

Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa

Gabriel Botella F. Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 447-450.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es un proceso grave y potencialmente mortal, caracterizado por la aparición de un trombo formado, inicialmente, por plaquetas y fibrina en el interior del sistema venoso profundo, que puede crecer y fragmentarse. En este último caso, uno de los fragmentos puede desprenderse, progresar en la dirección del flujo sanguíneo, y llegar al pulmón provocando una embolia pulmonar (EP). Por todo ello, actualmente, se considera que la trombosis venosa profunda (TVP) y el EP son dos manifestaciones de la misma enfermedad, a la que llamamos ETE.

La incidencia de la TVP en la población general es de 160 casos/100.000 habitantes/año y la de la EP de 60 casos/100.000 habitantes/año, lo que daría como resultado una incidencia total de ETE de 220 casos/100.000 habitantes/año (1). En un estudio reciente de Heit y cols. (2), la incidencia era de 117 casos/100.000 habitantes/año. En el trabajo realizado por Montes y cols. publicado en este mismo número (3) se aprecia un marcado aumento de las hospitalizaciones por TEP durante el otoño y el invierno, así como una mayor mortalidad en primavera. En España, no existen datos epidemiológicos fiables, aunque se puede extrapolar que, posiblemente, haya alrededor de 65.000 casos de TVP y 25.000 de EP/año, lo que daría una incidencia total de ETE de 90.000 casos/año. Esta cifra tan elevada, unida a su morbimortalidad, da idea de la importancia real del problema. En nuestro país el 2,5% de las bajas laborales totales se deben a procesos tromboembólicos venosos(4). En 1992, suponía ya un gasto anual de 420,71 millones de € (5).

Además, la ETE, debe considerarse una enfermedad crónica debido a tres complicaciones en su devenir natural (6):

1. La muerte, con una serie de factores que la determinan, como el EP y sus complicaciones más graves, fundamentalmente la disfunción ventricular derecha y la hipertensión pulmonar crónica. Oscila entre el 23,1 y el 30% a los 8 años del episodio inicial y, aunque la mortalidad es más alta durante el primer año (16,7%) las tasas de mortalidad anual en los años siguientes son del 1,6%. Datos que están en sintonía con los resultados obtenidos por Echegaray y cols. (7), publicado en este mismo número.

2. El tromboembolismo venoso recurrente. A pesar de emplear una anticoagulación inicial efectiva, su tasa acumulativa oscila entre el 17,5 y el 30,3% a los 2 y 8 años, respectivamente, de la trombosis inicial.

3. El síndrome posttrombótico (SPT). De la mayor parte de los estudios disponibles actualmente, se deduce que puede establecerse un año después del episodio tromboembólico agudo, a pesar de una anticoagulación oral adecuada, en el 17 al 50% de este tipo de pacientes.

Los factores que predisponen a la trombosis venosa fueron descritos inicialmente por Virchow en 1856 y comprenden el enlentecimiento del flujo sanguíneo, la activación plasmática de la coagulación y la lesión de la pared del vaso. Esta última se pensaba que influía mucho más en la génesis de la trombosis arterial que en la venosa, sin embargo, hoy sabemos que la lesión del vaso, y el consiguiente daño endotelial provocan la liberación de sustancias implicadas de manera importante en la activación de la coagulación y la formación del trombo (8).

El enlentecimiento del flujo facilita el estasis sanguíneo en las válvulas venosas, lo que favorece la activación de la coagulación. Esta, generalmente, se inicia por la lesión de la pared del vaso que pone al descubierto el colágeno, con la consiguiente adhesión y posterior activación plaquetar, liberación del factor tisular (FT) que activa la vía extrínseca de la coagulación, y que a su vez provoca la formación de trombina y la posterior de fibrina. Esta última, unida a las plaquetas y los hematíes constituye la estructura del trombo inicial, sobre el que van depositándose capas sucesivas (8).

Los factores de riesgo de la ETE se han definido como adquiridos y congénitos. Entre los primeros tendríamos tres grandes grupos: los generales y los asociados a cirugía, traumatismos o procesos médicos (3,9,10).

Dentro de los factores de riesgo adquiridos generales, posiblemente, los más importantes sean la edad, la inmovilización prolongada, los antecedentes de ETE, los anticonceptivos orales, el embarazo, e incluso el síndrome clase turista. La edad constituye, sin ninguna duda, uno de los factores de riesgo más importantes, ya que a partir de los 40 años

comienza a aumentar paulatinamente su incidencia, haciéndose particularmente importante desde de los 70 años.

En cuanto a los factores de riesgo asociados a cirugía o traumatismos, se conoce desde hace tiempo el alto riesgo de padecer una ETEV en el postoperatorio de diversos tipos de cirugía, y que varía entre el 10% para las intervenciones por hernia inguinal hasta un máximo del 75% para la cirugía de rodilla, en pacientes no sometidos a ningún tipo de profilaxis. En cuanto a la duración del riesgo de la ETEV es también variable, al oscilar entre 7-10 días para la cirugía general, y cuatro a seis semanas para la ortopédica y oncológica.

Existen una serie de procesos médicos asociados a un riesgo elevado de ETEV. Entre ellos, quizá los más importantes sean las lesiones neurológicas, las neoplasias, la presencia de anticoagulante lúpico y/o anticuerpos antifosfolípidos, y la hiperhomocisteinemia de origen adquirido.

También existen una serie de factores de riesgo congénitos que constituyen lo que habitualmente denominamos trombofilia congénita (11). Actualmente sabemos que entre el 20 y el 40% de los pacientes que presentan un episodio de ETEV padecen una alteración de tipo congénito. Posiblemente, en muchos casos, el defecto congénito no sea suficiente para provocar un episodio trombótico. Así, todos los casos de trombosis venosas podrían implicar la convergencia de una o más de las mutaciones hereditarias protrombóticas –lo que llevaría a un estado de hipercoagulabilidad de por vida–, y de una lesión trombogénica adquirida que precipitaría el episodio clínico actual. En los pacientes con un grado relativamente bajo de hipercoagulabilidad (p.e., en aquellos con una mutación simple, como el factor V Leiden), sería necesario un estímulo clínico con la suficiente intensidad como para provocar una trombosis. Por el contrario, las personas con un alto grado de hipercoagulabilidad –p.e., aquellos con mutaciones múltiples–, necesitarían un estímulo relativamente menor, a menudo subclínico, para precipitar el tromboembolismo (12). Por todo ello, el diagnóstico de una posible trombofilia congénita debería reservarse a aquellos pacientes que presenten:

—Trombosis venosas y/o arteriales con edades inferiores a los 45 años.

—Trombosis en territorios venosos no habituales (mesentéricas, cerebrales, hepáticas y pulmonares).

—Trombosis venosas recurrentes en el transcurso de una anticoagulación oral (AO).

—Necrosis cutánea al iniciar la AO.

—Trombosis o púrpura fulminante neonatal.

—Historia familiar de trombosis.

En estos casos, el estudio debe incluir la determinación de la antitrombina III, proteínas C y S, test de la resistencia a la proteína C activada, factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina, factor VIII, homocisteína en plasma y tiempo de trombina.

Hay que tener siempre presente el no realizar el estudio en la fase aguda de la enfermedad, ya que puede afectar a los resultados. También debemos tener en cuenta que en los pacientes heparinizados carecen de valor las determinaciones de antitrombina, y en los tratados con AO no lo tienen los resultados de las proteínas C y S.

En la toma de decisiones clínicas de la ETEV, antes de iniciar el tratamiento es preciso contar con un diagnóstico exacto, precoz y completo.

El dolor y el edema de aparición brusca en una extremidad son los síntomas más habituales de la TVP. Sin embargo, su baja sensibilidad y especificidad, ocasionan importantes errores diagnósticos. Para superar estas dificultades se utilizan los modelos clínicos predictivos de TVP, el más sencillo y difundido es el de Wells et al (13) (alta, moderada y baja probabilidad). En España, Ruiz-Giménez et al (14) han validado una modificación del mismo. A continuación la estrategia diagnóstica debe incluir la determinación del dímero-D, sea mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA) –el método de referencia– o con los más recientes métodos de diagnóstico cuantitativo rápido de utilidad en urgencias, basados en la aglutinación de partículas de latex recubiertas de anticuerpos monoclonales frente al dímero-D, han demostrado su eficacia. Su elevada sensibilidad y valor predictivo negativo (superior al 95%) cuando se emplean reactivos adecuados, permite excluir con un alto grado de fiabilidad la TVP (15).

El eco-Doppler o dúplex color es la prueba complementaria de primera elección (16). La flebografía se mantiene como “la prueba de oro”, aunque se reserva para casos dudosos, necesidad de confirmación diagnóstica, evaluación de la trombolisis, inserción de filtros de cava, o para investigación clínica. Sus inconvenientes son que es una prueba cruenta, no exenta de riesgos y complicaciones. La imagen directa del trombo venoso y de sus defectos vasculares es posible con la resonancia magnética (RM). Este método no invasor, es bien tolerado, reproducible y exacto, hasta el punto de ser comparable en sus imágenes con la flebografía (17). Conjuntamente se están evaluando, con resultados prometedores, la seguridad y tolerancia de distintos contrastes para realizar venografías-RM (17). La tomografía computarizada (TC) helicoidal ha sido utilizada para detectar TVP, en pacientes con sospecha de EP. La combinación de venografía-TC y escáner pulmonar puede ser un método preciso para el diagnóstico de la TVP y del EP (18).

La presentación clínica de la EP varía desde la disnea, taquipnea y dolor torácico hasta la muerte súbita. Puede confundirse con multitud de entidades (infarto pulmonar, neumonía, neumotorax, enfisema, o disección aórtica, entre otras). Al igual que para la TVP, Wells et al (19) han diseñado un modelo de predicción clínica basado en la historia clínica y la exploración física. Las exploraciones complementarias incluyen la búsqueda del foco trombótico (generalmente a nivel de las extremidades inferiores mediante eco-Doppler), estudio de presunción (laboratorio, Rx tórax y ECG) y de confirmación (gammagrafía, TC helicoidal y arteriografía). La TC helicoidal ha demostrado su óptima sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del EP, así como en el diagnóstico diferencial con entidades que clínicamente simulan un EP (20). La arteriografía pulmonar continúa siendo el “patron oro” para el diagnóstico del EP, aunque su escasa disponibilidad y el contar con un personal perfectamente entrenado han hecho que actualmente se utilice en nuestro hospitales en muy contadas ocasiones. La ecocardiografía es otro método diagnóstico de EP, aunque su papel en el diagnóstico clínico no está perfectamente definido.

Actualmente existe experiencia suficiente, apoyada en la evidencia científica, para recomendar la utilización de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como profilaxis de la ETEV, en distintas patologías médico-quirúrgicas (21). Este tipo de heparinas han desplazado definitivamente a las

heparinas no fraccionadas (HNF), al poseer un perfil farmacocinético superior con una semivida plasmática a dosis terapéuticas, de 2 a 4 veces mayor y una biodisponibilidad del 90-95% tras la administración subcutánea, lo que permite una única inyección diaria facilitando su manejo clínico. Además, tienen una relación dosis-efecto previsible, lo que permite su administración a dosis fijas. Por otra parte, para un efecto antitrombótico equivalente, las HBPM tienen una menor capacidad hemorrágica que las HNF, mejorando significativamente la relación riesgo/beneficio. También presentan una hepatotoxicidad, desmineralización ósea y trombocitopenia mucho menor. Además no atraviesan la barrera placentaria lo que permite su utilización en embarazadas. Un aspecto destacable es la posibilidad de administrarlas en una única dosis diaria en lugar de cada 12 horas. Los distintos estudios realizados avalan directamente esta posibilidad, pauta que simplifica notablemente el tratamiento de estos enfermos (21,22). En los últimos años se está propugnando el tratamiento a largo plazo de la ETEV en los pacientes con cáncer, no solo por su acción anticoagulante, sino por su acción antitumoral mediada por mecanismos muy diversos: su efecto sobre la angiogénesis, la adhesión celular, la expresión de los oncogenes, la proliferación celular, y la apoptosis. Si todo esto es cierto, el papel de las HBPM en el futuro tratamiento del cáncer puede aportar resultados actualmente inconcebibles (23). Recientemente, se ha registrado en nuestro país la indicación del fondaparinux sódico, un compuesto sintético que inhibe específicamente el factor Xa, para la prevención de la ETEV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. Los resultados de distintos ensayos clínicos demuestran que su administración se asocia con una reducción significativa, superior al 50%, en la frecuencia de las TVP asintomáticas en comparación con la enoxaparina, lo que permite suponer que, en ausencia de flebografía, su utilización en la práctica diaria puede acompañarse de una disminución similar en la frecuencia de la TVP y EP sintomáticas (24). Los objetivos del tratamiento de la ETEV son tanto a corto como a largo plazo. A corto plazo se trataría de prevenir la extensión del trombo, evitar el EP y disminuir el riesgo de recurrencia, mientras que a largo plazo debería lograr disminuir las recidivas tardías, y evitar el síndrome postrombótico (SPT) y la hipertensión pulmonar.

El abordaje terapéutico de la ETEV puede realizarse con diferentes estrategias (25): terapéutica anticoagulante, para prevenir el crecimiento del trombo existente, trombolisis, para lograr la lisis del mismo, interrupción de la vena cava inferior con un filtro, para interceptar el paso del trombo, y la tromboemblectomía quirúrgica.

La elección de una estrategia terapéutica concreta se realiza en función de la gravedad del cuadro clínico y su forma de presentación, mientras que la intensidad y duración del tratamiento se deciden en función de los factores de riesgo que presenta el enfermo. En la mayoría de los casos se utiliza el tratamiento anticoagulante y sólo en una minoría, habitualmente los casos que cursan con EP masivo, flegmasia cerúlea dolens, o contraindicaciones a los AO, es preciso recurrir a los otros tipos de tratamiento.

En cuanto al tratamiento a largo plazo de la ETEV hay que tener presente una serie de datos importantes (25): el riesgo de recurrencia con AO está en relación con los niveles de anticoagulación inadecuados, con que el paciente presente un cuadro de trombofilia congénita, que aumenta en gran medida el

riesgo de recurrencia, y con una serie de factores de riesgo adquiridos (cáncer, hiperhomocisteinemia, anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina,...). El tratamiento con AO conlleva un riesgo de complicaciones hemorrágicas que alcanzan hasta el 13% de incidencia de hemorragias menores, que están en relación con una serie de factores:

—Intensidad de la anticoagulación.

—Edad del paciente.

—Asociación con otros procesos como el cáncer, antecedentes de hemorragia gastrointestinal o cerebrovascular e insuficiencia renal crónica.

—Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios.

—Calidad del control biológico de la AO.

—Duración de la AO (mayor incidencia en la fase inicial).

Para evitar los inconvenientes de la AO se ha ensayado en distintos trabajos el uso de las HBPM en el tratamiento a largo plazo de la ETEV (26). En todos ellos se ha demostrado que tanto la tasa de recurrencias, como la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores fue siempre menor en los grupos de pacientes tratados con HBPM que con AO, bien es verdad que sin alcanzar significación estadística.

Ante estos resultados, el uso de las HBPM podría constituir el tratamiento de elección en (26):

—Embarazadas.

—Pacientes con hipersensibilidad a los AO o que presentan cualquier tipo de contraindicación para el uso de los mismos.

—Pacientes tratados con dosis terapéuticas de AO que presentan episodios recurrentes de ETEV.

—Pacientes en los que es dificultoso realizar monitorización de laboratorio de los AO.

Un problema aún pendiente de resolver es el tiempo que debe mantenerse la AO. La duración depende del equilibrio entre el riesgo de recurrencia y el de complicaciones hemorrágicas. La recomendación clásica consistía en mantenerla durante un período de tres meses. Sin embargo, en los últimos años se han realizado distintos estudios prospectivos dirigidos específicamente a evaluar la duración adecuada del tratamiento anticoagulante. En estos ensayos, cuando se incluyen pacientes con un primer episodio de ETEV, se demuestra que la incidencia de recurrencia es significativamente menor cuando se administra la AO durante períodos largos de tiempo. Sin embargo, el beneficio obtenido al prolongar la administración durante 6-12 meses se pierde al detener el tratamiento y seguir el curso evolutivo de los enfermos durante 24 meses (27).

Con respecto a los pacientes que padecen un segundo episodio de ETEV, existen estudios que demuestran que la tasa de recurrencias fue significativamente menor entre los que recibieron tratamiento por períodos más largos (8,6 frente a 2,7%).

Por tanto, y hasta que dispongamos de resultados más concluyentes se aconseja que en aquellos pacientes con un primer episodio de ETEV, si los factores de riesgo son transitorios, la duración del tratamiento sea de 3 meses. Si los factores de riesgo son continuos el tratamiento debe ser indefinido, y si padecen trombofilia, de 6-12 meses (¿permanente en déficits de antitrombina III, proteínas C y S, homocigotos para el factor V Leiden y anticuerpos antifosfolípido?). Para los pacientes con trombosis idiopática de 6-12 meses, y para los que padezcan dos o más episodios de ETEV, tratamiento permanente (28).

Por último, señalar que las HBPM también han proporcionado una magnífica oportunidad para el tratamiento domiciliario de las TVP. En este sentido, cada institución debe adaptar los criterios de inclusión y exclusión de pacientes según sus posibilidades y entorno (diagnóstico rápido de las TVP, protocolos adaptados, consentimiento informado, existencia de un programa específico, recursos humanos extrahospitalarios). No todos los pacientes son candidatos a tratamiento ambulatorio. Un porcentaje de ellos (complejos, o con posibilidad de presentar complica-

ciones) debe ingresar y permanecer la totalidad o parte del tratamiento de la fase aguda de la enfermedad en el hospital (29).

F. GABRIEL BOTELLA

*Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínico Universitario. Valencia*

Bibliografía

- Ascarí E, Siragusa S, Piovella F. The epidemiology of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Haematologica* 1995; 80 (Supl. 2): 36-41.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86: 452-463.
- Montes J, Rey G, Mediero A. Variaciones estacionales en la morbimortalidad por tromboembolismo pulmonar en Galicia. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 457-460.
- Rosendo A, Fernández D, Lucio R, Latorre J. Epidemiología. In: Güell J, Rosendo A, editors. *Enfermedad Tromboembólica venosa (E.T.E.V). Síndrome Postrombótico*. Barcelona: EDIKA MED; 1995 p. 1-5.
- Bonal de Falgas J. Comité de profilaxis de la enfermedad tromboembólica. Estudio económico de la E.T.E.V. Incidencia de TVP y costos de los tratamientos. *Boletín del Comité de Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica* 1992; 4: 3-25.
- Gabriel F, Labiós M, Brasó JV. Trombosis venosa profunda: presente y futuro. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 584-596.
- Echegaray M, Alonso J, Aránzazu M, Abínzano M, Gonzalez C, Solano M. Tromboembolismo pulmonar: evolución a largo plazo y epidemiología clínica. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 451-456.
- Schmid-Schönbein GW, Takase S, Bergan JJ. New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001; 52: S 27-S 28.
- Berqvist D, Burmark VS, Frisell J, Hallbook T, Lindblad B, Risberg B. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986; 73 (3): 204-208.
- Geerts WH, Heit JA, Claggett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119 (Supl. 1): 132 S-175 S.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol* 1997; 34: 171-187.
- Schafer AI. Venous thrombosis as a chronic disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 955-956.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-1798.
- Ruiz-Giménez N, Frieria A, Sanchez P, Caballero P, Rodriguez-Salvanes F, Suarez C. Trombosis venosa profunda en miembros inferiores en un servicio de urgencias. Utilidad de un modelo clínico de estratificación de riesgo. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 529-533.
- Larsen TB, Stoffersen E, Christensen CS, Laursen B. Validity of D-dimer tests in the diagnosis of deep vein thrombosis: a prospective comparative study of three quantitative assays. *J Intern Med* 2002; 252: 36-40.
- Fraser JD, Anderson DR. Deep venous thrombosis: Recent advances and optimal investigation with US. *Radiology* 1999; 211: 9-24.
- Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002; 136: 89-98.
- Larsson EM, Sundén P, Olsson CG, Debatin J, Duerinckx AJ, Baum R, et al. MR venography using an intravascular contrast agent: results from a multicenter phase 2 study of dosage. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 227-232.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
- Garg K, Sieler H, Welsh CH, Johnston RJ, Russ PD. Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: implications for patient treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1627-1631.
- Claggett GP, Anderson FA, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998; 114: 531S-560S.
- Egger B, Schmid SW, Naef M, Wildi S, Buchler MW. Efficacy and safety of weight-adapted nadroparin calcium vs heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complication in 1190 general surgical patients. *Diag Surg* 2000; 17: 602-609.
- Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer* 1998; 83: 180-185.
- Monreal M. Fondaparinux en la profilaxis de la trombosis en cirugía ortopédica. ¿Una revolución?. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 775-776.
- Prins MH, Hutten BA, Koopman MMW, Buller HR. Long-term treatment of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 892-898.
- Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblaz M, Martínez A, Lozano A, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2001; 33: 77-90.
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaría MG, Bagatella P, Iorio A, Basan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-169.
- Hyers T, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119: 17S-93S.
- Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J. 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: 677-681.