaria como la P-selectina y E-selectina (provenientes del endotelio), favorecen la adhesión plaquetaria a las micropartículas circulantes. Se han detectado niveles altos de Lipoproteína A (>57mgr/dL) que se han relacionado con oclusión de accesos vasculares.¹⁰

En resumen, los pacientes con ERC presentan alteraciones hematológicas predisponentes a la trombosis y que los sitúan en alto riesgo para desarrollar la misma cuando debutan con otros factores concomitantes.

LA TROMBOSIS VENOSA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PREDIÁLISIS

En diversos estudios se ha encontrado que la disminución del filtrado glomerular de forma leve-moderada se asocia con un riesgo aumentado de ETEV del 28-29%¹¹ y que llega a ser de un 34% en pacientes en diálisis.¹²

La enfermedad renal crónica se clasifica en 5 estadios según el Filtrado Glomerular (FG).¹³ Existen más de 40 ecuaciones propuestas para estimar el FG (Cockcroft-Gault, CKD-EPI13...):

- A. **Estadio 1:** FG > 90 mL/min
- B. **Estadio 2:** FG 60-89 mL/min
- C. **Estadio 3:** FG 30-59 mL/min
- D. **Estadio 4:** FG 15-29 mL/min
- E. **Estadio 5:** FG <15 mL/min

En un estudio de casos y controles realizado sobre la población de Dinamarca,⁵ se observó que los pacientes con insuficiencia renal tenían un riesgo de ETEV de 2 a 4 veces mayor que los controles sin insuficiencia renal. Ajustando por comorbilidades y factores de riesgo, la odds ratio (OR) se mantenía elevada, siendo de 1.41 (95%, con un intervalo de confianza -IC-, 1.22–1.63) en pacientes con nefropatía hipertensiva y 2.89 (95% IC, 2.26–3.69) en pacientes con síndrome nefrótico.

También se ha demostrado que el riesgo de ETEV es más elevado en los primeros 90 días tras el diagnóstico de ERC, especialmente si la causa es: un síndrome nefrótico (OR ajustada= 23.23; 95% IC, 8.58-62.89) o una glomerulonefritis (OR=8.64; 95% IC, 4.85–15.38). Este riesgo permanece elevado incluso 5 años tras el diagnóstico de estas dos patologías.

En el registro RIETE,¹⁴ los pacientes con aclaramiento de creatinina <30mL/min presentaban TEP sintomático con más frecuencia y con más repercusión clínica que el grupo con aclaramiento >60mL/min. Además, era más frecuente en el primer grupo la TVP proximal. La incidencia de sangrado también aumentaba en caso de peor función renal, con más episodios de sangrado mortal, TEP mortal y muerte por cualquier causa. En cambio, no se pudo demostrar una mayor incidencia de recurrencia de ETEV.

Debemos tener también en cuenta que el grupo con peor función renal es también el de mayor edad, por lo que el exceso de riesgo probablemente no sea sólo atribuible a este factor, sino que también se asocian otros factores como mayor comorbilidad, tratamientos concomitantes, etc.¹⁴

Se ha demostrado que la insuficiencia renal es un factor independiente de riesgo para sangrado en casos de ETEV aguda, sin que las guías de práctica clínica coincidan en el tratamiento recomendado más adecuado. Algunas de ellas recomiendan comenzar con HNF en pacientes con insuficiencia renal severa¹⁵ y sin embargo, otras recomiendan la monitorización del grado de anticoagulación en lugar de usar dosis de HBPM ajustadas al peso según el grado de insuficiencia renal.¹⁶ Por similitud, para el tratamiento de la enfermedad coronaria en estos pacientes, se ha recomendado reducir la dosis de enoxaparina a un 64% de lo que correspondería según el peso.¹⁷ En cambio, hay autores que encuentran que el tratamiento con HBPM en estos pacientes tiene el mismo riesgo que los AVK al menos durante 3 meses,¹⁸ sin realizar ajuste de dosis.

En el estudio RE-COVERY DVT/PE se observó que alrededor de la mitad de los pacientes siguieron tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales (NACO) y algo más del 20% de los pacientes recibió tratamiento con fármacos antivitaminas K (AVK). Esta proporción se mantuvo en todos los grupos de edad. Sin embargo, el uso de fármacos AVK, heparina y fondaparinux es más frecuente conforme los grupos analizados tienen peor función renal, con menor uso de NACO en pacientes más jóvenes con alteración de la función renal.¹⁹

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

En un estudio de casos incidentes se encontró que la ETEV ocurría en un 8.4% de los pacientes que iniciaban hemodiálisis, en comparación con grupos no en diálisis ajustados por edad y sexo, donde la ETEV se presentó en un 2.3% de los casos (incluso considerando por separado TVP y TEP). Los pacientes en hemodiálisis con ETEV tenían alrededor del doble de riesgo de sangrado con respecto a los que no presentaron ETEV y una mortalidad por cualquier causa, casi 2.5 veces mayor.²⁰

El riesgo de ETEV en pacientes que se encuentran en diálisis se encuentra aumentado, en mayor medida que en los pacientes en prediálisis (OR no ajustada= 4.61; 95% IC, 3.97–5.36; OR ajustada = 1.84; 95% IC, 1.55–2.18).^{5,21}

En el ensayo PROTECT se apreció que no había diferencia significativa entre los pacientes con insuficiencia renal tratados con HNF y los tratados con dalteparina, siendo la incidencia de TVP (8.3% *vs* 5.2%, $p=0.76$), TEP (10.0% *vs* 6.9%; $p=0.39$) o hemorragia importante (5.0% *vs* 8.6%; $p=0.32$) en cada grupo de tratamiento.

En este mismo ensayo clínico, cuando lo estudiado fueron los pacientes con insuficiencia renal severa, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de TEP (10.0% *vs* 6.4%; $p=0.07$) o hemorragia importante (8.9% *vs* 11.0%; $p=0.66$), pero sí se observó un aumento en la incidencia de TVP en el grupo tratado con dalteparina (7.6% *vs* 3.7%; $p=0.04$).²²

TROMBOSIS VENOSA CENTRAL POR CATÉTERES PARA HEMODIÁLISIS

La estenosis u oclusión venosa central es una complicación grave en pacientes que requieren hemodiálisis. Aunque no siempre se encuentra algún antecedente traumático, sucede más frecuentemente con traumatismos previos en este territorio, incluyendo la canalización venosa a este nivel. En este sentido, estas complicaciones suceden con mucha más frecuencia cuando se realiza la canalización a nivel de la vena subclavia (42%) que cuando se realiza sobre la vena yugular interna (10%).²³

La prevalencia de catéteres venosos centrales en EEUU se estima que llega en torno al 25% de la población en hemodiálisis²⁴ dado su rapidez de colocación e inmediatez de su uso para hemodiálisis. La colocación de un catéter central para hemodiálisis previamente puede conllevar la pérdida de la principal vena del acceso vascular en un 30-40% de los pacientes.²⁵ Sin embargo, la TVP asociada a catéteres centrales se ha descrito que da síntomas solo en un 1-5% de los casos. En muchos casos, el trombo se forma en el interior del catéter (sobre todo si el catéter tiene perforaciones laterales que impide el cebado con heparina de la luz distal a las mismas). Este "trombo intrínseco" no daña la vena de salida y no causa clínica evidente, pero puede producir disfunción del catéter, ocluyéndolo o actuando como válvula. Se puede solucionar con el recambio del catéter.

Si se forma trombo extrínseco a la luz del catéter, su función puede conservarse, pero puede dañar la vena, y producir TEP, además de clínica local de TVP. Un caso extremo es el trombo auricular relacionado con catéter (CRAT), que ocurre en catéteres en aurícula en <1% de los casos, pero que podrían llegar a producir fallo del corazón derecho. La retirada del catéter no soluciona el problema. Evidentemente, tanto el trombo intrínseco como el extrínseco pueden coexistir. En catéteres que llevan mucho tiempo colocados se puede formar una vaina de fibrina, que puede retener trombo en su interior y es muy difícil de eliminar.²⁶

En los casos en los que no se ha producido una canalización venosa previa, el mecanismo de estenosis es mal conocido. Se ha propuesto que el principal factor desencadenante es el flujo sanguíneo aumentado, que produciría fibrosis y engrosamiento de las válvulas venosas. El tiempo de evolución del acceso vascular parece tener menos relevancia. Hasta un 10% de los casos de estenosis venosa central no se encuentran relacionados con la presencia de catéteres previamente,²⁷ aunque hay autores que refieren la presencia de catéteres en un 100% de los casos.²⁸ La clínica suele ser de edema y aumento del diámetro del brazo, con disfunción del acceso vascular (recirculación, aumento de la presión de retorno...). Si el catéter sigue en posición, puede encontrarse también ocluido.

El diagnóstico se puede hacer por Ecodoppler, aunque si la TVP es exclusivamente proximal requerirá otras pruebas de imagen, como el TAC o la flebografía, que se considera el "*gold standard*" y que permite la posibilidad de hacer fibrinólisis local si se considera necesario (ya que tiene menor riesgo de sangrado que la fibrinólisis sistémica).²⁹ El tratamiento inicial es la anticoagulación, y de forma secundaria y en caso de estenosis significativa, el tratamiento de elección es endovascular, dado que la cirugía es compleja y con una morbimortalidad considerable.

EDEV Y TRASPLANTE RENAL

Los pacientes sometidos a un trasplante renal tienen un mayor riesgo de TVP y TEP,³⁰ con una incidencia aproximada de entre el 0.6% y el 25% y una incidencia acumulada a 5 años del 5.8%, 8 veces más que la población general. Este tipo de complicaciones pueden aparecer a lo largo de toda la vida del paciente trasplantado, pero son más frecuentes entre los 4-6 meses después del trasplante. Se sabe que el riesgo de TVP en estos pacientes, se debe a un desequilibrio en los mecanismos de hemostasia. Por un lado, sufren los clásicos factores de riesgo de hipercoagulabilidad como: la edad, obesidad, trombofilias, sedentarismo... y por otro lado, sufren los factores de riesgo asociados al trasplante propiamente dicho: cirugía, tratamientos inmunosupresores, eritrocitosis postrasplante e infecciones. Se conoce que algunos medicamentos inmunosupresores poseen un efecto procoagulante, como el sirolimus que aumenta el riesgo de TVP también en pacientes sometidos a trasplante cardíaco y pulmonar.³¹ La hospitalización es otro de los factores de riesgo para TVP y TEP más fuertemente asociado con estos pacientes, con un incremento de riesgo 10 veces superior; aun eliminando este factor, el riesgo de eventos trombóticos en estos pacientes es superior al resto la población general.

El aumento de la incidencia de EDEV con la edad es bien conocida; sin embargo, en los pacientes trasplantados, esta incidencia es similar, independientemente de la edad. Además, los pacientes jóvenes trasplantados tienen un aumento importante del riesgo de EDEV, en comparación con la baja incidencia de trombosis venosa en este grupo mismo de edad en la población general.³²

La prevención de estos eventos es posible mediante la realización de estudios de trombofilia antes del trasplante e identificando a aquellos pacientes que puedan tener un mayor riesgo de TVP postoperatoria.³³

Otra de las complicaciones más importantes de estos pacientes ocurre cuando la trombosis afecta al sector iliofemoral e iliocavo en el lado del trasplante renal. Hay pocos datos en la literatura que sugieran cuales son los factores causantes de la aparición de esas TVP. Algunas publicaciones implican causas mecánicas, como el síndrome de May-Thurner, la compresión de los vasos iliacos por el injerto, la lesión de la vena durante el clampaje para hacer la anastomosis, fibrosis en la cicatrización o por procedimientos previos en la zona. Las TVP iliofemorales parecen afectar la función del injerto renal, incluso cuando la vena del injerto esté permeable y no afectada por la trombosis. El enfoque inicial más razonable es la anticoagulación, si la vena del aloinjerto no está afectada. Si la anticoagulación falla o si la vena del aloinjerto está comprometida, la intervención endovascular inmediata ofrece capacidades tanto diagnósticas (mediante venografía o IVUS) como intervencionistas, como trombectomía, angioplastia o colocación de stents.³⁴

MANEJO DE LA ANTICOAGULACION EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

El tratamiento de la TVP se basa en la anticoagulación, manteniéndola el tiempo necesario para conseguir tres objetivos:

- En los primeros diez días, el objetivo es impedir la propagación del trombo y el TEP.
- En los siguientes tres meses, el objetivo es impedir la propagación del trombo y el TEP, así como reducir la incidencia de recurrencia temprana.
- A partir de los tres meses, el objetivo principal es reducir la incidencia de recurrencia tardía.

En una TVP diagnosticada durante un ingreso hospitalario, o en los siguientes 90 días, sin otros factores de riesgo a considerar, se recomienda anticoagulación durante 3 meses. Las diferentes opciones terapéuticas para llevar a cabo la anticoagulación en los pacientes con insuficiencia renal varían desde:

1. La Heparina No Fraccionada (HNF): es de uso parenteral y cada vez se utiliza menos para el tratamiento de ETEV; aunque en pacientes en hemodiálisis su uso sigue siendo frecuente.
2. La HBPM, en una o dos dosis diarias, debe ajustarse según el peso y función renal del paciente. Cada tipo de heparina tiene su propio ajuste de dosis.
3. El Fondaparinux también se ajusta según el peso del paciente, pero debido a que puede acumularse en caso de insuficiencia renal, no debe usarse cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 30mL/min.
4. El dabigatrán (NACO) se excreta vía renal, por lo que su dosis debe ajustarse a la función renal, no estando recomendado para pacientes con aclaramiento de creatinina <30ml/min. Requiere iniciar la anticoagulación con otro fármaco 5 días antes de iniciar su uso.
5. El edoxaban (NACO), también requiere ajuste de dosis si el aclaramiento de creatinina está entre 15-50ml/min o cuando hay tratamiento concomitante con inhibidores de la Glucoproteína P (Ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol). Como el dabigatrán, requiere anticoagulación previa durante 5 días con otro anticoagulante.
6. El apixaban y el rivaroxaban no requieren ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal, aunque se recomienda precaución en caso de aclaramiento de creatinina de entre 15-29ml/min y no está recomendado el uso de apixaban si el aclaramiento de creatinina es <15ml/min. Ambos fármacos pueden emplearse desde el principio del tratamiento anticoagulante, aunque a dosis más alta que la de mantenimiento.

El tratamiento con HNF tiene <3% de riesgo de sangrado durante la primera fase de tratamiento, aunque la HBPM tiene menos riesgo de sangrado considerando todo el periodo de tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal el riesgo de sangrado con HBPM aumenta.

Los NACO estadísticamente tienen menos riesgo de sangrado con respecto a HBPM y antivitamina K (AVK), aunque los episodios de sangrado gastrointestinal parecen más frecuentes con dabigatran, rivaroxaban y edoxaban que los AVK.

En pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina <15ml/min) no se recomienda el uso de HBPM, fondaparinux y NACOs, como tratamiento de base. Habitualmente se inicia el tratamiento con HBPM (ajustando la dosis según peso del paciente y grado de insuficiencia renal) y se cambia a AVK.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:135–40.
2. Lu, HY, Liao, KM. Increased risk of deep vein thrombosis in end-stage renal disease patients. *BMC Nephrol* 2018;19:204.
3. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:408–12.
4. Keller C, Katz R, Cushman M, Fried LF, Shlipak M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol* 2008;9:9.
5. Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL, et al. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1449-54.
6. Dobrowolski, C., Clark, E.G. & Sood, M.M. Venous thromboembolism in chronic kidney disease: epidemiology, the role of proteinuria, CKD severity and therapeutics. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:241–7.
7. Centers for Disease Control and Prevention (2014) Chronic kidney disease surveillance system—United States.
8. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:464–74.
9. Shlipak MG, Fried LF, Crump C et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003;107:87–92.
10. Goldwasser P, Avram MM, Collier JT, Michel MA, Gusik SA, Mittman N. Correlates of vascular access occlusion in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994;24:785-94.
11. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Naess IA, Lutsey PL, Braekkan SK, Veeger et al. Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism: pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation* 2012;126:1964–71.
12. Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY, Welch PG, Abbott KC. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1011–7.
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
14. Monreal M, Falgá C, Valle R, Barba R, Bosco J, Beato JL, Maestre A; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med.* 2006;119:1073-9.
15. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188S-203S.
16. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:531-7.
17. Collet JP, Montalescot G, Choussat R, Lison L, Ankri A. Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 2001;80: 81-2.
18. Monreal M, Roncales FJ, Ruiz J, et al. Secondary prevention of venous thromboembolism: a role for low molecular weight heparin. *Haemostasis* 1998;28:236-43.
19. Ageno, W., Casella, I.B., Chee, K.H. et al. Profile of patients diagnosed with acute venous thromboembolism in routine practice according to age and renal function: RE-COVERY DVT/PE study. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:561-70.

20. Molnar AO, Bota SE, McArthur E, Lam NN, Garg AX, Wald R, Zimmerman D, Sood MM. Risk and complications of venous thromboembolism in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:874-80.
21. Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL, et al. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2014;12:1449-54.
22. Pai M, Adhikari NKJ, Ostermann M, Heels-Ansdell D, Douketis JD, Skrobik Y, et al. Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: A subgroup analysis of the PROTECT trial. *PLoS One* 2018;13:e0198285.
23. Schillinger F, Schillinger D, Montagnac R, Milcent T. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:722-4.
24. Lok CE. Fistula first initiative: advantages and pitfalls. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1043e53.
25. Gunawansa N, Sudusinghe DH, Wijayarathne DR. Hemodialysis Catheter-Related Central Venous Thrombosis: Clinical Approach to Evaluation and Management. *Ann Vasc Surg* 2018;51:298-305.
26. Beathard GA. Catheter thrombosis. *Semin Dial* 2001;14:441e5.
27. Oguzkurt L, Tercan F, Yildirim S, Torun D. Central venous stenosis in haemodialysis patients without a previous history of catheter placement. *Eur J Radiol* 2005;55:237-42.
28. Mascova J, Komarkova J, Kivanec J, Danes J, Slavikova M. Endovascular treatment of central vein stenosis and/or occlusions in haemodialysis patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26:27-30.
29. Saseedharan S, Bhargava S. Upper extremity deep vein thrombosis. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2012;2:21-6.
30. Irish AB, Green FR. Environmental and genetic determinants of the hypercoagulable state and cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:167-73.
31. Thibodeau JT, Mishkin JD, Patel PC et al. Sirolimus use and incidence of venous thromboembolism in cardiac transplant recipients. *Clin Transplant* 2012;26:953-9.
32. Verhave JC, Tagalakis VT, Suissa S, Madore F, Hebert MJ, Cardinal H. The risk thromboembolic events in kidney transplant patients. *Kidney International* 2014;85:1454-60.
33. Irish A. Hypercoagulability in renal transplant recipients: identifying patients at risk of renal allograft thrombosis and evaluating strategies for prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:139-49.
34. Khalifeh A, Reif M, Tolayamat B, Karanja J, Sarkar R, Toursavatkohi S. Iliofemoral deep venous thrombosis in kidney transplant patients can cause graft dysfunction. *J Vasc Cases and Innovative Techniques* 2019;5:7-11.

CAPÍTULO 19

EDEV EN PEDIATRÍA

Rubén Berrueco Moreno

*Servicio Hematología Pediátrica.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE) es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica, pero se trata de una complicación creciente en pacientes hospitalizados. En este ámbito, el riesgo es entre 10 y 100 veces superior a la población pediátrica general, en especial, en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales. Esto se debe, en parte, a la mejora de los métodos diagnósticos, pero también al incremento en el uso de vías centrales y otros avances tecnológicos en el cuidado del paciente pediátrico complejo.¹ Así, mientras en los años 90 la incidencia de TEV sintomática en pacientes pediátricos era de 5.3 por cada 1.000 ingresos en UCI neonatal, datos posteriores han visto aumentar esta incidencia hasta 30-58 casos por cada 10.000 ingresos.²

La ETEVE en pediatría difiere de la del paciente adulto en múltiples aspectos (Figura 1). Además, incluye multitud de situaciones clínicas raras (trombosis renal, trombosis de seno venoso, asociada a vía central...) que aunque comparten agentes terapéuticos, difieren en su etiopatogenia, aproximación diagnóstica, terapéutica y en las posibles complicaciones.³⁻⁵

Existen guías con recomendaciones al respecto de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la TEV en niños y recién nacidos,⁶ pero las últimas recomendaciones de la American College of Chest Physicians (ACCP)⁷ son el año 2012. La *American Heart Association* (AHA) publicó unas guías para la prevención y el tratamiento de la trombosis en pacientes pediátricos, pero se centraron exclusivamente a aquellos niños afectados de cardiopatía congénita⁸. Existen guías más recientes: dos de la Sociedad Británica de Hematología, una sobre el manejo de la trombosis en pacientes pediátricos⁹ y otra específica para pacientes pediátricos con cáncer,¹⁰ la de la Asociación Italiana de Hematología y Oncología sobre las recomendaciones de los problemas trombóticos asociados a accesos venoso centrales en niños con enfermedades hemato-oncológicas,¹¹ y las más recientes de la Asociación Americana de Hematología (ASH)¹². No obstante, la práctica ausencia de investigación en este campo conlleva a que la mayoría de recomendaciones realizadas en este contexto se basen en series cortas de pacientes, extrapolaciones de la práctica realizada en

adultos y en opiniones de expertos con un nivel bajo de evidencia¹³. Por lo tanto, el manejo de estos pacientes ha de consensuarse con un hematólogo o un hematólogo pediátrico con experiencia en trombosis.⁷

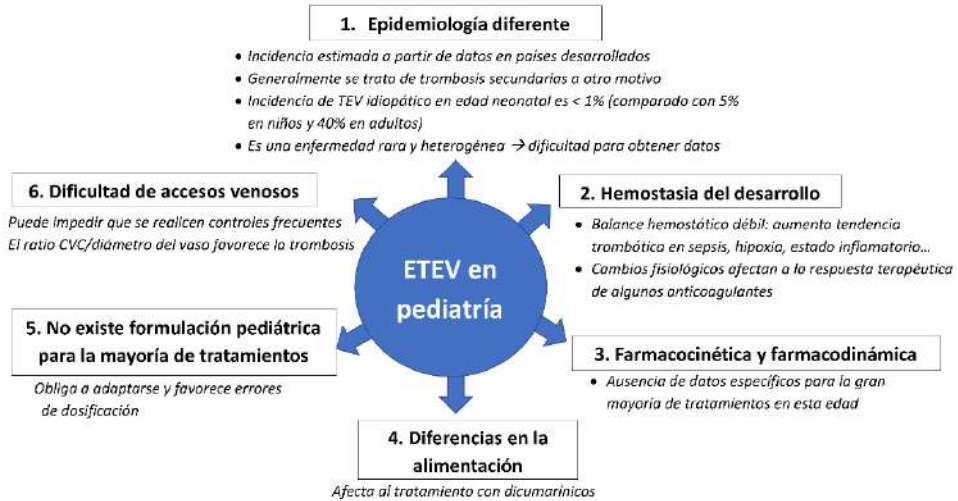


Figura 1. Factores en los que la ETEV pediátrica y neonatal difiere de la del adulto y consecuencias derivadas de los mismos.

FACTORES DE RIESGO

Hasta un 90% de los pacientes pediátricos con ETEV presentan uno o más factores de riesgo en el momento del evento. El principal es el uso de catéteres venosos centrales (CVC) en el contexto de pacientes críticamente enfermos, aunque no hay consenso sobre qué tipo de catéter comporta un mayor riesgo^{7,14}. La ETEV pediátrica tiene una curva bimodal en cuanto a la edad. El primer pico ocurre en menores de un año (en especial, durante el periodo neonatal), el segundo en la adolescencia.

Su etiología es multifactorial e incluye una variedad factores de riesgo congénitos y adquiridos relacionados a determinadas enfermedades subyacentes, sus tratamientos o factores de riesgo individuales como factores ambientales o genéticos que se resumen en la Tabla I.^{1,3-5,15}



Factores de riesgo individual	
<p><u>Congénitos**</u></p> <p>Deficiencia de antitrombina, grupo sanguíneo, F2 G20210A, F5 R506Q, historia familiar/personal de ETEV, deficiencia de PC o PS, sexo</p>	<p><u>Adquiridos</u></p> <p>Adolescencia (post-pubertad, >12-14 años), periodo neonatal, obesidad, periodo postparto, embarazo, tabaquismo</p>
	
Relacionados con la enfermedad de base	Relacionados con el tratamiento
<p>Anticuerpos antifosfolípido, cáncer*, deshidratación, estado hiperosmolar, inmovilización, infección/sepsis, cardiopatía congénita*, enfermedades inflamatorias (enfermedad inflamatoria intestinal*, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea), síndrome nefrótico*, drepanocitosis*, metabolopatías (desórdenes congénitos de la glicosilación; CDG), mala perfusión, prematuridad, traumatismo grave (UCI), grandes quemados, malformaciones (hemangioma gigante, síndrome de Paget-Schroetter, síndrome de May-Thurner).</p>	<p>Portador de catéter venoso central</p> <p>transfusión, quimioterapia (uso de L-asparaginasa + corticoides), ingreso en UCI, uso de inotrópicos, intubación, estancia prolongada en el hospital, ventilación mecánica, tratamiento hormonal con estrógenos, cirugía mayor (abdominal, pélvica), cirugía ortopédica (en especial en extremidades inferiores), nutrición parenteral</p>

Tabla I. Factores de riesgo relacionados con eTEV. En negrita se marcan aquellas variables utilizadas en diversos modelos de valoración del riesgo trombotico. *No todos los pacientes con estas patologías presentan el mismo riesgo de trombosis. **El papel que ejerce la trombofilia hereditaria en la ETEV pediátrica y neonatal es controvertido. Su estudio no está justificado en todos los casos.

CLÍNICA

La clínica depende de la edad del paciente, su localización, extensión, grado de oclusión (parcial o total) y la rapidez de instauración del trombo. La Tabla II resume la clínica según la localización de la trombosis y los factores de riesgo individuales para cada una. Muchas de ellas pueden ser asintomáticas o paucisintomáticas.^{5,14,16}

	Clínica	Situaciones de riesgo
General	<p>-<i>Síntomas inespecíficos</i>: dolor, edema, alteración coloración, perfusión, impotencia funcional y/o aparición de circulación colateral. Trombopenia (en recién nacidos). -<i>Asintomática</i>: hasta en el 50% de TEV asociado a CVC. -<i>Paucisintomática</i>: disfunción del CVC. Sospechar ante pérdida repetida de la permeabilidad del CVC</p>	<p>CVC Todas las presentes en la tabla I</p>
Extremidades	<p>Aumento diámetro, cambio de color, aumento temperatura. Puede ser asintomática.</p>	<p>Inmovilización, cirugía, CVC en extremidad</p>
Vena cava superior, vena yugular	<p>Disfunción CVC (si presente), dolor e inflamación del cuello. En casos graves: sd. vena cava superior. Quilotórax. Puede ser asintomática.</p>	<p>CVC, compresión</p>
Vena cava inferior, iliaca común	<p>Dolor abdominal (inespecífico en esta edad), asociado (o no) a síntomas de TEV en extremidad inferior.</p>	<p>Vía central, compresión.</p>
Aurícula	<p>Bradicardia, arritmia, soplo, insuficiencia cardíaca, dificultad respiratoria. Puede ser asintomático. Plaquetopenia (puede ser el único síntoma).</p>	<p>Cardiopatía, CVC.</p>

<p>TEP</p>	<p>Si se limita a ramas segmentarias: asintomático o paucisintomático: tos, taquicardia, taquipnea, presencia de crepitantes (debido a la excelente reserva cardiopulmonar comparada con los adultos).</p> <p>Sobre todo, en adolescentes: taquipnea, taquicardia, tos, dolor pleurítico, hemoptisis.</p> <p>En casos graves: insuficiencia cardiaca derecha, cianosis, síncope. Discrepancia hipoxemia > clínica/radiología.</p>	<p>TVP extremidades inferiores, pélvica, cava inferior.</p> <p>El 80-96% de los pacientes tienen, como mínimo, 1 factor de riesgo.</p>
<p>Renal</p>	<p>Asintomática en algunos casos. Hematuria, masa abdominal, trombopenia</p> <p>Dolor abdominal o en el flanco. Síndrome nefrótico con proteinuria, oliguria, edema (en niños mayores). Insuficiencia renal en casos graves.</p>	<p>Cirugía, trasplante renal, deshidratación, sd. nefrótico, LES.</p> <p>En recién nacido: prematuridad, asfixia, policitemia, cardiopatía cianógena, diabetes materna, sepsis.</p>
<p>Hepática/portal</p>	<p>Asintomática en muchos casos. Distensión abdominal, trombopenia, elevación de enzimas hepáticas. Hipertensión portal, esplenomegalia, hepatomegalia. Ascitis. Sangrado varices esofágicas</p>	<p>Catéter umbilical (especialmente si prolongado), sepsis, bajo peso, malformaciones. Trasplante hepático.</p>
<p>Seno venoso</p>	<p>Clínica neurológica Alteración conciencia, convulsiones, afectación de pares craneales Asintomática en ocasiones.</p>	<p>Meningoencefalitis, otomastoiditis, sinusitis, absceso cerebral.</p> <p>En recién nacido: encefalopatía hipóxico-isquémica, parto distócico, deshidratación, prematuridad, cardiopatía congénita, sepsis.</p>

Tabla II. Clínica de la eDEV y posibles factores de riesgo asociados.

DIAGNÓSTICO

La sospecha diagnóstica se ha de establecer basándose en la clínica descrita en el punto anterior y las pruebas de imagen (ver Tabla III).^{5,14,16}

1. **Estudios analíticos:** valorar contraindicaciones o limitaciones al tratamiento anticoagulante: hemograma (recuento plaquetar) y pruebas de coagulación básicas (TP, TTPa y dosificación de fibrinógeno)⁵. Dependiendo de la situación clínica, se pueden solicitar otras pruebas¹⁴. La valoración de la función renal es esencial antes de iniciar tratamiento con heparinas de bajo peso molecular⁴. Importante:
2. **D-dímero:** no tiene el mismo valor predictivo negativo en niños que en adultos y su uso no está estandarizado. La única situación clínica en que el D-dímero podría ser útil es en el caso de sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes >14 años.¹⁴
3. No se recomienda la dosificación de AT, PC y PS en el momento agudo. Su realización únicamente estaría justificada en aquellos casos en los que su diagnóstico podría tener un impacto en el manejo inicial (sospecha de púrpura fulminans especialmente).⁵
4. Valorar estudio de anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anti beta2-glicoproteínas-I y anticardiolipinas) antes de iniciar tratamiento anticoagulante.

Pruebas de imagen según localización	
Territorio	Prueba de imagen
TVP extremidades	Eco-Doppler* (1ª opción) Angio-TC (como segunda opción si ecografía no concluyente).
TVP vena yugular	Eco-Doppler* cuello (1ª opción) Angio-TC cuello (si ecografía no concluyente)
Vena cava superior, intratorácica (TVP proximal)	Angio-TC torácica
Vena cava inferior Iliaca común	Ecografía Doppler abdominal (1ª opción) Angio-TC/Venografía abdominal
Trombo aurícula	Ecocardiografía
TEP	AngioTAC torácica (1ª opción) Gammagrafía V/P Ecocardiografía (podría ver signos indirectos o trombosis en aa. pulmonar)
Trombosis seno venoso	Angio-TC (urgencia) Angio-RNM (de elección si disponible)
Malformaciones (sd. Paget-Schoetter o sd. May-Thurner)	Eco-Doppler (diagnóstico inicial) Venografía o RNM (si sospecha)

Tabla III. Pruebas de imagen recomendadas según localización de la trombosis. *Si persiste la sospecha de trombosis de extremidades y la ecografía doppler no es concluyente, se recomienda realizar venografía y/o repetir ecografía en <1 semana.

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

En tratamiento de elección en la ETEV pediátrica es la anticoagulación (a no ser que exista una contraindicación absoluta a la misma).^{4,14,17} Si bien existen diversos ensayos clínicos en los últimos años (realizados en el contexto de la aprobación del uso de anticoagulantes de acción directa (ACOD) en pediatría),¹⁸ es importante destacar que, salvo la dalteparina, no existe ningún tratamiento anticoagulante aprobado para su uso en la edad pediátrica.¹⁹ Además, también se debe tener en cuenta que:

Las guías disponibles sobre la dosis y la monitorización se basan, en gran parte, en la extrapolación de datos de adultos y la experiencia personal de expertos en este campo.¹⁴

La tendencia actual, siguiendo las últimas recomendaciones de las guías de la Asociación Americana de Hematología es tratar a todos los pacientes (independientemente de si presenta una trombosis sintomática o asintomática).¹² Sin embargo, todavía se desconoce si el tratamiento estándar de la ETEV en pediatría es el tratamiento anticoagulante o la conducta expectante.

Los estudios observacionales disponibles tratan una población muy heterogénea (diferentes edades, localización de la ETEV, entre otros), lo que hace muy difícil sacar conclusiones claras. Así, un estudio adecuado necesitaría incluir un número muy elevado de pacientes (probablemente miles) y, hasta la fecha, ninguno ha incluido más de 200 niños.¹³

Se da por hecho que la concentración plasmática de los anticoagulantes ha de ser similar a la de los adultos asumiendo que el paciente pediátrico necesita una exposición similar al fármaco para que este sea efectivo. De hecho, se ha hecho esta suposición para llevar a cabo los ensayos clínicos con ACODs, pero está por demostrar que este hecho sea cierto.¹³

La Tabla IV recoge un resumen de las dosis y controles recomendados para los anticoagulantes más utilizados en la edad pediátrica.^{7,13,14,20,21} Posteriormente se detallarán aspectos concretos de interés para cada uno de ellos en este contexto.

Fármaco	Dosis de carga	Dosis mantenimiento	Objetivo	Ajuste dosis																					
HNF	50-100 U/kg EV	< 1 año: 28 UI/Kg/h > 1 año: 20 UI/Kg/h Adultos: 18 UI/Kg/h	Anti-Xa 0.35-0.7 TTPa 60-85 seg	<p>Controles 4-6 horas tras bolus o modificación de dosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TTPa</th> <th>antiXa</th> <th>Actitud</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><50"</td> <td><0.1</td> <td>bolus 50 U/kg, ↑ infusión 10%</td> </tr> <tr> <td>50-59"</td> <td>0.1-0.34</td> <td>↑ infusión 10%</td> </tr> <tr> <td>60-85"</td> <td>0.35-0.7</td> <td>no realizar cambios</td> </tr> <tr> <td>86-95"</td> <td>0.71-</td> <td>↓ infusión 10%</td> </tr> <tr> <td>96-120"</td> <td>0.89</td> <td>parar infusión 30 min y ↓ 10%</td> </tr> <tr> <td>>120"</td> <td>0.9-1.2 > 1.2</td> <td>parar infusión 60 min y ↓ 10%</td> </tr> </tbody> </table>	TTPa	antiXa	Actitud	<50"	<0.1	bolus 50 U/kg, ↑ infusión 10%	50-59"	0.1-0.34	↑ infusión 10%	60-85"	0.35-0.7	no realizar cambios	86-95"	0.71-	↓ infusión 10%	96-120"	0.89	parar infusión 30 min y ↓ 10%	>120"	0.9-1.2 > 1.2	parar infusión 60 min y ↓ 10%
TTPa	antiXa	Actitud																							
<50"	<0.1	bolus 50 U/kg, ↑ infusión 10%																							
50-59"	0.1-0.34	↑ infusión 10%																							
60-85"	0.35-0.7	no realizar cambios																							
86-95"	0.71-	↓ infusión 10%																							
96-120"	0.89	parar infusión 30 min y ↓ 10%																							
>120"	0.9-1.2 > 1.2	parar infusión 60 min y ↓ 10%																							
HBPM Enoxaparina	<p>Tratamiento:</p> <p>Pretérmino: 2 mg/kg/c12h SC A término: 1.7 mg/kg/c12h SC <2 meses: 1.5 mg/kg/c12h SC >2 meses: 1 mg/kg/c12h SC</p> <p>Profilaxis</p> <p>0.75 mg/kg/c12h SC (<2 meses) 0.5 mg/kg/c12h SC (>2 meses)</p>		<p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> · anti-Xa 0.5-1 <p>Profilaxis:</p> <ul style="list-style-type: none"> · anti-Xa 0.1-0.5 	<p>Anti-Xa: <i>control a las 4-6 horas tras la 3ª dosis o tras modificación de dosis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <0.35: ↑ 25% 0.35-0.49: ↑ 10% 0.5-1: no cambios 1.1-1.5: ↓ 10% 1.6-2: saltar dosis hasta anti-Xa 0.5 y ↓ 30% >2: saltar dosis hasta anti-Xa 0.5 y ↓ 40% 																					

Dalteparina	<p>Tratamiento:</p> <p><2 meses: 150 U/kg/dosis c12h SC >2 meses: 100 U/kg/dosis c12h SC</p>	<p>Profilaxis:</p> <p><2m: 150 U/kg c24h SC >2m: 100 U/kg c24h SC</p>	Similar a enoxaparina	Similar a enoxaparina
Tinzaparina	<p>Tratamiento:</p> <p><2 meses: 275 U/kg c24h SC 2-12 meses: 250 U/kg c24h SC 1-5 años: 240 U/kg c24h SC 5-10 años: 200 U/kg c24h SC 10-16 años: 175 U/kg c24h SC</p>	<p>Profilaxis:</p> <p>Hasta 10 años: 75 U/kg c24h SC 10-16 años: 50 U/kg c24h SC</p>	Similar a enoxaparina	Similar a enoxaparina
Fondaparinux	<p>Tratamiento</p> <p>0.1 mg/kg/c24h SC</p> <p>Profilaxis</p> <p>0.05 mg/kg/c24h SC</p>		Similar a enoxaparina	Similar a enoxaparina, pero el control se realiza a las 3 horas de su administración
IDT				
Argatroban	<p>1 µg/kg/min EV 0.2 µg/kg/min EV (afectación hepática)</p>		TTPa 1.5-2.5 veces el basal	
Bivalirudina	0.125-0.25 mg/kg EV	0.125-0.2 mg/kg/h	TTPa 1.5-2.5 veces el basal	

Tabla IV. Dosis y monitorización de los principales anticoagulantes en la edad neonatal. HNF: heparina no fraccionada. HBPM: heparina de bajo peso molecular. IDT: Inhibidores directos de la trombina

Heparina no fraccionada (HNF)

Existe una gran experiencia de su uso en la edad pediátrica. Vida media muy corta (entre 30 y 60 minutos), edad y dosis dependiente (en recién nacidos, por ejemplo, su aclaramiento es mucho mayor). Esto hace que sea el fármaco de elección para el manejo de la ETEV en niños críticamente enfermos con un riesgo muy elevado de sangrado y que podrían necesitar de una retirada rápida del fármaco⁵. También en el postoperatorio inmediato (cirugía cardíaca), en aquellos pacientes en los que se prevé tratamiento quirúrgico o trombolisis en los días sucesivos, así como para asegurar la viabilidad de circuitos de circulación extracorpórea y de catéteres venosos centrales.¹³

La dosis se establece al asumir que el nivel de anti-Xa 0.35-0.7 equivale a TTPa de 60-85 segundos (valor extrapolado de adultos).²⁰ Esto no es obligatoriamente cierto en la edad pediátrica, por lo que se recomienda que cada centro establezca sus propios valores de referencia y su protocolo de monitorización. Dada la farmacocinética variable inter e intra-paciente, su monitorización puede ser complicada, especialmente en niños de corta edad que, además de problemas con los accesos venosos, necesitarán dosis más elevadas debido a que presentan valores de AT bajos de manera fisiológica. Así, en pacientes en los que haya dificultad para alcanzar el nivel de TTPa terapéutico, se recomienda dosificar AT (objetivo 80-100%) y valorar suplementación en caso de niveles disminuidos.^{13,14}

Además de la hemorragia (poco frecuente, <1% y, en muchas ocasiones secundaria a sobredosificación por errores en el cálculo de la dosis)¹³, el efecto secundario más temido es la trombocitopenia inducida por heparina (HIT). Es rara (<1-2% de los pacientes expuestos), a menudo infradiagnosticada, pero con una mortalidad asociada muy alta (20-30%). El tratamiento consiste en parar la infusión de heparina e iniciar tratamiento con inhibidores directos de la trombina: argatroban / bivalidurina / fondaparinux (tabla IV).^{14,21}

Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Ampliamente utilizada en la edad pediátrica debido a su farmacocinética más estable, la menor necesidad de controles, su vida media más larga y la ausencia de interacción con alimentos u otros

fármacos. Su efecto anticoagulante no es tan predecible como en pacientes adultos,¹³ pero han sustituido a la HNF como los fármacos de elección en la profilaxis y tratamiento de la EDEV en pacientes pediátricos no críticos.^{5,21}

La más utilizada es la enoxaparina (aunque existen pautas de administración recomendadas para otras como la dalteparina, la tinzaparina y la nadroparina) (Tabla IV). Al igual que ocurre con la HNF, los recién nacidos y niños de corta edad requieren dosis más altas para alcanzar su rango terapéutico. De hecho, la administración cada 24 horas no es un régimen de tratamiento adecuado en niños de corta edad.^{5,14,21} Se recomienda reducir dosis en el caso de insuficiencia renal.¹³

El riesgo de sangrado es bajo, la trombopenia inducida por heparina ocurre con menos frecuencia que con la HNF y el riesgo de osteoporosis es menor. No obstante, se recomienda la realización de densitometría ósea en aquellos pacientes que reciban tratamiento durante más de 6 meses.^{5,13,14}

La monitorización se realiza de manera similar al adulto, mediante la medición de anti-Xa,²⁰ aunque no existen estudios que hayan demostrado cuál es la mejor estrategia para hacerlo.

Fondaparinux

Inhibidor del factor Xa dependiente de AT. Vida media más larga que HBPM, administración diaria por vía subcutánea y aclaramiento renal. Tiene un buen perfil de seguridad y son eficaces en el tratamiento de la EDEV.^{14,21} Con una dosis de 0.1 mg/kg/día, la mayoría de pacientes tienen niveles terapéuticos (monitorizados con antiXa a las 3 horas de la administración) tras la primera dosis, y hasta un 71% no requieren modificación de la dosis.²¹ El riesgo de osteoporosis es menor y no desarrolla HIT. Inconveniente: hay que esperar 24 horas para la realización de cualquier procedimiento invasivo.⁵

Antagonistas de la vitamina K

A día de hoy (marzo 2021), los antagonistas de la vitamina K son los únicos anticoagulantes orales disponibles en la edad pediátrica. El acenocumarol es el más utilizado en nuestro país, aunque se puede

plantear el uso de warfarina en algunos pacientes (<1 año y pacientes mal controlados con acenocumarol).

En general, se utilizan en la fase subaguda y crónica del tratamiento.^{5,17} El INR diana es de 2.5 (rango 2-3).¹³ La dosis depende de la edad (Tabla V)⁵. Sin embargo, a pesar de que se utiliza con frecuencia, su control puede ser un reto en neonatos y niños debido a limitaciones inherentes a la edad:^{5,7,8,13,16,20}

- Las proteínas dependientes de vitamina K están disminuidas en la población pediátrica. Este hecho se prolonga hasta la adolescencia y obliga a que se deban evitar los cambios bruscos de dosis en niños.
- En caso de INR supra-terapéuticos, la disminución/suspensión de la dosis suele ser suficiente.
- La ingesta alimentaria poco consistente puede interferir con la absorción del fármaco. Además, su dieta acostumbra a ser rica en lácteos (la leche materna es pobre en vitamina K, pero no así la leche de fórmula, que sí está suplementada).
- Muchos vegetales son ricos en vitamina K. No es frecuente que los niños ingieran grandes cantidades de estos alimentos, pero es importante recalcarlo antes de iniciar el tratamiento.
- La mayor susceptibilidad a presentar resfriados, fiebre en estas edades pueden modificar el efecto de la medicación.²²
- Los accesos venosos dificultan los estudios analíticos.
- No disponen de una posología adecuada para su administración en niños.
- La dosis en pacientes con insuficiencia hepática es menor (también lo es en pacientes sometidos a una derivación cavopulmonar total, cirugía Fontan).
- Se ha relacionado con la aparición de osteoporosis.

Fármaco	Edad	Dosis de tratamiento	Dosis de mantenimiento
Acenocumarol	Neonatos	0.2 mg/kg/día	Según INR
	< 1 año	0.1 mg/kg/día	
	1-5 años	0.06 mg/kg/día	
	6-10 años	0.05 mg/kg/día	
	11-18 años	0.04 mg/kg/día	
Warfarina	< 1 año	0.34 mg/kg/día	Según INR
	1-5 años	0.19 mg/kg/día	
	6-10 años	0.15 mg/kg/día	
	11-18 años	0.14 mg/kg/día	

Tabla V. Dosis recomendadas como dosis de inicio para acenocumarol y warfarina en pacientes pediátricos.

Su riesgo principal es la **hemorragia mayor**, aunque este es poco frecuente en centros con experiencia (0.5% de pacientes). El sangrado menstrual abundante sí puede ser un problema importante en adolescentes. En esos casos, además de una valoración multidisciplinar (enfermería, ginecología), también se debe prestar atención a la valoración de los depósitos de hierro¹³.

Anticoagulantes de acción directa

Las características farmacocinéticas de los ACODs sugieren que este grupo de fármacos aportarán una serie de beneficios en niños: administración oral, efecto de acción rápido, farmacocinética predecible, no dependencia del nivel de antitrombina, no interacciona con alimentos u otros fármacos, amplia ventana terapéutica y la posibilidad de evitar controles analíticos.¹⁸ Sin embargo, mientras que su uso en adultos ya dispone de aprobación para el tratamiento y la profilaxis del TEV en determinadas situaciones, los ensayos clínicos en población pediátrica todavía están en marcha, si bien muchos de ellos ya se encuentran en fase III o finalizados.^{18,23}

Fibrinolíticos

Existen fibrinolíticos de dos tipos: primera generación (uroquinasa), generalmente utilizada para desobstruir catéteres venosos centrales, y de segunda generación: activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA), cuya dosis y monitorización se resumen en la Tabla VI.^{4,5,24,25} Existen dos regímenes de tratamiento, sistémico y local. No existen ensayos comparando cada una de ellas, pero los resultados de algunas series sugieren que la trombolisis local (dirigida con catéter) es más segura y eficaz, aunque su utilización debe realizarse con extrema cautela por profesionales con experiencia, en especial en recién nacidos, ya que la manipulación puede conllevar un mayor daño endotelial.^{5,25}

Con respecto a la trombolisis sistémica, el uso de rtPA a dosis bajas se ha asociado a una tasa adecuada de respuesta, aunque todavía no se ha establecido si el riesgo de hemorragia con este régimen es menor.^{17,26}

Tipo de régimen	Infusión continua	Monitorización
<i>Trombolisis sistémica</i>		
Dosis bajas	0.03-0.1 mg/kg/h (máximo 2 mg/h). Duración 6-12 horas *Neonatos: 0.06-0.1 mg/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> - Ingreso en UCI. - Analítica: hemograma, TTPa, TP, fibrinógeno, D-Dímero cada 6-12 horas. - En neonatos: descartar hemorragia intracraneal diario (ecografía) y valorar trasfusión de plasma fresco (por déficit fisiológico de plasminógeno). - Mantener fibrinógeno > 1 g/L y plaquetas > 50.000/mmcc - Prueba de imagen cada 12 horas.
Dosis altas	0.5-0.6 mg/kg/h. Duración 6 horas.	

<i>Trombolisis local</i>	
0.01-0.03 mg/kg/h (máximo 2 mg/h). Duración entre 72 y 96 horas	Similar a la trombolisis sistémica.
Infusión concomitante (tanto en trombolisis sistémica como local) de heparina no fraccionada a dosis bajas (10 UI/kg/h) que, en la medida de lo posible, debe ser monitorizada con anti-Xa (objetivo 0.1-0.3).	

Tabla VI. Dosis y monitorización de r-TPA

La principal complicación es la hemorragia (10-20% de los pacientes). Se ha relacionado con la duración del tratamiento y las dosis más altas. Ante un sangrado leve, en el sitio de punción, se recomienda presión y colocación de agentes hemostáticos. En sangrados mayores, se recomienda la interrupción del tratamiento, administración de plasma fresco congelado +/- antifibrinolíticos. Es importante recordar que también se ha de revertir la HNF con sulfato de protamina.⁵

Tratamientos no farmacológicos

› *Filtros de vena cava*

Son una alternativa como profilaxis del TEP en pacientes con trombosis venosa en EEII. Se deben de reservar para casos muy concretos: únicamente están indicados en niños > 10 kg con TVP en EEII en los que la anticoagulación esté contraindicada de manera absoluta o en pacientes que no respondan al tratamiento estándar en los que un filtro podría reducir el riesgo de embolismo.^{5,7,12}

Se colocarán de forma temporal y se retirarán lo antes posible (de hecho, se recomienda establecer un plan de retirada tras su colocación) por parte de personal experimentado. Una vez resuelta la contraindicación del tratamiento anticoagulante, iniciar el tratamiento médico y retirar el filtro.⁵

› *Trombectomía*

Su uso es excepcional, y únicamente si afecta a grandes vasos y pone al paciente en riesgo vital o afecta a órganos vitales. Su utilización exige una valoración multidisciplinar y las guías más recientes se postulan en contra de su uso salvo situaciones excepcionales.¹²

La principal indicación es la trombosis postquirúrgica de la cirugía cardiovascular, sobre todo en aquellos casos en los que haya riesgo vital. Posteriormente, se recomienda mantener la anticoagulación.

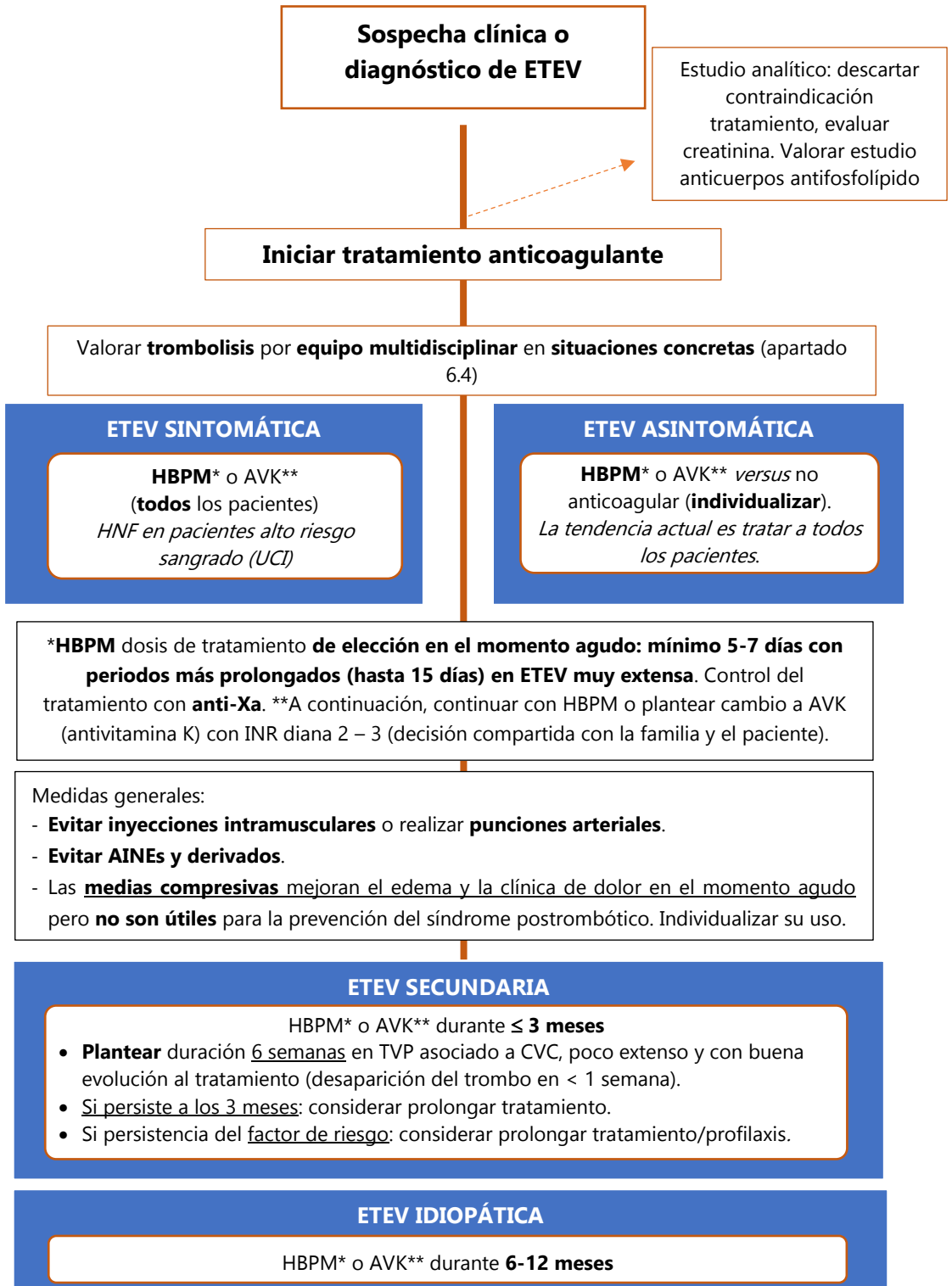
RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Recomendaciones generales

La decisión de iniciar o no tratamiento en niños y recién nacidos y con qué fármaco realizarlo debe ser individualizada y teniendo en cuenta los riesgos/beneficios para el paciente.^{5,27}

No se dispone de evidencia con respecto a la duración más adecuada del tratamiento antitrombótico. Las guías recomiendan prolongarlo entre 6-12 meses en las EDEV idiopáticas y hasta un mínimo de 3 meses en EDEV secundarias (aquellas con presencia de, al menos, un factor de riesgo).⁷

La figura 2 resume el manejo general de la EDEV pediátrica en cuanto al tratamiento inicial, la duración del mismo y los controles radiológicos que se recomiendan realizar.^{1,5,7,9,12,14,16,28}



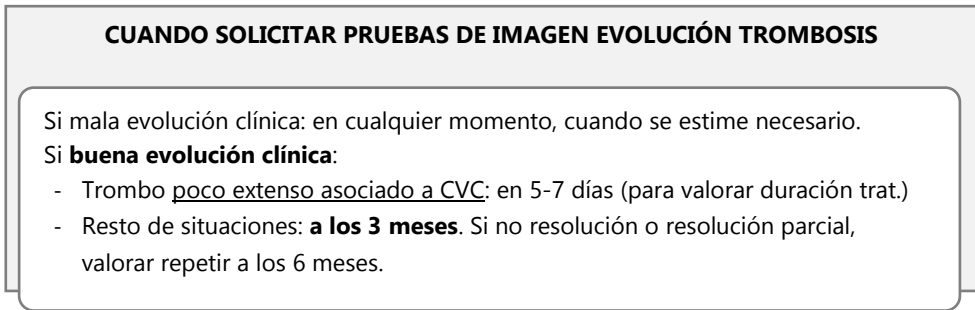


Figura 2. Recomendaciones generales para inicio, tipo, duración y control de ETEV pediátrica.

Trombosis asociada a catéter venoso central (CVC)

Los CVCs son un componente vital para el tratamiento de pacientes pediátricos con patología grave o compleja que permiten la administración de medicación, nutrición parenteral, transfusiones, toma de muestras para analíticas o realización de procedimientos como la diálisis. El incremento en su uso ha venido de la mano de un aumento de la ETEV.¹⁹

La clínica y el grado de urgencia de la necesidad tratamiento dependerá del tamaño del trombo y de su localización (Fig.3).^{4,7,12,19}

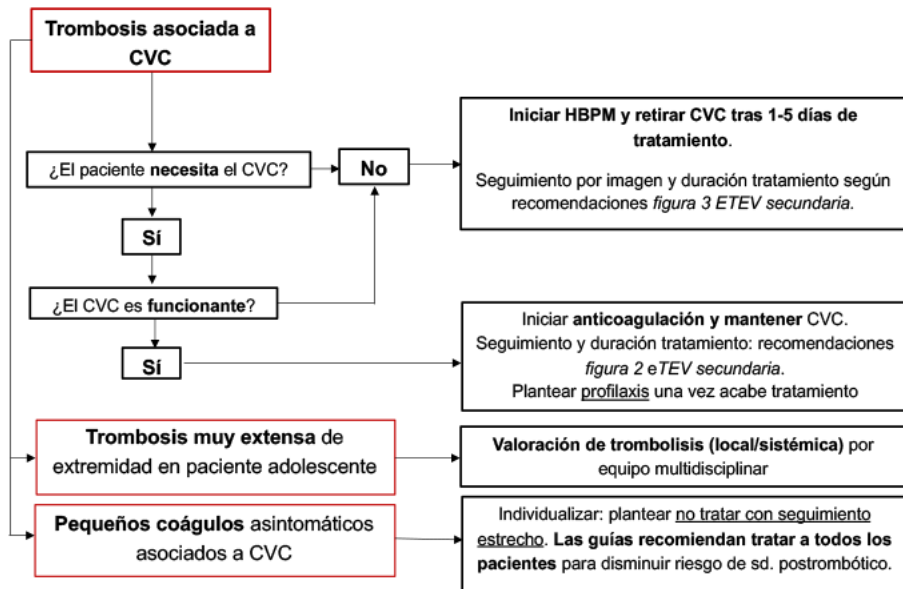


Figura 3. Manejo de la trombosis asociada a CVC.

Trombosis recurrente

Ante trombosis recurrente idiopática se recomienda tratamiento anticoagulante indefinido. Sin embargo, en el caso de trombosis recurrente con factores de riesgo potencialmente reversibles se recomienda administrar tratamiento durante un mínimo de 3 meses, que se deberá prologar hasta desaparición del factor de riesgo⁷.

Tromboembolismo pulmonar

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una complicación rara pero que puede comprometer la vida del paciente. En la edad pediátrica se relaciona con, al menos, un factor de riesgo en la gran mayoría de pacientes mientras que la causa primaria (no embólica) es muy poco frecuente^{29,30}.

Los criterios y escalas clínicas (PERC y Wells) utilizadas en el paciente adulto no tienen validez en el paciente pediátrico. El D-dímero tiene un elevado número de falsos positivos (se recomienda cautela en su interpretación), y el valor predictivo del patrón S1Q3T3 en el ECG se desconoce en la edad pediátrica (pero parece relacionarse con TEP bilaterales muy extensos)^{29,30}.

El **tratamiento anticoagulante** (HNF, HBPM) es el **tratamiento de elección** en la gran mayoría de casos, aunque hay que tener en cuenta la situación clínica del paciente (figura 4)^{7,12,29,30}

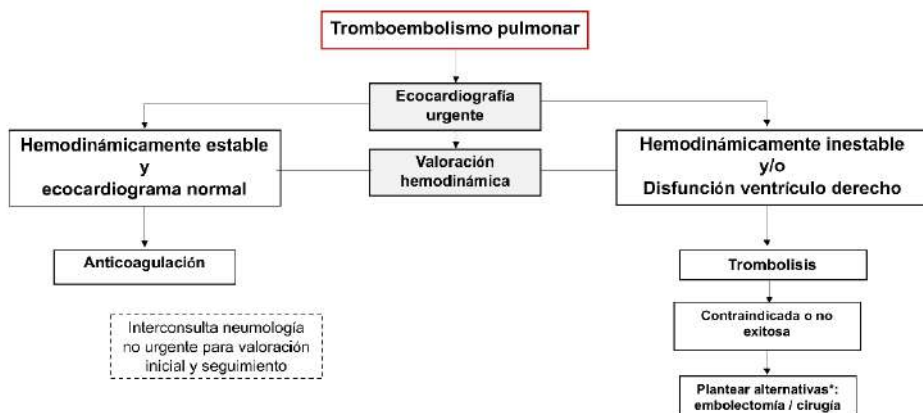


Figura 4. Manejo del TEP. *Decisión multidisciplinar.

Trombosis de seno venoso cerebral

La trombosis de seno venoso (TSV) es una complicación relativamente rara en niños, aunque su incidencia es mayor en recién nacidos. Existen causas tanto locales (cirugía, otomastoiditis, infecciones) como sistémicas (deshidratación, tratamiento con L-asparaginasa...), y su clínica es variada, lo que puede llevar a un diagnóstico tardío. La mortalidad asociada varía entre el 3 y el 12%. Además, se asocia a una alta tasa de secuelas (hasta en el 62% de los pacientes), sobre todo en la TSV que se presenta en la edad neonatal.^{12,31,32}

La figura 5 resume la actitud terapéutica en estos casos. Todas las guías están de acuerdo en individualizar las estrategias terapéuticas, mantener una cifra de plaquetas $>100.000/\text{mm}^3$ y en no recomendar la trombolisis en este contexto.^{7,12} Existen, no obstante, diferencias con respecto a la intensidad del tratamiento anticoagulante en aquellos casos que asocien hemorragia.

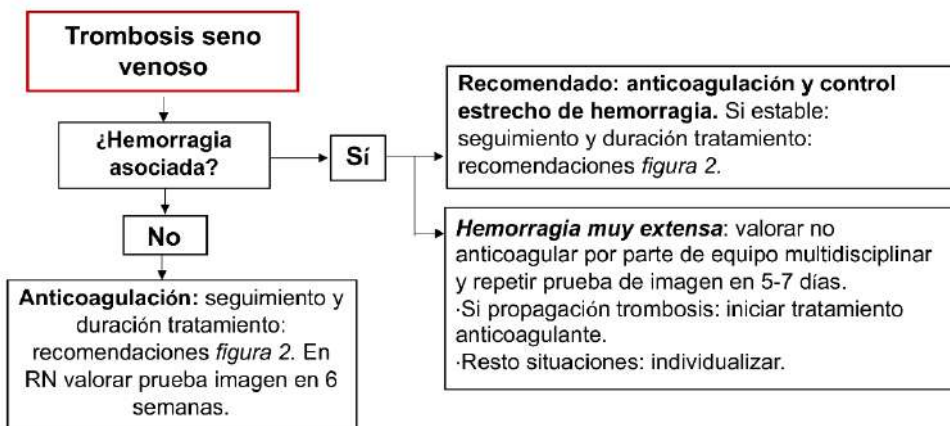


Figura 5. Manejo de la trombosis de seno venoso.

Trombosis intracardiaca

La trombosis de la aurícula derecha es una complicación relativamente frecuente de los CVC en niños (hasta el 90% se asocian a uno de estos dispositivos).^{2,12} Se pueden encontrar, no obstante, trombos en otras localizaciones del corazón.

En este caso no se puede diferenciar la trombosis sintomática de la asintomática, ya que la mayoría se diagnostican en el contexto de una ecografía cardiaca de rutina. Con respecto a las recomendaciones terapéuticas (figura 6):^{7,12}

- Se recomienda administrar tratamiento anticoagulante en todos los casos (frente a trombolisis o trombectomía).
- Individualizar la actitud teniendo en cuenta: edad, estado hemodinámico, movilidad del trombo (frente a base amplia unida a la pared auricular) y tamaño (>2cm), si está asociado o no a CVC, riesgo hemorrágico...
- La trombectomía y la trombolisis no están contraindicadas de entrada, pero su uso se debe de individualizar.

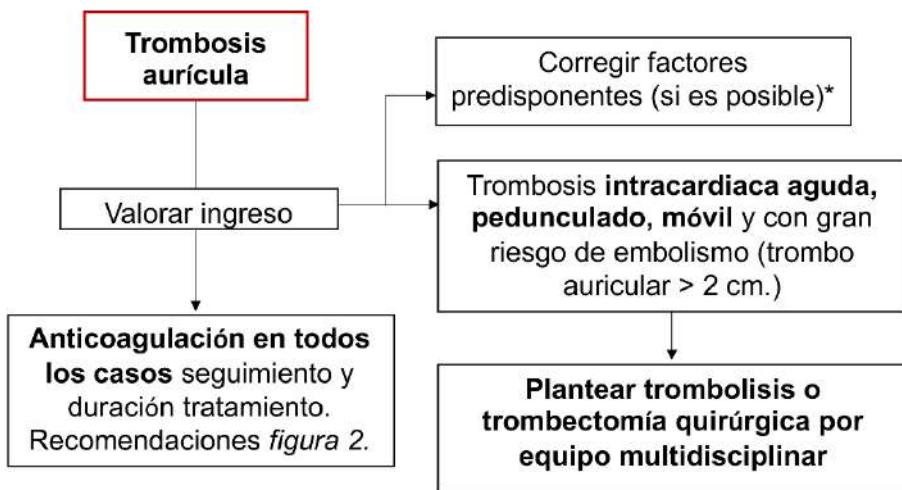


Figura 6. Manejo de la trombosis auricular. *Ejemplo: catéter intracardiaco que produce una arritmia.

Trombosis de la vena porta

La trombosis de la vena porta es poco frecuente. Sus causas son diferentes en el periodo neonatal (catéter umbilical, infección, bajo peso, hipoxia, malformaciones congénitas...), y en la edad pediátrica (trasplante hepático, esplenectomía, anemia de células falciformes, sepsis...).^{12,33} En la actualidad solo se recomienda tratamiento anticoagulante en situaciones graves:¹²

- Trombos que ocluyen completamente la luz del vaso.
- Post-trasplante hepático.
- Casos en los que la causa del trombo no está clara.
- Los pacientes que no reciban tratamiento deben de ser monitorizados: la extensión del trombo o la afectación de otros órganos puede hacer reconsiderar la situación.

Trombosis en paciente con síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmune sistémica poco frecuente en la edad pediátrica caracterizada por trombosis arterial y/o venosa asociada a la presencia de anticuerpos antifosfolípido, incluyendo anticoagulante lúpico (AL), anti beta2-glicoproteínas-I y/o anticardiolipinas (persistentes en dos analíticas separadas por un mínimo de 12 semanas).^{34,35}

Es importante recordar que la presencia de un anticoagulante lúpico transitorio (tras una vacunación o un proceso infeccioso) es relativamente frecuente en pacientes pediátricos. De hecho, se encuentra hasta en un 2% de niños aparentemente sanos en el transcurso de un preoperatorio, pero estos anticuerpos no son trombogénicos y la mayoría de niños con anticuerpos antifosfolípido persistentemente positivos no presentan eventos trombóticos en su evolución (quizás por la ausencia de otros factores protombóticos como la aterosclerosis o el tabaquismo).³⁴

De entrada, el tratamiento de una trombosis asociada a síndrome antifosfolípido es similar al de trombosis secundarias. No obstante, es importante individualizar cada caso, teniendo en cuenta la posible asociación a lupus eritematoso sistémico y el tipo de trombosis. La decisión de tratamiento indefinido debe ser multidisciplinar.^{7,34} En general, tras finalizar el tratamiento de la trombosis, se recomienda anticoagulación a largo plazo si se demuestra la persistencia anticuerpos antifosfolípido positivos. Si estos desaparecen, la anticoagulación no estaría indicada.³⁴

Trombosis asociada a anomalía venosa estructural

Existen dos tipos de anomalía venosa estructural asociados a trombosis. Ante su sospecha se recomienda iniciar tratamiento anticoagulante como en los casos de trombosis venosa idiopática y valorar la necesidad de tratamiento quirúrgico o percutáneo de la anomalía venosa subyacente de acuerdo con un equipo multidisciplinar que ha de incluir cirugía vascular/torácica y radiología intervencionista. Si el paciente presenta trombosis recurrente es recomendable la anticoagulación indefinida o hasta la intervención quirúrgica o percutánea:⁵

1. *Síndrome de obstrucción venosa torácica*: producido por una obstrucción de la vena subclavia al nivel de la unión costoclavicular, anterior al músculo escaleno por presencia de costilla cervical, del ligamento costoclavicular o por hipertrofia del escaleno. Se han descrito evoluciones correctas con trombolisis + anticoagulación + cirugía torácica de descompresión.
2. *Síndrome May-Thurner*: compresión crónica patológica de la vena iliaca común por la arteria iliaca común derecha. Se recomienda valorar la necesidad de intervencionismo si el paciente no presenta buena evolución con tratamiento anticoagulante estándar.

SITUACIONES CONCRETAS EN LA EDAD NEONATAL

Trombosis vena renal

La trombosis de la vena renal es rara, y puede acontecer en otras edades de la vida, pero es la complicación trombótica más frecuente no relacionada con CVC en la edad neonatal. Puede ser unilateral o bilateral (57% de los casos) y un porcentaje importante presenta extensión hacia la vena cava inferior (lo que puede sumar clínica a nivel de extremidades inferiores).^{36,37}

La mortalidad asociada es baja, pero la atrofia renal, la hipertensión y la insuficiencia renal secundaria (especialmente en la trombosis bilateral con extensión a cava inferior) son las complicaciones

más frecuentes.^{36,37} Esto motivó que, en las guías más recientes, se sugiera administrar tratamiento anticoagulante a todos los recién nacidos con trombosis renal (con el objetivo de evitar el daño renal y la hipertensión secundaria a largo plazo) individualizando el riesgo hemorrágico (especialmente en prematuros o en casos con trombopenia grave concomitante) (Figura 7).¹²

El tratamiento trombolítico (seguido de tratamiento anticoagulante) se recomienda en recién nacidos con trombosis de vena renal que ponga en peligro la vida del paciente (por ejemplo, trombosis bilateral).^{7,12}

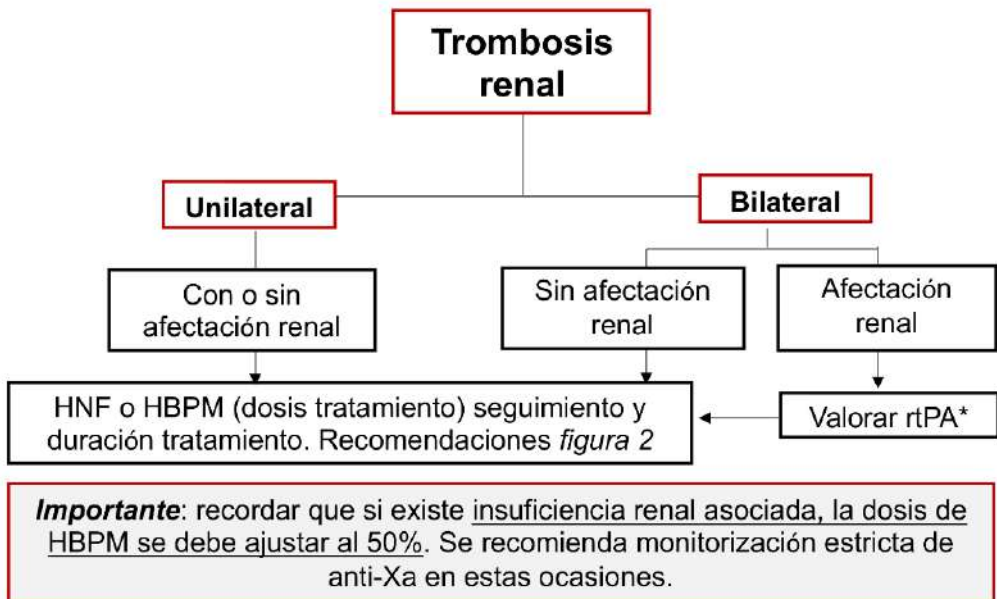


Figura 7. Manejo de la trombosis renal en el periodo neonatal. *Las últimas guías recomiendan limitar el uso de rtPA a situaciones críticas.

Trombosis asociada a catéter umbilical

De la misma manera que ocurre con los CVC, se recomienda que, si es posible, el catéter umbilical sea retirado tras 3-5 días de anticoagulación (para intentar evitar el tromboembolismo). Posteriormente, se recomienda anticoagulación durante un mínimo de 6 semanas - 3 meses.^{2,7}

Púrpura fulminans: deficiencia congénita homocigota de proteína C/proteína S

La manifestación más frecuente de la deficiencia homocigota de proteína C (PC) o, más raramente, la proteína S (PS) en el periodo neonatal es la entidad conocida como **púrpura fulminans**. Esta consiste en una necrosis hemorrágica de la piel rápidamente progresiva y coagulación intravascular diseminada (CID) como consecuencia de la trombosis microvascular de la dermis. Se caracteriza por la aparición de lesiones equimóticas y purpúricas en las primeras horas de vida (en extremidades, en lugares de punción, de presión, abdomen, escroto y nalgas) que van extendiéndose y progresan hasta la necrosis cutánea. La situación puede evolucionar a una CID con complicaciones hemorrágicas paradójicas.³⁸ El diagnóstico se realiza mediante dosificación de PS/PC, que serán indetectables o estarán en un nivel muy bajo (<5%), antes de administrar cualquier tratamiento. Este consistirá en la administración de plasma y tratamiento anticoagulante.^{7,12,38}

TROMBOSIS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON CÁNCER

Del total de trombosis en la edad pediátrica, hasta un 25-30% corresponden a pacientes con cáncer. La incidencia global de ETEV en pacientes pediátricos con cáncer asciende al 8%. En la leucemia linfoblástica aguda (cáncer pediátrico más frecuente), un 3-14% de los pacientes presenta trombosis sintomática en algún momento de la evolución, ascendiendo hasta el 50% si se incluyen las trombosis asintomáticas.³⁹ La mayoría son trombosis localizadas en territorio venoso superior, asociado al uso de CVC y a trombosis del seno venoso, aunque en algunas series, hasta un 20% de la trombosis sintomática son TEP.¹⁰ La ETEV en este contexto se ha relacionado con una mayor morbilidad y mortalidad.⁴⁰

El paciente con cáncer, en general, tiene que seguir las mismas indicaciones de tratamiento que el resto de pacientes.^{7,10} Existen, no obstante, algunas peculiaridades derivadas del tratamiento quimioterápico que se han de tener en cuenta:

1. La HBPM es el tratamiento de elección para el tratamiento y la profilaxis de la eTEV en este grupo de pacientes.
2. Actitud ante plaquetopenia en el paciente con cáncer:
 - Durante el primer mes de tratamiento/TEV grave: es recomendable no retirar el tratamiento anticoagulante en ningún momento y mantener una cifra de plaquetas $>50.000/\text{mmcc}$ en todo momento.
 - A partir del 2º mes de tratamiento:
 - a) Reducir HBPM al 50% si cifra plaquetas 25-50.000/mmcc.
 - b) Suspender tratamiento si cifra plaquetas $<25.000/\text{mmcc}$.

Uso de trombolisis

En general, la anticoagulación es efectiva en el tratamiento de la ETEV. Sin embargo, existen situaciones en las que se precisa una resolución más rápida del trombo y la trombolisis puede ser beneficiosa.⁴ Sus objetivos son reducir el tamaño del trombo, restaurar el flujo venoso y reducir la congestión venosa. El principal beneficio a largo plazo es la prevención de complicaciones como la insuficiencia venosa o el desarrollo de síndrome post-trombótico.^{5,14}

Como en otros aspectos del tratamiento de la ETEV en la edad pediátrica, aunque parece estar indicada en determinadas situaciones, no hay guías claras con respecto al uso de trombolisis.²⁵ Las guías más recientes de la Asociación Americana de Hematología sugieren considerarlos cuando los "beneficios sean mayores que los riesgos".¹² Por lo tanto, su indicación no solo ha de ser individualizada, sino que ha de ser una decisión multidisciplinar en la que deben de participar profesionales con experiencia en su utilización y que tendrán en cuenta:⁵

- El riesgo potencial de sangrado.
- La gravedad de la ETEV y el riesgo vital para el paciente.
- La extensión anatómica de la ETEV (y el riesgo de síndrome post-trombótico posterior).
- Comorbilidades y esperanza de vida.

Considerar en: ^{5,7,12,14,17,24,25}

- a) Salvo excepciones consensuadas, únicamente se realizará en trombosis de < 14 días de evolución.
- b) TEP con repercusión hemodinámica (hipotensión/shock, disfunción ventrículo derecho).
- c) Trombosis intracardiaca aguda, móvil y con gran riesgo de embolismo (trombo auricular mayor a 2 centímetros).
- d) Trombosis renal bilateral.
- e) TVP extensa de extremidad (trombosis proximal-subclavia/cava inferior/femoral-) con riesgo muy alto de síndrome postrombótico, especialmente en pacientes adolescentes con bajo riesgo de sangrado.
- f) Trombosis venosa extensa con oclusión total del retorno venoso e incremento de la tensión compartimental con compromiso del flujo arterial.
- g) Trombosis de vena cava superior.
- h) Trombosis portal que cumpla criterios de tratamiento (y presente mala evolución a tratamiento convencional).
- i) Trombosis arterial con isquemia asociada (especialmente de intestino delgado).
- j) TVP con riesgo vital o afectación grave de un órgano o extremidad.

Contraindicaciones absolutas y relativas (tabla X) al tratamiento trombolítico (aunque algunos pacientes pueden necesitarlo a pesar de la existencia de alguna de ellas):^{5,7,12,14,17,24,25}

Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia activa - Hemorragia intracraneal, accidente cerebro-vascular o cirugía intracraneal o espinal < 3 meses. - Traumatismo cráneo-encefálico reciente (< 3 meses). - Prematuridad extrema. - Disección de aorta, malformación A-V - Reanimación cardio-pulmonar o asfixia en los últimos 7 días. - Cirugía mayor, punción lumbar o biopsia de un órgano en los 10 días previos. - Coagulopatía que no se puede corregir (incapacidad para mantener plaquetas > 100.000/mmcc o fibrinógeno > 1 g/L). - Shunt cardiaco derecha-izquierda conocido (riesgo embolización). 	<ul style="list-style-type: none"> - HTA sistólica grave incontrolable - Punción de vaso no compresibles - Cirugía mayor (C. cardíaca < 3 semanas). Cirugía ocular. - Creatinina > 2 mg/dL - Alergia al contraste yodado - Traumatismo grave - Hemorragia interna < 4 semanas - Convulsiones en las últimas 48 horas

Tabla VII. Contraindicaciones absolutas y relativas del tratamiento fibrinolítico.

Precauciones a tener en cuenta:^{5,14,24,25}

- Administración en UCI (neonatal o pediátrica). Valorar sedación según paciente.
- Evitar maniobras invasivas durante su administración:
- No colocación de vías centrales, no punciones arteriales.
- No inyecciones intramusculares.
- Manejo del dolor según necesidades del paciente (evitar AINEs).
- Comprobar frecuentemente el punto de punción, los pulsos distales y la sensibilidad (en caso de que se realice trombolisis local de una extremidad).

- Las muestras de sangre se deben obtener de punción venosa periférica o de un catéter central (colocado previo al inicio del tratamiento).
- Una vez iniciada, no colocar catéter urinario/sonda nasogástrica y evitar toma de temperatura rectal.

Complicaciones: síndrome post-trombótico

El SPT es una complicación frecuente (15-25% en paciente pediátrico) consistente en dolor, sensación de pesadez, edema, cambio de coloración (enrojecimiento), telangiectasia, aparición de venas varicosas, hiperpigmentación, adelgazamiento de la piel, o incluso úlceras cutáneas en la extremidad inferior secundaria a una TVP.^{5,14,45} No obstante, solo el 13% reportan que este problema sea clínicamente significativo.¹⁷

Los principales factores de riesgo son la edad, y encontrar una trombosis residual a los 3-6 meses del diagnóstico. También existen otros como la obesidad, la existencia de insuficiencia venosa previa (hecho poco frecuente en pediatría), enfrentarnos a una trombosis proximal y extensa, la calidad del tratamiento anticoagulante, que se trate de una trombosis recurrente ipsilateral, la persistencia de síntomas/signos 1 mes tras el diagnóstico, o el D-dímero persistentemente elevado.

Ante la falta de estudios específicos en el paciente pediátrico, se recomienda seguir las guías de pacientes adultos, pero para su diagnóstico se dispone del score Vilalta modificado (Tabla VIII).⁴⁵

	Puntuación
Síntomas*	
Dolor o uso anormal	1
Inflamación	1
Signos	
Incremento circunferencia extremidad	1
Cambio color en la piel	1

Edema indurado	1
Colaterales venosas en piel	1
Pigmentación de la piel	1
Dolor a la palpación de venas profundas	1
Varicosidades	1 moderado, 2 grave
Inflamación en cabeza	1 moderado, 2 grave
Úlceras	9
Total	
Síndrome post-trombótico leve	1 a 3
Síndrome post-trombótico moderado	4 a 8
Síndrome post-trombótico grave	≥ 9

Tabla VIII. Puntuación Vilalta modificada para valoración de SPT.

Tratamiento y seguimiento del SPT (Figura 8)⁴⁵:

- Medias compresivas tipo 2 (presión 20-30 mm Hg) de uso diario durante todo el día (hasta que se inicia reposo). Si no es suficiente, utilizar medias de mayor fuerza. Existen dispositivos con batería portátil que se pueden utilizar.
- Se sugiere que las medias lleguen hasta la rodilla (son más fáciles de utilizar y menos costosas).
- No se sugiere el uso de fármacos venoactivos.
- Favorecer realizar ejercicio físico.
- En caso de aparición de úlceras se ha de llevar a cabo un manejo multidisciplinar individualizado.

La prevención del SPT pasa por prevenir la EDEV siempre que sea posible y, una vez diagnosticada, mantener el tratamiento en rango terapéutico la mayor parte del tiempo con el objetivo de mejorar la calidad del mismo. No obstante, no hay estrategias preventivas probadas. De la

misma manera, se sugiere plantear la trombolisis localizada/sistémica en pacientes con alto riesgo de SPT: pacientes (en especial adolescentes) con trombosis extensa de extremidades con bajo riesgo de sangrado.^{5,17,45}

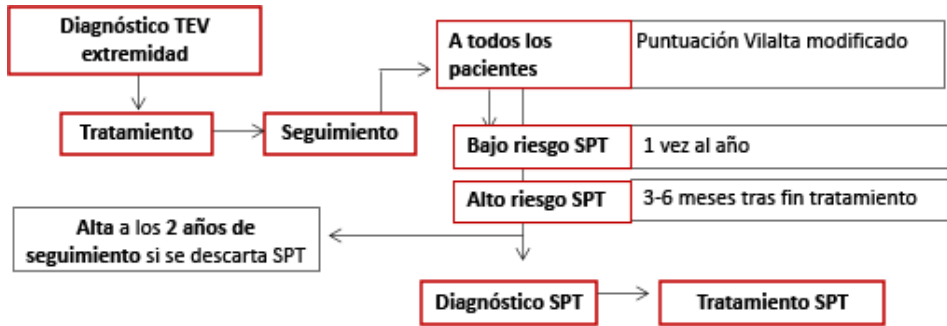


Figura 8. Plan de seguimiento propuesto en la unidad de trombosis y hemostasia pediátrica del hospital Sant Joan de Déu.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young G. How I treat pediatric venous thromboembolism. *Blood* 2017;130:1402–8.
2. Van Ommen CH, Sol JJ. Developmental Hemostasis and Management of Central Venous Catheter Thrombosis in Neonates. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:752–9.
3. Rühle F, Stoll M. Advances in predicting venous thromboembolism risk in children. *Br J Haematol* 2018;180:654–65.
4. Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood* 2020;135:335–43.
5. Betensky M, Bittles MA, Colombani P, Goldenberg NA. How We Manage Pediatric Deep Venous Thrombosis. *Semin Intervent Radiol* 2017;34:35–49.
6. Bosch A, Albisetti M. Management of Venous Thromboembolism in Children: Current Recommendations and Therapeutic Options. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:673–9.
7. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 SUPPL.):e737S–e801S.
8. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease a scientific statement from the american heart association. *Circulation* 2013;128:2622–703.
9. Chalmers E, Ganesh V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2011;154:196–207.
10. Sibson KR, Biss TT, Furness CL, Grainger JD, Hough RE, Macartney C, et al. BSH Guideline: management of thrombotic and haemostatic issues in paediatric malignancy. *Br J Haematol* 2018;180:511–25.
11. Giordano P, Saracco P, Grassi M, Luciani M, Banov L, Carraro F, et al. Recommendations for the use of long-term central venous catheter (CVC) in children with hemato-oncological disorders: management of CVC-related occlusion and CVC-related thrombosis. On behalf of the coagulation defects working group and the supportive the. *Ann Hematol* 2015;94:1765–76.
12. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018;2:3292–316.
13. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: Practical use of anticoagulants in children. *Hematology* 2018;2018:399–404.
14. Jaffray J, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65.
15. Mahajerin A, Croteau SE. Epidemiology and risk assessment of pediatric venous thromboembolism. *Front Pediatr* 2017;5:1–7.
16. Lassandro G, Palmieri VV, Palladino V, Amoruso A, Faienza MF, Giordano P. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(14).
17. Audu CO, Wakefield TW, Coleman DM. Pediatric deep venous thrombosis. *J Vasc Surgery Venous Lymphat Disord* 2019;7:452–62.
18. Male C, Thom K, O'Brien SH. Direct oral anticoagulants: What will be their role in children? *Thromb Res* 2019;173:178–85.

19. Jaffray J, Goldenberg N, Jaffray J. Expert Review of Hematology Current approaches in the treatment of catheter- related deep venous thrombosis in children. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2020;13:607–17. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1756260>
20. Malec L, Young G. Treatment of Venous Thromboembolism in Pediatric Patients. *Front Pediatr* 2017;5:26.
21. Young G. Anticoagulants in children and adolescents. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2015;2015:111–6.
22. Berruero R, Benedicto C, Ruiz-Llobet A, Gassiot S, Català A. [Self-monitoring treatment program with oral vitamin K antagonists in paediatric patients]. Vol. 89, *Anales de pediatria* (Barcelona, Spain : 2003). Spain; 2018. p. 381–3.
23. von Vajna E, Alam R, So T-Y. Current Clinical Trials on the Use of Direct Oral Anticoagulants in the Pediatric Population. *Cardiol Ther* 2016;5:19–41.
24. Raffini L. Thrombolysis for intravascular thrombosis in neonates and children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:9–14.
25. Tarango C, Manco-Johnson MJ. Pediatric Thrombolysis: A Practical Approach. *Front Pediatr* 2017;5:1–7.
26. Leary SE, Harrod VL, de Alarcon PA, Reiss UM. Low-dose systemic thrombolytic therapy for deep vein thrombosis in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:97–102.
27. Jones S, Monagle P, Newall F. Do asymptomatic clots in children matter? *Thromb Res* 2020;189:24–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.02.013>
28. Newall F, Branchford B, Male C. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues. *J Thromb Haemost* 2018;16:196–208.
29. Navanandan N, Stein J, Mistry RD. Pulmonary Embolism in Children. 2019;35:143–53.
30. Brandão LR, Labarque V, Diab Y, Williams S, Manson DE. Pulmonary embolism in children. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:772–85.
31. Bektas O, Teber S, Akar N, Uysal LZ, Arsan S, Atasay B, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates: clinical experience, laboratory, treatment, and outcome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21:777–82.
32. Ross CS, Brown TM, Kotagal S, Rodriguez V. Cerebral venous sinus thrombosis in pediatric cancer patients: Long-term neurological outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:299–302.
33. Williams S, Chan AKC. Neonatal portal vein thrombosis: diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:329–39.
34. Soybilgic A, Avcin T. Pediatric APS: State of the Art. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22:9.
35. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1637–41.
36. Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. *J Pediatr Surg* 2000;35:1540–2.
37. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, McCusker P, Brandao L, Patel S, et al. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics* 2007;120:e1278–84.
38. Hanmod SS, Jesudas R, Kulkarni R, Chitlur M. Neonatal Hemostatic Disorders: Issues and Challenges. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:741–51.
39. Nowak-Göttl U, Kenet G, Mitchell LG. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:103–14.

40. Athale UH, Laverdiere C, Nayiager T, Delva YL, Foster G, Thabane L, et al. Evaluation for inherited and acquired prothrombotic defects predisposing to symptomatic thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: A protocol for a prospective, observational, cohort study. *BMC Cancer* 2017;17:1–14.
41. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006;108:2216–22.
42. Athale UH, Mizrahi T, Laverdière C, Nayiager T, Delva YL, Foster G, et al. Impact of baseline clinical and laboratory features on the risk of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective evaluation. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:1–8.
43. Mitchell L, Lambers M, Flege S, Kenet G, Li-Thiao-Te V, Holzhauer S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: Results of a multicenter cohort study. *Blood* 2010;115:4999–5004.
44. Barzilai-Birenboim S, Arad-Cohen N, Nirel R, Avrahami G, Harlev D, Gilad G, et al. Thrombophilia screening and thromboprophylaxis may benefit specific ethnic subgroups with paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2019;184:994–8.
45. Farrell JJ, Sutter C, Tavri S, Patel I. Incidence and interventions for post-thrombotic syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:623–31.

CAPÍTULO 20

TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL

Guillermo Moñux Ducaju

Rodrigo Rial Horcajo

Luis Sánchez Hervás

Maday Cabrero Fernández

Servicio de Angiología, Cirugía Vasculare y Endovascular.

Hospital Universitario HM Torrelodones. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa que afecta a las venas del sistema venoso superficial es una entidad que históricamente se ha subestimado. Aunque esta patología produce molestias importantes a las personas que la sufren, siempre se ha considerado una enfermedad benigna y de por sí autolimitada.

Sin embargo, esta entidad puede desembocar en una trombosis venosa profunda, con todo lo que esto conlleva, e incluso producir embolias de pulmón. Además de esta consideración clínica, la trombosis venosa superficial se puede relacionar con otras condiciones patológicas como tumores o estados de hipercoagulabilidad. Todo esto hace que la trombosis venosa superficial sea una entidad patológica que precise de un estudio un poco más pormenorizado.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la trombosis venosa superficial no está bien determinada. Algunos estudios estiman que esta patología podría afectar al 1% de la población, siendo la localización más frecuente en los mmii. Se estima que su incidencia se encuentra entre 0,64 y 1.31 casos por cada mil habitantes y en un 5-10% de los casos es bilateral.^{1,2}

Aparece con más frecuencia en la sexta década de la vida, siendo más frecuente en mujeres y en pacientes con varices previas en los que la prevalencia de trombosis venosa superficial asciende según las series hasta 59% de los casos siendo más frecuente la afectación de las varices tributarias, que la afectación del tronco de la vena safena.³

En cuanto a la afectación en el sistema venoso superficial de los mmii, afecta con mayor frecuencia a venas en el territorio de la safena interna (60-80%) que a venas del territorio de la safena externa (10-20%).^{4,5}

La aparición de trombosis venosa superficial en pacientes sin enfermedad venosa crónica es poco frecuente. Se estima que suponen en

torno al 12% de los casos.⁶ Esta circunstancia se puede ver favorecida por numerosas condiciones como son tumores, trombofilia, traumatismos, enfermedades autoinmunes, así como infecciones.⁷⁻⁹

Los factores de riesgo para desarrollar una trombosis venosa superficial son los mismos que los de la trombosis venosa profunda. La historia previa de eventos tromboticos, el embarazo, empleo de anticonceptivos orales, obesidad, cirugía reciente y traumatismos son los principales de estos factores de riesgo.^{10,11}

IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL

Como se ha mencionado previamente, la trombosis venosa superficial se ha considerado clásicamente una patología benigna y autolimitada. Sin embargo, numerosos estudios muestran una asociación importante con la enfermedad tromboembólica venosa, con lo cual puede tener complicaciones importantes e incluso mortales derivadas de esta asociación. En la Tabla I se describen estas asociaciones. Además de esta asociación directa, la historia previa de trombosis venosa superficial se asocia a una elevación del riesgo de presentar posteriormente una enfermedad tromboembólica. Este riesgo es cuatro veces superior para desarrollar una embolia de pulmón y seis veces superior para una trombosis venosa profunda. Esta asociación es más fuerte cuando la trombosis venosa superficial se localiza en el tronco principal de la safena interna.^{3,12,13}

Propagación sistema venoso profundo⁶	5.6% - 53%
Embolia pulmón asintomática⁶	20% -33%
Embolia pulmón sintomática⁶	0,5% -13%

Tabla I. Asociación entre Trombosis venosa superficial y ETEV

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL

Los hallazgos típicos de una trombosis venosa superficial consisten en la aparición de dolor, induración, calor, y eritema a lo largo del recorrido de una vena superficial bien sea troncular cuando se localiza en alguna de las venas safenas como tributaria de forma más frecuente.

Generalmente se puede palpar el trayecto de la vena endurecida e inflamada y se puede asociar ligera febrícula. La evidencia de fiebre nos debe hacer sospechar de una trombosis venosa superficial séptica sobre todo si ha existido previamente una manipulación venosa.

El diagnóstico de la trombosis venosa superficial es por tanto un diagnóstico fundamentalmente clínico. La determinación del dímero-D tiene menor sensibilidad que para una trombosis venosa profunda y no suele utilizarse como método diagnóstico.¹⁴

Como se ha expuesto previamente, dado que la trombosis venosa superficial se puede asociar a una trombosis venosa profunda, hay una serie de circunstancias que nos deben de poner en alarma sobre esta posibilidad, independientemente de que esta posibilidad deba ser descartada siempre. En la Tabla II se especifican aquellas circunstancias que se asocian con mayor frecuencia a la presencia de una trombosis venosa profunda.

Afectación de safena interna supragenicular
Presencia de un cáncer activo
Ausencia de cordón palpable
Edema de la extremidad
Trombosis venosa superficial bilateral
Infección sistémica
Ausencia de venas varicosas
Infección por Covid-19

Tabla II. Circunstancias que se asocian con mayor frecuencia a la presencia de una trombosis venosa profunda al diagnosticar una trombosis venosa superficial

Merece una mención especial la aparición de una trombosis venosa superficial en el seno de la infección por Covid-19. En el estudio realizado recientemente por Thondapu et añ. El 20.2% de los pacientes a los que se realizó un Eco-doppler por sospecha de enfermedad tromboembólica presentaban una trombosis venosa superficial, y en el 64% de los casos se asoció a una trombosis venosa profunda concomitante.¹⁵

La ecografía Doppler, como exploración complementaria básica, es recomendable realizarla siempre que se tenga disponibilidad. Tiene como objetivos determinar la extensión de la trombosis venosa superficial, la asociación con trombosis venosa profunda y hacer el diagnóstico diferencial en casos dudosos (eritema nodoso, celulitis, linfangitis, vasculitis...).

Sobre una trombosis venosa superficial clínica localizada en la pierna sobre la que no exista disponibilidad de ecografía Doppler puede obviarse su realización. Sin embargo, las trombosis venosas superficiales que se asocien a las circunstancias descritas previamente, dado su mayor asociación a trombosis venosa profunda deben ser remitidas para realizar un eco-doppler en todos los casos en un plazo razonable. Esta circunstancia no debe retrasar el inicio de tratamiento en ningún caso.

Los criterios ecográficos de diagnóstico de trombosis venosa superficial son ausencia de compresibilidad y contenido hiperecogénico en venas suprafasciales (Figura.1). La exploración de todo el territorio afectado es muy importante, pero con especial atención a los cayados y la distancia si es que existe del trombo hasta el sistema venoso profundo, ya que como se verá más adelante esto puede tener importancia en el tratamiento.

En la exploración de una trombosis venosa superficial debe descartarse siempre la presencia de una trombosis venosa profunda asociada.¹⁶



Material ecogénico en vena

Figura 1. Imagen ecográfica trombosis venosa superficial

TRATAMIENTO

El tratamiento de la trombosis venosa superficial tiene dos objetivos. Por una parte, aliviar la sintomatología y por otra evitar la propagación de la trombosis y prevenir que se desarrollen complicaciones.

El tratamiento sintomático de la trombosis venosa superficial va encaminado a disminuir el dolor. La presencia del trombo en el interior de la vena produce un estado inflamatorio local que es el causante del dolor. Por tanto, las principales medidas que se han de tomar tienen como objetivo la disminución de esta inflamación.

Empleo de anti-inflamatorios

Para disminuir la inflamación y control del dolor se prescriben anti-inflamatorios no esteroideos tanto sistémicos como tópicos y aplicación de frío local. Los AINE orales reducen la extensión y la progresión de la inflamación asociada a la trombosis venosa superficial, reduciendo por tanto el dolor y la sintomatología asociada. No tienen sin embargo efecto sobre la eventual progresión de la enfermedad. Estos AINES estarían contraindicados en el caso de trombosis venosa superficial durante el embarazo.¹⁷

Terapia compresiva

Además de las medidas anti-inflamatorias, el empleo de medias de compresión es esencial para el control de los síntomas. Al contrario que ocurre con los anti-inflamatorios, las medias de compresión no solo producen una disminución de la inflamación, sino que además evitan la progresión del trombo e incluso favorecen su regresión. Boehler K et al.¹⁸ publicaron en el año 2014 un ensayo clínico randomizado donde mostraron como el empleo de medias de compresión de clase 2 (23-32 mm Hg.) en los pacientes afectados por una trombosis venosa superficial aislada favorecían una mayor regresión del trombo, siendo especialmente útiles cuando se empleaban de una forma precoz. El empleo de las medias de compresión en esta patología además está avalada por las principales guías de tratamiento de la enfermedad tromboembólica como la guía de la unión Internacional de Flebología y la guía NICE.¹⁹⁻²⁰

Por ello, las medias de compresión se deben de prescribir en el momento del diagnóstico. Las medias recomendadas son las de clase 2 (22-29 mm Hg) y con una extensión que sea la adecuada para cubrir la zona afectada.

En cuanto a la duración del tratamiento, hay que diferenciar si la trombosis venosa superficial asienta sobre una variz previa o sobre una vena sana.

En el primer caso, el tratamiento con soporte elástico debe ser indefinido. Hay que recordar que la terapia con soporte elástico es el pilar básico para el tratamiento de la enfermedad venosa crónica, y que su empleo no solo ayudará a prevenir el desarrollo de nuevos episodios trombóticos, sino que además mejorará la calidad del paciente.²¹

En el caso de que asiente sobre una vena sana, el empleo de las medias de compresión debe extenderse hasta que la clínica se resuelva. No existe suficiente evidencia sobre el empleo más extendido de esta terapia compresiva en estos pacientes.

Anticoagulación

El objetivo de la anticoagulación es evitar la extensión de la trombosis venosa superficial, así como la aparición de complicaciones en forma de trombosis venosa profunda y tromboembolismo de pulmón.¹²

Se han realizado múltiples estudios con diversos anticoagulantes para evaluar su eficacia en esta patología. Los estudios realizados con heparinas de bajo peso molecular son muy heterogéneos en términos de dosis y duración.²²⁻²⁴

Todos ellos han demostrado producir una disminución en la progresión y la recurrencia de la trombosis venosa superficial, aunque no han demostrado disminuir la incidencia de trombosis venosa profunda. Las guías CHEST recomiendan su empleo durante 45 días.²⁵

El único anticoagulante que he demostrado una disminución en el riesgo de complicaciones tromboembólicas es el fondaparinux. En el estudio Calisto, la administración de fondaparinux a una dosis de 2.5 mg diarios durante 45 días produjo una disminución del riesgo de complicaciones tromboembólicas del 85% en un tratamiento de 45 días.

A una conclusión similar llega la revisión realizada por la Cochrane que determina que el empleo de fondaparinux a una dosis de 2.5 mg durante 45 días es una opción útil para el tratamiento de la trombosis venosa superficial.²⁶

No llega sin embargo esta revisión a las mismas conclusiones con el empleo de heparinas de bajo peso molecular ni el rivaroxaban, con los que no existe aún una evidencia suficiente.¹²

En cuanto a la indicación de anticoagulación en la trombosis venosa superficial, hay indicaciones claras, pero que pueden modificarse en función de las características de cada paciente.

Habrá que anticoagular siempre en los casos en los que haya una trombosis venosa profunda asociada, si la trombosis se extiende a venas perforantes o a una distancia inferior a 3 cm de los cayados de las venas safenas. En estos casos, se deben de seguir las pautas terapéuticas establecidas en las guías para la trombosis venosa profunda.

Si no se da ninguna de las circunstancias anteriores, pero la trombosis venosa superficial es extensa (por encima de los 5 cm) se recomienda el tratamiento anticoagulante durante 45 días. Si bien, el fondaparínus a una dosis de 2,5 mg/24h durante un periodo de 45 días que es el agente anticoagulante sobre el que los estudios arrojan más evidencia,²⁶ se pueden emplear heparinas de bajo peso molecular a dosis intermedias o rivaroxaban a una a una dosis de 10 mg/24 horas.^{27,28} En el caso de que estos supuestos se den durante la gestación, se puede valorar administrar el fármaco anticoagulante a dosis profilácticas.¹⁷

En los casos en los que la trombosis venosa superficial sea poco extensa (menor de 5 cm), no sería necesaria la anticoagulación. En la Figura 2 se esquematizan las pautas de tratamiento.

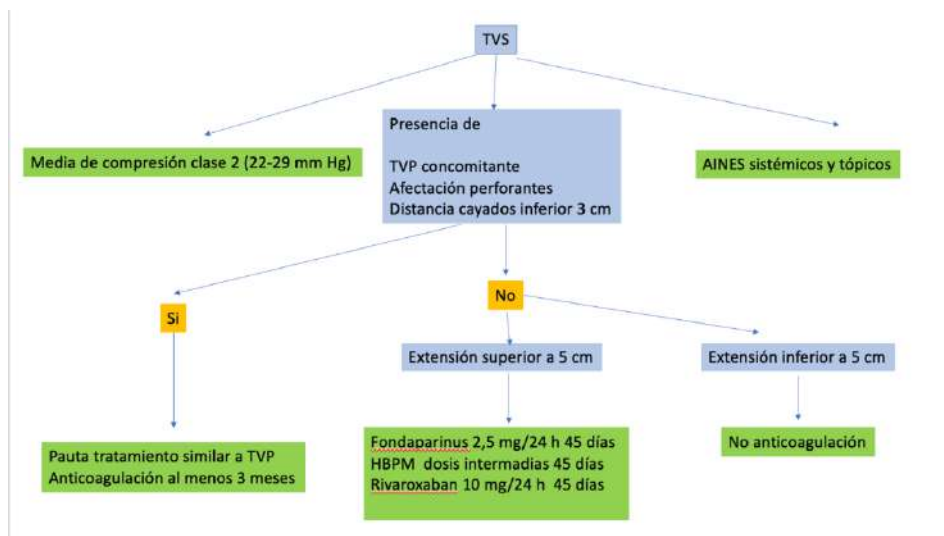


Figura 2. Algoritmo tratamiento Trombosis venosa superficial

Mención especial merece el paciente oncológico. En este grupo de pacientes la presencia de trombosis venosa profunda o la recidiva de la enfermedad son más frecuentes. No hay un criterio establecido y común para estos pacientes. En las recientes guías NCCN se aboga por un tratamiento similar al del resto de pacientes con pautas de anticoagulación durante 6 semanas.²⁹

PAPEL DE LA CIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL

El objetivo de la cirugía en el tratamiento de la trombosis venosa superficial es la desconexión de los cayados de la safena en aquellos casos en los que la trombosis venosa superficial afecte a los cayados. Con esta técnica se intenta evitar la progresión del trombo hacia el sistema venoso profundo y la embolia de pulmón. Actualmente tiene un papel muy limitado debido a la eficacia que tienen las heparinas de bajo peso molecular para evitar la progresión del trombo, de modo que únicamente se realizan en los casos en los que haya una contraindicación para la anticoagulación.²⁵

Donde sí tiene un papel muy relevante es en la prevención secundaria de las recidivas. Aquellos pacientes que han presentado una trombosis venosa superficial sobre una variz deben ser evaluados una vez haya pasado el episodio agudo para una eventual cirugía de varices en función del perfil de riesgo del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, Leizorovicz A, et al. STEPH Study Group. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014;12:831-8.
2. Geersing G-J, Cazemier S, Rutten F. Incidence of superficial venous thrombosis in primary care and risk of subsequent venous thromboembolic sequelae: a retrospective cohort study performed with routine healthcare data from the Netherlands. *BMJ Open* 2018;8:e019967
3. Giannoukas A. Current management of superficial thrombophlebitis of the lower limb. *Phlebology* 2013;20:127-32.
4. Decousus H, Quere I, Presles E, et al. POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism: a large prospective epidemiological study. *Ann Intern Med* 2010;152:218-24.
5. Leon L, Giannoukas A, Dodd D, et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:10-17.
6. Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *International Angiology* 2014;33:87-208.
7. Decousus H, Bertoletti L, Frappé P, et al. Recent findings in the epidemiology, diagnosis and treatment of superficial-vein thrombosis. *Thromb Res* 2011;127(suppl 3):S81-S85.
8. Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:393-7.
9. Belcaro G, Nicolaides AN, Errichi BM, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomised, controlled, follow-up study. *Angiology* 1999;50:523-9
10. Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, et al. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;82:1215-7.
11. Quenet S, Laporte S, Decousus H, et al. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003;38:944- 9.
12. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004982.
13. Beyer-Westendorf J. Controversies in venous thromboembolism: to treat or no to treat superficial vein thrombosis. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2017:223-30.
14. Decousus H, Frappé P, Accassat S, Bertoletti L, Buchmuller A, Seffert B, et al. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:275-84.
15. Vikas Thondapu, Daniel Montes, Rachel Rosovsky, et al. Venous thrombosis, thromboembolism, biomarkers of inflammation, and coagulation in coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020 Nov 12 doi: 10.1016/j.jvs.2020.11.006 [Epub ahead of print]
16. Roddy SP. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging. *J Vasc Surg* 2012;56:1178.
17. Chan W-S, Rey E, Kent NE, VTE in Pregnancy Guideline Working Group, ChanW-S, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC* 2014;36:527-53.
18. Boehler K, Kittler H, Stolkovich S, Tzaneva S. Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:465-71.

19. Kalodiki E, Stvrtinova V, Allegra C, Andreozzi G, Antignani PL, Avram R, et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol* 2012;31:203-16.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE guideline [NG158] Published date: 26 March 2020
21. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:678-737.
22. Decousus H; Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Int Med* 2003;163:1657-63.
23. Prandoni P, Tormene D, Pesavento R; Vesalio Investigators Group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:1152-7.
24. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E; STEFLUX Investigators. A randomized doubleblind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012;10:1026-35.
25. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e419S-e496S.
26. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
27. Duffett L, Kearon C, Rodger M, Carrier M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2019;119:479-89.
28. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JI, Jersemann K, Sahin K, Bauersachs R; SURPRISE investigators. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, noninferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e105-e113
29. Cancer-associated venous thromboembolic disease (v. 1.2020) [Internet]. [citado 29 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf
30. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, et al.; Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011;53(5 Suppl):2S-48S.

CAPÍTULO 21

PROFILAXIS DEL SÍNDROME POSTROMBÓTICO. TERAPIA COMPRESIVA

Marina López San Martín

*Servicio de Angiología y Cirugía Vasculardel Complejo
Hospitalario de Navarra. Pamplona.*

NOCIONES GENERALES DEL SÍNDROME POSTROMBÓTICO

Es la complicación más frecuente de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) a pesar de una correcta terapia anticoagulante, afectando a un 30-50% de los pacientes tras el evento trombótico. Estudios recientes incluso elevan este porcentaje al 70%. La sintomatología del síndrome postrombótico (SPT) incluye los signos y síntomas de la insuficiencia venosa crónica tales como dolor, edema, pesadez, prurito, claudicación venosa o cambios tróficos como la hiperpigmentación y úlceras venosas en los casos más severos. Es el resultado de la hipertensión venosa crónica, causada por la combinación del remodelado de la pared, la obstrucción del drenaje venoso y el reflujo y daño valvular. La hipertensión venosa está asociada con un proceso inflamatorio crónico, que afecta también a la microcirculación aumentando la permeabilidad capilar y dificultando la nutrición de los tejidos, favoreciendo los cambios tróficos y la ulceración cutánea. Los factores de riesgos conocidos son la edad avanzada, obesidad, sexo femenino, TVP previa ipsilateral, TVP recurrente, TVP proximal (especialmente si no ha ocurrido recanalización), insuficiencia venosa primaria previa o anticoagulación inadecuada durante el primer mes en el episodio agudo de TVP. Es especialmente relevante la relación entre el SPT y la ETEV recurrente, siendo ésta además de un factor de riesgo de aparición del SPT, un factor que aumenta su severidad. También hay estudios que relacionan la elevación de determinados biomarcadores como IL-6, ICAM-1 y PCR con tasas más elevadas de SPT tras un evento tromboembólico. De todos estos factores, la presencia de TVP proximal, el trombo residual en la vena iliaca, la obesidad y una puntuación en la escala Villalta (Figura 1) mayor o igual a 4 un mes tras el diagnóstico del episodio tromboembólico, se consideran factores predictores independientes para el desarrollo de SPT a los 6-18 meses. También algunas características ecográficas como la trombosis residual y el reflujo en la vena poplítea se han mostrado como factores predictivos de SPT. Por lo tanto, el SPT se desarrolla precozmente y los signos y síntomas que ocurren al mes del evento tromboembólico son altamente predictivos de desarrollar SPT.

Dada su frecuencia, potencial severidad y cronicidad, el SPT no es solo costoso sino que además disminuye la calidad de vida de los pacientes. Es una causa de incapacidad crónica e incapacidad laboral con consecuencias considerables para el paciente y la sociedad. Actualmente no hay cura para el SPT. Por ello es esencial incluir acciones preventivas precoces en el tratamiento de la ETV, con el objetivo de disminuir la recurrencia de la ETEV y en consecuencia la severidad y frecuencia del SPT.

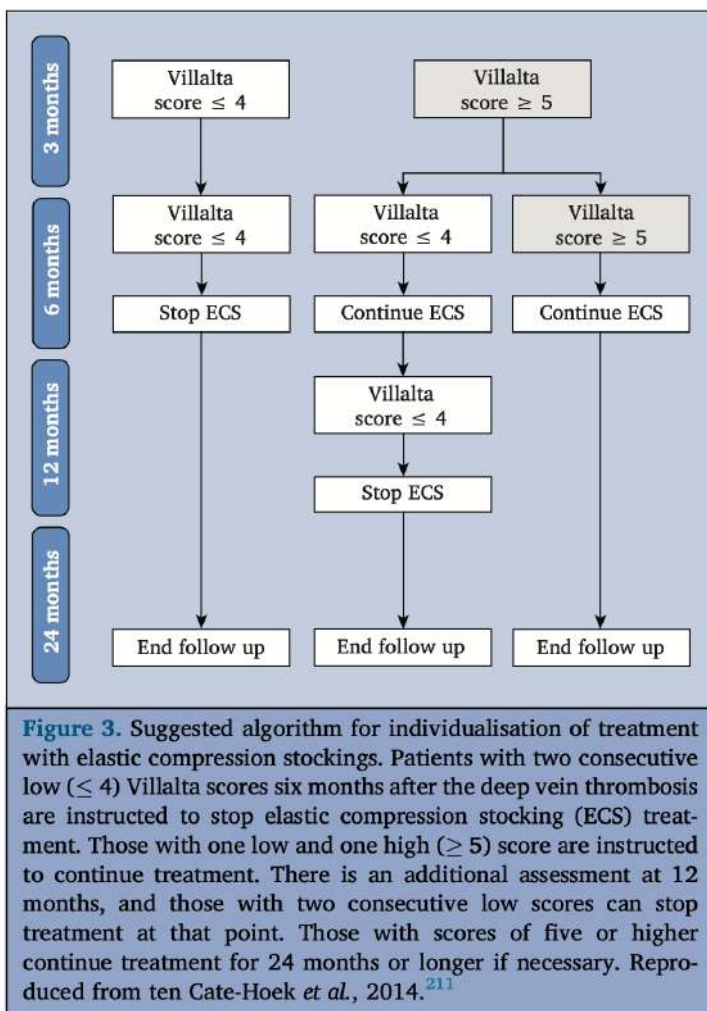


Figura 1. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis, 2020.

Recommendation 31		
For patients with proximal deep vein thrombosis, early compression at 30 – 40 mmHg with either multilayer bandaging or compression hosiery, applied within 24 hours, is recommended to reduce pain, oedema, and residual venous obstruction.		
Class	Level	References
I	A	Partsch & Blattler (2000), ¹⁸¹ Roumen-Klappe <i>et al.</i> (2009), ¹⁸² Arpaia <i>et al.</i> (2007), ¹⁸³ Amin <i>et al.</i> (2018) ¹⁸⁴

Recommendation 32		
For patients with proximal deep vein thrombosis, use of below knee compression stockings should be considered in order to reduce the risk of post-thrombotic syndrome.		
Class	Level	References
Ila	A	Kahn <i>et al.</i> (2014), ¹⁷³ Prandoni <i>et al.</i> (2004), ¹⁷⁴ Partsch <i>et al.</i> (2004), ¹⁷⁶ Brandjes <i>et al.</i> (1997), ²⁰² Aschwanden <i>et al.</i> (2008), ²⁰⁸ Ginsberg <i>et al.</i> (2001) ²¹²

Recommendation 33		
For patients with proximal deep vein thrombosis and with limited symptoms and signs, as described in the Villalta score, it is recommended to limit the use of below knee stockings to six or 12 months.		
Class	Level	References

Figura 2. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis, 2020.

UTILIDAD DE LAS MEDIAS DE COMPRESIÓN ELÁSTICA EN LA PREVENCIÓN DEL SPT

El uso de las medias de compresión elástica (MCE) para prevenir el SPT ha sido la piedra angular del tratamiento junto al tratamiento con HBPM y la deambulacion precoz. La compresión mecánica reduce el diámetro venoso, incrementa el retorno venoso y como resultado

favorece la resolución del trombo. La mejora del retorno venoso causa una disminución de la hipertensión venosa y el edema minimizando el daño a la microcirculación. Esta preservación de la microcirculación a su vez fomenta la respuesta inflamatoria necesaria para la reabsorción del trombo. En los últimos años sin embargo el papel de las medias compresivas iniciadas en la fase aguda y subaguda de la ETV para la prevención del SPT ha sido un tema bastante controvertido debido a la ausencia de evidencia de alta calidad y a los resultados aparentemente conflictivos de varios estudios que han estudiado su valor. Existe una heterogeneidad estadística considerable y riesgo de sesgos entre los estudios que presentan una calidad aceptable. Presentan diferencias en cuanto a los tipos de estudios, clasificación, selección de pacientes, escalas de valoración utilizadas, tipos de compresión, tiempo hasta el inicio de la compresión, tipo de seguimiento, etc., lo cual hace complicado compararlos entre sí.

Varios estudios encontraron una reducción significativa y notable en la incidencia de SPT (del 70 al 30 y del 61 al 28% respectivamente) con el uso de las MCE iniciadas en la fase subaguda y aguda de la ETV y mantenidas durante dos años. También existen otros estudios de menor relevancia puesto que la aleatorización de los pacientes no se realizó en el momento agudo-subagudo. Las guías de práctica clínica se basaron durante años en estos estudios. Sin embargo, el conflicto comenzó con el estudio SOX, un estudio doble ciego en el cual no se demostró beneficio respecto al SPT con el uso de las MCE. En primer lugar, hay que remarcar que a pesar del gran tamaño muestral, el cegado fue inadecuado, la incidencia de SPT baja y el cumplimiento terapéutico fue tan solo del 55.6%, por lo que estas conclusiones han de tomarse con precaución. Según la revisión de la Cochrane de 2017, analizando subgrupos poblacionales comparables, sí se obtuvo reducción de SPT en el grupo que usaron las MCE en uno de ellos. Otro estudio más pequeño con cumplimiento terapéutico similar mostró resultados equiparables. Muchos meta-análisis se han realizado posteriormente con el objetivo de aclarar la evidencia existente, con metodología variable y con resultados que varían entre reducción significativa del SPT a ningún efecto. La

revisión de la Cochrane de 2017 que revisa estudios iniciados en la fase aguda-subaguda de la enfermedad, concluyó que a pesar de la heterogeneidad de los estudios, el efecto global en la prevención del SPT de las medias compresivas es favorable. El metaanálisis más reciente mostró una reducción en la aparición del SPT significativa con el uso de las MCE. Las guías clínicas recomiendan el uso de las MCE para reducir el SPT tras una trombosis venosa profunda (TVP).

Conviene matizar también que, respecto a la calidad de vida, no se ha demostrado que mejore con el uso de las MCE exceptuando durante los primeros 9 días tras el evento trombótico.

UTILIDAD DEL SOPORTE ELÁSTICO EN LA FASE AGUDA DE LA ETV PARA LA PREVENCIÓN DEL SPT

La fase de compresión inmediata comprende las primeras 4 semanas tras el evento agudo trombótico, termina cuando el edema está resuelto y se había iniciado el tratamiento con las MCE. Habitualmente las MCE se indicaban en este momento. Previamente al subanálisis del IDEAL DVT, existían 3 RCT de pequeño tamaño sobre el tema, con diferencias en la adherencia al tratamiento entre otros factores que pueden haber alterado los resultados. El primero, comparaba un grupo de pacientes con vendaje inelástico y deambulación precoz, uso de medias de compresión fuerte hasta muslo con deambulación precoz y el último en ausencia de compresión y reposo en cama. El estudio presentó diferencias en el cumplimiento, pero se observó una incidencia inferior de SPT en los pacientes con compresión y deambulación precoz, si bien no se pudo afirmar que esta reducción se debiera a la compresión y deambulación precoces. El segundo estudio comparó pacientes con vendaje multicapa versus ausencia de compresión previa al uso de las medias compresivas sin evidenciarse diferencias en cuanto a la incidencia de SPT. El tercer estudio comparaba el inicio precoz de soporte elástico versus el inicio a los 14 días del evento trombótico. Se observó una mayor recanalización medida según el trombo residual por eco-doppler en el grupo de inicio precoz de la compresión, sin embargo, no se analizaron los efectos a largo plazo sobre el SPT.

Recientemente se ha publicado un subestudio dentro del IDEAL DVT en el que se compararon pacientes que no recibieron soporte compresivo con los que recibieron soporte compresivo a las 24 horas del evento trombótico bien con vendaje multicapa o con MCE. Se observó que aquellos pacientes que portaron MCE durante las primeras 24 horas tras el diagnóstico tenían menor riesgo de presentar obstrucción venosa residual, y en consecuencia menor riesgo de desarrollar SPT. Hemos de matizar que, en el subgrupo de aquellos pacientes con TVP proximal, la compresión precoz no es tan efectiva en la prevención del SPT. Por todo ello se recomienda iniciar la terapia compresiva precozmente para favorecer la resolución trombótica, minimizar el daño endotelial, suavizar los síntomas y disminuir el SPT.

DURACIÓN DE LA COMPRESIÓN

La duración habitual ha sido históricamente dos años. En un estudio de no inferioridad se investigó una duración menor, y el dejar de llevar las medias se demostró inferior a llevar las medias en cuanto a riesgo de SPT. El IDEAL DVT es otro estudio de no inferioridad que fue diseñado para averiguar si la duración individualizada de la compresión más allá de los 6 meses era no inferior a la duración estándar de la compresión. Sugirieron que era posible seleccionar pacientes que podrían dejar de usar las medias compresivas a los 6 y 12 meses tras el evento trombótico basándonos en la escala Villalta (2 puntuaciones consecutivas menor de 5), sin que esto tuviese una repercusión sobre el aumento del SPT. Esta estrategia también se comprobó fue altamente costo-efectiva. Por lo tanto, el uso de modelos predictivos puede ser útil. Deberíamos poder identificar al subgrupo con alto riesgo de PTS en la fase aguda para aportar un tratamiento adyuvante y podría recomendarse dejar de usar las MCE antes de 2 años en un otro subgrupo de pacientes una vez se hubiesen estabilizado los síntomas. Conviene matizar que si el SPT se llega a desarrollar, la utilización de terapia compresiva debe seguir las pautas de la enfermedad venosa crónica y utilizarlas de forma indefinida.

CARACTERÍSTICAS DE LAS MEDIAS COMPRESIVAS

Sobre las características de las MCE en cuanto a la longitud de las mismas, existe evidencia (de baja calidad) que demuestra que en los pacientes con TVP que usaron MCE hasta la rodilla, se redujo de forma significativa la incidencia de SPT. Las medias de compresión hasta la parte alta del muslo, no muestran mayor beneficio en la prevención del SPT ni de la ETV que las cortas, hasta debajo de rodilla. Sin embargo, estas últimas son mejor toleradas, resultando en una mejor adherencia. En cuanto al grado de compresión, son las medias de clase III (30-40mmHg) las recomendadas en las guías clínicas.

VENDAJES MULTICOMPONENTE Y COMPRESIÓN INELÁSTICA

Los vendajes de compresión con componentes inelásticos se usan en algunas ocasiones en la fase aguda del tratamiento de la TVP. Una vez el edema disminuye, se inicia el tratamiento con las MCE. Esto se basa en la mejora del drenaje venoso con este tipo de vendajes respecto a las MCE. Sin embargo, no se ha logrado demostrar que el uso de este tipo de vendajes ofrezca una menor incidencia de SPT respecto a las MCE, por lo que su uso no se puede actualmente recomendar sobre las MCE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger KA. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2008;47:1015-21. doi: 10.1016/j.jvs.2008.01.008. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18372153.
2. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62. doi: 10.1016/S0140-6736(96)12215-7. PMID: 9074574.
3. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Vander LaandeVries M, Magier D, MacKinnon B, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001;161:2105-9. doi: 10.1001/archinte.161.17.2105. PMID: 11570939.
4. Jayaraj A, Meissner M. Impact of graduated compression stockings on the prevention of post-thrombotic syndrome - results of a randomized controlled trial. *Phlebology* 2015;30:541-8. doi: 10.1177/0268355514544781. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25059736.
5. Kahn SR, Shapiro S, Ducruet T, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, et al. Graduated compression stockings to treat acute leg pain associated with proximal DVT. A randomised controlled trial. *Thromb Haemost* 2014;112:1137-41. doi: 10.1160/TH14-05-0430. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25183442.
6. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al; SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:880-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61902-9. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24315521.
7. Kahn SR, Shbaklo H, Shapiro S, Wells PS, Kovacs MJ, Rodger MA, et al; SOX Trial Investigators. Effectiveness of compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome (the SOX Trial and Bio-SOX biomarker substudy): a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;24:7:21. doi: 10.1186/1471-2261-7-21. PMID: 17711595; PMCID: PMC1940263.
8. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al; SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:880-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61902-9. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24315521. The SOX trial: compression stockings to prevent post thrombotic syndrome. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00143598> (first received 1 September 2005).
9. Mol GC, van de Ree MA, Klok FA, Tegelberg MJ, Sanders FB, Koppen S, et al. One versus two years of elastic compression stockings for prevention of post-thrombotic syndrome (OCTAVIA study): randomised controlled trial. *BMJ* 2016;353:i2691. doi: 10.1136/bmj.i2691. PMID: 27245485; PMCID: PMC4886508.
10. Blättler W, Partsch H. Leg compression and ambulation is better than bed rest for the treatment of acute deep venous thrombosis. *Int Angiol* 2003;22:393-400. PMID: 15153824.
11. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000;32:861-9. doi: 10.1067/mva.2000.110352. PMID: 11054217.
12. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol* 2004;23:206-12. PMID: 15765034.
13. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Pagnan A, Girolami A. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:249-56. doi: 10.7326/0003-4819-141-4-200408170-00004. PMID: 15313740.

14. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S, et al; Canano Investigators. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood* 2012;119:1561-5. doi: 10.1182/blood-2011-11-391961. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22180438.
15. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, van Rossum J, Wollersheim H, van der Vleuten C, Thien T, et al. Multilayer compression bandaging in the acute phase of deep-vein thrombosis has no effect on the development of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27:400-5. doi: 10.1007/s11239-008-0229-7. Epub 2008 May 15. PMID: 18480967.
16. Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MH, Kolbach DN. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD004174. doi: 10.1002/14651858.CD004174.pub3. PMID: 28950030; PMCID: PMC6483721.
17. Amin EE, Bistervels IM, Meijer K, Tick LW, Middeldorp S, Mostard G, van de Poel M, et al. Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis. *Blood* 2018;132:2298-304. doi: 10.1182/blood-2018-03-836783. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30237155; PMCID: PMC6302282.
18. Kakkos SK et al., European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>.
19. Ten Cate-Hoek AJ, Amin EE, Bouman AC, Meijer K, Tick LW, Middeldorp S, et al; IDEAL DVT investigators. Individualised versus standard duration of elastic compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome (IDEAL DVT): a multicentre, randomised, single-blind, allocation-concealed, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e25-e33. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30227-2. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29217387.
20. Makedonov I, Kahn SR, Galanaud JP. Prevention and Management of the Post-Thrombotic Syndrome. *J Clin Med.* 2020;9:923. doi: 10.3390/jcm9040923. PMID: 32230912; PMCID: PMC7230648.

CAPÍTULO 22

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DEL SÍNDROME POSTROMBÓTICO

Alejandro Rodríguez Morata

*Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.
Hospital Quirónsalud Málaga*

INTRODUCCIÓN

El SPT (SPT) es una secuela crónica de la trombosis venosa profunda aguda.¹ No es inmediata, ya que asocia cambios tróficos diversos que pueden ir desde el simple edema crónico hasta la ulceración grave. El manejo conservador de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) tanto a nivel de las extremidades superiores (Síndrome de Paget-Schroetter) como de la extremidad inferior, puede haber demostrado su eficacia en la prevención del embolismo pulmonar, pero no evita que se origine lentamente un Síndrome postflebítico o posttrombótico (SPT).¹⁻⁶

Una vez establecido el SPT, el tratamiento médico es sintomático y no detiene su progresión,⁷ pero existen algunas lesiones venosas que sí tienen tratamiento endovascular de calidad y pueden cambiar radicalmente las perspectivas del paciente. Digamos que la época del "sintrom y medias de compresión" para todos los pacientes posttrombóticos, hoy en día, tiene importantes excepciones.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la TVP en las extremidades inferiores en nuestro medio se encuentra alrededor de 1.6 casos por cada mil habitantes anualmente. Incrementándose su incidencia acumulada para la población general por encima de los 65-70 años a 1.5-1.8 cada mil habitantes por año y aún más a partir de los 85-90 años, llegando a 2.5-5.1 por cada mil habitantes por año en este último grupo.⁸ A su vez, la TVP subclavio-axilar de esfuerzo tiene una prevalencia del 4% entre el total de TVP y su incidencia acumulada es aproximadamente del 1-2/100.000 habitantes-año en países desarrollados.⁹

En la fase aguda el problema asociado de la TVP es el TEP, que en realidad forma parte de la misma enfermedad (Enfermedad Tromboembólica Venosa). Pero con el tiempo, el principal problema para el paciente con trombosis es el SPT. Esto es debido a que los cambios se empiezan a desarrollar de forma lenta y progresiva a partir de largos meses y años tras el episodio de trombosis aguda. Este SPT puede ocurrir

tanto en las extremidades superiores, tras una trombosis venosa profunda subclavio-axilar, como en la extremidad inferior, tras una trombosis que puede afectar desde a la vena cava inferior hasta ejes venosos tibiales.

En las extremidades superiores, dejada la trombosis a su libre evolución sin tratamiento invasivo, la mayoría de pacientes - aproximadamente un 77%- tienen persistencia de los síntomas una vez cronificada la situación y hasta un 32% pueden llegar a desarrollar un SPT moderado o grave.^{2,3} En las extremidades inferiores la prevalencia del SPT varía entre el 25% y el 50% de los pacientes que han sufrido uno o varios episodios de TVP, llegando a ser de carácter grave hasta en un 10%.^{4,5}

Otro de los problemas secundarios al SPT es la mala calidad de vida y absentismo laboral que origina, determinándose que hasta un 86% de paciente con este síndrome se pueden llegar a encontrar incapacitados para el trabajo habitual. Como es lógico, la calidad y el nivel de vida empeoran conforme más severas son las secuelas postrombóticas^{10,11} y la incapacidad asociada a las clases CEAP C5-6 es similar a la que provoca la insuficiencia cardiaca.¹²

FISIOPATOLOGÍA

El trombo venoso con el paso de los días se organiza, endurece y lesiona irreversiblemente la pared venosa y estructura valvular. Con el paso de las semanas y meses el propio impacto de la sangre sobre los extremos y superficie del trombo, va microperforándolo y remodelándolo por el poder fibrinolítico natural del plasma. Estos microcanales van uniéndose y conformando lagunas en la estructura del trombo, aumentando la superficie de contacto y, por tanto, aumentando la eficacia del proceso natural de recanalización. Este proceso puede observarse en parte con ecografía de alta resolución en el seguimiento estrecho de pacientes postrombóticos. Y conforme vemos que aumenta la luz útil de la vena recanalizada también podemos observar si aparece ya reflujo venoso o no, fruto de la lesión valvular.^{13,14}

Pero no todas las venas trombosadas logran recanalizarse de forma natural. La obstrucción y el reflujo causan hipertensión venosa. Y la

localización anatómica puede hacer variar este fenómeno. Cuando la obstrucción venosa afecta a la vena femoral o a la vena cava inferior, el desarrollo de colaterales es hemodinámicamente eficaz. Este fenómeno es similar al que ocurre en la isquemia arterial crónica. Así, se van desarrollando colaterales que comunican los ejes hipogástricos y ramas de la femoral profunda, se potencian las venas lumbares y los plexos vertebrales, y el drenaje por ácigos y hemiácigos.

Por eso, los síndromes postrombóticos suelen ser más severos cuando el territorio ocluido es el único por el que fluye el drenaje. Imaginemos: a nivel poplíteo, las perforares de poplíteo que recogen las venas sóleo-gemelares, las tibiales y la safena externa, todas ellas van a ese tronco único que es la poplíteo. Si se trombosa, el compromiso es enorme y sólo queda la activación de la vena de Giacomini, que comunica ambas safenas, para un drenaje. Con los días se van formando otras redes de geniculares, perforares nuevas, etc.; pero inicialmente el compromiso es muy severo.

Cuando ocurre a nivel venoso iliaco, la vena iliaca común es el único eje que recoge la sangre de la extremidad. No hay una vía alternativa, no hay colaterales naturales. Esto condiciona un SPT severo habitualmente.¹⁵ Sin embargo, la trombosis venosa profunda de la vena femoral, mantiene habitualmente la vena femoral profunda como una excelente vía de drenaje, permitiendo una mejor recuperación y un menor SPT.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La sintomatología más frecuente en el SPT incluye dolor crónico, edema, eritema, varices, parestesias y en los casos más avanzados, aparición de úlceras.^{1,4,5,16} La aparición del edema es progresiva, por la mañana puede incluso estar ausente, y va empeorando a lo largo del día (agravado por una bipedestación o sedestación prolongadas).

El primer estudio a realizar ante un paciente con clínica ortostática y antecedentes de TVP es la determinación del Dímero-D, seguido de la ecografía doppler-color, tal y como establece el algoritmo de Wells, con el fin de excluir que se trate de un nuevo episodio de TVP aguda.^{4,5,17}

La escala de Villalta se basa en la clínica que presenta el paciente y fue inicialmente diseñada para homogeneizar la forma en la que los diferentes autores describían la clínica del síndrome en sus estudios (tabla I). Hoy en día se acepta como el patrón de oro en los estudios de esta entidad, junto con la escala CEAP.¹⁸

Escala de Villalta	CEAP
Síntomas: 0-3 puntos por ítem	Clínica
Dolor	C ₀ : sin signos visibles
Calambres	C ₁ : teleangiectasias
Pesadez	C ₂ : varices
Parestesias	C _{4a} : pigmentación y/o eczema
Prurito	C _{4b} : lipodermatoesclerosis
Signos: 0-3 puntos por ítem	C ₅ : úlcera venosa curada
Edema pretibial	C ₆ : úlcera venosa activa
Induración/empastamiento	_s : se añade cuando hay síntomas
Hiperpigmentación	_a : se añade cuando no hay síntomas
Eritema	Etiología
Ectasia venosa	Congénita (c), primaria (p), secundaria (s), sin causa (n)
Dolor con la compresión	Anatomía
Úlcera venosa: si/no	Superficial (s), perforantes (p), profunda (p)
Puntuación total:	Patofisiología
0-4 puntos: no SPT	Reflujo (r), obstrucción (o), ambas (r,o)
5-9 puntos: SPT leve	
10-14 puntos: SPT moderado	
Mayor o igual a 15 puntos o úlcera venosa: SPT severo	

Tabla I. Escalas de Villalta y CEAP para el diagnóstico y seguimiento del SPT⁵

DIAGNÓSTICO INSTRUMENTAL

1. Ecografía doppler en el SPT.

En la ecografía doppler en el SPT de las extremidades superiores, situamos al paciente en decúbito supino, con la cabeza ligeramente lateralizada hacia el lado opuesto. Exploramos vena yugular, subclavia, axilar y humeral. Debe comprobarse la fasicidad de la onda doppler con la respiración, la compresibilidad y posible reflujo, aunque la clavícula es un impedimento serio para una exploración en la subclavia proximal. Debemos buscar anomalías de la pared vascular como irregularidades, engrosamiento, reducción de calibre o incluso oclusión de la luz vascular. En la ecografía doppler de las extremidades inferiores, si sospecháramos una trombosis aguda, la exploración debe hacerse con el paciente en decúbito supino. Pero en la caracterización del SPT, el estudio debe

hacerse de forma similar a la que realizamos ante un paciente cualquiera con insuficiencia venosa crónica que, al fin y al cabo, es lo que presenta el paciente posttrombótico, aunque de carácter secundario. El estudio básico incluye la vena femoral común, la vena femoral, la desembocadura de la vena femoral profunda en la común, la vena poplítea, las venas tibiales, los plexos venosos gemelares y las venas safena grande, accesoria anterior de la safena grande, y la safena pequeña. El estudio debe realizarse de forma bilateral, ya que ello ayuda a descubrir determinadas alteraciones poco claras, comparando ambas extremidades. Aunque es posible estudiar los ejes ilíacos y la vena cava inferior, ello enlentece el estudio, y no siempre es necesario para la exploración venosa básica, aunque en otros casos es indispensable su valoración, obviamente. Esa valoración del eje iliocavo, se hace en decúbito supino. Se debe valorar la presencia o no de flujo espontáneo (la ausencia de flujo traduce trombosis), modulación con la respiración (la ausencia de ésta implica problemática proximal al segmento estudiado), y comportamiento del flujo con determinadas maniobras. Las más usadas y sencillas de realizar: maniobra de Valsalva, maniobra de compresión muscular distal al vaso estudiado y maniobra de Paraná. Todas ellas ayudan a evaluar la competencia valvular. Debe examinarse la compresibilidad a todos los niveles y los patrones de flujo.



Figura 1. SPT. Recanalización incompleta de la vena femoral común, con un trombo crónico laminar a lo largo de la misma.

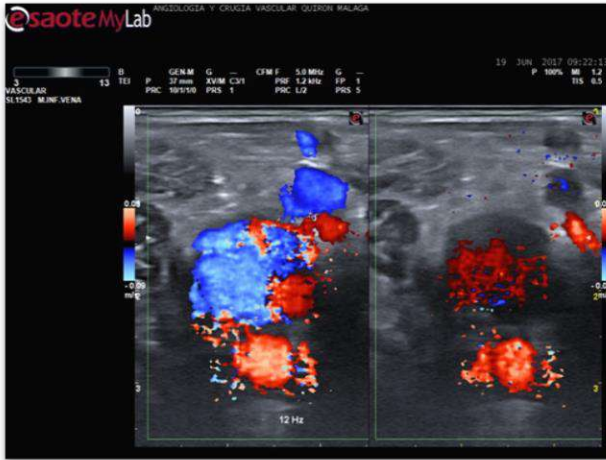


Figura 2. SPT. Insuficiencia Venosa Profunda a nivel de Vena Femoral Común.

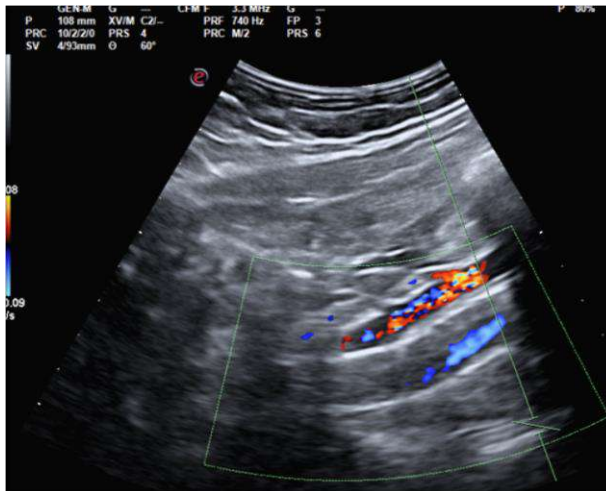


Figura 3. SPT. Trombosis venosa de iliaca común no recanalizada. Iliaca externa parcialmente recanalizada.



Figura 4. SPT. Trombosis venosa de femoral común parcialmente recanalizada. Se aprecia un menisco trombótico residual que ocupa el 30 % de la luz en su porción inferior.

2. Tomografía axial computarizada y Angioresonancia magnética venosa (FleboTAC/FleboRMN).

Ambas pueden detectar las lesiones estenóticas u obstructivas, pero al tiempo, permiten identificar las causas de compresiones extrínsecas. La principal dificultad del TAC es el tiempo de adquisición de las imágenes que hay que esperar para que el sector venoso, y además comprometido por la oclusión/estenosis postrombótica, se visualice mejor. No es fácil obtener un fleboTAC de calidad. La FleboRMN no tiene esta limitación pues los medios de contraste empleados persisten en el sistema vascular durante más tiempo, y mejora la opacificación venosa, aunque sin duda magnifican las lesiones.¹⁹

Estas dos pruebas dependen mucho de las características técnicas de los aparatos, del volumen y distribución del contraste intravenoso; así como de la experiencia de los radiólogos para el procesado de imágenes, por lo que, aunque sean más *objetivables* que la ecografía doppler, no son *objetivas*. Sabemos que las imágenes de compresión venosa, en casos por ejemplo de cierto grado de recanalización puede cambiar en exámenes repetidos en un corto período de tiempo, debido a factores tales como el agotamiento del volumen y las diferencias en el posicionamiento físico del paciente.^{20,21} Esto demuestra que no es suficiente para diagnosticar esta patología, sino que procede realizar una confirmación con la siguiente prueba diagnóstica: la flebografía.

Uno de los datos objetivos que más demuestra la subjetividad de lo que estamos observando en un TAC con contraste es cuánto tiempo de demora debe dejarse una vez que pasa el contraste intravenoso por el brazo, antes de efectuar el barrido en fase venosa. En muchos protocolos aparecen 40 ó 50 segundos de demora, pero algunas publicaciones refieren que el tiempo de demora perfecto para recoger para ver una buena opacificación de la vena iliaca está en torno a 90 o 100 segundos.²²

3. Flebografía ascendente.

Se puede hacer con anestesia local, pero es invasiva. Sólo la llevamos a cabo si pensamos que el paciente puede ser candidato a una

intervención. No tiene sentido usarla simplemente como diagnóstico. Esta prueba aporta los datos necesarios para afrontar una recanalización endovascular, si se elige bien el lugar de acceso.

4. Ecografía intravascular (IVUS).

La ecografía intravascular es esencial para el control del tratamiento intraoperatorio en una recanalización venosa endovascular. Su uso es relevante para localizar la vena femoral profunda, delimitar zonas de implante y controlar la correcta expansión de los stents venosos.

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DEL SÍNDROME POSTROMBÓTICO EN MIEMBROS INFERIORES

Lo primero es indicar la clara diferencia entre una TVP proximal y TVP distal de las extremidades inferiores. El tratamiento de la TVP distal es exclusivamente médico y por el momento no existe ninguna intervención quirúrgica o endovascular que mejore el resultado clínico. Pero la TVP proximal puede conducir habitualmente a un SPT más agresivo, por lo que el manejo tiende a ser más agresivo tanto en fase aguda (fibrinólisis) como en la crónica, objeto de este capítulo.

Hay tres fases aproximadas en la evolución del trombo y ello tiene una implicación total en la cirugía. Aunque no son tan claras en esa estricta temporalidad, con fines didácticos se resumen a continuación: ²³

1. Debút de la TVP - hasta las 3 semanas. En este período inicial, la estructura del trombo aún no está fija y el coágulo es blando. El tratamiento endovascular consiste en una fibrinólisis acompañada o no de stenting en función de las lesiones subyacentes que descubramos.
2. Desde 3 semanas – hasta 6 meses. El trombo cambia la estructura, el coágulo se adhiere firmemente a la pared venosa y adquiere una textura más sólida. Por tanto, ni la fibrinólisis ni la trombectomía serían adecuadas. Durante este período de tiempo, no se recomienda ninguna intervención ya que existe un alto riesgo de fracaso técnico y posibles complicaciones

3. A partir de los 6 meses. Se considera ya que se ha cronificado el caso. El trombo es estable y no causa ningún cambio significativo en su estructura y tiene una baja actividad inflamatoria. Ésta es una fase favorable para la recanalización venosa crónica y la colocación de stents.

Este tipo de intervenciones se aconseja sean realizadas bajo anestesia general, ya que pueden durar como mínimo dos horas y extenderse hasta 4 horas si es un procedimiento bilateral.

El acceso vascular percutáneo debe ser cercano a la lesión a recanalizar para poder tener suficiente fuerza de empuje. Si la anatomía venosa que nos queda libre de patología después de la trombosis no nos permite poner un introductor grueso para tratar el caso de forma anterógrada, ello significa que el inflow que va a llegar hasta el sector fémoro-ilíaco es tan pobre, que fracasará la reconstrucción. Los puntos que se pueden elegir para el introductor son la femoral común, femoral en tercio medio del muslo, poplítea o safena externa, pero en zona sin patología.

Es muy frecuente, en una oclusión crónica iliofemoral, que la vena femoral común esté afectada. Para puncionar la vena femoral ecoguiadamente a veces tenemos que hacer punciones por mitad del sartorio, en horizontal, o por cara anterior de muslo, si "asoma" la vena femoral un poco por fuera de la arteria, que la cubre en todo el muslo. No hay lugar exacto, sino lo que nos permita la anatomía. La vena poplítea es otra opción, y se punciona mejor en decúbito prono, paciente aún despierto, y luego se da la vuelta para trabajar en decúbito supino (porque puede que tengamos que usar femoral contrario, yugular, etc.). Si fuera sólo un diagnóstico flebográfico, sí que podemos hacer el procedimiento en decúbito prono, pero no interesa para un tratamiento.



Figura 5. SPT. Introdutores en vena femoral en 1/3 medio y distal de muslo.

Si entramos por yugular, es muy difícil afinar en el *landing zone* en los implantes de stents proximalmente. El distal lo pondremos exacto, pero muy probablemente acabemos cubriendo demasiado la iliaca derecha. No lo recomendamos. Mejor, anterógrado siempre el implante.

Si elegimos la femoral común, debemos tener claro que la femoral profunda está permeable, porque no la vamos a ver durante todo el procedimiento. En pocas ocasiones nos pasa la guía sin esfuerzo. Habitualmente hay que pelear el avance, y además hacerlo simplemente guiándonos por los trayectos anatómicos. La flebografía, solo nos marca la zona del introductor y la zona de la cava. Hay un vacío total en el trayecto iliaco y ahí solo debemos guiarnos de la anatomía. Si la guía nos hace un movimiento raro y fácil, debemos sospechar que nos hemos metido en una colateral.

Hacer flebografías de control a cada paso de guía y catéter solo sirve para comprobar los contrastomas qué podemos hacer y que no ayudan precisamente y en nuestro objetivo de éxito. Es importante tener un acceso yugular derecho preparado porque desde arriba con un catéter de alto soporte especial para recanalizaciones podemos encontrar más facilidad que desde abajo anterógradamente. Si lográsemos desde arriba recanalizar la lesión, solo tenemos que capturar la guía con un lazo y crear un *through and through* firme.

Una precaución que no debemos olvidar una vez tengamos recanalizada la lesión es poner el rayo en proyección lateral. Tenemos que estar seguros de que nuestra guía es prevertebral, ya que algunas colaterales pueden llevarnos hasta la propia cava atravesando plexos vertebrales y podríamos tener complicaciones graves si no reparamos en que ese trayecto recanalizado no corresponde a nuestra antigua vena iliaca.²⁴

Nosotros siempre empezamos con un introductor 5F de forma anterógrada, recanalizamos con guía hidrofílica stiff de 0'035 y catéter vertebral, recto, Navicross (Terumo) y TrailBlazer (Medtronic). Vamos paso a paso intentando ir más en recto que con un asa de guía; y con una paciencia infinita. Hay venas iliacas que pueden tardar hasta una hora en recanalizarse. Evitamos a toda costa el road mapping o la flebografía, aunque a veces con el catéter ya muy cerca de la cava es lo que a uno le gustaría tener, una confirmación de que todo está yendo por el lugar deseado. Pero es un error. No ayuda en nada una flebografía de control desde el catéter de recanalización, salvo que pensemos que ya hemos alcanzado la luz verdadera. Es tras la angioplastia simple y los controles angiográficos no muestran luz alguna, imaginemos lo que vamos a ver con un simple catéter sin siquiera haber dilatado nada.

En nuestra experiencia, debemos armarnos de más paciencia para recanalizar el sector venoso iliaco que el sector arterial. Tenemos más recursos para las arterias que para las venas desde el punto de vista endovascular: sistemas de reentrada diversos, y un road mapping eficaz. En las recanalizaciones venosas, sólo nos guía el trayecto anatómico y la experiencia.

Una vez accedemos a la cava, pasamos un catéter diagnóstico y hacemos una cavografía, más por motivos documentales que por otra cosa, porque es muy evidente cuando uno está en luz verdadera y sana. Y ahora, cambiamos el introductor a un 10F corto. Desde ahí cualquier tipo de stent entra sin problemas. Para referenciar el lado derecho podemos tener un introductor 5F femoral derecho o bien bajar un MP desde yugular.

En este momento, el IVUS solo nos sirve para medir longitud de lesiones, porque nunca te va a medir el calibre de la vena recanalizada. Está totalmente colapsada. En su luz, sólo cabe una guía y un catéter. Pero también nos sirve para tomar como referencia la iliaca contralateral.

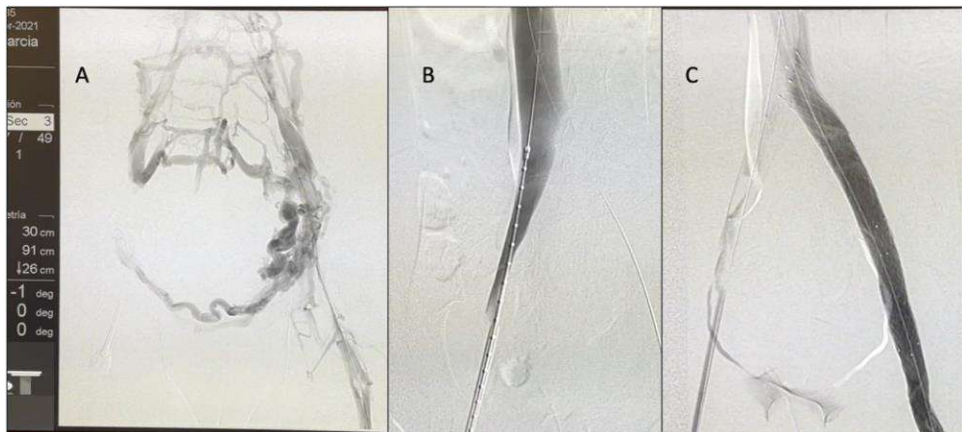


Figura 6. SPT. A: primera flebografía. B: una vez recanalizada la oclusión, el IVUS nos permite medir la vena iliaca contralateral para estimar el calibre de los stents a implantar (C).

Histológicamente las lesiones venosas son muy diferentes de las arteriales. En las arterias, las lesiones tienen un alto componente de calcio y una angioplastia fractura la placa, la expande y la luz se abre e incluso permanece estable. Los stents se implantan en lesiones largas, disección o recoil. Sin embargo, las lesiones venosas postrombóticas son fibróticas, rígidas, no fracturables con una angioplastia. Esto lo comprobamos desalentadoramente conforme ya recanalizada la vena iliaca, dilatamos con balones de distinto perfil, y conforme hacemos un control radiológico, no vemos nada de lo recanalizado. Sólo después de poner un stent de alta

fuerza radial, podemos ver la luz venosa. Por eso, estos stents se ponen siguiendo un patrón de calibres habitual, ya que desconocemos el calibre originario de la vena. Estimamos 20 a 22 mm en vena cava inferior, 16-18 mm para la vena ilíaca común, 14 -16 para la externa y 12 para la femoral. La longitud nos la da el IVUS o en su defecto, un pigtail centimetrado por dentro de la vena una vez tenemos todo recanalizado.

En el implante de stents debemos sobrepasar la zona de lesión, pero lo mínimo posible, para no enjaular estructuras importantes como la vena iliaca común derecha o la femoral profunda. Nos olvidamos de la hipogástrica, pues es irrecanalizable y, además, una vez todo abierto, meses después podemos comprobar que algunas ramas de la hipogástrica van a drenar a los stents, donde antes sólo había un cordón fibrótico.

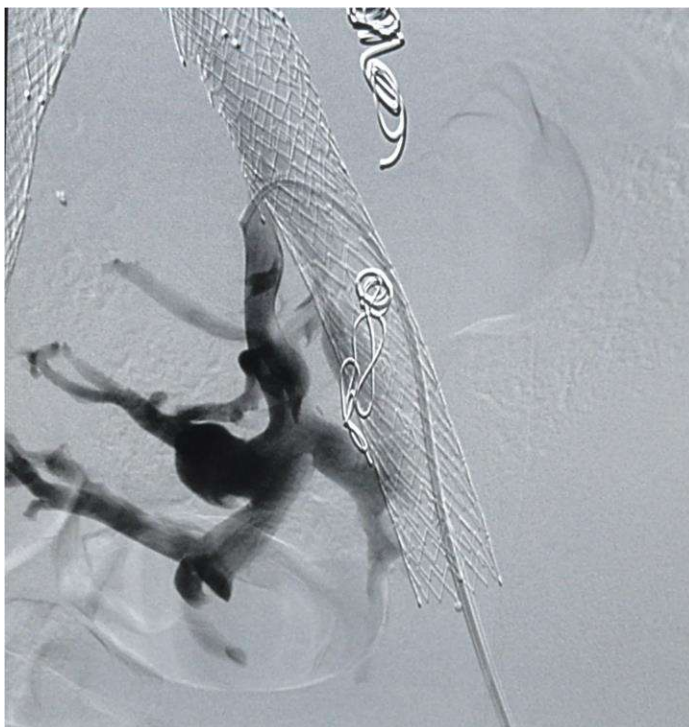


Figura 7. SPT. Después de recanalizar el sector iliocavo, comprobamos que hay ramas del sector hipogástrico que podemos acceder desde los propios stents. La hipogástrica no se recanaliza, pero drena sola perfectamente.

Las claves del éxito para que funcione una recanalización son asegurar un buen inflow desde -al menos- la femoral profunda. Si el eje femoral está indemne, las posibilidades de éxito de nuestra reconstrucción son muy altas. También es crucial no cubrir (enjaular) a la vena femoral profunda pues los stents, por mucha celda abierta que tenga, se endotelizan en parte y queda más cerrada de lo que imaginamos (esto lo comprobamos cuando explantamos un stent). Y ese freno hemodinámico puede comprometer una reconstrucción larga, con flujos lentos y trombosis.



Figura 8. Si no se dispone de IVUS o si queremos marcar bien en pantalla la femoral profunda, hacemos una flebografía con un balón inflado en el stent más proximal. Al ocluir todo el flujo troncular, se marca retrógradamente la profunda.

Cuando se trata de procedimientos bilaterales, el tiempo de quirófano aumenta. Hasta 4 horas podemos tardar en recanalizar una doble oclusión iliocava. En estos casos, el uso de IVUS es básico para apreciar competencia de calibres entre uno u otro Stents en la zona de

solapamiento. Una flebografía no lo puede diagnosticar y uno de los dos puede estar severamente comprometido. Las dos formas más comunes de terminar en cava son el solapamiento de dos stents de forma paralela, en forma de kissing (técnica de "double barrell" o en cañón de escopeta). Es la más segura si los calibres de ambos Stents se expanden correctamente y no compiten por espacio (esto nos lo dice el IVUS). Otra posibilidad es una "neocava" con un stent sinus XL o XLflex, y por dentro sendos stents para los ejes iliacos. Otra es la perforación de un stent largo que va desde cava (zona sana) hasta iliaca. Esta técnica es poco recomendable: estamos desestructurando un stent, podemos dejar fragmentos de balón roto si se corta con los struts al dilatarlo, estamos metiendo un stent dentro de otro cerrando cierto paso del primero, etc. ²⁵

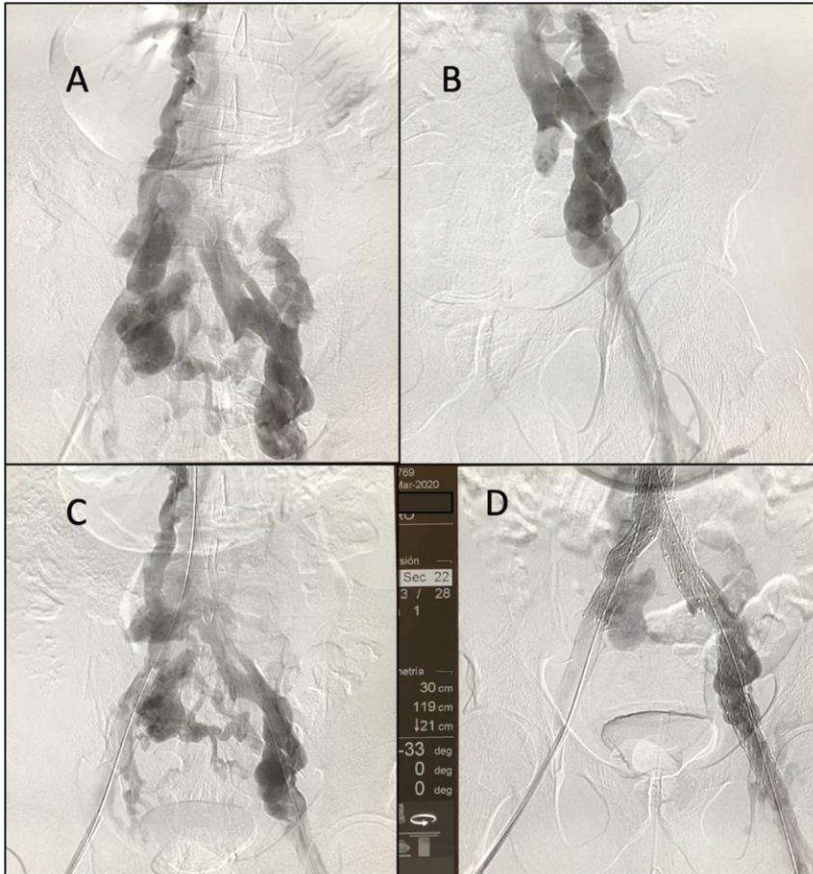


Figura 9. A: flebografía desde femoral derecha, B: lado izquierdo. C: recanalizados ambos ejes. D: reconstrucción endovascular iliocava bilateral.

Hay que cubrir toda la lesión recanalizada. No es recomendable dejar zonas sin solapar, ya que los Stents, de cierta rigidez, angularían las zonas libres y pondría en riesgo la reconstrucción. Una vez reconstruido todo el segmento patológico, debemos postdilatar hasta el diámetro nominal de los stents implantados. La ecografía en modo B de 360° que ofrece el IVUS (intravascular ultrasound) es verdaderamente útil para el control intraoperatorio de los casos postrombóticos que se recanalizan de forma endovascular. Además, el IVUS nos sirve para ver si la morfología es ovoidea o cilíndrica (deseable) ²⁶ en los stents y como control de calidad de la continuidad venosa.

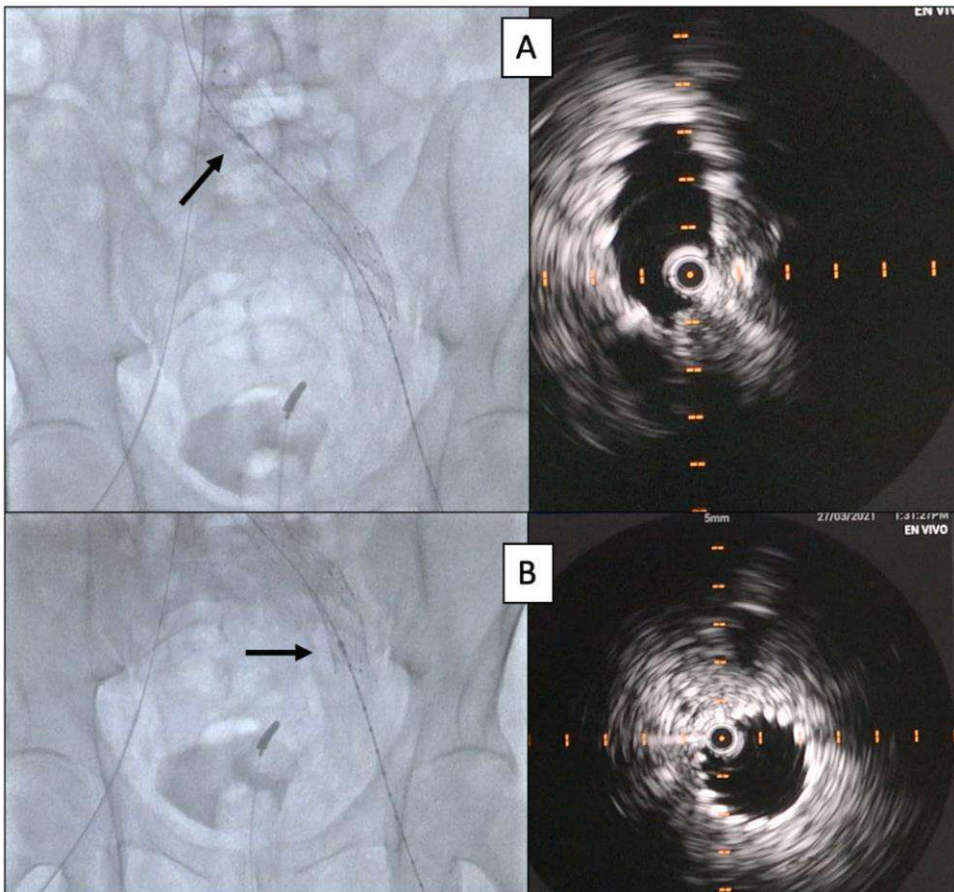


Figura 10. Ecografía intravascular intraoperatoria. A: hay que redilatar esa zona del stent, para intentar que adquiera una morfología más cilíndrica (menos resistencia al flujo). B: esa zona está perfecta.

El IVUS también puede aportar información sobre qué tipo de lesiones hay subyacentes a las zonas recién recanalizadas.

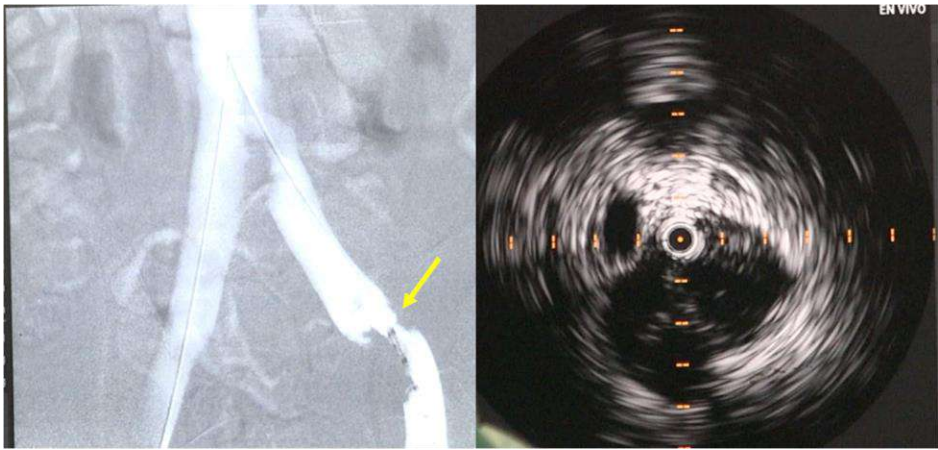


Figura 11. Trombosis venosa profunda iliaca recanalizada, previa al implante del stent. Se aprecia imagen muy anómala en la lesión de iliaca externa.

El ligamento inguinal puede sobrepasarse con tranquilidad con los Stents de nueva generación, aunque es muy preferible hacerlo con un solo stent y que no nos coincida con una zona de solapamiento.²⁷⁻²⁹

Existen stents de nueva generación para el sector venoso ilíaco: Abre (Medtronic), Blueflow (Plus Medica), Sinus Obliquus, Sinus Venous, Sinus XL-flex (Optimed), Venovo (Bard), Vici (Veniti) y Zilver Vena (Cook). No son equiparables y muestran características diferentes en cuanto a todos los parámetros físicos (fuerza radial, resistencia a la compresión, terminación recta, estructura de la celda y espacios sin struts, etc. Sin embargo, no tenemos evidencia que nos permita recomendar un tipo de stent en concreto. En nuestro Servicio tenemos modelos de terminación recta y el -hasta ahora- único que existe oblicuo. En nuestra experiencia es mejor usar un modelo oblicuo en la bifurcación iliocava si esta está muy verticalizada, poco angulada. Si tiende más bien a una horizontalización, preferimos habitualmente un modelo terminado de forma recta.

Una técnica no puramente endovascular sino híbrida: la endoflebectomía. Existe la posibilidad de que la vena femoral común este verdaderamente afectada comprometiendo tanto al ostium de la femoral

como de la femoral profunda. Si esto ocurre, podemos plantearnos una endoflebectomía quirúrgica -una vez recanalizada la lesión con abordaje en la misma vena femoral común. A través del parche biológico que implantemos, hacer la angioplastia y stenting del sector iliaco y terminar en el propio parche. Si tenemos dudas del inflow, se aprovecha el acceso abierto para añadir una fístula arteriovenosa (PTFE 6 mm en loop, en principio, temporal).³⁰⁻³⁴

En cuanto al tratamiento del SPT en la extremidad superior, existen importantes diferencias frente al que hemos expuesto, relativo a la extremidad inferior. Si bien está claro que actuar en la fase aguda de la trombosis venosa profunda subclavia auxiliar es una necesidad en el síndrome de Paget-Schroetter, no hay ningún tipo de evidencia ni tendencia a tratar de recanalizar el sector venoso ocluido de forma crónica en la extremidad superior. De ahí la importancia de no dejar pasar la fase aguda sin intervencionismo. Por tanto, no seguiremos refiriendo en todo momento al SPT de la extremidad inferior, como hemos hecho casi en la totalidad hasta ahora.

MANEJO POSTOPERATORIO

El paciente debe permanecer en reposo al menos 8 horas. Los accesos profundos pueden sangrar y son difíciles de comprimir en sector venoso femoral en medio muslo. Es vital que el paciente esté anticoagulado de forma total y elevada la extremidad inferior. En nuestro Servicio aplicamos una media de compresión de 23 mmHg estándar, hasta la ingle. La llevará durante 6 meses todo el tiempo que pueda durante la mañana.

La anticoagulación debe ser indefinida aunque este tema está sin resolver en cuanto a evidencia científica. Si ya se ha trombosado un eje iliaco, como mínimo, el paciente entiende que no quiere volver a pasar por ello y lo suele aceptar perfectamente, más aún cuando ya estaba probablemente anticoagulado previamente. Aun sin una pauta clara, no obstante, cada vez este tema es objeto de mayor número de publicaciones, algunas de las cuales apuntan al uso combinado de antiagregación y anticoagulación permanente, pero falta un seguimiento largo que revise la seguridad de estas pautas.³⁵⁻³⁸

También hay grupos que manejan este algoritmo con antiagregación simple durante 1 año, acompañando de heparina profiláctica.³⁹

Si en el estudio de trombofilia previo a la intervención -de rutina- se encontrara un síndrome antifosfolipídico, la anticoagulación la controlaría Hematología con acenocumarol/warfarina + aspirina en dosis bajas. De lo contrario, nosotros anticoagulamos con apixaban ajustado a peso, indefinido. (Si no se tratara de un oclusivo sino de un May-Thurner no trombótico, nuestra opción habitual es antiagregar 12 meses).

No obstante, no tenemos una pauta fija y finalmente se toma cada decisión en función de los antecedentes, motivos de la trombosis. Al día siguiente vemos al paciente en consulta y le hacemos una ecografía doppler, donde si no hay complicaciones, permite un alta ya cuando las molestias sean tolerables. El dolor lumbar es lo más comprometedor, pero es difícil que un ingreso se prolongue más allá de las 72 horas.

De forma documental incluimos una radiografía de control al alta. Es importante que el paciente vea cómo se ha tratado, que se implique en la anticoagulación, en el uso de la media, en los hábitos de vida, etc.

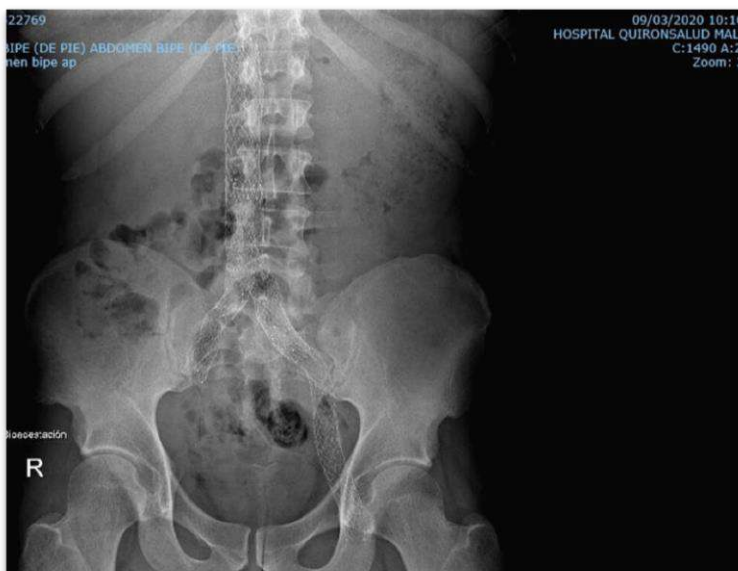


Figura 12. SPT. Antes del alta archivamos una radiografía simple de cómo quedan los stents.

El paciente es citado a los 3, 6 meses y luego al año, aunque lo instruimos en consultar previamente si notara algún tipo de edematización o dolor nuevo en la extremidad. En el seguimiento postoperatorio vemos con total claridad los stents en la fosa pélvica ecográficamente. La ecografía doppler es una herramienta indispensable para el seguimiento ecográfico del stenting ilíocavo. Debemos buscar un flujo picosistólico superior a 10 cm/s en el centro del mismo, y un patrón de onda fásico con la respiración. Si ambos elementos se cumplen, se puede descartar una estenosis significativa (y obviamente una obstrucción) del stent con un 94% de especificidad.⁴⁰ No es necesario recurrir a otras pruebas de imagen si la ecografía doppler es de calidad, en los controles ambulatorios.

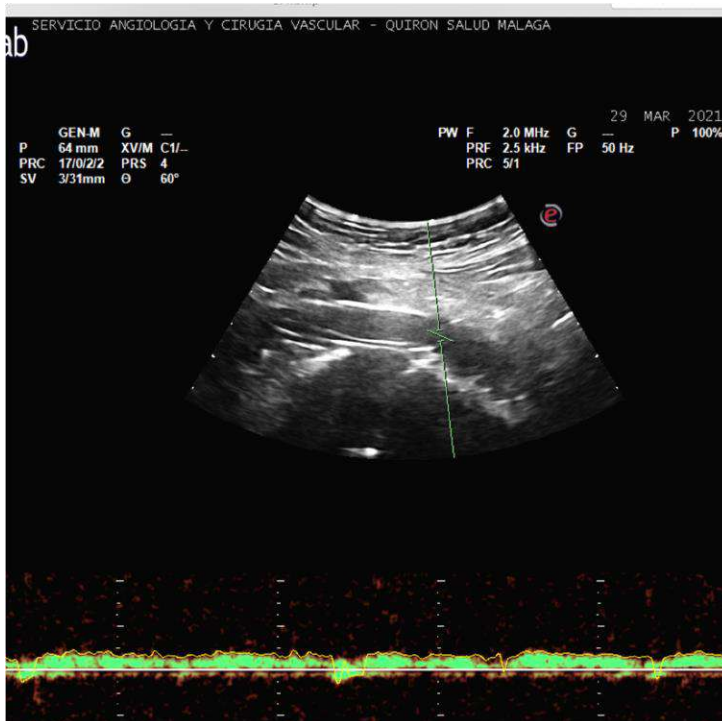


Figura 13. SPT. La ecografía doppler abdominal es la herramienta más útil en el seguimiento del stent venoso. Apreciamos una visión sagital del stent, permeable y sin reestenosis.

RESULTADOS

Existe mucha experiencia en el sector venoso pero poca literatura médica en relación a todo lo que sí conocemos del sector arterial. Lo que sí está asumido desde hace años e internacionalmente es que el sector venoso íliofemoral, no más distal, sí merece la pena tratarlo endovascularmente tanto en la fase aguda como en la fase crónica, si queremos evitar un SPT severo.

Los pioneros del tratamiento en este sector fueron Neglen y Raju, y nos remontamos a casi dos décadas atrás.⁴¹ Posteriormente se publicó una serie de elevado tamaño muestral sobre tratamiento endovascular en posttrombóticos, con 1500 pacientes de los cuales 232 eran oclusivos completos. Se usó Wallstent -no diseñado para el sector venoso y se informó de una permeabilidad primaria a los 3 y 5 años del 75%.⁴²

En sucesivas publicaciones de alta calidad incluyendo algún metanálisis⁴³ con 1118 oclusiones los resultados de permeabilidad primaria y secundaria a un año fueron respectivamente del 79% y 94%. Estos buenos resultados se han corroborado posteriormente por grupos con mucha experiencia en el campo, algunos de ellos compañeros nuestros.^{39,44}

CONCLUSIONES

En nuestros días no cabe duda de que una TVP proximal tanto en fase aguda como crónica, no debe abocarse invariablemente a la terapia clásica y obsoleta de anticoagulación/medias/flebotónicos. Existen opciones endovasculares excelentes para poder restablecer la permeabilidad en ambas fases y evitar un SPT.

El especialista en Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular sabe que un SPT puede llegar a ser invalidante, o puede pasar de forma subclínica en -pocos- algunos casos. Él, mejor que nadie, sabe valorar al paciente en su conjunto, y diferenciar entre imágenes y semiología, y debe por tanto indicar y tratar activamente este tipo de patologías con un criterio y filtro adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Henke, P. K. & Comerota, A. J. An update on etiology, prevention, and therapy of postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 53, 500–509 (2011).
2. Persson, L. M., Arnhjort, T., Lärfars, G. & Rosfors, S. Hemodynamic and morphologic evaluation of sequelae of primary upper extremity deep venous thromboses treated with anticoagulation. *J Vasc Surg* 43, 1230–1235 (2006).
3. Inaraja Pérez Gabriel C., Júlvez Blancas María, Rodríguez Morata Alejandro, Reyes Ortega Juan P, Gómez Medialdea R. El síndrome Posttrombótico. In: Buforn Galiana, Rodríguez Morata y Soler Núñez, editors. Enfermedad Tromboembólica Venosa en Urgencias. ISBN: 978-1-326-22253-6
4. Vazquez, S. R. & Kahn, S. R. Advances in the diagnosis and management of postthrombotic syndrome. *Best Pract Res Cl Ha* 25, 391–402 (2012).
5. Rabinovich, A. & Kahn, S. R. How to predict and diagnose postthrombotic syndrome. *Pol Archives Intern Medicine* 124, 410–416 (2014).
6. Kahn, S. R. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 7, 884–888 (2009).
7. Strandness, D. E., Langlois, Y., Cramer, M., Randlett, A. & Thiele, B. L. Long-term Sequelae of Acute Venous Thrombosis. *Jama* 250, 1289–1292 (1983).
8. Nieto de Haro L, Mora Ordóñez B, Varo Porras A, Morales Cevidanes ML. Epidemiología. In: Buforn Galiana, Rodríguez Morata y Soler Núñez, editors. Enfermedad Tromboembólica Venosa en Urgencias. ISBN: 978-1-326-22253-6.
9. Illig, K. A. & Doyle, A. J. A comprehensive review of Paget-Schroetter syndrome. *J Vasc Surg* 51, 1538–1547 (2010).
10. Korlaar, I. van *et al.* Quality of life in venous disease. *Thromb Haemostasis* 90, 27–35 (2003).
11. Kaplan, R. M., Criqui, M. H., Denenberg, J. O., Bergan, J. & Fronek, A. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. *J Vasc Surg* 37, 1047–1053 (2003).
12. Andreozzi, G. M. *et al.* Quality of life in chronic venous insufficiency. An Italian pilot study of the Triveneto Region. *Int Angiology J Int Union Angiology* 24, 272–7 (2005).
13. Chabasse, C. *et al.* Recanalization and flow regulate venous thrombus resolution and matrix metalloproteinase expression in vivo. *J Vasc Surg Venous Lymphatic Disord* 3, 64–74 (2015).
14. Ramshorst, B. van, Bemmelen, P. S. van, Hoeneveld, H., Faber, J. A. & Eikelboom, B. C. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. *Circulation* 86, 414–419 (2018).
15. Kahn, S. R., Shrier, I. & Julian, J. A. Determinants and Time Course of the Postthrombotic Syndrome after Acute Deep Venous Thrombosis. *J Vasc Surg* 49, 1358 (2009).
16. Kistner, R. L., Eklof, B. & Masuda, E. M. Diagnosis of Chronic Venous Disease of the Lower Extremities: The “CEAP” Classification. *Mayo Clin Proc* 71, 338–345 (1996).
17. Nayak, L., Hildebolt, C. F. & Vedantham, S. Postthrombotic Syndrome: Feasibility of a Strategy of Imaging-guided Endovascular Intervention. *J Vasc Interv Radiol* 23, 1165–1173 (2012).
18. Lattimer, C. R., Kalodiki, E., Azzam, M. & Geroulakos, G. Validation of the Villalta scale in assessing post-thrombotic syndrome using clinical, duplex, and hemodynamic comparators. *J Vasc Surg Venous Lymphatic Disord* 2, 8–14 (2014).
19. Izquierdo Lamoca LM. Tratamiento endovascular del Síndrome Posttrombótico en la extremidad inferior. Recanalización y stent venoso. En: Guerra Requena M, Rodríguez Morata A, editores. Tratamiento endovascular de la patología venosa. Capítulo de Cirugía Endovascular; 2018. p. 117-134.

20. Cuenca Manteca J, Rodríguez Morata A, Flores Herrero A. Optimización de pruebas diagnósticas en insuficiencia venosa pélvica primaria y secundaria. En: Guerra Requena M, Rodríguez Morata A, editores. Tratamiento endovascular de la patología venosa. Capítulo de Cirugía Endovascular; 2018. p. 37-52.
21. Zucker, E. J., Ganguli, S., Ghoshhajra, B. B., Gupta, R. & Prabhakar, A. M. Imaging of venous compression syndromes. *Cardiovasc Diagnosis Ther* 6, 519–532 (2016).
22. Lugo-Fagundo, C., Nance, J. W., Johnson, P. T. & Fishman, E. K. May–Thurner syndrome: MDCT findings and clinical correlates. *Abdom Radiol* 41, 2026–2030 (2016).
23. Maresch M, Ismaaeel Farhan AM, Khaled Rafeeia L, Mareschova K. Endovascular treatment of Deep Venous Thrombosis in the acute phase of the ilio-femoro-popliteal sector. En: Guerra Requena M, Rodríguez Morata A, editores. Tratamiento endovascular de la patología venosa. Capítulo de Cirugía Endovascular; 2018. p. 99-117.
24. Salathé, C., Bonnemain, J., Turini, P. & Haller, C. Intrarachidial Misplacement of a Venous Stent for Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. *Ejves Short Reports* 45, 7–9 (2019).
25. Graaf, R. de *et al.* Iliocaval Confluence Stenting for Chronic Venous Obstructions. *Cardiovasc Inter Rad* 38, 1198–1204 (2015).
26. Cho, H., Kim, J. W., Hong, Y. S., Lim, S. H. & Won, J. H. Stent Compression in Iliac Vein Compression Syndrome Associated with Acute Ilio-Femoral Deep Vein Thrombosis. *Korean J Radiol* 16, 723–728 (2015).
27. Zhou, Y., Guan, Y., Xue, M., Zheng, X. & Chen, X. Clinical outcomes of Stenting extending below the Inguinal Ligament for Treatment of Chronic Iliofemoral Venous Obstruction. *Ann Vasc Surg* (2021) doi:10.1016/j.avsg.2021.01.115.
28. Guan, Y., Zhou, Y., Chen, X., Xue, M. & Zheng, X. Patency rates after stenting extending below the inguinal ligament for treatment of long-segment left iliac venous obstruction. *Chin J Gen Surg* 35, 309–313 (2020).
29. Neglén, P., Tackett, T. P. & Raju, S. Venous stenting across the inguinal ligament. *J Vasc Surg* 48, 1255–1261 (2008).
30. Kurstjens, R. *et al.* Arteriovenous fistula geometry in hybrid recanalisation of post-thrombotic venous obstruction. *Phlebology* 30, 42–49 (2015).
31. Wolf, M. A. F. de *et al.* Endophlebectomy of the common femoral vein and arteriovenous fistula creation as adjuncts to venous stenting for post-thrombotic syndrome. *Brit J Surg* 104, 718–725 (2017).
32. Dumantepe, M., Aydin, S., Ökten, M. & Karabulut, H. Endophlebectomy of the common femoral vein and endovascular iliac vein recanalization for chronic iliofemoral venous occlusion. *J Vasc Surg Venous Lymphatic Disord* 8, 572–582 (2020).
33. Hartung, O. *et al.* Treatment by Endophlebectomy and Stenting of Severe Post-thrombotic Femoro-iliac Obstructive Lesions Extending to the Femoral Junction. *Ann Vasc Surg* 53, 24–25 (2018).
34. Jost, C. J. *et al.* Surgical reconstruction of iliofemoral veins and the inferior vena cava for nonmalignant occlusive disease. *J Vasc Surg* 33, 320–328 (2001).
35. Endo, M. *et al.* Antiplatelet Therapy is Associated with Stent Patency After Iliocaval Venous Stenting. *Cardiovasc Inter Rad* 41, 1691–1698 (2018).
36. Notten, P., Cate, H. ten & Cate-Hoek, A. J. ten. Postinterventional antithrombotic management after venous stenting of the iliofemoral tract in acute and chronic thrombosis: A systematic review. *J Thromb Haemost* 19, 753–796 (2021).
37. Milinis, K., Thapar, A., Shalhoub, J. & Davies, A. H. Antithrombotic Therapy Following Venous Stenting: International Delphi Consensus. *Eur J Vasc Endovasc* 55, 537–544 (2018).

38. Lin, C., Martin, K. A., Wang, M., Stein, B. L. & Desai, K. R. Long-term antithrombotic therapy after venous stent placement. *Phlebology* 35, 402–408 (2020).
39. Alerany, M. B. *et al.* Endovascular treatment of iliofemoral chronic post-thrombotic venous flow obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphatic Disord* 2, 2–7 (2014).
40. Sebastian, T. *et al.* Duplex Ultrasound Investigation for the Detection of Obstructed Iliocaval Venous Stents. *Eur J Vasc Endovasc* 60, 443–450 (2020).
41. Neglén, P., Berry, M. A. & Raju, S. Endovascular Surgery in the Treatment of Chronic Primary and Post-thrombotic Iliac Vein Obstruction. *Eur J Vasc Endovasc* 20, 560–571 (2000).
42. Raju, S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion. *J Vasc Surg* 57, 1163–1169 (2013).
43. Razavi, M. K., Jaff, M. R. & Miller, L. E. Safety and Effectiveness of Stent Placement for Iliofemoral Venous Outflow Obstruction. *Circulation Cardiovasc Interventions* 8, e002772 (2015).
44. Lamoca, L. M. I. Tratamiento recanalizador de las trombosis venosas del sector iliofemoral. *Angiología* 66, 326–330 (2014).

CAPÍTULO 23

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON PATOLOGÍA MÉDICA

Ramón Lecumberri Villamediana^{1,2}

María Marcos Jubilar¹

Carolina Guillén Rienda³

¹Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

²CIBER-CV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

³Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid

INTRODUCCIÓN

La hospitalización por un proceso médico agudo constituye un escenario asociado con un elevado riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Se estima que el 50% de todos los episodios de TEV se producen en el contexto de una hospitalización reciente. En cerca de la mitad de los casos el motivo de la hospitalización es una patología no quirúrgica.¹ El desarrollo de un TEV se asocia con una elevada morbi-mortalidad y consumo de recursos sanitarios, siendo una complicación potencialmente prevenible, principalmente con la aplicación de profilaxis farmacológica en aquellos pacientes con alto riesgo.

ESCALAS PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE TEV EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR PATOLOGÍA MÉDICA

Dado el carácter heterogéneo de esta población, la adopción de medidas universales de tromboprofilaxis podría conducir a un sobretratamiento de pacientes con bajo riesgo tromboembólico y, al contrario, a una infrautilización de la misma en pacientes con alto riesgo, bien por una estimación incorrecta del riesgo trombótico o bien por una preocupación excesiva por el riesgo hemorrágico asociado a la tromboprofilaxis.

Aunque la inmovilización es probablemente el principal factor contribuyente al riesgo de TEV en pacientes hospitalizados, también se ha descrito un incremento en la incidencia de TEV en pacientes hospitalizados no inmovilizados.¹ En la actualidad se disponen de varias escalas validadas que pueden resultar de gran ayuda al clínico para la estratificación del riesgo trombótico y la toma de decisiones. Las más utilizadas son las escalas PADUA y IMPROVE (Tablas I y II).²⁻⁴

Aunque la evidencia que la sustenta no es tan potente como en las escalas mencionadas anteriormente merece la pena destacar la iniciativa española del grupo PRETEMED, cuya escala sirvió de base para nuestra experiencia con el sistema de alertas electrónicas para la prevención del TEV (Tabla III).⁵

Desafortunadamente, a diferencia lo que ocurre en pacientes ya anticoagulados por TEV o por fibrilación auricular (por ejemplo, escalas RIETE, VTE-BLEED o HASBLED), no se dispone de escalas predictivas de sangrado suficientemente validadas que puedan aplicarse al escenario de la tromboprofilaxis. En este sentido, la escala IMPROVE-Bleeding (Tabla IV) identifica una población de pacientes médicos hospitalizados con mayor riesgo hemorrágico, aunque estaría por determinar de forma definitiva su utilidad para excluir a determinados pacientes de la tromboprofilaxis farmacológica.⁶

Variable	Puntos
Movilidad reducida	3
Cáncer activo	3
TEV previo (TV superficial excluida)	3
Trombofilia conocida	3
Trauma/cirugía reciente (1 mes)	2
Edad > 70 años	1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1
Infarto agudo de miocardio/ictus isquémico	1
Tratamiento hormonal	1
Obesidad (IMC > 30)	1
Infección aguda o proceso reumatológico	1

Tabla I. Escala de Padua.

0-3 puntos. Riesgo bajo. Incidencia de TEV sin profilaxis: 0.3%.

≥4 puntos. Riesgo alto. Incidencia de TEV sin profilaxis 11%. Incidencia de TEV con profilaxis: 2.2%.

Variable	Puntos
TEV previo	3
Trombofilia conocida	2
Parálisis de extremidad inferior	2
Cáncer activo	2
Inmovilización ≥ 7 días	2
Estancia en UCI/Unidad Coronaria	1
Edad > 60 años	1

Tabla II. Escala IMPROVE-VTE.

0-1 punto. Riesgo bajo. Incidencia de TEV sintomático a 3 meses: 0.5%.

2-3 puntos. Riesgo Moderado. Incidencia de TEV sintomático a 3 meses: 1.5%.

≥ 4 puntos. Riesgo alto. Incidencia de TEV sintomático a 3 meses: 5.7%

Variable	Puntos
Fallo renal (FG 30-59 vs ≥ 60 mL/min)	1
Varón vs mujer	1
Edad 40-80 años vs < 40	1.5
Cáncer activo	2
Enfermedad reumática	2
Catéter venoso central	2
Estancia en UCI/Unidad Coronaria	2.5
Fallo renal (FG < 30 vs ≥ 60 mL/min)	2.5
Fallo hepático (INR > 1.5)	2.5
Edad ≥ 80 años vs < 40	3.5
Trombocitopenia $< 50.000/\text{mm}^3$	4
Hemorragia en los 3 meses previos	4
Úlcera gastroduodenal activa	4.5

Tabla IV. Escala IMPROVE-Bleeding.

< 7 puntos. Incidencia de hemorragia mayor / cualquier sangrado: 0.4% / 1.5%

≥ 7 puntos. Incidencia de hemorragia mayor / cualquier sangrado: 4.1% / 7.9%

	Pesos ajustados		
	1	2	3
Procesos precipitantes	<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo/Puerperio • Viajes en avión >6h 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad inflamatoria intestinal activa • Infección aguda grave • Insuficiencia cardíaca clase III • Neoplasia 	<ul style="list-style-type: none"> • ACV agudo con parálisis de MMII • EPOC con descompensación grave • Infarto agudo de miocardio • Mieloma tratado con inmunomoduladores • Traumatismos de MMII sin cirugía
Procesos Asociados	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Hiperhomocisteinemia • Infección por VIH • Parálisis de MMII • TVS previa 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Nefrótico • Trombofilia • TVP previa • Vasculitis (Beçhet / Wegener) 	
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos hormonales • Antidepresivos • Antipsicóticos • Inhibidores de la aromataasa • Tamoxifeno- Raloxifeno • Terapia hormonal sustitutiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia 	
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Catéter venoso central • Edad >60 años • Obesidad (IMC >28) • Tabaquismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Encamamiento >4días 	

Tabla III. Escala PRETEMED.

1-3 puntos: considerar el uso de medidas físicas 4 puntos: se sugiere profilaxis con HBPM
 >4 puntos: se recomienda profilaxis con HBPM

TIPO DE TROMBOPROFILAXIS

No es el objetivo de este capítulo realizar una revisión exhaustiva de la evidencia disponible, ni tampoco realizar un detallado análisis comparativo de las recomendaciones de las múltiples guías de práctica clínica con respecto a este tema.

Diferentes revisiones sistemáticas y meta-análisis han mostrado que, en pacientes hospitalizados por patología médica, la tromboprofilaxis con heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux se asocia con una reducción en la incidencia de TEV, sin aumentar de manera significativa la incidencia de complicaciones hemorrágicas.⁷ Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido demostrar un impacto positivo en términos de mortalidad.

La reducción del riesgo de TEV parece ser superior con HBPM en comparación con HNF sin aumentar el riesgo hemorrágico, lo que unido a su mayor sencillez de administración hace que sean el fármaco de elección para la tromboprofilaxis farmacológica en pacientes hospitalizados por patología médica y alto riesgo de TEV.⁸ Esta recomendación sería aplicable tanto a los pacientes hospitalizados en planta convencional como a los pacientes que estén en UCI. En caso de insuficiencia renal severa, con el empleo de dosis profilácticas de HBPM no se requiere monitorización de la actividad anti-Xa.

Con respecto a los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), no se recomienda su uso para esta indicación. Varios ensayos clínicos han comparado la tromboprofilaxis estándar con HBPM durante 10-14 días frente a diferentes ACOD durante 30-42 días. Durante los primeros días, en los que todos los pacientes recibían profilaxis activa farmacológica, los ACODs se asociaron con un incremento en la incidencia de hemorragias mayores y de hemorragias no mayores pero clínicamente relevantes, sin diferencias en la tasa de eventos trombóticos ni en la mortalidad.⁹ Además, los ACOD pueden dificultar la realización de procedimientos invasivos durante la hospitalización, mientras que con las HBPM existe una amplia experiencia en su manejo en estas circunstancias especiales.

En el caso de contraindicación para la profilaxis farmacológica, básicamente por sangrado activo o muy alto riesgo hemorrágico (por ejemplo, en pacientes con trombocitopenia grave), se recomienda aplicar métodos físicos para la prevención del TEV: medias de compresión elástica o dispositivos de compresión neumática intermitente. Por otra parte, dadas las limitaciones de la evidencia disponible, en este momento no se recomienda la asociación rutinaria de profilaxis farmacológica y mecánica en pacientes de muy alto riesgo.⁸

Por último, en ningún caso se indica la inserción de un filtro en vena cava inferior como profilaxis primaria del TEV.¹⁰

Duración de la tromboprofilaxis

La duración óptima de la tromboprofilaxis farmacológica en pacientes hospitalizados por patología médica es una cuestión aún no resuelta de forma definitiva.

Además de los 3 estudios comentados anteriormente que compararon profilaxis estándar con HBPM vs. profilaxis extendida con ACOD, el estudio EXCLAIM evaluó la eficacia y seguridad de enoxaparina como profilaxis de duración habitual frente a un esquema de profilaxis extendida. La prolongación de la tromboprofilaxis se asocia con una disminución muy modesta en términos absolutos de la incidencia de TEV, a costa de un doblar las complicaciones hemorrágicas.^{11,12}

Por este motivo, en la actualidad no se recomienda la prolongación rutinaria de la tromboprofilaxis farmacológica tras el alta hospitalaria.⁸ No obstante, es posible que alguna subpoblación de pacientes con muy alto riesgo trombótico sí pudiera beneficiarse de una estrategia de prolongación de la profilaxis antitrombótica. Se precisan nuevos estudios que ayuden a identificar estos perfiles de pacientes. En esta línea, en un análisis a posteriori del estudio Magellan, el valor de dímero-D se postula como una herramienta que podría ayudar a identificar pacientes con mayor potencial beneficio de la prolongación de la tromboprofilaxis.¹³

Estrategias para mejorar el uso de la tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados por patología médica

A pesar de las recomendaciones relativamente uniformes de las guías de práctica clínica, diferentes estudios han puesto de manifiesto que globalmente existe una importante infrautilización de la profilaxis farmacológica en pacientes hospitalizados por patología médica.¹⁴ Los motivos que justifican esta utilización subóptima son variados, pero en buena medida responden a una inadecuada valoración del riesgo trombótico de los pacientes y/o a un temor, muchas veces injustificado, a posibles complicaciones hemorrágicas.

Es muy importante que cada centro elabore protocolos de tromboprofilaxis adaptados a su realidad y que al mismo tiempo diseñe estrategias que promuevan su aplicación. A este respecto, se sabe que el impacto de sistemas de recuerdo múltiple es mucho más eficaz a medio plazo que actividades formativas puntuales. La informatización plena de las historias clínicas permitió el desarrollo de sistemas de alerta electrónica, que aplicados a la prevención del TEV, ayudan al clínico en la estratificación del riesgo trombótico y en la toma de decisiones sobre la tromboprofilaxis. En nuestra experiencia, la implementación de un sistema de alerta electrónica para la prevención del TEV se asoció con una importante mejoría del uso de la tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados por patología médica, que se tradujo en una reducción significativa y sostenida en el tiempo de la incidencia de TEV durante la hospitalización.^{15,16}

ALGUNAS POBLACIONES ESPECIALES: CÁNCER, COVID-19

Cáncer

Los pacientes oncológicos tienen un riesgo de TEV 6-10 veces superior al de la población general. La hospitalización también constituye un factor de riesgo tromboembólico adicional en este subgrupo de pacientes.¹⁷

Las guías clínicas recomiendan de manera uniforme administrar profilaxis con HBPM a todo paciente con cáncer hospitalizado por patología médica aguda o con movilidad reducida y ausencia de contraindicación para la misma (obviamente, se refieren a pacientes sin indicación de anticoagulación por otros motivos, en cuyo caso deberán mantenerla).¹⁸

Sin embargo, la proporción de pacientes con cáncer activo incluidos en los ensayos clínicos pivotaes sobre tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados fue muy reducido, lo que justifica que en un posterior metaanálisis de dichos estudios, limitado a los pacientes con cáncer, no se llegara a demostrar una reducción significativa de la incidencia de TEV.¹⁹

En la práctica habitual quizás la pregunta a formular sería ¿en qué pacientes con cáncer hospitalizados estaría contraindicada la tromboprofilaxis farmacológica con HBPM? Además de en pacientes cuyo motivo de ingreso sea exclusivamente la administración de quimioterapia y no estén inmovilizados, un reciente consenso de expertos de las sociedades españolas de medicina interna (SEMI), oncología médica (SEOM) y trombosis y hemostasia (SETH) estableció las siguientes potenciales contraindicaciones para la profilaxis antitrombótica farmacológica (Tabla V).²⁰

En un reciente estudio prospectivo en nuestro centro, el 72% de los pacientes oncológicos hospitalizados recibieron profilaxis con HBPM durante el ingreso. La gran mayoría del resto de pacientes presentaban una contraindicación para la misma. En la Tabla VI se resumen las variables asociadas a una mayor utilización de la tromboprofilaxis farmacológica. La tasa de TEV en pacientes con cáncer durante la hospitalización y los primeros 30 días tras el alta fue del 3.0%. El 80% de los episodios tromboembólicos ocurrieron a pesar de una adecuada tromboprofilaxis durante el ingreso y algo más de la mitad acontecieron tras el alta.²¹

Estos últimos hallazgos invitan a plantear la hipótesis de si, al menos algunos pacientes con cáncer, se beneficiarían de emplear dosis de HBPM superiores a las habituales como tromboprofilaxis o de extender la profilaxis tras el alta. Por supuesto, esta hipótesis debería ser

contrastada en estudios oportunamente diseñados. Por el momento, la única variable identificada con un mayor riesgo de “fracaso de la tromboprofilaxis” es la necesidad de hospitalizaciones repetidas.

En los últimos meses, otro tema de interés en los pacientes oncológicos es la profilaxis ambulatoria. Estudios recientes sugieren que tanto HBPM como ACODs podrían ser de utilidad para este fin en pacientes seleccionados con alto riesgo de TEV (aunque subóptimo, el modelo de estratificación del riesgo trombótico más empleado es el conocido como escala de Khorana).¹⁸

Contraindicación absoluta

- Sangrado reciente en el sistema nervioso central.
- Sangrado mayor activo.
- Trombocitopenia $<20 \times 10^9/L$.

Contraindicación relativa

- Sangrado crónico clínicamente significativo, cuya duración sea superior a las 48 horas.
- Postoperatorio inicial de neurocirugía.
- Presencia de lesiones espinales o intracraneales de alto riesgo de sangrado (por ejemplo, metástasis de melanoma o cáncer renal).
- Alto riesgo de caída.
- Trombocitopenia entre 20×10^9 y $50 \times 10^9/L$.
- Disfunción plaquetaria grave.
- Coagulopatía subyacente.
- Punción lumbar o anestesia raquídea (para su realización, se debe esperar al menos 12 horas tras la última administración de HBPM profiláctica).

1. En caso de contraindicación para la anticoagulación, se recomienda emplear medidas físicas como profilaxis antitrombótica.
2. No existe indicación de tromboprofilaxis con HBPM en aquellos pacientes cuyo motivo de hospitalización sea exclusivamente la administración de tratamiento oncológico y no permanezcan inmovilizados.

Tabla V. Situaciones en las que la tromboprofilaxis primaria con HBPM en pacientes oncológicos hospitalizados puede estar contraindicada (Consenso SEMI-SEOM-SETH).

Variable	OR (IC 95%)	p
Estancia ≥ 4 días	2.36 (1.76 – 3.16)	< 0.001
Estadio tumoral avanzado	1.60 (1.15 – 2.22)	0.005
Quimioterapia activa	2.06 (1.45 – 2.94)	< 0.001
Plaquetas < 50 x10⁹/L	0.2 (0.12 – 0.41)	< 0.001
Hemoglobina ≤10g/dl	0.69 (0.50 – 0.95)	0.026
Tumor hematológico	0.38 (0.26 – 0.57)	< 0.001

Tabla VI. Variables que influyen en el uso de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes con cáncer hospitalizados (adaptado de referencia 21).

COVID-19

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentan un alto riesgo de complicaciones trombóticas, incluso a pesar de recibir tromboprofilaxis con HBPM. Aunque los resultados de las series publicadas son muy heterogéneos, se estima que la incidencia de TEV sería en torno al 5-10% de los pacientes hospitalizados en planta convencional y del 25-30% de los pacientes ingresados en UCI. Estos datos, junto con el hecho de otros potenciales efectos beneficiosos de las heparinas relacionados con su actividad antiinflamatoria y antiviral (interfiere con la proteína espiga del coronavirus y su invasividad),²² motivaron que en muchos centros se planteara el uso de dosis supraprofilácticas de HBPM en pacientes hospitalizados por COVID-19, sobre todo en aquellos con factores de mal pronóstico (por ejemplo, niveles muy elevados de dímero-D). Paralelamente surgieron publicaciones, con importantes limitaciones metodológicas, que sugerían una mayor supervivencia en pacientes con COVID-19 que recibían anticoagulación terapéutica.

Un hecho incuestionable es que a mayor dosis de HBPM mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. A la espera de resultados definitivos de ensayos clínicos en marcha, la recomendación de las guías clínicas es emplear HBPM a las dosis profilácticas habituales en pacientes con COVID-19 hospitalizados en planta convencional o UCI.²³ Recientemente se han comunicado resultados preliminares de los estudios multiplataforma REMAP-CAP, ACTIV-4 y ATTAC que han evaluado el uso de dosis profilácticas o terapéuticas de heparina. En pacientes críticos el reclutamiento se interrumpió prematuramente debido a futilidad, ya que la anticoagulación terapéutica no se asoció con un descenso de la mortalidad o de los requerimientos de soporte de órgano crítico (variable principal de eficacia), mientras que la tasa de hemorragia mayor aumentaba del 2.4% al 3.1%. Sin embargo, en pacientes con afectación moderada, hospitalizados en planta convencional, el uso de anticoagulación a dosis terapéutica sí se asociaría con una reducción de la mortalidad o de la necesidad de soporte de órgano crítico (con independencia del valor de dímero-D) y sin aumentar significativamente las hemorragias mayores (0.9% *vs* 1.6%).

Por su parte, el estudio INSPIRATION tampoco ha encontrado un beneficio con el uso de dosis intermedias de HBPM en pacientes hospitalizados en UCI por COVID-19 en términos de mortalidad, necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) y trombosis venosa o arterial.²⁴

No obstante, parece prudente esperar a la publicación de los resultados definitivos de estos y de otros estudios aún en marcha antes de plantear modificaciones drásticas en las recomendaciones de las guías. El tema del tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 se aborda con más profundidad en otro capítulo de esta guía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bjøri E, Johnsen HS, Hansen JB, Brækkan SK. Hospitalization as a trigger for venous thromboembolism - Results from a population-based case-crossover study. *Thromb Res* 2019;176:115-9. doi: 10.1016/j.thromres.2019.02.024. PMID: 30822715
2. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x. PMID: 20738765
3. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001152. doi: 10.1161/JAHA.114.001152. PMID: 254 04191
4. Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2017;117:801-8. doi: 10.1160/TH16-080631.PMID: 28150851
5. Smilg Nicolás C, Tornel Sánchez G, Trujillo Santos J. Concordance among venous thromboembolism risk assessment models. *Med Clin (Barc).* 2018;150:61-3. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.021. PMID: 28743401
6. Rosenberg DJ, Press A, Fishbein J, Lesser M, McCullagh L, McGinn T, et al. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients. *Thromb Haemost* 2016;116:530-6. doi: 10.1160/TH16-01-0003. PMID: 27307054
7. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1476-86. doi: 10.1001/archinte.167.14.1476. PMID: 17646601
8. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3198-3225. doi: 10.1182/bloodadvances.2018022954 .PMID: 30482763
9. Neumann I, Izcovich A, Zhang Y, Rada G, Kahn SR, Spencer F, et al. DOACs vs LMWHs in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis that informed 2018 ASH guidelines. *Blood Adv* 2020;4:1512-7. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000840. PMID: 32289163
10. Duffett L, Carrier M. Inferior vena cava filters. *J Thromb Haemost* 2017;15:3-12. doi: 10.1111/jth.13564.. PMID: 28019712
11. Alshouimi RA, Al Rammah SM, Alzahrani MY, Badreldin HA, Al Yami MS, Almohammed OA. The use of direct oral anticoagulants for extended duration thromboprophylaxis in medically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48:422-9. doi: 10.1007/s11239-019-01900-2. PMID: 31222563
12. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al; EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18. doi: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004. PMID: 20621900
13. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro TE, De Sanctis Y, Barnathan ES, Raskob GE. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020;4:e59-e65. doi: 10.1055/s-0040-1705137. PMID: 32190813

14. Bergmann JF, Cohen AT, Tapson VF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Huang W, Anderson FA Jr; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost* 2010;103:736-48. doi: 10.1160/TH09-09-0667. PMID: 20135072
15. Lecumberri R, Panizo E, Gomez-Guiu A, Varea S, García-Quetglas E, Serrano M, et al. Economic impact of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism in hospitalised patients. *J Thromb Haemost* 2011;9:1108-15. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04282.x. PMID: 21481177
16. Figueroa R, Alfonso A, López-Picazo J, Gil-Bazo I, García-Mouriz A, Hermida J, Páramo JA, et al. Improvement of appropriate pharmacological prophylaxis in hospitalised cancer patients with a multiscreen e-alert system: a single-centre experience. *Clin Transl Oncol* 2019;21:805-9. doi: 10.1007/s12094-018-1986-1. PMID: 30446983
17. Douce DR, Holmes CE, Cushman M, MacLean CD, Ades S, Zakai NA. Risk factors for cancer-associated venous thromboembolism: The venous thromboembolism prevention in the ambulatory cancer clinic (VTE-PACC) study. *J Thromb Haemost* 2019;17:2152-9. doi: 10.1111/jth.14614. PMID: 31423717
18. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, et al; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e566-e581. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5. PMID: 31492632
19. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JI. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med* 2014;127:82-6.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.015. PMID: 24384102
20. Pachón V, Trujillo-Santos J, Domènech P, Gallardo E, Font C, González-Porrás JR, et al. Cancer-Associated Thrombosis: Beyond Clinical Practice Guidelines-A Multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) Expert Consensus. *TH Open* 2018;2:e373-e386. doi: 10.1055/s-0038-1675577. PMID: 31249964
21. Figueroa R, Alfonso A, López-Picazo J, Gil-Bazo I, García-Mouriz A, Hermida J, et al. Insights into venous thromboembolism prevention in hospitalized cancer patients: Lessons from a prospective study. *PLoS One* 2018;13:e0200220. doi: 10.1371/journal.pone.0200220. PMID: 30071038
22. Mycroft-West CJ, Su D, Pagani I, Rudd TR, Elli S, Gandhi NS, et al. Heparin Inhibits Cellular Invasion by SARS-CoV-2: Structural Dependence of the Interaction of the Spike S1 Receptor-Binding Domain with Heparin. *Thromb Haemost* 2020;120:1700-15. doi: 10.1055/s-0040-1721319. PMID: 33368089
23. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020;158:1143-63. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559. PMID: 32502594
24. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:1620-30. doi: 10.1001/jama.2021.4152. PMID: 33734299

CAPÍTULO 24

PROFILAXIS DE LA ETEV EN PACIENTES INGRESADOS QUIRÚRGICOS NO ORTOPÉDICOS

Silvia Bleda Moreno

Joaquín de Haro Miralles

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.

Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETVE) postoperatoria, presentada como trombosis venosa profunda (TVP) y especialmente cuando se produce una embolia pulmonar (EP), constituye una grave complicación que puede afectar al 15-30 % de los pacientes quirúrgicos cuando no se adoptan medidas para su prevención.

Esta patología es además considera la principal causa de muerte evitable entre los pacientes ingresados en un hospital.¹ Actualmente, la incidencia de ETVE sintomática postoperatoria se sitúa alrededor del 2 % tras intervenciones consideradas de alto riesgo.²

La etiopatogenia de la ETVE postoperatoria, es compleja y multifactorial, siendo habitual un estado de hipercoagulabilidad en estos pacientes, como parte de la respuesta del organismo a la agresión.

Los factores clínicos de riesgo de trombosis se dividen en dos grandes grupos: predisponentes y desencadenantes. Entre los factores predisponentes, intrínsecos o asociados al paciente, destacan la edad avanzada, la presencia de cáncer, la obesidad, la trombofilia congénita o adquirida y la historia previa de ETVE. Por otro lado, entre los factores desencadenantes o extrínsecos relacionados con su estancia en el hospital, destacan la inmovilización, la intervención quirúrgica y su duración, y los traumatismos que pueden sufrir las venas, sobre todo en el sector iliaco, durante la intervención, así como la canalización de vías centrales.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE ETVE POSTOPERATORIA

Hay que individualizar el riesgo de EVTE en cada paciente quirúrgico. Por ello, para poder estimar el riesgo potencial de cada uno de estos pacientes, es necesario realizar una correcta valoración de la presencia de los factores predisponentes y desencadenantes anteriormente descritos, lo que nos va a permitir adoptar las medidas profilácticas más adecuadas en función de dicho riesgo.

Para estratificar este riesgo la escala de Caprini ha sido la más utilizada durante años.³ Sin embargo, en su última edición (10ª), las guías del *American College of Chest Physicians* (ACCP) han adoptado la escala de Caprini modificada para formular sus recomendaciones profilácticas. Así se establecen cuatro nuevas categorías de riesgo para los pacientes sometidos a cirugía no ortopédica: riesgo muy bajo (0-1 puntos), bajo (2 puntos), moderado (3-4 puntos) y alto (5 o más puntos) (Tabla I).⁴ Basándonos en la categoría de riesgo de la adaptación que hace el ACCP del modelo de Caprini, se ha hecho una estimación de la incidencia de ETVE sintomática en pacientes sometidos a cirugía general (incluyendo cirugía digestiva, urológica, vascular, cirugía de mama y de tiroides) y a cirugía plástica y reconstructiva. En el primero de los grupos la incidencia de ETVE en pacientes con alto riesgo de acuerdo al modelo de Caprini (>4 puntos) es del 2% aproximadamente, elevándose este riesgo hasta el 2.7% entre los pacientes que van a ser sometidos a una cirugía plástica y reconstructiva y se encuentran dentro de esta misma categoría de riesgo.⁵

1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS	5 PUNTOS
Edad 41-60 años	61-74 años	≥ 75 años	Ictus (< 1 mes)
Cirugía menor	Cirugía artroscópica	Historia ETVE	Artroplastia programada de cadera o rodilla
IMC > 25kg/m ²	Cirugía abierta mayor (> 45 min)	Historia familiar ETVE	Fractura de pierna, cadera o pelvis
Tumefacción MMII	Cirugía laparoscópica (> 45 min)	Factor V Leiden	Daño espinal agudo (< 1 mes)
Varices	Cáncer	Gen de la protrombina 20210A	

Embarazo o puerperio	Encamamiento (> 72 horas)	Anticoagulante lúpico	
Historia de abortos espontáneos inexplicados o recurrentes	Férula de escayola	Anticuerpos anticardiolipina	
Anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva	Acceso venoso central	Aumento niveles homocisteína	
Sepsis (< 1 mes)		Trombocitopenia inducida por heparina	
Enfermedad pulmonar grave incluida neumonía (< 1 mes)		Otras trombofilias hereditarias o adquiridas	
Función pulmonar disminuida			
IAM			
ICC (< 1 mes)			
Enfermedad inflamatoria intestinal			
Paciente inmovilizado por enfermedad médica			

Tabla I. Modelo de estratificación de Caprini basado en la presencia y ponderación de factores de riesgo y asignación de riesgo según adaptación de la 9ª Guía del ACCP. Estratificación de riesgo según la puntuación total: riesgo muy bajo: 0 puntos; riesgo bajo: 1-2 puntos; riesgo intermedio: 3-4 puntos; riesgo alto \geq 5 puntos. EVTE: enfermedad tromboembólica venosa; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IMC: índice de masa corporal; MMII: miembros inferiores.

RECOMENDACIONES EN LA INDICACIÓN Y REALIZACIÓN DE TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES QUIRÚRGICOS NO ORTOPÉDICOS

La presente guía clínica sobre ETEV del Capítulo Español de Flebología y Linfografía, basándose en la evidencia científica actual permite asentar las siguientes recomendaciones para la indicación y realización de tromboprofilaxis en pacientes ingresados quirúrgicos no ortopédicos:

Pacientes sometidos a cirugía general y abdominopélvica

Dentro de este grupo de pacientes incluiremos aquellos pacientes que van a ser sometidos a cirugía gastrointestinal, urológica, ginecológica e incluso otras patologías de cirugía general como sería la cirugía de mama o de glándula tiroides o paratiroides.

- En pacientes que van a ser sometidos a cirugía general y abdominopélvica con muy bajo riesgo de ETEV (menos del 0.5%; puntuación de Caprini de 0), no se recomienda profilaxis específica farmacológica (grado 1B) o mecánica (grado 2C), aparte de la deambulación precoz.
- En los pacientes de este grupo con un bajo riesgo de ETEV (alrededor de 1.5%; puntuación de Caprini entre 1 y 2), se sugiere profilaxis mecánica, preferiblemente con compresión neumática intermitente (CNI) sobre la no utilización de profilaxis (grado 2C).
- Cuando el riesgo de ETEV sea moderado (alrededor de 3%; puntuación de Caprini entre 3 y 4) y no exista elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores, se sugiere heparina de bajo peso molecular (HBPM) (grado 2B), heparina no fraccionada (HNF) (grado 2B), o métodos mecánicos, preferentemente CNI sobre la no utilización de profilaxis (grado 2C).
- Entre los pacientes con un riesgo moderado de ETEV (alrededor de 3%; puntuación de Caprini entre 3 y 4) pero con elevado riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas o en los que las consecuencias de la hemorragia se consideren especialmente graves, se sugieren

los métodos mecánicos, preferiblemente con CNI sobre el no utilizar profilaxis (grado 2C).

- Cuando el riesgo de ETVE sea alto (alrededor de 6%; puntuación de Caprini \geq 5) y no exista elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores, se recomienda profilaxis farmacológica con HBPM (grado 1B) o HNF (grado 1B) sobre la no utilización de profilaxis. Además, se sugiere añadir un método mecánico como las medias de compresión elástica (MCE) o CNI a la profilaxis farmacológica (grado 2C).
- Si se trata de un paciente que va a ser sometido a cirugía general y abdominopélvica por cáncer, con un alto riesgo de ETVE y sin un riesgo hemorrágico elevado, se recomienda extender la profilaxis farmacológica con HBPM (4 semanas desde la intervención) sobre la duración limitada a 7-10 días (grado 1B).
- Para pacientes con alto riesgo de ETVE pero que asocien un elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas o en aquellos en los que la hemorragia puede ser especialmente grave, se sugiere la utilización de métodos mecánicos, preferiblemente CNI, sobre la no utilización de profilaxis, hasta que remita el riesgo hemorrágico y se pueda iniciar la profilaxis farmacológica (grado 2C).
- En los pacientes que presenten un alto riesgo de ETVE (alrededor de 6%; puntuación de Caprini \geq 5) que tengan alguna contraindicación o imposibilidad para recibir HNF o HBPM y que no presenten elevado riesgo hemorrágico, se sugiere la utilización de aspirina a bajas dosis (grado 2C), fondaparinux (grado 2C) o profilaxis mecánica, preferiblemente con CNI (grado 2C) sobre la no utilización de profilaxis.
- En este grupo de pacientes se sugiere la no utilización de los filtros de cava para la prevención primaria de la ETV (grado 2C).
- Por último, en este grupo de pacientes, se sugiere que no se lleve a cabo seguimiento periódico con ultrasonografía venosa de compresión (grado 2C).

Pacientes sometidos a cirugía vascular

Los estudios randomizados sobre el uso de la tromboprofilaxis de la ETEV en cirugía vascular son muy limitados, existiendo sólo ocho ensayos clínicos randomizados con pequeño tamaño muestral y con resultados poco concluyentes.⁶⁻¹³

Por este motivo, recomendamos aplicar las mismas recomendaciones llevadas a cabo para los pacientes que van a ser sometidos a cirugía general y abdominopélvica en este subgrupo de pacientes.

Pacientes sometidos a cirugía cardíaca

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca con un curso postoperatorio sin complicaciones, se sugiere utilizar métodos mecánicos de profilaxis, preferiblemente la CNI, preferentemente a la profilaxis farmacológica (grado 2C) o la no utilización de profilaxis.

Entre pacientes con hospitalización prolongada por complicaciones no hemorrágicas, se sugiere añadir profilaxis farmacológica con HNF o HBPM a los métodos mecánicos (grado 2C).

Pacientes sometidos a cirugía torácica

En pacientes con riesgo moderado de ETEV sin riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas, se recomienda utilizar HBPM (grado 2B), HNF (grado 2B) o profilaxis mecánica, con un uso optimizado de la CNI (grado 2C) sobre la no utilización de profilaxis.

Si existe un alto riesgo trombótico y sin elevado riesgo hemorrágico, se recomienda utilizar HNF (grado 1B) o HBPM (grado 1B) sobre no utilizar profilaxis. Además, se sugiere añadir las MCE o CNI a la profilaxis farmacológica (grado 2C).

Si existe un elevado riesgo hemorrágico, se recomienda el uso de tromboprofilaxis mecánica con CNI, sobre la no utilización de profilaxis hasta que el riesgo de sangrado disminuya y se pueda iniciar una profilaxis farmacológica (grado 2C).

Pacientes sometidos a cirugía plástica

En pacientes con un riesgo bajo de ETVE (alrededor de 1.5%; puntuación de Caprini entre 1 y 2), siempre que no exista un riesgo hemorrágico elevado, se recomienda el uso de HBPM (grado 2B) en el tiempo que no deambule el paciente.

Pacientes con un riesgo moderado de ETVE (alrededor de 3%; puntuación de Caprini entre 3 y 4) recomendamos el uso de HBPM (grado 2B) o HNF (grado 2B). El uso de quimioprofilaxis postoperatoria durante los 7 días posteriores a la intervención resulta eficaz en la prevención de la ETVE sin aumentar de manera significativa el riesgo de sangrado.

En pacientes con alto riesgo de ETVE (puntuación de Caprini ≥ 5) para reducir el riesgo de trombosis recomendamos previo a la intervención la disminución en el IMC y la interrupción del uso de terapia hormonal en el caso de que ésta se estuviese utilizando. Se recomienda a su vez reducir en la medida de lo posible el tiempo quirúrgico y el número de procedimientos en el postoperatorio, así como la deambulación temprana. En todos estos pacientes, salvo que haya un riesgo hemorrágico elevado, se recomienda la utilización de HBPM, HNF o fondaparinux, extendiéndose su uso entre cuatro y seis semanas (grado 2B).

Pacientes sometidos a neurocirugía

En pacientes a los que se les realice una craneotomía, sugerimos la utilización de profilaxis mecánica, recomendando el uso de CNI, sobre el uso de no profilaxis (grado 2C) o profilaxis farmacológica (grado 2C).

En aquellos pacientes que vayan a ser sometidos a una craneotomía, con un alto riesgo de ETVE, recomendamos añadir profilaxis farmacológica a la profilaxis mecánica, una vez que se haya realizado una correcta hemostasia y el riesgo de sangrado haya disminuido (grado 2C).

Pacientes sometidos a cirugía oncológica

Recomendamos en todos los pacientes sometidos a cirugía mayor por cáncer recibir profilaxis frente a la ETVE con HNF o HBPM, salvo que

existan contraindicaciones para el uso de anticoagulantes por hemorragia activa o elevado riesgo hemorrágico.

La profilaxis debería iniciarse preoperatoriamente.

Recomendamos asociar métodos mecánicos a la profilaxis farmacológica, aunque no su utilización de forma aislada, a no ser que existan contraindicaciones por hemorragia activa o elevado riesgo hemorrágico. La utilización combinada de profilaxis farmacológica y métodos mecánicos puede mejorar la eficacia antitrombótica, especialmente en los casos de muy elevado riesgo trombotico.

Se recomienda prolongar la profilaxis farmacológica con HBMP en pacientes sometidos a cirugía mayor por cáncer al menos de 7 a 10 días tras la intervención quirúrgica, valorando la extensión de la misma hasta 4 semanas después de la intervención en los siguientes casos:

- a) Pacientes con movilidad limitada.
- b) Pacientes obesos.
- c) Historia de ETV previa.
- d) Pacientes con varios factores de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vandvik PA, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e637S-e668S.
2. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
3. Caprini JA, Arcelus JJ, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2001;38:12-9.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S.
5. Gould MK, García D, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in Non-orthopedic Surgical Patients. *Chest* 2012;141(2Suppl):e227s-277s.
6. Belch JJ, Lowe GD, Pollock JG, Forbes CD, Prentice CR. Low dose heparin in the prevention of deep vein thrombosis after aortic bifurcation graft surgery. *Thromb Haemost* 1980;42:1429 – 33.
7. Harjola P, Meurala H, Frick MH. Prevention of deep venous thrombosis and thromboembolism by dipyridamole and acetylsalicylic acid after reconstructive arterial surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1980; 21:451- 4.
8. Spebar MJ, Collins GJ Jr, Rich NM, Kang IY, Clagett GP, Salander JM. Perioperative heparin prophylaxis of deep venous thrombosis in patients with peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1981;142:649 - 50 .
9. Urbanyi B. Prophylaxis against thromboembolism in vascular surgery: a randomised clinical trial. *Vasc Surg* 1982;16:253-9.
10. Speziale F, Verardi S, Taurino M, Nicolini G, Rizzo L, Fiorani F, et al . Low molecular weight heparin prevention of post-operative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Pharmatherapeutica* 1988;5:261-8.
11. Farkas JC, Chapuis C, Combe S, Silsiguen M, Marzelle J, Laurian C, et al. A randomised controlled trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) to prevent deep vein thrombosis in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:554-60.
12. Killewich LA, Aswad MA, Sandager GP, Lilly MP, Flinn WR. A randomized, prospective trial of deep venous thrombosis prophylaxis in aortic surgery. *Arch Surg* 1997;132:499-504.
13. Lastória S, Rollo HA, Yoshida WB, Giannini M, Moura R, Maffei FH. Prophylaxis of deep vein thrombosis after lower extremity amputation: comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin. *Acta Cir Bras* 2006;21:184-6.

CAPÍTULO 25

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES INGRESADOS QUIRÚRGICOS ORTOPÉDICOS.

Javier Gutiérrez Guisado

Medicina Interna. Hospital Asepeyo.

Coslada, Madrid.

INTRODUCCIÓN

El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) postoperatoria en cirugía ortopédica mayor (prótesis de rodilla y cadera y cirugía de fractura de cadera) es de lo más altos de todas las cirugías. Sin embargo, en el resto de cirugías ortopédicas el riesgo es menor, aunque no despreciable y siempre habrá que valorar los factores de riesgo de los pacientes.¹

VALORACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA

Determinadas cirugías ortopédicas se consideran de alto riesgo de trombosis (artroplastia de cadera y rodilla, cirugía de fractura de cadera, cirugía de pelvis y de fracturas múltiples) y en cambio otras se consideran de bajo riesgo de trombosis (fracturas de tobillo y pie; cirugía de hombro, codo y tibia; cirugía artroscópica) para desarrollar ETV, haciéndose necesaria una estratificación acorde al tipo de cirugía y a la existencia de factores de riesgo del paciente.

Relacionado con el Procedimiento: algunos factores contribuyen al riesgo de ETV, como el tipo de anestesia, la complejidad y la duración de la cirugía y la posibilidad de inmovilización postoperatoria.

Relacionado con el Paciente: Entre los factores de riesgo habituales para ETV, hay algunos que son específicos en pacientes que son intervenidos de cirugía ortopédica mayor, como la edad superior a los 75 años y especialmente por encima de los 85 años, una movilización reducida en los días previos a la cirugía, la obesidad y la enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva e ictus).²

Cirugía de alto riesgo de ETV

En general, el riesgo es muy alto en aquellos pacientes intervenidos de:

- Prótesis Total de Cadera (PTC)
- Prótesis Total de Rodilla (PTR)

- Cirugía de Fractura de Cadera (CFC)
- Politraumatismo con múltiples fracturas

El *American College of Chest Physicians* (ACCP) ha estimado que el riesgo basal en los primeros 35 días tras la cirugía es de 4.3%, siendo el intervalo de mayor riesgo el comprendido entre los días 7 al 14 (1.8% para trombosis venosa profunda (TVP) sintomática y un 1% para la embolia de pulmón (EP); las tasas caen en los siguientes 15 a 35 días (1% y 0.5% para TVP sintomática y EP, respectivamente).³

Cirugía de bajo riesgo de ETV

- Cirugía por debajo de la rodilla (fracturas de tobillo y pie, osteotomía de tibia, reparación de tendones, y hallux valgus)
- Cirugía artroscópica de miembros inferiores (sobre todo la diagnóstica)
- Cirugía de Extremidad Superior (hombro, codo y cirugía de mano)
- Cirugía programada de columna

El riesgo es menor en este otro tipo de cirugías ortopédicas (asumiendo que no existan otros factores de riesgo adicionales). Sin embargo, existen pocos datos que estimen la verdadera prevalencia de ETV en estos escenarios. Extrapolando de los datos de ensayos clínicos, la mayoría de estos pacientes tienen un riesgo <2% de desarrollar ETV en los primeros 3 meses tras la cirugía ortopédica.

Valoración del riesgo hemorrágico

En los pacientes con indicación de tromboprofilaxis debe valorarse el riesgo hemorrágico. La ACCP ha estimado que el riesgo hemorrágico en pacientes no tratados es <2%.³

El riesgo es mayor en pacientes con múltiples fracturas o politraumatismos.

Pacientes con riesgo aumentado de sangrado son aquellos con contraindicaciones para la tromboprofilaxis (sangrado activo o

hemorragia intracraneal), aquellos con diátesis hemorrágica o trombopenia (<50.000 plaquetas/microl), o en aquellos donde el riesgo de sangrado es potencialmente catastrófico. La epistaxis y el sangrado menstrual no son contraindicaciones para la tromboprofilaxis farmacológica.

Cirugía ortopédica mayor

Básicamente se siguen las mismas recomendaciones que estableció la ACCP en el 2012, puesto que no ha habido ninguna actualización al respecto (tabla I), con algunas matizaciones en relación con una mayor experiencia con el uso de los ACODs.³

Procedimiento	Guía/Profilaxis	Comienzo	Duración
CFC	ACCP 2012 HBPM, fondoparinux, BDHNF, AVK, AAS (grado 1B) o CNI (grado 1C)		
PTC, PTR	HBPM, fondoparinux, apixabán, rivaroxabán, dabigatrán, BDHNF, AVK, AAS (grado 1B) o CNI (grado 1C). NICE 2019: -PTC: HBPM+MCG ±AAS o ACODs -PTR: HBPM+MCG o AAS o ACODs	HBPM) 12 horas antes o después de la cirugía	Mínimo 10-14 días extendiendo hasta 35 días (grado 2B) HBPM 28 días o HBPM 10 d+AAS 18d 14 días

Artroscopia Rodilla	<p>ACCP 2012 HBPM si ETV previa;</p> <p>NICE 2019 HBPM si AG >90 min</p>	6-12 h tras la cirugía	14 días
Cirugía columna	<p>NICE 2019: HBPM si cirugía mayor/compleja</p>	A las 24 horas	Hasta el alta o movilidad completa
Lesión aislada MI	<p>NICE 2019: HBPM si cirugía tobillo/pie, si duración >90 min</p>	No recomendaciones específicas	No recomendaciones específicas
Cirugía extremidad superior	<p>NICE 2019/BSSH: HBPM si AG>90 min</p>	A las 6 horas	7-14 días

Tabla I. Tromboprofilaxis en Cirugía Ortopédica.

Abreviaturas: AAS: Acido Acetil Salicílico; ACCP: American College Chest Physicians; ACODs; Anticoagulantes Acción Directa; AG: Anestesia General; AVK: Antivitamina K; BDHNF: Baja Dosis Heparina No Fraccionada; BSSH: British Society for Surgery of Hand; CFC : Cirugía Fractura Cadera; CNI: Compresión Neumática Intermitente; HBPM: Heparina Bajo Peso Molecular; MCG: Medias Compresión Gradual; MI: Miembro Inferior; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PTC: Prótesis Total Cadera; PTR: Prótesis Total Rodilla.

Bajo riesgo de sangrado: Profilaxis farmacológica hasta 10-14 días.

Para pacientes intervenidos de PTC y PTR se recomienda:

- Tromboprofilaxis con o sin compresión neumática intermitente (CNI). El agente preferido son las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) o los Anticoagulantes de Acción Directa (ACODs); entre estos últimos, se prefiere rivaroxabán o apixabán más que dabigatrán o edoxabán.
- Las HBPM, el fondaparinux y la mayoría de los ACODs se excretan por el riñón. Por ello, para pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento creatinina <20-30 ml/min) las Heparinas no fraccionadas (HNF) son la alternativa elegida frente a las HBPM y ACODs. Los AVK podrían ser usados en caso de que se rechacen las inyecciones de HNF.
- La aspirina no debe ser usada como agente inicial, pero en pacientes seleccionados de bajo riesgo tras un ciclo corto de rivaroxabán (5 días), se podría utilizar.⁴

En pacientes intervenidos de Cirugía de Fractura de Cadera (CFC), las recomendaciones son las mismas, exceptuando los ACODs, dado que no han sido evaluados en estos pacientes, y es preferible evitarlos, hasta tener datos de seguridad y eficacia. En aquellos pacientes donde la CFC es retrasada por alguna razón médica, la estrategia es la misma, puesto que la fractura por sí sola y unida además a la inmovilización aumentan el riesgo de ETV, por lo que requieren profilaxis farmacológica o métodos combinados de profilaxis.

En pacientes intervenidos de cirugía ortopédica mayor, las HBPM han sido consideradas de elección pues se han mostrado más eficaces que las dosis bajas de HNF (DBHNF) ⁵ o los antivitamina K (AVK), pero menos efectivas que el fondaparinux. Las tasas de sangrado parecen similares entre estos agentes a excepción del fondaparinux, que podría estar asociado con mayor incidencia de hemorragia⁶.

La mayoría de los ensayos sugieren, que dosis profilácticas de ACODs, particularmente rivaroxabán o apixabán tienen una eficacia y seguridad similares a las HBPM y podrían ser una opción para pacientes con trombopenia inducida por heparina. La aspirina, dispone de menos datos que apoyen su uso en las primeras 2 semanas, cuando el riesgo de ETV es mayor, pero hay datos que apoyan su uso como profilaxis extendida tras los primeros 5 días.

Métodos combinados. Mientras muchos expertos combinan profilaxis farmacológica y mecánica, hay pocos estudios que hayan examinado los beneficios de esta estrategia. Así en un estudio en pacientes con cirugía de alto riesgo de ETV, aquellos pacientes que combinaron la profilaxis mecánica y farmacológica, en comparación con los que usaron solo CNI, tuvieron una mayor reducción de ETV (para EP de 3% al 1% y para TVP del 4% al 1%).⁷

Hay que tener en cuenta, que la tromboprofilaxis disminuye el riesgo de ETV pero no lo elimina de forma completa, tiene un mayor impacto en reducir eventos asintomáticos que sintomáticos, y tiene un mínimo efecto en la mortalidad. Esto es particularmente cierto en los pacientes de mayor riesgo.

Alto riesgo de sangrado

Disponemos de distintas opciones para los métodos mecánicos:

- Compresión Neumática Intermitente (CNI)
- Medias Compresión Gradual (MCG)
- Bombas venosas plantares (BVP)

Entre ellos la CNI, es la que tiene mayor evidencia ³

Para pacientes con contraindicaciones de profilaxis farmacológica o para pacientes con alto riesgo de sangrado (traumatismo, coagulopatía), se sugiere utilizar métodos mecánicos, preferiblemente con CNI. Tan pronto como sea posible hay que añadir un método farmacológico para mejorar la tromboprofilaxis.

Una ventaja importante es que pueden usarse en la pierna no intervenida, pues un 20% de las TVP ocurren en la extremidad no

intervenida. La principal desventaja es su mal uso, pues hay estudios que cifran una mala utilización hasta en más del 50% de los casos, lo cual, podría mejorarse con dispositivos con batería portátil.⁸

Los filtros de vena cava inferior no deben usarse de forma rutinaria.

Administración (Tabla II)

	Dosis	Dosis IR		Dosis Obesidad	
	U/24h	Aclaramiento creatinina ml/min		IMC Kg/m ²	
	Normal	30-50	<30	30-39	≥40
Enoxaparina	4000 3000/12h	Sin cambios	2000	Sin cambios	Aumentar 30% (40 mg/12horas)
Dalteparina	5000	ND		Sin cambios	Aumentar 30% (6500 U/24 horas)
Nadroparina	*3800/5700	Reducir 25-33%		-	-
Tinzaparina	4500	ND		Sin cambios	
Bemiparina	3500	Sin cambios	2500	-	-

Tabla II. HBPM. Profilaxis en Traumatología. Dosis habituales, en Insuficiencia renal y en pacientes obesos.

Modificada de Domenech Santasusana P. Anticoagulantes de administración parenteral. Máster en Tratamiento anticoagulante. Anticoagulación 2ª edición. 2017-19.

ND: No disponible. IR: Insuficiencia renal.

* Dosis nadroparina: 38 U/Kg/24 horas los 3 primeros días (máximo 3800 U); a partir del 4º día 57 U/Kg/24 horas (máximo 5700U)

- **Inicio medicación:** El momento óptimo para el inicio de la trombopprofilaxis es desconocido y por lo tanto muy variable en la práctica clínica en los cirujanos. También depende del fármaco elegido.
- **HBPM y HNF:** La mayoría de expertos están de acuerdo en no utilizarlas en el momento perioperatorio (4 horas). Se pueden usar 12 horas antes o 12 horas después de la cirugía. Se usa la misma estrategia para las HNF ante la ausencia de datos.
- **Fondoparinux:** Se comienza 6 o más horas tras la cirugía. Muchos expertos comienzan la primera dosis 8-12 horas tras la cirugía, para disminuir el riesgo de sangrado, una práctica que está de acuerdo con las guías.
- **Métodos mecánicos:** Se utilizan justo antes de la cirugía, en quirófano y hasta la deambulación completa o el alta hospitalaria.
- **Agentes orales:** Se comienza con ACODs, AVK y AAS de 8 a 12 horas tras la cirugía.

Duración

En pacientes con PTR, PTC y CFC, se recomienda la administración de profilaxis farmacológica por un mínimo de 10 a 14 días, y se sugiere continuar hasta los 35 días tras la cirugía. Sin embargo, los clínicos prefieren un período de 14 días para los pacientes intervenidos de PTR y un ciclo de al menos 30 días para los intervenidos de PTC. Podría plantearse la retirada de la trombopprofilaxis una vez asegurados los 14 días en aquellos pacientes que deambulan con normalidad a las 2 semanas.

Este abordaje está basado en metaanálisis y ensayos clínicos en pacientes intervenidos de Cirugía Ortopédica Mayor (COM), donde se reporta una reducción significativa de la tasa de ETV sin incremento significativo del sangrado en las primeras 2 semanas, que es el periodo de máximo riesgo de ETV.^{9,10}

Selección de la tromboprofilaxis farmacológica

Entre los distintos fármacos, las HBPM han sido tradicionalmente las preferidas dada la experiencia acumulada y su eficacia.

Sin embargo, últimamente los ACODs bien solos o con estrategias de ciclos cortos y luego un cambio a aspirina, están mostrando igualmente su eficacia. Así en el ensayo clínico aleatorizado (ECA) EPCAT II que se realizó en pacientes intervenidos de PTR y PTC, donde se utilizó un ciclo corto de 5 días de rivaroxabán seguido por un tratamiento extendido de aspirina con una duración de 9 a 30 días según la cirugía fuera PTR o PTC respectivamente, se encontró que esta estrategia, fue tan efectiva como la profilaxis extendida con dosis bajas de rivaroxabán.⁴ Basados en este ECA se sugiere que rivaroxabán en dosis bajas seguido por aspirina puede ser una alternativa a las HBPM para pacientes seleccionados de bajo riesgo que se intervengan de PTC o PTR (cirugía electiva unilateral que estén en régimen ambulatorio a las 24 horas de la cirugía y que no presenten ningún otro factor de riesgo adicional de ETV).

Por otro lado, las guías NICE,¹¹ consideran el uso de AAS en la PTC y PTR (Tabla I).

Dosis

- HBPM: Se sigue las recomendaciones de la ACCP 2012 y pueden diferir en algún detalle con las recomendaciones del producto (Tabla II).
- HNF: 5000 UI/12 horas/sc. En pacientes obesos la dosis óptima es desconocida, pero algunos expertos recomiendan 7500 UI/12 horas. No precisan ajuste renal.
- Fondoparinux: 2.5 mg/24 horas/sc, tras 8-12 horas de la cirugía. Debe ser evitada en pacientes con insuficiencia renal o con peso <50 Kg.
- AAS (Acido Acetil Salicílico): dosis de 100 mg/24 horas.
- AVK: en España no hay costumbre de utilizarlos como profilaxis, pero en caso de usarlos habría que ajustar el INR entre 2-3.
- ACODs (Tabla III):

- Rivaroxaban: 10 mg/24h comenzado entre 6-10 horas tras la cirugía.
- Dabigatran: inicialmente 110 mg dado entre 1-4 horas tras la cirugía y el 2º día la dosis será de 220 mg/24horas.
- Apixaban: 2.5 mg/12h comenzando más de 12 horas tras la cirugía.

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Nombre comercial	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana *
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Biodisponibilidad	6.5%	80%	66%	60%
Profármaco	Si	No	No	No
Vida ½, horas	12-14	7-11	8-13	9-11
Monitorización	No	No	No	No
Aclaramiento renal	80%	33%	25%	33%
Interacciones	Gp-P	Gp-P /citocromo P450 (CYP3A4)	Gp-P /citocromo P450 (CYP3A4)	Gp-P
Dosis (mg/d)	110/220	10	2.5/12horas	30
Estudios profilaxis Traumatología	Re-NOVATE Re-MODEL Re-MOBILIZE	RECORD 1-4	ADVANCE 1-3	Artroplastia Rodilla/cadera
Antídoto	Si	Si**	Si**	Si**

Tabla III. ACODs.

Modificada de García Bragado Dalmau F, Páramo Fernández JA. Nuevos Anticoagulantes. Máster Tratamiento anticoagulante 2ª Edición. 2017-19.

* Comercializado en Japón: no disponible en España para la indicación de tromboprofilaxis en cirugía ortopédica mayor. Sí para prevención de ictus en FANV y tratamiento ETV.

** No disponible en España.

Gp-P: Glucoproteína –P.

Traumatismo miembro inferior con inmovilización

Este es un grupo heterogéneo de pacientes, habitualmente jóvenes, que incluyen fracturas por debajo de la rodilla, roturas tendinosas, traumatismos de rodilla y tobillo, y cirugía de pie y tobillo. Hay algunos factores que pueden contribuir a elevar el riesgo de ETV en estos pacientes como el grado de inmovilización, la proximidad de la lesión a la rodilla (se asocia con mayor riesgo) y el tipo de cirugía (la cirugía del tendón de Aquiles es de las de mayor riesgo de ETV).¹²

Para la mayoría de pacientes con lesiones aisladas de la extremidad inferior, la ACCP del 2012, sugiere no pautar tromboprofilaxis de forma rutinaria y aconseja la movilización precoz. Sin embargo dado el amplio rango de riesgo en esta población (hasta el 40%), debe existir un bajo umbral para pautar tromboprofilaxis farmacológica, particularmente en aquellos pacientes con factores de riesgo adicionales como TVP previa, inmovilización rígida, lesiones importantes de la extremidad inferior (luxaciones, fracturas, rotura de ligamentos), o cuando el apoyo no es posible y se produce la combinación de 2 o más factores de riesgo de ETV.^{13,14} Además hay que tener en cuenta que estas lesiones son muy frecuentes, con lo que el número de complicaciones puede ser elevado y así se pudo comprobar en un estudio basado en el registro RIETE, que comparó pacientes con lesiones aisladas de miembros inferiores sin cirugía con pacientes con cirugía ortopédica mayor y menor, que la tromboprofilaxis en esta población fue recibida solo por 1/3 de los pacientes y sin embargo el número de muertes por embolia pulmonar fue el doble que en el grupo de cirugía ortopédica mayor,¹⁵ por lo que habría que seleccionar bien a la población susceptible de tromboprofilaxis.

Cuando se emplea tromboprofilaxis se prefieren las HBPM y la duración abarca todo el período de la inmovilización.

En pacientes con lesiones aisladas de la extremidad inferior con inmovilización hay algunos estudios y metaanálisis que revelan cierta controversia en cuanto al beneficio de las HBPM.¹⁶⁻²⁰ Sin embargo, aunque con algunos defectos metodológicos, estos estudios demostraron consistentemente que el riesgo de ETV es amplio, lo que sugiere que

algunos pacientes, particularmente aquellos considerados de alto riesgo (rotura tendón Aquiles) se beneficiarían de la profilaxis farmacológica.¹⁷

Por otro lado, en el estudio POT-CAST de 1519 pacientes a los que se inmovilizó la extremidad inferior (con manejo conservador o cirugía) la tasa de ETV fue similar en el grupo que recibió trombopprofilaxis comparado con el grupo control (1.4 % vs 1.8%, respectivamente).¹⁷ Hay que tener en cuenta que se trataba de una población de bajo riesgo donde se excluyeron pacientes de alto riesgo (previa ETV).

En contraste, un metaanálisis de 8 ECA (que incluyó pacientes de POT-CAST) mostró una menor incidencia de ETV usando HBPM comparada con placebo en pacientes con inmovilización de la extremidad inferior (OR, 0.45).¹⁸ Y recientemente en el estudio Pronomos, que ha comparado la trombopprofilaxis con rivaroxabán frente a enoxaparina, en cirugía ortopédica de miembros inferiores con inmovilización se demostró que el tratamiento con rivaroxabán se asoció con una reducción de 75% del riesgo de tromboembolismo venoso comparado con enoxaparina (0.2% frente a 1.1%) y no se asoció a un aumento de la incidencia de sangrado mayor y otros eventos de sangrado.¹⁹

La SECOT sugiere pautar trombopprofilaxis con HBPM en caso de que se plantea la inmovilización durante 7 o más días.²⁰ Las Guías NICE,¹⁰ que son muy prácticas, aconsejan la trombopprofilaxis en los pacientes inmovilizados si el riesgo de ETV es mayor que el de sangrado y en ese caso no más de 42 días, y en caso de fracturas de tobillo y pie si la cirugía con anestesia sobrepasa los 90 minutos o el riesgo de ETV supera al de sangrado.

Últimamente, se han elaborado modelos de valoración de riesgo (RAM), para predecir el riesgo de ETV en pacientes con traumatismo e inmovilización de miembros inferiores que precisan ser validados y el último, el Trip(cast) score, incluso, ha desarrollado una app para el sistema ios.²¹

Artroscopia de rodilla

La trombopprofilaxis en pacientes que se intervienen de una artroscopia de rodilla también es controvertida, y hay que tener en cuenta

que habitualmente son pacientes jóvenes y sanos.²²⁻²⁴ Los datos no apoyan el uso rutinario de la tromboprofilaxis con HBPM en pacientes que se intervengan de una artroscopia de rodilla, a no ser que tengan factores de riesgo de ETV (previa ETV) ³.

En el estudio POT-KAST²⁰ 1543 pacientes se realizaron una artroscopia de rodilla y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control sin profilaxis y el que recibió HBPM (8 días), (0.4 vs 0.7%) y no hubo eventos hemorrágicos mayores. Ahora bien, las cirugías fueron simples, sin ninguna ligamentoplastia y con una duración inferior a la media hora. Por lo tanto, se seleccionó la cirugía artroscópica de menor riesgo. Así en otros estudios como el de Marlovits et al.²³ y el estudio Pronomos ²² sí se demostró la eficacia de las HBPM en artroscopia de ligamento cruzado anterior y por otro lado la ACCP del 2008, recomendaba la tromboprofilaxis con HBPM en procesos complejos.²⁴

La guía NICE ¹¹ recomienda en la Artroscopia de rodilla:

Considerar HBPM 6-12 horas tras la cirugía y durante 14 días, si:

- a) El tiempo total de anestesia es mayor de 90 minutos o
- b) El riesgo de ETV del paciente es mayor que el de sangrado

Cirugía de columna

En un metaanálisis reciente,²⁵ realizado en pacientes con cirugía de columna en los que se comparó a los pacientes que recibieron quimioprofilaxis con los que no lo hicieron, se comprobó que la incidencia de ETV fue baja independientemente del grupo al que pertenecieran, y sin diferencias estadísticamente significativas, al igual que la tasa de hematoma epidural (0.3%), aunque determinar la verdadera incidencia de eventos es muy difícil teniendo en cuenta el bajo número de estudios y la heterogenicidad de los mismos. No obstante, el estudio sugiere que la quimioprofilaxis podría tener un papel, dado el relativamente alto índice de EP fatal (6%), sobre todo en aquellos pacientes de alto riesgo que han sufrido un traumatismo, malignidad, combinación de cirugía por vía anterior y posterior, y en pacientes con historia de ETV previa³. El papel de la tromboprofilaxis rutinaria es incierta.

Las recomendaciones de la Guía NICE¹¹ para cirugía programada de columna son:

1. Profilaxis mecánica con CNI o MCG. Continuar 30 días o hasta que la persona se movilice de forma completa o se vaya de alta (lo que se produzca antes).
2. Considerar añadir quimioprofilaxis con HBPM cuando el riesgo de ETV sea mayor que el de sangrado, teniendo en cuenta las características del paciente y el tipo de cirugía (cirugía mayor o compleja) y acorde al juicio clínico del cirujano.
3. Comenzar con HBPM a las 24-48 horas (se puede comenzar antes según el protocolo local) de la cirugía y mantenerla hasta 30 días o hasta que el paciente se mueva completamente o sea dado de alta (lo que se produzca antes).

Cirugía ortopédica de extremidad superior

En la actualidad no hay un consenso en la profilaxis tromboembólica en relación con la cirugía ortopédica de la extremidad superior. Hasta hace unos 10 años no había un reconocimiento claro de la relación de la ETV con este tipo de cirugías.²⁶ Así en un estudio retrospectivo de TVP en la extremidad superior se ha encontrado que en torno a la $\frac{1}{4}$ parte de pacientes se había intervenido ortopédicamente de la extremidad superior.ⁱ Y por otro lado, Smith en una revisión sistemática en el 2010, encontró que casi el 50% de los casos de TVP y el 100 % de las EP encontradas estuvieron relacionadas con la artroplastia de hombro.²⁸ Aunque el riesgo de desarrollar una ETV es mayor en cirugías de hombro y parte proximal del húmero que en el resto de cirugías de extremidad superior (codo, muñeca y mano), el riesgo es bajo.

En general las guías internacionales no indican la profilaxis de forma rutinaria en la cirugía ortopédica de la extremidad superior.

La *British Society for Surgery of Hand* (BSSH) recomienda, solo tromboprofilaxis en la cirugía de alto riesgo,²⁹ (en la línea de la SECOT y las guías NICE):

- Alto riesgo: considerar HBPM a las 6 horas de la cirugía y hasta movilidad completa. Entre 1-2 semanas.
- Cirugía de extremidad superior con AG>90 minutos y > 1 factor de riesgo
- Cirugía de extremidad superior con AG y de extremidad inferior >60 minutos y >1 factor de riesgo.

Las recomendaciones de la Guía NICE¹¹ 2019 son:

- a) Generalmente no se necesita tromboprofilaxis en cirugías de la extremidad superior donde se use la anestesia regional o local.
- b) Considerar la tromboprofilaxis para pacientes que se intervengan de la extremidad superior si el tiempo de la AG>90 minutos o si va a suponer una limitación de movilidad para el paciente (por encamamiento, por ejemplo).

Como conclusión, destacaría que la tromboprofilaxis en cirugía ortopédica se dirige hacia una estratificación del riesgo individual basada en la valoración de los procedimientos quirúrgicos y las características de los pacientes, existiendo unas recomendaciones específicas en cirugía ortopédica mayor, donde la aspirina se va abriendo un camino, e incluso se está empezando a considerar regímenes más cortos de duración, mientras que para el resto de cirugía ortopédica, deberemos basarnos en nuestro buen juicio y experiencia, pudiendo considerar la profilaxis en aquellos pacientes con antecedentes de ETV previa, cáncer, obesidad, edad >55 años y la combinación de 2 o más factores de riesgo de ETV, sobre todo en cirugías que se prolonguen más de 90 minutos.

La revisión está basada en un artículo publicado recientemente en RCE,³⁰ sobre profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Menaka Pai, James D. Douketis. Prevention of venous thromboembolism in adult orthopedic surgical patients. Uptodate 2019. <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-venous-thromboembolism-in-adult-orthopedic-surgical-patients>. [Consultado el 20-03-2021].
2. Pedersen AB, Sorensen HT, Mehnert F, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement and receiving routine thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(12):2156-64. doi: 10.2106/JBJS.I.00882.
3. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S. DOI: 10.1378/chest.11-2404.
4. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2018; 378:699-707. DOI: 10.1056/NEJMoa1712746.
5. Hill J, Treasure T; National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c95. DOI: 10.1136/bmj.c95.
6. Dong K, Song Y, Li X, Ding J, Gao Z, Lu D, et al. Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD005134. DOI:10.1002/14651858.CD005134.pub3.
7. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. DOI: 10.1002/14651858.CD005258.pub2.
8. Murakami M, McDill TL, Cindrick-Pounds L, Loran DB, Woodside KJ, Mileski WJ. Deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: improved compliance with a novel miniaturized pneumatic compression device. *J Vasc Surg.* 2003;38:923-7. DOI:10.1016 / s0741-5214 (03) 00792-4.
9. Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J, et al. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;156:720-7. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00423.
10. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD004179. DOI: 10.1002/14651858.CD004179.pub2.
11. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89/chapter/recommendations#interventions-for-people-having-orthopaedic-surgery>. [consultada el 19-03-2021].
12. Calder JD, Freeman R, Domeij-Arverud E, van Dijk CN, Ackermann PW. Meta-analysis and suggested guidelines for prevention of venous thromboembolism (VTE) in foot and ankle surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24:1409-20. DOI: 10.1007/s00167-015-3976-y.
13. Roberts C, Horner D, Coleman G, Maitland L, Curl-Roper T, Smith R. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the use of thromboprophylaxis in ambulatory trauma patients requiring temporary limb immobilisation. *Emerg Med J* 2013; 11: 968-982. DOI: 10.1136/emered-2013-203134.

14. Randelli F, Romanini E, Biggi F, Danelli G, Della Rocca G, Laurora NR et al. II Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopaedics and traumatology: arthroscopy, traumatology, leg immobilization, minor orthopaedic procedures and spine surgery. *J Orthop Traumatol.* 2013;14:1–13. DOI: 10.1007/s1 0195-012-0214-y.
15. Gutiérrez Guisado J, Trujillo-Santos J, Arcelus JI, Bertolotti L, Fernandez-Capitán C, Valle R, et al. Pronóstico de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica o pacientes traumatológicos y uso de tromboprofilaxis. *RCE* 2018; 218: 399-407. DOI:10.1016/j.rce.2018.04.018.
16. Testroote M, Stigter W, de Visser DC, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. DOI: 10.1002/14651858.CD006681.pub2.
17. van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, le Cessie S, Rosendaal FR, Schipper IB. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. *N Engl J Med.* 2017;376:515-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1613303.
18. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Database Syst Rev.* 2017;8:CD006681. DOI: 10.1002/14651858.CD006 681.pub4.
19. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P et al. PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med.* 2020 Mar 29. doi: 10.1056/NEJMoa1913808.
20. Guía SECOT Tromboembolismo. Guía de Estudio de Tromboembolismo de la SECOT 2012. Sociedad Española Cirugía ortopédica y Traumatología.
21. Nemeth B, Douillet D, le Cessie S, Penaloza A, Moumneh T, Roy PM, et al. Clinical risk assessment model to predict venous thromboembolism risk after immobilization for lower-limb trauma. *EClinicalMedicine.* 2020 Feb 4;20:100270. doi: 10.1016/j.eclinm. 2020.100270. eCollection 2020 Mar.
22. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, et al. KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis) Study Group. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149:73-82. DOI: 10.7326/0003-4819-149-2-200807150-00003.
23. Marlovits S, Striessnig G, Schuster R, Stocker R, Luxl M, Trattnig S. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Arthroscopy.* 2007 Jul;23:696-702. DOI:10.1016/j.arthro.2007.02.001.
24. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S. DOI: 10.1378/chest.08-0656.
25. Mosenthal WP, Landy DC, Boyajian HH, Idowu OA, Shi LL, Ramos E, et al. Thromboprophylaxis in Spinal Surgery. *Spine* 2018 Apr 15;43(8):E474-E481. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002379.
26. Sindhu KK, Cohen B, Blood T, Gil JA, Owens B. Upper Extremity Deep Venous Thrombosis Prophylaxis After Elective Upper Extremity Surgery. *Orthopedics.* 2018 Jan 1;41:21-27. DOI: 10.3928/01477447-20170824-04.
27. Lee JA, Zierler BK, Zierler RE. The risk factors and clinical outcomes of upper extremity deep vein thrombosis. *Vasc Endovascular Surg.* 2012 Feb;46:139-44. DOI: 10.1177/1 538574411432145.
28. Smith, TO, Daniell, Helena and Hing, C. *Upper extremity deep vein thrombosis in orthopaedic and trauma surgery: a systematic review.* *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2010; 21:79-85. DOI:10.1007/s00590-010-0668-7.

29. Roberts DC, Warwick DJ. Venous thromboembolism following elbow, wrist and hand surgery: a review of the literature and prophylaxis guidelines. *J Hand Surg Eur Vol.* 2014 Mar;39(3):306-12. doi: 10.1177/1753193412469131.
30. Gutiérrez Guisado J. Profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica y traumatología. *RevClinEsp.*2020.<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.04>.

CAPÍTULO 26

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19

Sonia Jiménez Hernández¹

Fahd Beddar Chaib²

Pedro Ruiz Artacho³

*¹Médico Consultor. Área de Urgencias. Hospital Clínic.
Barcelona.*

*² Servicio de Urgencias. Hospital Santa Bárbara.
Soria.*

*³ Servicio de Medicina Interna. Clínica Universidad de Navarra.
Madrid.*

INTRODUCCIÓN: COAGULOPATÍA Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN LA COVID-19

La Covid-19 se asocia a una coagulopatía de características únicas y diferenciadas de la coagulación intravascular diseminada (CID) clásica descrita en la sepsis.¹ La elevación de los niveles de dímero-D y fibrinógeno, con escaso consumo de factores de la coagulación (que se traduce elevaciones discretas del TP y del TTPa) y escasa trombocitopenia, constituyen las principales características.² Se han postulado diversas hipótesis con el intento de explicar esta coagulopatía. Por un lado, la excesiva y grave inflamación que provoca la enfermedad, con una respuesta inmune al SARS-Cov-2 que se traduce en la elevación de citoquinas y mediadores inflamatorios. Por otra, un efecto específico mediado por el virus que directa o indirectamente interfiera sobre las vías de la coagulación a través de una endotelitis del lecho vascular.³

Lo cierto es que esa coagulopatía se asocia a un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos, especialmente venosos, aunque también arteriales. La prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) descrita en pacientes hospitalizados por Covid-19 oscila entre el 3 y el 85%.³ Este amplio intervalo se explica por los diferentes y heterogéneos diseños de los estudios (desde los que incluyen cribados sistemáticos, puntos de corte del dímero-D para la realización de pruebas diagnósticas o pacientes sintomáticos); por el lugar en el que se localizan los pacientes (urgencias, hospitalización convencional, UCI); y por las diferentes intensidades de tromboprofilaxis.

Es necesario señalar que además del riesgo trombótico, los pacientes con COVID-19 presentan un alto riesgo hemorrágico derivado de la propia coagulopatía por consumo de factores y plaquetopenia, la utilización de agentes anticoagulantes y, especialmente en pacientes graves, la realización de procedimientos diagnóstico/terapéuticos invasivos.⁴ Un metaanálisis reciente ha hallado una frecuencia global de sangrado en estos pacientes del 7.8%, pero de hasta el 21.4% en pacientes que recibieron dosis intermedias o completas de anticoagulación.⁵

En los últimos tiempos han aparecido varias guías de práctica clínica de diferentes sociedades científicas y documentos de consenso, que intentan establecer recomendaciones en base a la escasa evidencia aparecida, con el objetivo de facilitar la toma de decisiones. Pero hasta que no se publiquen las decenas de ensayos clínicos aleatorizados que hay en marcha, la incertidumbre persiste a la hora de decidir la mejor forma de identificar y tratar a los pacientes con COVID-19 en riesgo de desarrollar ETV.

PROFILAXIS DE LA ETV EN PACIENTES CON COVID-19

Las observaciones de cabecera, las investigaciones fisiopatológicas y los datos epidemiológicos iniciales llevaron a un entusiasmo por la profilaxis antitrombótica en pacientes con COVID-19. Conforme se fue observando que a pesar de la tromboprofilaxis algunos pacientes con COVID-19 desarrollaban acontecimientos tromboembólicos, se empezó a intensificar la dosis de tromboprofilaxis, ajustando por peso, a dosis intermedia e incluso a dosis total anticoagulante, aun sin evidencia científica robusta.⁶

Además, algunos estudios retrospectivos proporcionaron evidencia observacional sobre el beneficio del tratamiento anticoagulante en pacientes con COVID-19. De tal forma que pacientes con anticoagulación crónica parecían presentar mejores resultados finales; sin embargo, análisis posteriores desmontaron estos hallazgos.⁶

Debido a esta falta de certidumbre y a la calidad débil de la evidencia, se empezaron a desarrollar ensayos clínicos aleatorizados con el objetivo de demostrar la eficacia y seguridad de diferentes anticoagulantes a diferentes pautas para prevenir la ETV en pacientes con COVID-19.⁷

Ingreso en hospitalización convencional

El riesgo de desarrollar acontecimientos de ETV en pacientes hospitalizados por patologías médicas oscila entre el 10 y el 20%, de tal forma que las guías de práctica clínica recomiendan la utilización de

escalas de riesgo validadas para la identificación de los pacientes con riesgo de desarrollarla, e instaurar tromboprofilaxis farmacológica de forma adecuada (Tabla I).

ESCALA PADUA	Puntos	ESCALA IMPROVE	Puntos
Movilidad reducida	3	ETV previa	3
Cáncer activo	3	Trombofilia conocida	2
ETV previa (no TVS)	3	Parálisis de miembros inferiores	2
Trombofilia conocida	3	Cáncer activo o previo hasta 5 años	2
Cirugía o trauma < 1 mes	2	Movilidad reducida > 1 día	1
Edad > 70	1	Ingreso en UCI o UC	1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1	Edad > 60 años	1
AVC o IAM	1	<p>0-1 Riesgo bajo: ETV sintomática < 1%</p> <p>2-3 Riesgo moderado: ETV sintomática 1.0-1.5%</p> <p>≥ 4 Riesgo alto: ETV sintomática > 4%</p>	
Tratamiento hormonal actual	1		
Obesidad (IMC > 30 Kg/m ²)	1		
Infección aguda o enfermedad reumática	1		
≥ 4 Riesgo alto ETV sintomática			

Tabla I. Escalas de valoración del riesgo de ETV en pacientes médicos que requieren ingreso.

Un metaanálisis reciente halló una prevalencia de ETV entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 del 17% (IC 95%,13.4-20.9) con diferencias según cribado o diagnóstico clínico (33.1% vs 9.8%), según UCI o hospitalización convencional (27.9% vs 7.1%) o según estudio prospectivo o retrospectivo (25.5% vs 12.4%). Estas frecuencias no difieren significativamente de las halladas para pacientes con enfermedades médicas que requieren hospitalización, diferentes a la COVID-19. Sin embargo, desde el inicio de la pandemia se abogó por la utilización de dosis profilácticas superiores a las habituales. En el metaanálisis antes mencionado, la incidencia de sangrado observado fue del 7.8% y de un 3.9% para el sangrado mayor; sin embargo, las mayores incidencias se observaron en pacientes que recibieron dosis profilácticas intermedias o totales (21.4%) respecto a los que recibieron dosis estándar (2.7%).⁵

Debido a esta falta de evidencia se han puesto en marcha decenas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA). De hecho, se han registrado 50 ECA en curso relacionados con la terapia antitrombótica en pacientes hospitalizados fuera de la UCI. La mayoría (44 de 50), abiertos.⁷ Los fármacos en estudio son heparinas, ACODs, aspirina, inhibidores de P2Y12, dipiridamol, dociparstat, nafamostat o combinaciones de fármacos. Los pacientes incluidos oscilan entre 34 y 20.000. Algunos ECA incluyen pacientes con niveles elevados de dímero-D con límites que van desde >500 a 1500 ng/ml (o definido como superior de 2 a 4 veces el límite superior de los normal según el laboratorio local). La mayoría de estos ECA han excluido pacientes embarazadas, pacientes con antecedentes de enfermedad intracraneal o gastrointestinal y también muchos excluyen pacientes con insuficiencia renal, con niveles de aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min. Los resultados primarios de eficacia incluyen la mortalidad por todas las causas, acontecimientos de ETV y de trombosis arterial, necesidad de ventilación mecánica o combinación de estos resultados; y los resultados de seguridad son fundamentalmente los acontecimientos hemorrágicos. La evaluación de estos resultados para la mayoría de estos estudios se sitúa en los 28 y 30 días. En el caso de las heparinas, la mayoría de los ECA pretenden comparar dosis estándar con dosis intermedias. Pero hasta un

total de 18 ECA analizarán la utilización de anticoagulación a dosis terapéuticas. Por lo tanto, se van a utilizar diferentes intensidades de anticoagulación en los ECA con heparinas. Existe incluso un ECA que evalúa la eficacia y seguridad de un tipo de heparina inhalada, con el objetivo de demostrar "in situ" sus propiedades antiinflamatorias, además de anticoagulantes.

Son 5 los ECA que analizan la seguridad y eficacia de ACODS (rivaroxaban y apixaban a dosis alta) frente a heparinas a dosis estándar. El criterio principal de seguridad es el sangrado mayor.

A la espera de los resultados de todos estos ECA, las principales GPC recogen algunas diferencias en relación a la intensidad de la tromboprofilaxis en estos pacientes, pero para todas debe realizarse, al menos a las dosis estándar (Tabla II).

Ingreso en UCI

Como se ha mencionado anteriormente la prevalencia de ETV en pacientes con COVID-19 ingresados en UCI es mayor que en hospitalización convencional (27.9% vs 7.1%) y también la prevalencia de sangrado.⁵

Actualmente hay en marcha más de 30 ECA que evalúan la seguridad u eficacia de la tromboprofilaxis con diferentes fármacos (desde antiagregantes hasta fibrinolíticos, pasando por heparinas) y a diferentes intensidades para la prevención de la ETV en pacientes con COVID-19 ingresados en UCI. DE ello, aproximadamente la mitad incluyen sólo pacientes en UCI y el resto incluyen poblaciones mixtas de pacientes en UCI y en hospitalización convencional. Entre los criterios de inclusión existe un determinado valor del dímero-D (desde 500 a 3000 ng/ml).⁷

Los resultados del estudio INSPIRATION publicados recientemente (8) indican que la tromboprofilaxis a dosis intermedia no es mejor que a dosis estándar en pacientes con COVID-19 ingresado en UCI. En este estudio, **un total de 600 pacientes fueron reclutados, de los cuales finalmente se analizaron 562 (93.7%), con una media de edad de 62 años (entre 50 y 71 años) y 237 (42.2%) mujeres. Se adoptó como**

fecha final para el resultado primario de 30 días. El evento primario de eficacia fue una combinación de trombosis arterial y venosa, necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea o mortalidad dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización, evaluados en los pacientes aleatorizados que cumplieron con los criterios de elegibilidad y recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado. **Hubo 276 pacientes que recibieron trombopprofilaxis a dosis intermedias, consistente en enoxaparina 1 mg/kg al día, mientras que 286 pacientes recibieron dosis estándar, consistente en enoxaparina 40 mg al día,** con modificación según el peso corporal y el aclaramiento de creatinina. Los tratamientos asignados se planificaron para que continuaran hasta completar el seguimiento de 30 días. El evento primario de eficacia se produjo **en 126 pacientes en el grupo de dosis intermedias y en otros 126 en el de profilaxis a dosis estándar,** sin diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a los resultados de seguridad, se produjo una hemorragia mayor en 7 pacientes (2.5%) en el grupo de dosis intermedias y en 4 pacientes (1.4%) en el grupo de dosis estándar. La trombocitopenia grave (tener pocas plaquetas, también llamadas trombocitos) ocurrió solo en pacientes asignados al grupo de dosis intermedias (6 *vs* 0) y en este caso la diferencia de riesgo fue del 2.2%.

Los resultados de los ECA en red ACTIV-4a, REMAP-CAP y ATTACC, con más de 1000 pacientes, todavía no revisados por pares, indican que en pacientes con COVID-19 grave, la anticoagulación terapéutica no mejoró la supervivencia hospitalaria o los días sin soporte vital en comparación con la trombopprofilaxis farmacológica estándar.⁷

A la espera de los resultados del resto de ECA en marcha, la escasa evidencia actual parece indicar la utilización de dosis estándar de trombopprofilaxis para los pacientes ingresados en UCI con COVID-19 (Tabla II).

Paciente ambulatorio

Los pacientes con COVID-19 que pueden beneficiarse de manejo ambulatorio, sin necesidad de hospitalización, no se han incluido en los

ECA que se han publicado hasta el momento, o se encuentran infrarrepresentados.

Las GPC (Tabla II), prácticamente no mencionan a este tipo de pacientes o las consideraciones son poco robustas.

Se han registrado 11 ECA en pacientes ambulatorios, que están evaluando enoxaparina, ACODs, aspirina y sulodexida, en comparación con placebo.⁷ La mayoría de estos ensayos (8/11) son abiertos, con un número de pacientes que oscila entre 172 a 7000 y que incluyen pacientes con perfiles procoagulantes (elevación de PCR-1 de 11- o dímero-D 2 de 11) y excluyen pacientes con alto riesgo hemorrágicos (por ejemplo, aquellos con historia de sangrado gastrointestinal o intracraneal). Las pacientes gestantes y aquellos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se han excluido de 8 de los 11 y 6 de los 11, respectivamente. Los parámetros de eficacia más frecuentes son la necesidad de hospitalización, la incidencia de acontecimientos tromboembólicos, la mortalidad o combinaciones de éstos. Los sangrados o acontecimientos hemorrágicos son los parámetros de seguridad, que se recogen en 5 de estos 11 ECA.

Los ECA que comparan HBPM con placebo en el paciente ambulatorio, utilizan dosis profiláctica estándar. Los ECA con ACODs incluyen estudios con rivaroxabán, apixaban y edoxaban a diferentes intensidades de anticoagulación.

El estudio SulES-COVID,⁹ es el único publicado hasta el momento para este escenario. Realizado en un solo centro con 243 pacientes, el sulodexida se asoció con menores tasas de ingresos hospitalarios y necesidad de soporte de oxígeno, sin efecto significativo sobre la mortalidad. Pero es un estudio con grandes limitaciones ya que excluyó hasta un 22% de los pacientes, debido a PCR negativas para SARS-COV-2 o pérdidas de seguimiento.

Tras el alta de hospitalización

En pacientes con COVID-19 que pueden ser dados de alta tras un periodo de hospitalización, la tromboprofilaxis prolongada

extrahospitalaria no se recomienda de forma rutinaria. Sin embargo, en aquellos con inmovilidad persistente o alta actividad inflamatoria o ambas, la tromboprofilaxis podría considerarse en ausencia de un aumento del riesgo de sangrado.

No existe evidencia científica robusta que recomiende totalmente esta sugerencia y, de hecho, ECA realizados con HBPM o ACODs para pacientes hospitalizados y dados de alta por otras causas médicas, esta medida demostró un aumento del riesgo de sangrado que no compensaba el ahorro de acontecimientos tromboembólicos.

Utilización del dímero-D para la toma de decisiones

Desde el inicio de la pandemia, el dímero-D ha constituido un marcador de mal pronóstico, que traduce el estado inflamatorio a nivel pulmonar.¹⁰

Se ha propuesto que los límites del dímero-D tiene utilidad para evaluar el riesgo de ETV, pero actualmente, carecen de validación prospectiva.¹¹ Los datos actuales no permiten el uso rutinario de niveles elevados de dímero-D para guiar decisiones relativas a la intensidad de la anticoagulación; deben evaluarse en el contexto clínico general.

Además, se ha propuesto utilizar una monitorización del dímero-D para guiar la toma de decisiones en relación con la extensión del tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 que ha sufrido un acontecimiento tromboembólico y también, para decidir extender la tromboprofilaxis tras el alta hospitalaria.⁶

Recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica

En la Tabla II se recogen las recomendaciones de las principales GPC, internacionales y nacionales, en 4 escenarios: paciente ambulatorio, paciente en hospitalización convencional, paciente ingresado en UCI y tromboprofilaxis tras el alta hospitalaria.

	Ambulatorio	Hospitalización	UCI	Al alta
Internacionales				
ISTH (11)	Evaluación periódica. Si dímero-D > 1500 ng/ml, debe considerarse la tromboprofilaxis con HBPM.	Dosis habituales. Aumentar intensidad si los pacientes tienen factores de riesgo adicionales.	Deben considerarse dosis incrementadas de tromboprofilaxis.	Debe considerarse en pacientes con inmovilidad persistente, alta actividad inflamatoria, u otros factores de riesgo.
ASH (12)	Sin recomendación.	Se recomienda dosis habituales, en ausencia de contraindicación.	Se recomienda dosis habituales, en ausencia de contraindicación; aumentar intensidad si alto riesgo de trombosis y bajo riesgo de sangrado.	Sin recomendación.
ACCP (13)	Sin recomendación.	Se recomienda dosis habituales, en ausencia de contraindicación.	Se recomienda dosis habituales.	No se recomienda rutinariamente; considerarla solo en pacientes de alto riesgo con bajo riesgo de sangrado.
BTS (14)	Sin recomendación.	Dosis estándar.	Dosis intermedia.	Considerar tromboprofilaxis hasta 4 semanas en pacientes dados de alta por neumonía COVID-19 que presenten un alto riesgo de trombosis y bajo riesgo de sangrado.

NIH (15)	No recomendada, a no ser que existan otras indicaciones.	Dosis estándar.	Dosis estándar.	Considerar tromboprofilaxis al alta en pacientes con bajo riesgo hemorrágico y alto de ETV.
ERS (16)	Sin recomendación.	Se recomienda alguna forma de anticoagulación.	Sin recomendación.	Sin recomendación.
<i>Nacionales</i>				
SETH (17)	Sin recomendación.	Dosis estándar o intermedia sin alto riesgo trombótico.	Dosis estándar o intermedia sin alto riesgo trombótico.	Sin recomendación.
Grupo Vasculopatías SEMERGEN (18)	En pacientes con alto riesgo de trombosis, se recomienda HBPM, en ausencia de contraindicación.	Sin recomendación.	Sin recomendación.	Continuar con la profilaxis pautaada, con evaluación periódica del riesgo trombótico y hemorrágico, manteniéndola mientras persistan los factores de riesgo transitorios un mínimo de 7 días.
Grupo Trombosis SEC (19)	Sin recomendación.	Dosis estándar o intermedia sin alto riesgo trombótico.	Dosis estándar o intermedia sin alto riesgo trombótico.	Prolongar 7-10 días tras el alta.
Grupo ETEV CEFyL (20)	Considerar tromboprofilaxis con HBPM según perfil clínico e historial médico.	Dosis estándar	Dosis estándar	Considerar tromboprofilaxis con HBPM según perfil clínico e historial médico.

Tabla II. Recomendaciones sobre tromboprofilaxis en pacientes con COVID-19 de las principales guías de práctica clínica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los acontecimientos de ETV en los pacientes con COVID-19, es el mismo que para los pacientes sin COVID-19, descrito en otros capítulos de la presente obra.

CONCLUSIONES

Los pacientes con COVID-19 presentan una coagulopatía que puede generar un estado procoagulante que se traduce en un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos. Sin embargo, todavía no hay estudios bien diseñados que demuestren que este riesgo es superior al observado en otras enfermedades infecciosas. A la espera de los ECA en marcha, la mayoría de las recomendaciones de las principales GPC abogan con seguir con las recomendaciones clásicas para los pacientes médicos que requieren hospitalización tanto convencional como en UCI, por lo que respecta a la tromboprofilaxis.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Marchandot, B.; Sattler, L.; Jesel, L.; Matsushita, K.; Schini-Kerth, V.; Grunebaum, L.; Morel, O. COVID-19 Related Coagulopathy: A Distinct Entity? *J. Clin. Med* 2020;9:1651. <https://doi.org/10.3390/jcm9061651>.
- 2 Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023-6. doi: 10.1111/jth.14810. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32338827.
- 3 Marchandot B, Trimaille A, Curtiaud A, Matsushita K, Jesel L, Morel O. Thromboprophylaxis: balancing evidence and experience during the COVID-19 pandemic. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:799-808. doi:10.1007/s11239-020-02231-3
- 4 Raquel López-Reyes, Grace Oscullo, David Jiménez, Irene Cano, Alberto García-Ortega. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol*. 2021;57 Supl 1:55-64
- 5 Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159:1182-96. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217420; PMCID: PMC7670889.
- 6 Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol* 2021;27:S2352-3026(21)00105-8. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00105-8. Epub ahead of print. PMID: 33930350; PMCID: PMC8078884.
- 7 Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, Aghakouchakzadeh M, Kordzadeh-Kermani E, Van Tassel BW, et al. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1903-21. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.035. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33741176; PMCID: PMC7963001.
- 8 Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:1620-30. doi: 10.1001/jama.2021.4152. PMID: 33734299; PMCID: PMC7974835.
- 9 Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, Zavala N, Gutiérrez O, Vargas A, et al. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost* 2021;7. doi: 10.1055/a-1414-5216. Epub ahead of print. PMID: 33677827.
- 10 Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32073213; PMCID: PMC7166509.
- 11 Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and its implication for safe and efficacious thromboprophylaxis. *Hamostaseologie* 2020;40:264-9.
- 12 Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* 2021;5:872-88.
- 13 Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2020;158:1143-63.

- 14 BTS guidance on venous thromboembolic disease in patients with COVID-19. <https://brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/bts-guidance-on-venous-thromboembolic-disease-in-patients-with-covid-19/>, 2021 (consultada el 10 de mayo de 2021).
- 15 Antithrombotic Therapy in Patients with COVID-19. (Consultada el 10 de mayo de 2021)
- 16 Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, Antoniou KM, Ulrik CS, Parks H, Wang C, Vandendriessche T, Qu J, Stolz D, Brightling C, Welte T, Aliberti S, Simonds AK, Tonia T, Roche N. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J* 2021;57:2100048. doi: 10.1183/13993003.00048-2021. PMID: 33692120; PMCID: PMC7947358.
- 17 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19, (2020), [http://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombótico-en-pacientes-con-covid-19](http://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19) (consultada el 10 de mayo de 2021).
- 18 Piera Carbonell,A, Frías Vargas,M., García Vallejo,O, García Lerín, Cabrera Ferriols,M.A, Peiró Morant,J., et al. - COVID-19 y tromboprofilaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2020;46:479-86.
- 19 D. Vivas, V. Roldán, M.A. Esteve-Pastor, I. Roldán, A. Tello-Montoliu, J.M. Ruiz-Nodar, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19 Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.*, (2020),
- 20 San Norberto EM, Alonso N, Arroyo A, de Haro J, Frías M, Rial R, et al. Manejo de la ETEV en la era COVID-19. Recomendaciones del Capítulo Español de Flebología y Linfología de la SEACV, (2020),<http://www.capitulodeflebologia.org/wp-content/uploads/2020/05/Manejo-de-la-ETEV-en-la-Era-COVID-19-Recomendaciones-del-CEFyL.pdf> (consultada el 10 de mayo de 2021)

CAPÍTULO 27

TROMBOEMBLISMO PULMONAR

Pedro Ruiz Artacho¹

Fahd Beddar Chaib²

Sonia Jiménez Hernández³

*¹Servicio de Medicina Interna. Clínica Universidad de Navarra.
Madrid.*

²Servicio de Urgencias. Hospital Santa Bárbara. Soria.

³Unidad de Urgencias. Hospital Clinic. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) se define como la obstrucción de la arteria pulmonar o una de sus ramas por un trombo originado a distancia. En la mayoría de los casos el trombo viene de las extremidades inferiores (90-95%), a menudo forma asintomática, aunque el origen del émbolo puede ser de localización diversa (extremidades superiores, venas prostáticas, uterinas, renales o cavidades cardíacas derechas).

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es la tercera patología cardiovascular aguda más frecuente, tras el infarto de miocardio y el ictus. La incidencia de ETV en España es aproximadamente, de 120 casos por 100.000 habitantes/año.¹

Se ha documentado un crecimiento constante del número de casos, debido al incremento progresivo de la prevalencia de algunos de sus factores de riesgo, como la edad avanzada, la obesidad, la hospitalización o la cirugía; lo que posiblemente conlleve un aumento sucesivo de la morbilidad, del número de ingresos hospitalarios, y de los costes sanitarios por esta patología.

La incidencia del TEP en la ETV ha ido aumentando en la última década y aproximadamente la mitad de los acontecimientos de ETV corresponden a TEP (con o sin trombosis venosa profunda (TVP) asociada).

El TEP supone la tercera causa de muerte cardiovascular, su incidencia se estima en 1/1000 habitantes/año y la mortalidad hospitalaria ha descendido en la última década estando en torno al 8.3%.^{2,3}

Aproximadamente 1.6 de cada 1.000 atenciones de adultos a urgencias son diagnosticados de TEP en España.^{4,5} La edad y la comorbilidad de la población se relacionan con la incidencia del TEP en los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH).

La mortalidad global a 30 días del TEP está en torno al 8-10%. Estudios de autopsia sugieren que el TEP es la segunda causa de muerte súbita en los pacientes ambulatorios. En muchos los casos, el TEP no llega a diagnosticarse antes de la muerte. La mortalidad del TEP no tratado se

estima en un 30%. Sin embargo, la mayoría de las muertes que ocurren tras el diagnóstico de TEP son secundarias a otras causas y no al propio TEP (cáncer, patología cardiorrespiratoria, etc.). Por otra parte, si el TEP cursa con shock o hipotensión (TAS < 90 mmHg), la tasa de mortalidad por TEP puede alcanzar el 45%. Por último, es más grave generalmente el TEP que se desarrolla durante un ingreso hospitalario por otra causa, que aquel que se desarrolla en el ámbito ambulatorio.⁶⁻⁹

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas del TEP incluyen desde pacientes asintomáticos a pacientes en shock o que presentan muerte súbita. No existen síntomas o signos clínicos específicos del TEP. Se debe considerar el diagnóstico de TEP agudo sintomático en todo paciente que refiera disnea de nueva aparición, empeoramiento de su disnea habitual, dolor torácico, síncope o hipotensión sin una explicación alternativa, especialmente cuando las pruebas complementarias básicas (radiografía de tórax, electrocardiograma y gasometría arterial) descartan otros diagnósticos diferenciales.

Los síntomas más frecuentes son la disnea (70-80%), el dolor pleurítico (44-52%), el dolor torácico no pleurítico (15-38%) y la tos (20-40%); y los signos más frecuentes son la taquipnea (54-70%), la taquicardia (24-64%) y los signos de TVP en extremidades inferiores (24-47%). La hemoptisis o el síncope son poco frecuentes. Cabe destacar que la gravedad de los síntomas no siempre tiene una correlación directa con el tamaño del TEP. Pacientes inicialmente estables pueden deteriorarse en poco tiempo.

La impresión clínica inicial por si sola tiene una moderada sensibilidad (85%) y escasa especificidad (51%) para el diagnóstico del TEP.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Electrocardiograma (ECG)

Sus hallazgos son también inespecíficos y puede ser normal también hasta en la mitad de los pacientes. Las alteraciones más

frecuentes son la taquicardia sinusal, inversión de ondas T y bloqueo de rama derecha. El patrón S1Q3T3 está presente en un 10% de los casos. Otros hallazgos pueden ser el bloqueo de rama derecha nuevo, arritmias cardíacas, etc.

Pruebas analíticas

No existe ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de TEP, los hallazgos más frecuentes en este tipo de pacientes incluyen los siguientes:

- Leucocitosis, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH), lactato y aspartato amino transferasa (AST).
- Gasometría arterial: hipoxemia (74%), alcalosis e hipocapnia (41%). La gasometría puede ser normal en el 18% de los pacientes. La existencia de hipoxemia se relaciona con un mayor riesgo de complicaciones.
- Péptido natriurético (BNP) su sensibilidad y especificidad es del 60% y 62% respectivamente. Indica sobrecarga del ventrículo derecho (VD).
- Troponina. Sus niveles pueden estar elevados en un 30-50% de los pacientes, sobre todo en relación con disfunción del ventrículo derecho y daño miocárdico. Es un factor predictivo de pronóstico adverso.
- Dímero-d. Es un producto de degradación de la fibrina presente en el trombo. Su elevación tiene una alta sensibilidad, pero una baja especificidad en el diagnóstico del TEP, ya que puede estar elevado en otras situaciones como edad avanzada, infección, cáncer o embarazo. Asimismo, el dímero-d, puede ser negativo en algunos casos, como en el TEP de pequeño tamaño.

Pruebas de Imagen

Las pruebas de imagen más utilizadas en el diagnóstico del TEP son las siguientes:

› *Radiografía de tórax (RxT)*

Aunque las anomalías en la RxT son relativamente frecuentes, son inespecíficas. Puede ser normal hasta en el 50% de los pacientes y los hallazgos más frecuentes observados incluyen atelectasias o zonas sugestivas de infarto pulmonar (18-69%), derrame pleural (47%) y cardiomegalia (50%). La observación de la joroba de Hampton es rara, siendo sugestiva de TEP. Otros posibles hallazgos son la elevación del hemidiafragma, oligohemia local, aumento de arterias pulmonares, etc.

› *Angiografía torácica por tomografía computarizada multidetector (angioTC)*

Es la prueba de elección en la mayoría de los pacientes para confirmar el TEP. Como beneficio adicional es capaz de identificar otras anomalías que puedan estar en el origen de los síntomas. Varios estudios han evaluado la sensibilidad y especificidad del angioTC, que se sitúan en el 90 % y 95% respectivamente con los nuevos equipos. No obstante, cuando los pacientes presentan una alta probabilidad clínica de TEP el valor predictivo negativo es del 60%.^{8,10-13}

› *Gammagrafía Pulmonar de Ventilación/Perfusión (gammagrafía V/Q)*

Esta técnica es utilizada hoy en día para valorar pacientes con sospecha de TEP en los que el angioTC está contraindicado (alergia al contraste, algunos casos de insuficiencia renal), no es concluyente o ha sido negativo pero la probabilidad clínica es alta. Es una alternativa al angioTC en embarazadas, aunque ya no es la prueba de elección. La gammagrafía V/Q es una prueba sensible pero poco específica con un alto porcentaje de falsos positivos, siendo mejor utilizarla en pacientes con una radiografía de tórax normal. Cuando es normal su valor predictivo negativo es del 97%, mientras que el valor predictivo positivo para una gammagrafía V/Q de alta probabilidad es del 85-90%. El resultado de la prueba es no concluyente (baja, intermedia o indeterminada) en más de un 50% de los pacientes. En tal caso, debe proseguirse con el proceso diagnóstico.¹⁰⁻¹³

› *Ecografía Venosa de extremidades inferiores con o sin doppler (ED)*

La ED es la prueba principal para el diagnóstico de la TVP. El 30-50 % de los pacientes con un TEP agudo sintomático presentan una TVP concomitante en el momento del diagnóstico, aunque sólo la mitad de estas son sintomáticas.

› *Angiorresonancia pulmonar*

Su especificidad es muy alta (99%) pero su sensibilidad (77-84%) es menor que el angioTC, diferenciándose en que no irradia a los pacientes y evita el contraste yodado (usa gadolinio). Debe evitarse, debido al contraste que se utiliza, en pacientes con insuficiencia renal grave (FG<30%), embarazo y lactancia.

› *Ecocardiografía transtorácica*

La ecocardiografía es fundamental en pacientes hemodinámicamente inestables, permite identificar una posible sobrecarga del ventrículo derecho secundaria a un TEP y valorar en su caso el beneficio del tratamiento fibrinolítico.

› *Arteriografía pulmonar*

Antes del uso del angioTC era el patrón oro para el diagnóstico del TEP. Es generalmente segura y bien tolerada en pacientes con estabilidad hemodinámica. Hoy en día, se reserva en pacientes en los que el angioTC y la gammagrafía de V/Q no son concluyentes y precisan de nuevas pruebas diagnósticas o en pacientes que se prevé intervencionismo como la embolectomía con catéter o trombolisis dirigida.

› *Flebografía con contraste*

Hoy en día ha sido sustituida por la ecografía y ya no se utiliza en el diagnóstico del TEP. Puede utilizarse, previamente a la implantación de un filtro en la vena cava inferior.

Otras pruebas están siendo investigadas para validar su uso en el diagnóstico del TEP, pero a día de hoy no existe consenso sobre su uso:

- a. La SPECT (*single photon emission computed tomography*) es una técnica de medicina nuclear que utiliza los rayos gamma de isótopos radiactivos (tecnecio). Estudios preliminares apuntan que podría ser más sensible que la gammagrafía V/Q e igual que el angioTC.
- b. La ultrasonografía ampliada multiórgano (corazón, pulmón y extremidades inferiores) se ha usado en pacientes catalogados como TEP probable (puntuación >4 en la escala dicotómica de Wells), encontrándose una sensibilidad y especificidad del 90 y 86%, respectivamente.

DIAGNÓSTICO

La variabilidad clínica del TEP y la falta de pruebas analíticas suficientemente sensibles y específicas, ha llevado a que se desarrollen múltiples reglas de decisión clínica (RDC) que combinan la sospecha clínica, las pruebas analíticas y las pruebas de imagen, con la finalidad de diagnosticar de forma eficiente dichos pacientes e iniciar precozmente el tratamiento y reducir así la morbilidad y mortalidad asociada.

El TEP supone, por tanto, un reto diagnóstico permanente en los servicios de urgencias y emergencias.

El seguimiento de los algoritmos diagnósticos comúnmente aceptados mejora, no sólo la eficiencia de las pruebas diagnósticas solicitadas y su valor predictivo, sino también el pronóstico de los pacientes evaluados por sospecha de TEP.

Estas RDC tienen como punto de partida la estabilidad hemodinámica del paciente en el momento inicial de su valoración.

Pacientes hemodinámicamente inestables: TEP de riesgo alto

Hasta un 5-8% de los pacientes con TEP pueden presentarse en estado de shock o hipotensos (tensión sistólica <90 mmHg, a pesar de sueros). Cuando la sospecha de TEP es elevada y se consigue la estabilidad

hemodinámica del paciente, se aconseja realizar un angioTC. Si el paciente está inestable, sin que haya tiempo para realizar el angioTC, se aconseja realizar una ecocardiografía a pie de cama, para comprobar si hay sobrecarga/disfunción de VD. En tal caso, está justificado asumir que se trata de un TEP de alto riesgo. El algoritmo se describe en la figura 1.

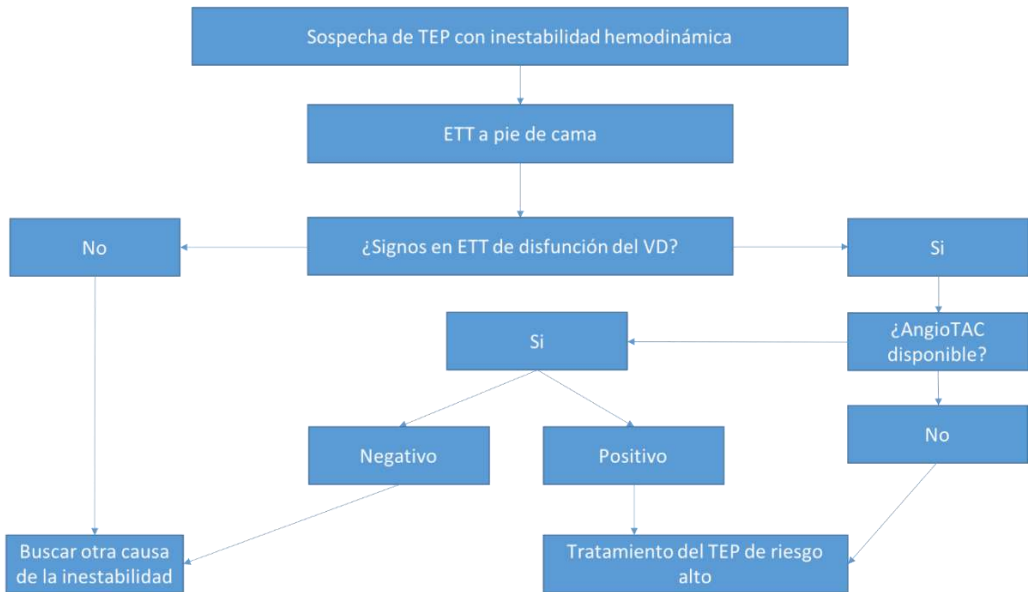


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de embolia pulmonar de riesgo alto. Adaptado de las guías ESC.⁸

Angio-TC: angiotomografía computarizada; ETT: ecocardiografía transtorácica; VD: ventrículo derecho.

Pacientes hemodinámicamente estables

Son aproximadamente el 95% de los pacientes, y en ellos se aconseja una aproximación diagnóstica basada en la sospecha clínica, la aplicación de escalas de probabilidad clínica como primer escalón, y la determinación del dímero-D y/o una prueba de imagen. El proceso diagnóstico no justifica demoras en el inicio del tratamiento anticoagulante, que debe ser precoz en los pacientes con sospecha clínica intermedia o alta (Figura 2).

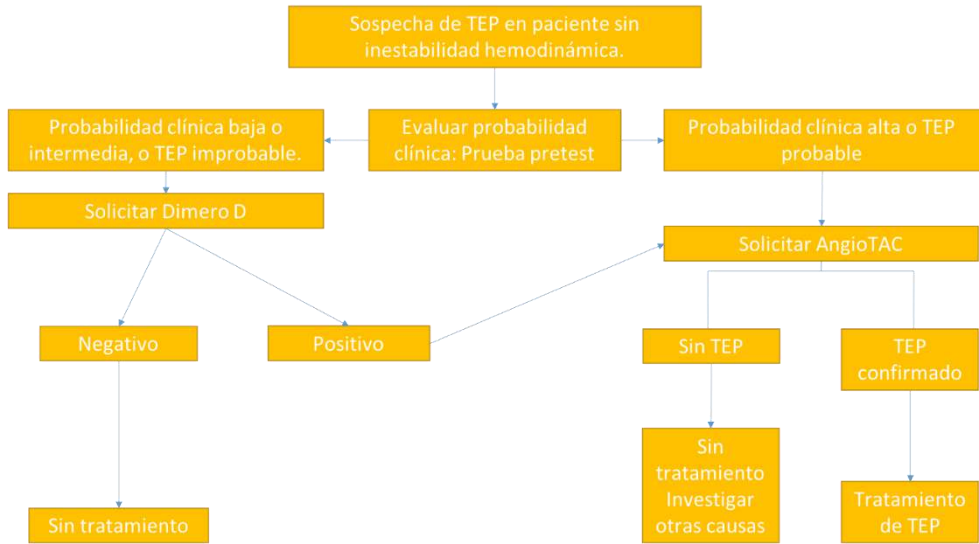


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de embolia pulmonar sin inestabilidad hemodinámica. Adaptado de las guías ESC.⁸

En los últimos años, se ha desarrollado una nueva RDC que ha sido validada para pacientes con sospecha de TEP (también embarazadas), que es el protocolo YEARS (Figura 3).¹⁴ Cabe decir, que estas herramientas no han sido correctamente validadas en pacientes oncológicos.

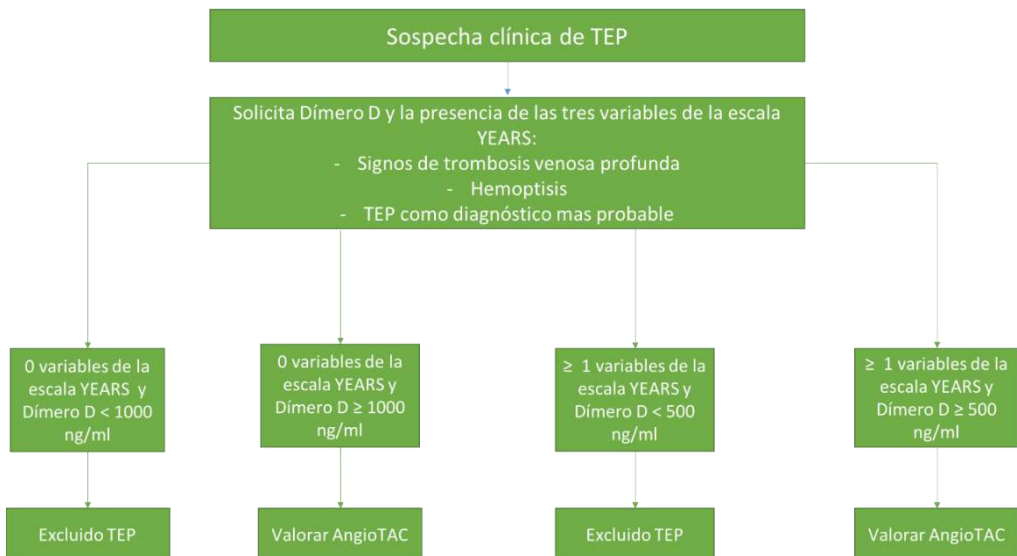


Figura 3. Protocolo diagnóstico YEARS. Adaptado de Van der Hulle et al.¹⁴

Las escalas pretest de probabilidad clínica son herramientas que asignan una puntuación a distintos parámetros, de tal forma que su resultado permite establecer una probabilidad de la enfermedad. Entre ellas podemos citar la escala de Wells (normal y dicotómica), la escala de Ginebra (normal y revisada), la escala PERC (*Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*), la escala de Pisa y la escala de Charlotte. En nuestro ámbito, las principales guías recomiendan utilizar la de Wells y la de Ginebra (Tabla 1) como primer escalón en la aproximación diagnóstica al paciente hemodinámicamente estable con sospecha de TEP. No se recomienda utilizar la escala PERC, sin otras pruebas adicionales, para descartar el TEP en los servicios de urgencias.

En las escalas de Wells el TEP puede ser categorizado con 3 niveles de probabilidad (baja, intermedia o alta) o en dos niveles (improbable o probable); en las escalas de Ginebra la probabilidad se categoriza también en 3 niveles: baja, intermedia y alta. Todos estos niveles corresponden a categorías de prevalencia del TEP: 10% para la probabilidad baja, 25% para la intermedia y más del 60% para el alta.

El cut-off del dímero-d puede ser el ajustado por la edad, de tal manera que a partir de los 50 años se considera positivo cuando es superior a la edad x50 en ng/mL.¹⁵

En relación a la aproximación diagnóstica a los pacientes con sospecha de TEP y que tienen una enfermedad renal crónica (ERC) severa, los síntomas que deben inducirnos a la sospecha clínica no difieren de los observados en la población general. Las guías más recientes aconsejan el angioTC multidetector como la prueba de imagen inicial en el diagnóstico del TEP incluso en pacientes con insuficiencia renal, siguiendo los protocolos específicos para la prevención de la nefropatía inducida por contraste.⁹

En la realización de pruebas de imagen en la paciente embarazada, debe valorarse el riesgo-beneficio para la madre y el feto, las ventajas que aporta la prueba, su posible teratogenicidad y el potencial daño de la radiación (especialmente en las primeras semanas de embarazo) o del contraste utilizado (el contraste yodado atraviesa la barrera

hematoencefálica y si bien no se han demostrado efectos teratógenos, su inocuidad no ha sido tampoco documentada). Las dosis radiactivas son distintas según las técnicas y los procedimientos empleados. La dosis absorbida de radiación se expresa en gray (Gy) y no existe evidencia que la exposición a menos de 50 mGy se asocie a un aumento de malformaciones congénitas (2-3 exploraciones de angioTC). En general, el riesgo de radiación tanto de la gammagrafía pulmonar como del angioTC y el contraste yodado se considera bajo desde el punto de vista de riesgo de mortalidad fetal o anomalías en el desarrollo. Las últimas guías recomiendan el uso de angioTC o la gammagrafía V/P para descartar el TEP en embarazadas, siempre que no se haya podido confirmar la existencia de TVP mediante ecografía venosa de extremidades inferiores, en aquellas con sospecha.^{8,9}

ESCALA de WELLS		Puntuación	
Diagnóstico alternativo menos probable que la TEP		3.0	
Síntomas o signos de TVP		3.0	
Antecedentes de TEP o TVP		1.5	
Inmovilización de al menos 3 días o cirugía en el último mes		1.5	
Frecuencia cardiaca > 100 lpm		1.5	
Hemoptisis		1.0	
Cáncer en tratamiento activo o paliativo en los últimos 6 meses		1.0	
Para dímero-D muy sensible		Para dímero D menos sensible	
Baja probabilidad	< 2 puntos	TEP poco probable	< 4 puntos
Intermedia probabilidad	2-6 puntos	TEP probable	> 4 puntos
Alta probabilidad	>6 puntos	TEP probable	

ESCALA DE GINEBRA (Revisada)		Puntuación
Edad > 65 años		1.0
Antecedentes de TEP o TVP		3.0
Cirugía con anestesia general o fractura ≤ un mes		2.0
Cáncer activo sólido o hematológico o curado ≤ un año		2.0
Dolor unilateral de EEII		3.0
Hemoptisis		2.0
Frecuencia cardíaca 75-94 lpm		3.0
Frecuencia cardíaca ≥ 95 lpm		5.0
Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral		4.0
Baja probabilidad	0-3 puntos	
Intermedia probabilidad	4-10 puntos	
Alta probabilidad	≥ 11 puntos	

Tabla I. Escalas de probabilidad clínica en la tromboembolia pulmonar aguda sintomática
EEII: extremidades inferiores, TEP: Tromboembolia pulmonar, TVP: trombosis venosa profunda

Manejo terapéutico

Clásicamente, las distintas guías internacionales de práctica clínica (ACCP, ASH, ISTH), dividen el manejo terapéutico de los pacientes con diagnóstico de ETV en 3 fases:

1. **Tratamiento inicial:** desde el momento del diagnóstico hasta las primeras 1-3 semanas.
2. **Tratamiento a largo plazo o primario:** tratamiento durante un tiempo limitado, que suele ser de un mínimo de 3-6 meses.
3. **Tratamiento extendido o prevención secundaria:** comienza después de completar el tratamiento primario, considerado el mínimo necesario, extendiéndose hasta lo indefinido.

Las recomendaciones, objetivos del tratamiento, complicaciones y controversias que encontramos, difieren según la fase del tratamiento en la que nos encontramos.

Tratamiento inicial del TEP

El manejo inicial del paciente con TEP depende de la gravedad del mismo (EP de alto o bajo riesgo, TVP distal o iliofemoral extensa, etc.), así como de las características del paciente (edad, comorbilidad, función renal, polifarmacia, etc.).

En las últimas guías nacionales e internacionales sobre el manejo del TEP (Consenso Nacional, americanas de la ACCP y ASH, y europeas de la ESC),⁶⁻⁹ se proponen algoritmos para manejar a los pacientes con TEP en función del riesgo pronóstico a corto-medio plazo. El manejo del paciente con TEP puede variar significativamente en función de la estabilidad hemodinámica del paciente, su comorbilidad y riesgo hemorrágico (Figura 4).

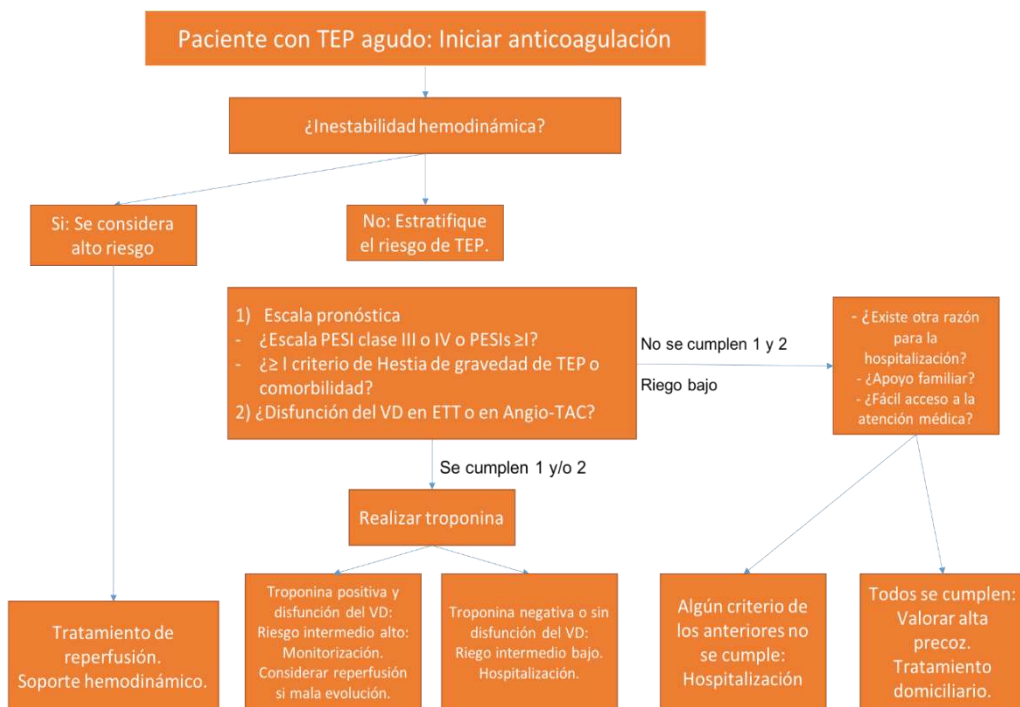


Figura 4. Manejo terapéutico del TEP en función del riesgo. Adaptado de las guías ESC.⁸
ETT: ecocardiografía transtorácica; VD: ventrículo derecho.

Los pacientes con TEP pueden clasificarse en cuatro grupos de riesgo: alto, intermedio-alto, intermedio-bajo y bajo riesgo.

El factor pronóstico más importante es la situación hemodinámica en el momento del diagnóstico de la enfermedad y debe ser, por tanto, lo primero que se debe valorar en el abordaje terapéutico.

El TEP de alto riesgo (antiguamente denominado TEP masivo), se caracteriza por la presencia de hipotensión arterial o shock, supone aproximadamente el 5% de los casos y se asocia a una mortalidad precoz de al menos el 15%. En general se recomienda tratamiento trombolítico para estos pacientes e ingreso en unidad de monitorización continua (cuidados intensivos).⁶⁻⁹

La mortalidad precoz de los pacientes estables hemodinámicamente con diagnóstico de TEP oscila entre un 2 y un 10%. La estratificación de riesgo de los pacientes normotensos con TEP debería usarse para identificar a un subgrupo de pacientes de bajo riesgo de mortalidad por todas las causas, que se podrían beneficiar de alta precoz o incluso de tratamiento ambulatorio de su enfermedad; y a un subgrupo de pacientes de mayor riesgo de complicaciones asociadas al propio TEP (TEP de riesgo intermedio-alto; antiguo TEP submasivo), que se podrían beneficiar de tratamientos más agresivos para su enfermedad (monitorización intensiva, fibrinólisis).

Para la identificación de los pacientes con TEP de bajo riesgo, se dispone de escalas clínicas pronósticas que identifican de manera fiable a un subgrupo de pacientes (aproximadamente un 30%) con un riesgo de mortalidad precoz (a 30 días) inferior al 2%, siempre que no se haya detectado sobrecarga/disfunción de VD en el angioTC o ecocardiografía, si se hubiera realizado. La escala clínica *Pulmonary Embolism Severity Index* simplificada (PESIs) ha sido validada extensamente como herramienta excelente para la identificación de estos pacientes de bajo riesgo (Tabla II). Una alternativa a la PESIs es el cuestionario Hestia (Tabla II).^{8,16,17} Son escalas útiles para seleccionar aquellos pacientes con muy baja probabilidad de morir no sólo por el propio TEP sino por cualquier otra comorbilidad del paciente, de manera que son pacientes que se

pueden beneficiar de un manejo ambulatorio precoz, siempre que exista un buen soporte social con rápido acceso a atención médica, y cumplimentación esperable del tratamiento.

Para la identificación dentro de los pacientes con riesgo intermedio (PESI>II, PESIs>0 puntos), de aquellos que se podrían beneficiar de medidas más intensivas, actualmente se recomienda, fundamentalmente, la detección de disfunción del ventrículo derecho (por ecocardiografía o angioTC), y de marcadores de daño miocárdico. Cuando ambos están presentes, se recomienda manejo en unidades de monitorización continua durante las primeras 48-72 horas y valorar necesidad de reperfusión de rescate en función de la evolución (fibrinólisis o trombectomía). La fibrinólisis no sería un tratamiento recomendado a este subgrupo de pacientes de forma general, ya que según los resultados de ensayo clínico PEITHO, los beneficios de la terapia fibrinolítica con tenecteplasa en cuanto a prevenir la descompensación hemodinámica de estos pacientes en los primeros 7 días se contrarrestaron con el incremento del riesgo de hemorragia mayor e ictus.

Las pautas de administración de los fármacos aprobados para el tratamiento de la fase aguda de la TEP no alto riesgo, son las siguientes:

- HBPM o fondaparinux (en ciertas situaciones excepcionales, HNF).
- Apixaban: 10 mg/12 horas 7 días.
- Rivaroxaban: 15 mg/12 horas 21 días.
- Filtro retirable de vena cava inferior, en caso de contraindicación absoluta para la anticoagulación.

Escala PESIs	
Variable	Puntuación
Edad >80 años	1
Historia de cáncer	1
Historia de enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca ≥ 110 /min	1
Tensión arterial sistólica <100 mm Hg	1
Saturación de O ₂ en sangre arterial (SaO ₂) <90%	1

Tabla II. Escala PESIs y criterios de Hestia

Riesgo bajo: 0 puntos

Riesgo alto: ≥ 1 punto

Abreviaturas: PESIs, Pulmonary Embolism Severity Index simplificada.

Criterios de Hestia
Variable
¿Inestable hemodinámicamente? ^a
¿Necesidad de fibrinólisis o embolectomía?
¿Sangrado activo o riesgo alto de sangrado? ^b
¿Necesidad de oxígeno suplementario para mantener una SaO ₂ >90% >24 h?
¿Razones médicas o sociales para tratar en el hospital >24 h?
¿Aclaramiento de creatinina <30 mL/min? ^c
¿Insuficiencia hepática grave? ^d
¿Embarazo?
¿Historia de trombopenia inducida por heparina?

➔ Si la respuesta a cualquiera de las preguntas es SÍ, el paciente no puede ser tratado ambulatoriamente.

^a Tensión arterial sistólica <100 mmHg con frecuencia cardíaca >100/min, o cualquier situación que requiera ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (según el investigador responsable).

^b Sangrado gastrointestinal en los últimos 14 días, ictus reciente (en las últimas 4 semanas), cirugía reciente (en las últimas 2 semanas), discrasia sanguínea o trombopenia (plaquetas <75 x 10⁹/L), hipertensión no controlada (tensión arterial sistólica >180 mmHg o tensión arterial diastólica >110 mmHg).

^c Según la fórmula de Cockcroft-Gault.

^d Según el clínico responsable.

Tratamiento a largo plazo y extendido del TEP

La mayoría de las guías de práctica clínica consideran 3 meses la duración mínima y necesaria que deben cumplir todos los pacientes con un episodio de TEP. Así se recomienda en el último consenso español de manejo de la tromboembolia pulmonar.⁹ Otras guías son algo más laxas, y consideran 3-6 meses el tiempo mínimo.⁷

Existen algunos ensayos clínicos que han evaluado varias duraciones de tratamiento anticoagulante con antivitamina K (AVK) para la ETV.¹⁸⁻²¹ Los hallazgos de estos estudios permiten establecer las siguientes conclusiones:

1. Todos los pacientes con ETV deben recibir, al menos, 3 meses de tratamiento anticoagulante.
2. Después de suspender el tratamiento anticoagulante, el riesgo de recurrencias es similar si los anticoagulantes se interrumpen después de 3-6 meses en comparación con períodos de tratamiento más prolongados (por ejemplo, 12-24 meses).
3. Prolongar el tratamiento con anticoagulantes orales reduce el riesgo de recurrencias de ETV más de un 90%, pero este beneficio se contrapone con el riesgo de hemorragia.

Las opciones terapéuticas para el tratamiento a largo plazo o primario son:

- AVK.
- HBPM.
- Edoxaban 60 mg/24 horas.
- Apixaban: 5 mg/12 horas.
- Rivaroxaban: 20 mg/24 horas.
- Dabigatran: 150 mg/12 horas.

Los AVK han sido el estándar de oro en la anticoagulación oral durante más de 50 años. Cuando se utilizan los AVK, la anticoagulación con HNF, LMWH o fondaparinux debe continuarse en paralelo con el anticoagulante oral durante 3-5 días y hasta que el valor de la razón internacional normalizada (INR) haya sido de 2.0-3.0 durante 2 días consecutivos.²²

Los ensayos clínicos fase III sobre el tratamiento de la ETV aguda,²³⁻²⁸ así como aquellos en tratamiento prolongado más allá de los primeros 6 meses, demostraron la no inferioridad de los ACOD en comparación con la combinación de HBPM con AVK para la prevención de la recurrencia de ETV sintomática o fatal, y una reducción significativa de hemorragias mayores.²⁹ En un metanálisis, la tasa de incidencia del resultado primario de eficacia fue del 2.0% para los pacientes tratados con ACOD y del 2.2% para los pacientes tratados con AVK [riesgo relativo (RR) 0.88; IC del 95%: 0.74±1.05].³⁰ Se produjo una hemorragia mayor en el 1.1% de los pacientes tratados con ACOD y en el 1.7% de los pacientes tratados con AVK, con un RR de 0,60 (IC del 95% 0.41-0.88). En comparación con los pacientes tratados con AVK, la hemorragia mayor en órgano crítico ocurrió con menos frecuencia en los pacientes tratados con ACOD (RR 0.38; IC del 95%: 0.23 ± 0.62); en particular, hubo una reducción significativa de la hemorragia intracraneal, del 63% (RR 0.37; IC del 95%: 0.21±0.68) y de la hemorragia fatal, del 64% (RR 0.36; IC del 95%: 0.15±0.87), con los ACOD en comparación con los AVK.³⁴

Por todos estos resultados, desde hace años, las guías internacionales de práctica clínica,⁶⁻⁹ recomiendan el uso de ACOD para pacientes con ETV no asociada a cáncer, por encima del tratamiento anticoagulante con AVK. Para los pacientes con cáncer, en función del riesgo de sangrado, las opciones terapéuticas son las HBPM y los ACOD anti-Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban), para el tratamiento a largo plazo y extendido, si el cáncer se mantiene activo, a raíz de los resultados de los ensayos clínicos y metaanálisis.^{31,32}

La eficacia del tratamiento anticoagulante en la ETV se mide en términos de recurrencias tromboembólicas venosas, mientras que la seguridad se mide en términos de hemorragias (mayores y/o clínicamente relevantes). El riesgo de recurrencias tromboembólicas venosas es muy elevado en las primeras semanas tras un episodio de ETV. Más allá de los 3-6 primeros meses, este riesgo varía en función de si el evento índice se asoció con un factor de riesgo adquirido, lo que también se conoce como evento provocado, o en ausencia de factores de riesgo provocadores, clásicamente denominada ETV no provocado idiopática.³³

Además de las recurrencias, otra complicación a largo plazo incluye la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), que puede desarrollarse hasta en un 5% de los pacientes con EP.³⁴

Los pacientes con ETV se pueden clasificar, fundamentalmente, en 4 grupos según la presencia de factores de riesgo y el subsecuente riesgo de recurrencia trombótica tras la suspensión del tratamiento:

1. ETV provocada o asociada a factor de riesgo transitorio mayor

Algunos ejemplos de factores de riesgo mayor transitorios o reversibles están en la Tabla III.

Estos pacientes tienen un riesgo de recurrencia muy bajo al suspender la anticoagulación. Por ello, las guías recomiendan suspender el tratamiento tras 3 meses de anticoagulación.

2. ETV idiopática recurrente o provocada/asociada a un factor de riesgo mayor persistente (síndrome antifosfolípido o cáncer activo)

En el otro extremo de la balanza se encuentran los pacientes con un factor de riesgo mayor persistente o con trombosis recurrente:

- Cáncer activo
- Síndrome antifosfolípido
- Historia de dos o más episodios trombóticos idiopáticos.

Estos pacientes tienen un riesgo muy alto de recurrencia al suspender la anticoagulación y las guías recomiendan la anticoagulación de duración indefinida en estos pacientes, o hasta que el factor de riesgo haya desaparecido.

3. ETV provocada o asociada a factor de riesgo menor, transitorio o persistente

Aunque clásicamente, algunas guías internacionales, sugerían la suspensión del tratamiento anticoagulante en estos pacientes, debido a la llegada de los ACOD, con un perfil de seguridad superior a los AVK y, por tanto, menor riesgo de sangrado, cada vez es más frecuente la valoración del tratamiento anticoagulante extendido/indefinido en estos pacientes debido a que, en muchos casos, el riesgo de recurrencia puede superar al riesgo de hemorragia asociado al tratamiento con ACOD.

Ejemplos de factores de riesgo menor (transitorios y permanentes) están en la Tabla III.

Para la toma de decisión de la duración de tiempo de anticoagulación, pueden ser útiles las mismas herramientas de valoración de riesgo de recurrencia que para los pacientes con ETV idiopática/no provocada (HERDOO2, nomograma de Vienna, DASH).

<p>Transitorio mayor</p>	<p>Cirugía mayor (anestesia general > 30 min)</p> <p>Encamamiento hospitalario de causa médica durante ≥ 3 días</p> <p>Traumatismo con fracturas</p> <p>Cesárea</p>
<p>Transitorio menor</p>	<p>Cirugía menor (anestesia general < 30 min)</p> <p>Encamamiento domiciliario de causa médica durante ≥ 3 días</p> <p>Encamamiento hospitalario de causa médica durante < 3 días</p> <p>Uso de estrógenos/anticoncepción</p> <p>Embarazo o puerperio</p> <p>Viajes prolongados</p> <p>Lesión en la pierna (sin fractura) asociada con movilidad reducida durante ≥ 3 días</p>
<p>Permanente mayor</p>	<p>Cáncer activo</p> <p>Síndrome antifosfolípido</p> <p>Historia de dos o más episodios trombóticos idiopáticos</p>
<p>Permanente menor</p>	<p>Enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>Enfermedad autoinmune activa</p>

Tabla III. Factores de riesgo para ETV. Adaptado de Lobo et al.⁹

4. ETV no provocada o idiopática.

Existen estudios, que han observado que la tasa de recurrencia después de la interrupción del tratamiento en los pacientes sin factor de riesgo asociado al primer episodio de ETV (cáncer, trombofilia conocida o cualquier factor de riesgo transitorio) es el doble a la de aquellos pacientes con ETV asociada a factores de riesgo transitorios.^{35,36}

Por ello, la mayoría de las guías, recomiendan la anticoagulación extendida en estos pacientes, siempre que no tengan un alto riesgo de sangrado.

Según el último consenso español sobre el manejo de la TEP, se sugiere utilizar herramientas adicionales (HERDOO2, nomograma de Viena, DASH, etc.), para decidir la duración óptima de la terapia anticoagulante en los siguientes:⁹

- a) Mujeres con TEP idiopática. En los hombres con TEP idiopática se recomienda la anticoagulación indefinida.
- b) Pacientes con TEP secundaria a un factor de riesgo menor, transitorio y resuelto (ej., uso de estrógenos, viajes prolongados, inmovilización, cirugía menor) (Tabla 3).
- c) Pacientes que desean suspender la anticoagulación (con independencia de su riesgo de recurrencia).
- d) Pacientes en los que percibimos una relación incierta riesgo/beneficio para el uso de tratamiento anticoagulante indefinido (ej., hombres con TEP idiopática y riesgo alto de sangrado).

BIBLIOGRAFÍA

1. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015;12: 464-74.
2. De Miguel-Díez, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014;44:942-50.
3. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism. Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162-70.
4. Jiménez S, Ruiz-artacho P, Merlo M, Suero C, Antolin A, Sánchez M, et al. Risk profile, management, and outcomes of patients with venous thromboembolism attended in Spanish Emergency Departments: The ESPHERIA registry. *Medicine* 2017;96:e8796.
5. Ruiz-Artacho P, Piñera P, Antolin A, Casal JR, Sanchez M, Suero C, et al. Therapeutic approach for patients with venous thromboembolism attended in emergency departments during routine clinical practice: The EDITH study. *J Comp Eff Res* 2018;7:319-30.
6. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
7. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
8. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
9. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C et al. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. *Arch Bronconeumol* 2021;S0300-2896(21)00056-9. doi: 10.1016/j.arbres.2021.01.031.
10. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
11. Van Es J, Douma RA, Schreuder SM, et al. Clinical impact of findings supporting an alternative diagnosis on CT pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 2013;144:1893-99.
12. Tromeur C, van der Pol LM, Le Roux PY, et al. Computed tomography pulmonary angiography versus ventilation-perfusion lung scanning for diagnosing pulmonary embolism during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2019;104:176-88.
13. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018;169:766-73.
14. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-97.
15. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
16. Piran S, Le Gal G, Wells PS, et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132:515-9.

17. Quezada CA, Bickdeli B, Villen T, et al. Accuracy and interobserver reliability of the simplified Pulmonary Embolism Severity Index versus the Hestia criteria for patients with pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2019;26:394-401.
18. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jego P, Duhamel E et al; PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:31-40.
19. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
20. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson JJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007;334:674.
21. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-65.
22. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:187-205.
23. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
24. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-772.
25. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
26. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
27. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
28. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
29. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-75.
30. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320-8.
31. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD006650. DOI: 10.1002/14651858.CD006650.pub5.
32. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol CardioOnc* 2020;2:428-40.
33. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362:523-6.

34. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
35. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
36. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.

CAPÍTULO 28

SÍNDROME DE LA CLASE TURISTA

M. Ignacio Sánchez Nevárez

Manuel Miralles Hernández

*Servicio de Angiología y Cirugía vascular
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.*

HISTORIA Y DESARROLLO DEL PROBLEMA

El síndrome de la clase turista (SCT) se refiere a la ocurrencia de casos de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) asociada a vuelos en avión de larga duración, especialmente en pasajeros de vuelos económicos.

Desde 1960 los vuelos intercontinentales se han popularizado considerablemente. En 2018 se transportaron 1.300 millones de pasajeros y su número se incrementó casi un 9% con respecto a 2017.¹ Desde mediados del siglo pasado varias observaciones de investigadores han contribuido a distinguir este fenómeno como un síndrome con identidad propia. La asociación entre la inmovilización prolongada y ETE se comunicó por primera vez en 1940 por Simpson K.² Durante los bombardeos de Londres en septiembre de 1940 notó que la incidencia de muertes por embolia pulmonar aumentó 6 veces en los meses de septiembre y octubre con respecto al mismo período en 1939, debido a la postura en sillas de refugio durante más de 4 horas. Basado en el resultado de varias autopsias, propuso como hipótesis que dicha postura durante un período prolongado había generado estasis venosa, iniciándose una trombosis en las venas tibiales, la cual progresaba de forma ascendente hacia la vena poplítea, de manera que, al levantarse, generaría la rotura del coágulo y su embolización al pulmón. Más tarde, fue Homans J.³ en 1954, quien publicó los primeros casos asociando viajes en avión y ETE con un mecanismo similar. Aparte de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), también se han comunicado otro tipo de eventos vasculares asociados a viajes en avión como trombosis subclavia,⁴ trombosis venosa cerebral,⁵ rotura de aneurismas e ictus por trombosis arterial.⁶

INCIDENCIA Y RIESGO

Resulta difícil estimar su incidencia real, ya que en la mayoría de los casos puede tener un curso asintomático⁷ o desarrollarse incluso varios días o semanas después del viaje. La incidencia estimada de TVP es de 20 por cada 100.000 viajeros. En 2001, el estudio de Lapostolle et al.⁸

encontraron que si la distancia era de > 10.000 Km el riesgo de TEP grave era superior. Más tarde, se diseñaron los estudios LONFIT 1 y 2 para valorar prospectivamente la incidencia de TVP, diagnosticada por eco doppler antes y después de realizar un vuelo de 12.4 h de media (rango 10 a 15 h), en 355 individuos de bajo riesgo y 389 de alto riesgo; demostraron que los individuos de alto riesgo de TVP después de vuelos de más de 10 horas tienen un riesgo del 4 a 6%,⁹ además, en un tercer estudio (LONFIT3), diseñado para conocer el valor de la profilaxis con ácido acetil salicílico o heparina de bajo peso molecular (HBPM), se observó que el 85% de las TVP ocurría en los individuos sentados sin pasillo. El proyecto WRIGHT (*WHO Research Into Global Hazards of Travel*) diseñó un estudio con una cohorte de pacientes sanos, donde se demostró una relación directa del riesgo con la duración, distancia y número de vuelos recientes, siendo el riesgo absoluto de ETEV en vuelos de más de 4 horas de 1 por cada 6.000, en este estudio, el mayor riesgo fue para aquellos con trombofilia, toma de anticonceptivos orales (ACO), estatura (> 190 cm o < 160 cm) y peso.¹⁰ En un metaanálisis que incluyó 14 estudios se analizaron 4.055 casos de ETEV en viajes de hasta 8 horas, estos estudios abarcaban viajes por aire o tierra con seguimiento hasta 8 semanas después del viaje. El riesgo relativo fue de 2.8% (intervalo de confianza [IC 95%]: 2.2% a 3.7%), y por cada incremento de 2 horas de viaje se incrementó el riesgo un 18%. Al considerar solo los viajes en avión este riesgo se incrementó un 26% sugiriendo un efecto acumulativo debido al mecanismo de origen en este medio de transporte.¹¹

Así mismo, en un estudio de casos y controles, MacCallum et al.¹² demostraron que en los vuelos de al menos 4 horas de duración, el riesgo de ETEV fue aproximadamente 2 veces mayor comparado los controles (odds ratio [OR]: 2.20; IC 95%: 1.29 a 3.73) y se mantuvo elevado durante las 4 semanas siguientes. Mientras que, en los vuelos de larga duración (más de 12 horas en uno o más vuelos) el riesgo se triplicó (OR: 2.75; IC 95%: 1.44 a 5.28). Después de la 12ª semana no hubo diferencias en cuanto a nuevos eventos trombóticos. También se ha demostrado que viajar más de 4 horas es un factor de riesgo independiente del medio de transporte,¹³ pudiendo persistir el riesgo hasta 4 semanas.

FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS

Este síndrome depende de varios factores que ocurren en la cabina de un avión como la inmovilización, hipoxia hipobárica y baja humedad. Además, concurren situaciones que dependen de las comorbilidades del pasajero que, al juntarse con el efecto cabina, pueden resultar en un riesgo aumentado de ETEV. A esto se pueden añadir otros factores que pueden influir en un aumento del riesgo de ETEV como el cambio circadiano (*jet lag*), fatiga, deshidratación, ansiedad y trastornos gastrointestinales.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo dependientes del pasajero pueden ser hereditarios o adquiridos, los factores de riesgo hereditarios más frecuentes son los que se presentan en la Tabla I.

- Déficit de antitrombina: aumenta la expresión de trombina
- Déficit de proteína C: aumenta la expresión del factor V
- Déficit de proteína S: aumenta la expresión del factor V
- Factor V de Leiden: resistencia a la inactivación de la proteína C
- Mutación G20210A del gen de la protrombina: aumenta la concentración plasmática de protrombina
- Mutación C10034T del gen del fibrinógeno: reduce la fracción gamma del fibrinógeno en plasma aumentando el riesgo trombótico
- Individuos con grupo sanguíneo No-0 (A, B o AB): tienen mayores niveles en plasma de factor de von Willebrand y factor VIII

Tabla I. Factores de riesgo hereditarios más frecuentes en la ETEV

Entre los adquiridos están la edad, embarazo, cirugía mayor previa, uso de ACO, tratamiento hormonal sustitutivo, síndrome antifosfolipídico, infecciones, inmovilización, fumadores, obesidad, trombofilia, y cáncer.

En realidad, estos factores son comunes para cualquier paciente sometido a un estrés, como puede ser el de una cirugía u hospitalización,

y están bien recogidos en las tablas de puntuación de riesgo de Caprini¹⁴ e IMPROVE (*International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*),¹⁵ diseñadas para valorar el riesgo de ETEV en el paciente concreto.

Activación de la coagulación

En un estudio cruzado en 71 voluntarios, se midieron marcadores de activación de la coagulación y fibrinólisis antes, durante y después de un vuelo de 8 horas. Los mismos individuos participaron en 2 pruebas de control: (1) 8 horas de maratón de películas y (2) vida normal. Se encontró un incremento de 30.1% del complejo trombina antitrombina (TAT), estos hallazgos fueron más evidentes en los casos con factor V de Leiden y toma de ACO. También existió un incremento de 6.3% en la respuesta del fragmento de protrombina 1 y 2, complejo TAT y dímeros D, mientras que estos cambios no se detectaron en ninguno de los casos control. Los autores concluyeron que existe una activación de la coagulación en algunos pacientes después de 8 horas de vuelo como mecanismo independiente de trombosis además de la inmovilización.¹⁶

Factores dependientes del vuelo

> Hipoxia hipobárica

La presión de aire dentro de la cabina es inferior a la atmosférica (aproximadamente 570 mmHg), lo cual reduce la presión parcial de oxígeno (de 159 a 125 mmHg) y puede disminuir la saturación sanguínea media en personas sanas de 95% a 92%.¹⁷ Este efecto, en ancianos e individuos con enfermedad cardiopulmonar puede disminuir la saturación de oxígeno hasta un 80%. La hipoxia relativa resultante, puede llevar a una reducción de la actividad fibrinolítica y liberación de factores de relajación venosa que empeoran la estasis.¹⁸ En un estudio de simulación a 2.400 m de altura, la altura equivalente a la que están presurizadas la mayor parte de cabinas en vuelos comerciales, se identificaron alteraciones bioquímicas provocadas por la hipoxia hipobárica que pueden favorecer un episodio de ETEV,¹⁹ así mismo otros investigadores¹⁸ han identificado más efectos, algunos de los cuales se enumeran en la Tabla II.

Efectos en la coagulación	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de expresión de protrombina - Aumento de marcadores de fibrinolisis - Activación plaquetaria
Efectos inflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de expresión de proteínas inflamatorias: catalasa, anhidrasa carbónica, apolipoproteína E, albúmina sérica, fosfoglicerato cinasa 1, complemento C1q, clusterina, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
Efectos circulatorios directos	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de factores de relajación venosa

Tabla II. Efectos de la hipoxia hipobárica y principales alteraciones bioquímicas asociadas.

Por otro lado, la baja presión de la cabina provoca expansión de volumen de líquidos y gases. En un estudio se demostró un aumento del 12% del volumen de MMII en vuelos de 7-8 horas²⁰ y en otro calculó un aumento del volumen corporal en una media de 1150 mL.²¹ Estos hallazgos van a favor del beneficio del uso de terapia compresiva durante el vuelo.

› *Baja humedad*

Si bien la baja humedad no ha demostrado ser un factor independiente de riesgo en los vuelos de avión, puede favorecer la deshidratación y hemoconcentración. La humedad relativa dentro de cabina es aproximadamente del 10% mientras la humedad óptima está alrededor del 50%. El efecto de la baja humedad se ha demostrado en la sequedad de piel y mucosas e incremento de la osmolaridad urinaria después de vuelos de 3-4 horas lo cual favorece la ETEV.²² Además, el consumo de alcohol durante el vuelo puede contribuir a dicha hemoconcentración debido a sus propiedades diuréticas.¹⁸

Factores dependientes del pasajero

› Inmovilización

La falta de actividad en sedestación durante el vuelo predispone al individuo a un mayor riesgo de ETEV. Esto ha sido demostrado en viajes de autobús, permanencia en refugios durante guerras y terremotos, e incluso en jugadores de video juegos.¹⁸ A esto falta sumar el reducido espacio al que se somete el pasajero, en especial de la clase turista, pudiendo aumentar el riesgo de trombosis. Entre las alteraciones detectadas por la postura en espacios reducidos, están el aumento de expresión de complejos TAT, aumento de los fragmentos 1 y 2 de la protrombina y dímero D. Esta expresión aumenta un 17% en un vuelo comercial. En este estudio no se encontró relación con el alcohol o deshidratación.¹⁶ Por otra parte, la reducción progresiva del espacio para las piernas en las distintas compañías aéreas condiciona esta posición de flexión forzada de las piernas (Figura 1).

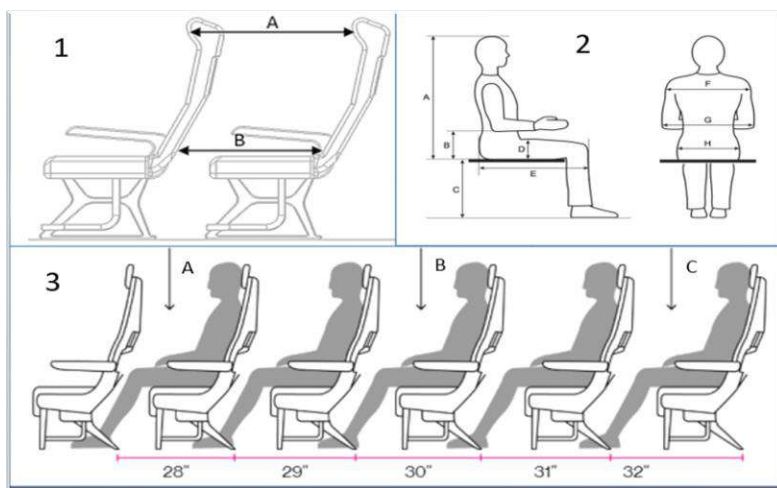


Figura 1. Medidas de los asientos de avión. En la figura 1-1 se muestran las medidas utilizadas comúnmente entre los asientos donde A= distancia entre asientos y B= espacio para las piernas. En la figura 1-2 se presentan las medidas antropométricas utilizadas para el diseño de los asientos A= altura en sedestación, B= altura de codo, C= altura de asiento, D= altura de muslo, E= distancia glúteo-rodilla, F=anchura de hombro, G= anchura de codo, H= anchura de cadera. En la figura 1-3 se muestran las medidas de espacio entre asiento comúnmente utilizadas, A= mínimo de espacio entre asientos permitido, B= mínimo espacio recomendado por debajo del cual la postura puede conllevar algún riesgo para el pasajero y C= límite máximo de espacio ofrecido en la actualidad por algunas aerolíneas.²³

> Embarazo

Las mujeres embarazadas presentan importantes cambios fisiológicos que la predisponen a un estado de hipercoagulabilidad, el riesgo de ETEV durante vuelos de 4 horas es 5 a 10 veces mayor que las no embarazadas, este riesgo aumenta exponencialmente en vuelos más largos pudiendo llegar hasta 8 veces si el vuelo excede las 12 horas.²⁴ En mujeres embarazadas con una trombofilia, el riesgo se calcula en 1:200; si además tienen factor V Leiden homocigoto o la combinación de factor V Leiden heterocigoto con mutación del gen de protrombina, el riesgo puede llegar a ser 1:40.²⁴

IMPACTO CIENTÍFICO Y SOCIAL

A pesar de que existe una evidente relación entre el vuelo y la incidencia de ETEV, el SCT no ha demostrado una morbimortalidad superior a otras enfermedades también asociadas a los cambios que pueden ocurrir en una cabina de avión. Ésta es la primera causa de muerte la cardiovascular, que ocurre en más de la mitad de los casos, y que se incrementa en el caso de vuelos internacionales.²⁵

- Pérdida de conciencia
- Trastornos digestivos: náuseas, vómitos, diarrea
- Afectación de oídos: barotrauma, otitis, perforación timpánica
- Trombosis arterial: ictus, infarto agudo de miocardio
- Rotura aneurisma cerebral
- Rotura aneurisma aorta abdominal
- Ictus
- Trombosis venosa subclavia
- Neuropatía óptica isquémica
- Aborto y parto prematuro
- Hipoxia
- Hipertensión arterial

Tabla III. Otros trastornos relacionados con los viajes en avión detectados en PUBMED con los términos de búsqueda "economy class síndrome".

A pesar de su baja incidencia, el SCT ha sido ampliamente publicado y revisado, probablemente debido a la repercusión mediática de determinados casos ampliamente divulgados. Este impacto ha sido capaz de multiplicar las publicaciones científicas, como se demuestra en la figura 1, donde la curva de citas al respecto se eleva como consecuencia de determinadas noticias. A este respecto, los hechos más representativos se muestran en la figura 1. Uno de las noticias más relevantes fue en el año 2000, cuando una joven de 28 años, volvía de viaje después de volver estar 3 semanas en Australia en un vuelo de 20h desde Melbourne a Londres, la pasajera se desmayó nada más aterrizar en el aeropuerto de Heathrow y murió al llegar al hospital, la autopsia reveló una embolia pulmonar originada por una TVP de miembros inferiores (MMII). Esta trágica noticia provocó una gran cobertura de medios en todo el mundo llegando hasta el parlamento inglés, donde se recomendaron programas de investigación en el 2000 y 2007.



Figura 2. Influencia de los medios en las publicaciones científicas sobre el síndrome de la clase turista obtenido de la base de datos del Web of Science. Número de veces citado “economy class síndrome”, 1= Dan Quayle quien era vicepresidente de EE.UU. sufrió un TEP en noviembre de 1994; 2= en octubre de 2000, una pasajera muere en Londres por un TEP tras un viaje de 20 horas; 3= en 2004 la OMS reconoce el síndrome y se reúne para proponer recomendaciones; 4= las guías clínicas de la ACCP (American College of Chest Physicians) descartan la inclusión de este término como nueva entidad; 5= la pandemia COVID genera una nueva ola de citas con este término de búsqueda.

Otros casos con gran impacto mediático fueron los de ETEV en líderes políticos de la Casa Blanca. Destacan entre ellos el TEP de Richard Nixon en 1974, tras un vuelo prolongado a Japón y varios antecedentes de trombosis venosa, así como el de Dan Quayle, vicepresidente durante el mandato de George HW Bush, por la misma causa, y con un historial de vuelos de más de 100.000 millas anuales. También Dick Cheney, ex vicepresidente de los EEUU, presentó una TVP en su pierna izquierda en 2007. detectada a su llegada de un viaje a Asia de 65h y 35.000 millas en el *Air Force Two*.

Por otro lado, en España, en el 2009 un equipo de investigación de la Universidad de Granada liderado por cirujanos vasculares, patentó el FlipFlow,²⁶ una almohadilla plantar que imitaba el bombeo plantar al andar. El estudio de eficacia se realizó en el centro de alto rendimiento de Sierra Nevada a 2.320 m de altura que generaba iguales condiciones que un vuelo transatlántico. El dispositivo, a pesar de que llegó a comercializarse en 2010, no está disponible actualmente.

RECOMENDACIONES

Basados en las observaciones señaladas en la presente revisión las recomendaciones generales serían: evitar permanecer más de 2 horas sentado en la misma posición, movilización de extremidades, selección de asientos que permitan esta movilización (pasillo), hidratación adecuada y evitar las bebidas alcohólicas.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

La estratificación del riesgo es esencial a la hora de decidir las medidas a tomar. La Sociedad Británica Torácica, en 2011, elaboró una extensa guía con recomendaciones específicas para la prevención de episodios cardiorespiratorios basadas, sobre todo, en las condiciones de hipoxia y bajas presiones. Esta guía de acceso libre se puede consultar en internet en la dirección: https://thorax.bmj.com/content/66/Suppl_1/i1.²⁷ Por otro lado, la AsMA (*Aerospace Medical Association*) en 2003 estableció 3 niveles de riesgo de ETEV que se muestran en la tabla IV.

Bajo	- > 40 años, obesidad, enfermedad inflamatoria, cirugía menor reciente (3 días)
Moderado	- Varices, ICC, IAM 6 semanas, terapia hormonal, embarazo o periodo postparto, hemiparesia MMII, traumatismo MMII 6 semanas
Alto	- ETEV previo, trombofilia conocida, cirugía mayor reciente (6 semanas), ictus previo, cáncer, historia familiar de ETEV

Tabla IV. Grupos de riesgo definidos en la guías clínicas de la AsMA (Aerospace Medical Association)²⁸. MMII= miembros inferiores, IAM= infarto agudo de miocardio, ICC= insuficiencia cardíaca congestiva, ETEV= enfermedad tromboembólica venosa.

Tal como se ha mencionado anteriormente, se puede calcular también el riesgo de ETEV, utilizando tablas predictivas validadas para hospitalización y cirugía, como la puntuación de Caprini e IMPROVE, cuyo cálculo se puede realizar *online* en las siguientes direcciones:

<https://www.mdcalc.com/caprini-score-venous-thromboembolism-2005>

<https://www.mdcalc.com/improve-risk-score-venous-thromboembolism-vte>

MEDIAS DE COMPRESIÓN GRADUAL

La terapia compresiva entre 15 y 29 mmHg es beneficiosa durante los vuelos de avión, disminuye los síntomas por expansión de volumen y tienen efecto protector para la ETEV. En una revisión sistemática de la Cochrane con un total de 2821 individuos, compararon los pasajeros que usaron terapia compresiva con los que no la utilizaron. Se observó una reducción en el riesgo de ETEV asintomática (OR:0.10; IC95%: 0.05-0.25), la tolerancia a la compresión fue buena en todos los estudios sin efectos adversos.⁷

AAS Y HBPM

A pesar de la ausencia de evidencia de su beneficio, existen defensores de la recomendación de una dosis única de ácido acetil salicílico (AAS) antes del viaje. Extrapolando el conocido efecto protector de AAS demostrado en fractura de cadera (reducción de riesgo de TVP en 29% con 160 mg diarios por 5 semanas), se necesitaría tratar 17.000 personas sanas para prevenir un caso adicional de TVP.²⁹

En nuestra revisión sólo se ha encontrado un estudio en el que se evalúa la eficacia de la profilaxis con HBPM (heparina de bajo peso molecular). En el estudio LONFIT 3,⁹ se estudiaron 300 individuos de alto riesgo de TVP aleatorizados en 3 grupos: (1) grupo control sin tratamiento, (2) AAS 400 mg, una dosis diaria por 3 días iniciada 12 horas antes del vuelo y (3) enoxaparina 1.000 UI/Kg, inyectada entre 2 y 4 horas antes del vuelo; no se observaron casos de TVP en los individuos tratados con HBPM, comparado con una incidencia de 4.8% en el grupo control, así mismo, la aspirina aportó una escasa protección con una incidencia de 3.6% pero con un 13% de molestias gastrointestinales leves.

Nuestras recomendaciones para la profilaxis de ETEV en pasajeros de vuelos de más de 4 horas se muestran en la tabla V.

Riesgo elevado	
Antecedentes personales de TVP o TEP Trauma o intervención quirúrgica 6 semanas previas Cáncer activo	HBPM en dosis profilácticas
Riesgo intermedio	
Antecedentes familiares de TVP o TEP Trombofilia Enfermedad cardíaca o médica significativa (6 semanas previas) Obesidad, altura >1.90 o < 1.60m Embarazo, tratamiento con estrógenos o parto < 2 semanas previas	Terapia compresiva de 15 a 29 mmHg
Riesgo bajo	
Resto de individuos	Evitar alcohol y cafeína Ejercicios intermitentes de contracción gemelar Deambulación frecuente Asiento de pasillo

Tabla V. Recomendaciones de los autores para la prevención del síndrome de la clase turista. Se debe considerar elevar el nivel de riesgo en vuelos de más de 8 horas.

CONCLUSIONES

1. Existen cambios de volumen de las extremidades y cavidades que sólo pueden explicarse por las bajas presiones de la cabina, cuyas manifestaciones en MMII pueden prevenirse con terapia compresiva adecuada.
2. Hay una conexión contrastada entre la posición y la trombosis, siendo el riesgo ligeramente superior en los viajeros de avión comparado con otras actividades o medios de transporte.
3. Existe relación entre la duración del vuelo, distancia de viaje y trombosis, por tanto, el riesgo y la necesidad de profilaxis se debe ajustar a este parámetro.
4. Los cambios de presión, la humedad y deshidratación, parecen favorecer el desarrollo de trombosis sobre todo en pacientes de riesgo, aunque no quedan del todo demostrados como causales.
5. La administración de heparina a dosis profilácticas sólo está indicada en pacientes con alto riesgo de ETEV

BIBLIOGRAFÍA

1. El mundo del transporte aéreo en 2018 [Internet]. [cited 2021 Apr 9]. Available from: <https://www.icao.int/annual-report-2018/Pages/ES/the-world-of-air-transport-in-2018.aspx>
2. Simpson K. Shelter Deaths From Pulmonary Embolism. *Lancet* 1940;236:744. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)92078-6
3. Homans J. Thrombosis of the Deep Leg Veins Due to Prolonged Sitting. *N Engl J Med* 1954;250:148–9. DOI:10.1056/NEJM195401282500404 PMID: 13119864
4. Teruya T, Arfvidsson B, Eklof B. Could Prolonged Air Travel Be Causally Associated with Subclavian Vein Thromboembolism? *J Travel Med* 2002;9:17–9. DOI:10.2310/7060.2002.22471
5. Pfausler B, Vollert H, Bösch S, Schmutzhard E. Cerebral venous thrombosis - A new diagnosis in travel medicine? *J Travel Med* 1996;3:165–7. DOI:10.1111/j.1708-8305.1996.tb00732.x
6. Kakkos SK, Geroulakos G. Economy class stroke syndrome: Case report and review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27: 239–43. DOI: 10.1016/j.ejvs.2003.12.024
7. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe Pulmonary Embolism Associated with Air Travel. *N Engl J Med* 2001;345:779–83. DOI:10.1056/NEJMoa010378
8. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PDC. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: A randomized trial. *Lancet* 2001;357: 1485–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04645-6
9. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Incandela L, De Sanctis MT, Geroulakos G, et al. Venous thrombosis from air travel: The LONFLIT3 study: Prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high-risk subjects: A randomized trial. *Angiology* 2002;53:1–6. DOI: 10.1177/000331970205300101
10. WHO | WHO Research into Global Hazards of Travel (WRIGHT) project. WHO. 2013 [cited 2021 Apr 4]. Available from https://www.who.int/cardiovascular_diseases/wright_project/phase1_report/WRIGHT%20REPORT.pdf?ua=1
11. Chandra D. Meta-analysis: Travel and Risk for Venous Thromboembolism. *Ann Intern Med* 2009;151:180. DOI:10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00129
12. MacCallum PK, Ashby D, Hennessy EM, Letley L, Martin J, Mt-Isa S, et al. Cumulative flying time and risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2011;155:613–9. DOI:10.1111/j.1365-2141.2011.08899.x
13. Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, Baudouy M. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: A case- control study. *Chest* 1999;115:440–4. DOI: 10.1378/chest.115.2.440
14. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg* 2010;199(1 Suppl):S3–10. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.10.006
15. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the international medical prevention registry on venous thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001152. DOI: 10.1161/JAHA.114.001152
16. Schreijer AJM, Cannegieter SC, Meijers JCM, Middeldorp S, Büller HR, Rosendaal FR. Activation of coagulation system during air travel: A crossover study. *Lancet* 2006;367:832–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68339-6.
17. Comroe JH, Walker P. Normal human arterial oxygen saturation determined by equilibration with 100 per cent O₂ in vivo and by the oximeter. *Am J Physiol* 1948;152:365–71. DOI: 10.1152/ajplegacy.1948.152.2.365

18. Sándor T. Travel thrombosis: Pathomechanisms and clinical aspects. *Pathophysiology*. 2008;15: 243–52. DOI: 10.1016/j.pathophys.2008.10.001
19. Hinkelbein J, Jansen S, Iovino I, Kruse S, Meyer M, Cirillo F, et al. Thirty minutes of hypobaric hypoxia provokes alterations of immune response, haemostasis, and metabolism proteins in human serum. *Int J Mol Sci* 2017;18:1882. DOI: 10.3390/ijms18091882
20. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, Ricci A, Geroulakos G, Ippolito E, et al. Prevention of venous thrombosis in long-haul flights with Flite Tabs: The LONFLIT-FLITE randomized, controlled trial. *Angiology* 2003;54:531–9. DOI: 10.1177/000331970305400502
21. Landgraf H, Vanselow B, Schulte-Huermann D, Müllmann M V, Bergau L. Economy class syndrome: rheology, fluid balance, and lower leg edema during a simulated 12-hour long distance flight. *Aviat Space Environ Med* 1994;65(10 Pt 1):930–5. PMID: 7832736
22. Carruthers M, Arguelles AE, Mosovich A. Man in transit: Biochemical and physiological changes during intercontinental flights. *Lancet* 1976;307:977–81. DOI: 10.1016/s0140-6736(76)91857-2
23. Majekodunmi Y, Pierre-Louis J, Carrazana L. Review of Studies on Passenger Seat Size on Commercial Airplanes [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 12]; Available from: <https://www.miamidade.gov/auditor/library/studies-on-passenger-seat-size-on-commercial-airplanes.pdf>
24. Cannegieter SC, Rosendaal FR. Pregnancy and travel-related thromboembolism. *Thromb Res* 2013;131(Suppl1):S55–8. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70023-9
25. Cummins RO, Chapman PJC, Chamberlain DA, Schubach JA, Litwin PE. In-flight Deaths During Commercial Air Travel: How Big Is the Problem? *JAMA J Am Med Assoc* 1988;259: 1983–8. DOI:10.1001/jama.1988.03720130047028
26. Nace el primer estimulador contra el “síndrome de la clase turista.” *La información* [Internet]. 2010 [cited 2021 Apr 3]; Available from: https://www.lainformacion.com/asuntos-sociales/nace-el-primer-estimulador-contra-el-sindrome-de-la-clase-turista_xmltx97rdtrkel7lsisce1/
27. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011;55 Suppl 1:i1-30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200295.
28. Aerospace Medical Association Medical Guidelines Task Force. *Medical Guidelines for Airline Travel*, 2nd ed. *Aviat Space and Environ Med* 2003;74(5 Suppl):A1-19. PMID: 12817610
29. *Air Travel and Venous Thrombosis: How Much Help Might Aspirin Be* [Internet]. [cited 2021 Apr 4]. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/441153_4

AUTORES

AUTORES

Arcediano Sánchez, María Victoria

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Fundación Privada Hospital Asil de Granollers. Barcelona.

Arroyo Bielsa, Agustín

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Vithas Nuestra Señora de América. Madrid.

Bellmunt Montoya, Sergi

Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Berruoco Moreno, Rubén

Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital San Juan de Déu. Barcelona.

Blanco Cañibano, Estrella

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Guadalajara.

Bleda Moreno, Silvia

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Cabrero Fernández, Maday

Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular Hospital Universitario HM Torrelodones. Madrid.

Cato Contreras, Jorge

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Vithas Nuestra Señora de América. Madrid.

Cenizo Revuelta, Noelia

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Chaib Fahd, Beddar

Servicio de Urgencias. Hospital Clinic. Barcelona.

Cuenca Manteca, Jorge

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General Universitario Santa Lucia. Cartagena.

De Haro Miralles, Joaquín

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Del Río Sola, M. Lourdes

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Domenech Santasusana, Pere

Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

Feijoo Cano, Cristina

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

Fletes Lacayo, Juan Carlos

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Vithas Nuestra Señora de América. Madrid.

Franch Oviedo, Fernando Miguel

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Guadalajara.

Galindo García, Ángel

Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Clínica CEMTRO. Madrid.

García León, Andrés

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Virgen del Valme. Sevilla.

García Madrid, César

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clinic. Barcelona.

García Fresnillo, Beatriz

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Guadalajara.

Gil Salal, Daniel

Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Gómez Cuervo, Covadonga

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid.

González Fajardo, José Antonio

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid.

González Porras, José Ramón

Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario. Salamanca.

Guerra Requena, Mercedes

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario. Guadalajara.

Guillén Rienda, Carolina

Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra.

Gutiérrez Guisado, Javier

Servicio de Medicina Interna. Hospital Asepeyo Coslada. Madrid.

Hernández Parreño, María

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Virgen del Valme. Sevilla.

Jiménez Hernández, Sonia

Servicio de Urgencias. Hospital Clinic. Barcelona.

Lecumberri Villamediana, Ramón

Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra.

Leiva Hernando, Luis

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Vithas Nuestra Señora de América. Madrid.

Linares Palomino, Jose Patricio

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

López Espada, Cristina

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

López San Martín, Marina

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Complejo Hospitalario. Navarra.

Lozano Sánchez, Francisco

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Complejo Asistencial Universitario. Salamanca.

Lozano Alonso, Silvia

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

Mairal Fraile, Montserrat

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Fundación Privada Hospital Asil de Granollers. Barcelona.

Maldonado Fernández, Nicolás

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Marcos Jubilar, María

CIBER-CV. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Martí Mestre, F. Xavier

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

Miralles Hernández, Manuel

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Moñux Ducaju, Guillermo

Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Universitario HM Torrelodones. Madrid.

Morata Barrado, Pilar Caridad

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario. Guadalajara.

Muela Méndez, Miguel

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario. Guadalajara.

Pastor Manrique, J. Óscar

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Fundación Privada Hospital Asil de Granollers. Barcelona.

Pérez Vallecillos, Pablo

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Recover Palenzona, Andrés E.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario. Guadalajara.

Revilla Calavia, Álvaro

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Rial Horcajo, Rodrigo

Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Universitario HM Torrelodones. Madrid.

Rodríguez Morata, Alejandro

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Quirónsalud. Málaga.

Romera Villegas, Antonio

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

Ruiz Artacho, Pedro

Servicio de Medicina Interna. Clínica Universidad de Navarra. Madrid.

San Norberto García, Enrique M.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Sánchez Hervás, Luis

Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Universitario HM Torrelodones. Madrid.

Sánchez Nevárez, M. Ignacio

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Vaquero Puerta, Carlos

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

