

## Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda

JA. Páramo, E. Ruiz de Gaona, R. García, P. Rodríguez, R. Lecumberri

Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

### Correspondencia:

José A. Páramo

Servicio de Hematología

Clínica Universitaria de Navarra. 31080 Pamplona

(japaramo@unav.es)

### Resumen

La trombosis venosa profunda (TVP) es un proceso frecuente que causa complicaciones como el síndrome postflebítico y el embolismo pulmonar, que puede ser mortal. En la actualidad un algoritmo que combina la probabilidad clínica, el dímero D y la ecografía venosa permite una estimación adecuada y no invasiva de la TVP. La base del tratamiento inicial de la TVP es la anticoagulación, fundamentalmente con heparinas de bajo peso molecular o pentasacárido (fondaparinux) que permiten el manejo ambulatorio de forma eficaz y segura. La duración del tratamiento depende de si la TVP es idiopática o secundaria a un factor de riesgo transitorio. La trombolisis y el empleo de filtro en la vena cava se reservan para situaciones especiales.

**Palabras clave:** Trombosis venosa profunda, heparina de bajo peso molecular, ultrasonografía, fondaparinux, Dímero D.

### Introducción

La incidencia anual estimada de trombosis venosa profunda (TVP) en la población general es 1-2/1000 habitantes. Incluso cuando se trata correctamente, 1-8% de los pacientes desarrollan un embolismo pulmonar (EP), frecuentemente mortal, mientras que hasta 40% de los pacientes desarrollarán un síndrome postflebítico (o posttrombótico) y 4% hipertensión pulmonar tromboembólica crónica<sup>1-3</sup>. Si bien el tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de recurrencias, también incrementa el de hemorragias. Clásicamente la flebografía con contraste ha sido el procedimiento diagnóstico de elección, pero es una prueba invasiva y compleja desde el punto de vista técnico, que conllevaba una no despreciable morbilidad. Hasta hace una década la aproximación diagnóstica consistía en realizar una prueba de imagen en los pacientes con sospecha clínica y repetir la prueba una semana más tarde si los resultados eran negativos, pero se ha comprobado que esta estrategia no es coste-efectiva, ya que sólo 10-25% de los pacientes con sospecha clínica de TVP presentan la enfermedad y los resultados de los estudios seriados suelen ser negativos, por lo que se han introducido nuevos algoritmos diagnósticos y terapéuticos en la práctica clínica.

### Summary

Deep-vein thrombosis (DVT) is a common condition that can lead to complications such as postphlebotic syndrome, pulmonary embolism and death. Currently, an algorithm strategy combining pretest probability, D-dimer testing and compression ultrasonography imaging allows for safe and convenient estimation of suspected lower-limb thrombosis. The mainstay of treatment is anticoagulation therapy. The use of low-molecular-weight heparin or pentasaccharide (fondaparinux) allows for outpatient management of most patients with DVT. The duration of anticoagulation depends on whether the primary event was idiopathic or secondary to a transient risk factor. Interventions such as thrombolysis and placement of inferior vena cava filter are reserved for special situations.

**Key words:** Deep-vein thrombosis, low-molecular-weight heparin, ultrasonography, fondaparinux, D-dimer.

### Diagnóstico de TVP en extremidades inferiores

Descansa en tres pilares fundamentales:

#### a) Probabilidad clínica pretest

Si bien ninguno de los síntomas o signos de TVP es diagnóstico de manera aislada, se ha establecido un modelo predictivo que tiene en cuenta síntomas, signos y factores de riesgo, que permite categorizar a los pacientes en alta o baja probabilidad de TVP (Tabla 1), y que ha sido validado en numerosos estudios<sup>4,5</sup>. En pacientes con probabilidad baja y ecografía negativa se puede excluir con seguridad el diagnóstico de TVP y evitar la realización de ecografías seriadas. Incluso se ha sugerido que la incorporación de una prueba biológica, el dímero D, al algoritmo diagnóstico permitiría identificar a los pacientes que no requieren prueba de imagen.

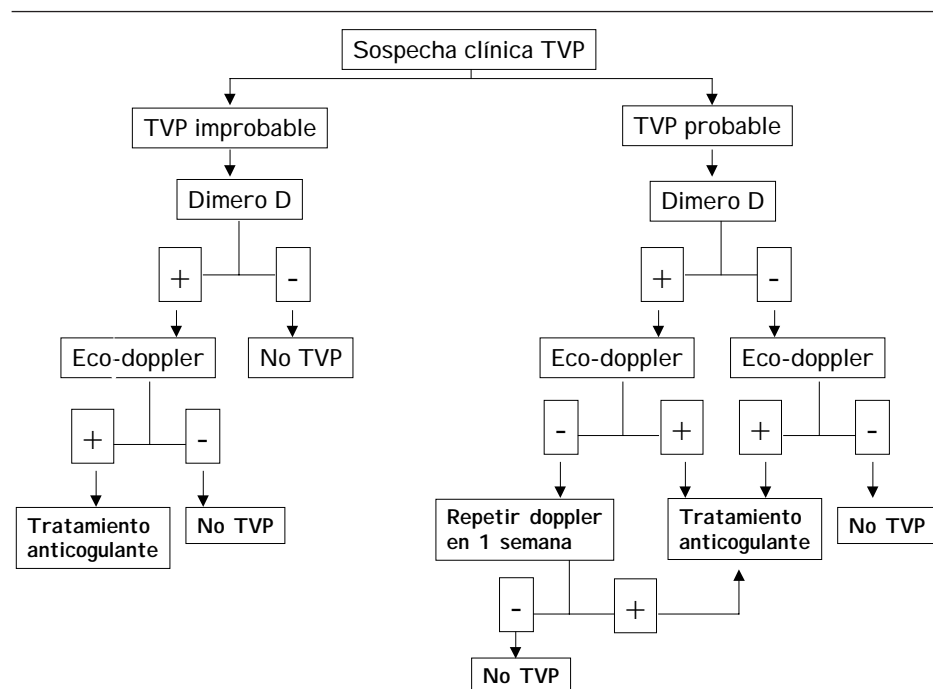
#### b) Dímero D

El dímero D es un producto de degradación del coágulo de fibrina polimerizada, que se determina en la sangre mediante técnicas inmunológicas cualitativas (látex) o cuantitativas (ELISA). Su niveles se encuentran elevados en pacientes con TVP reciente, así

**Tabla 1.** Modelo clínico para predecir la probabilidad de una TVP en pacientes ambulatorios (Wells 1997).

Características clínicas	"Score"
· Cáncer en actividad (pacientes que han recibido tratamiento en los últimos 6 meses o reciben tratamiento paliativo).	1
· Parálisis, paresias o inmovilización reciente de extremidades inferiores.	1
· Encamamiento de 3 o más días o cirugía mayor con anestesia general o regional en las 12 semanas previas.	1
· Dolor a la palpación localizado en la distribución del sistema venoso profundo.	1
· Hinchazón de toda la pierna	1
· Hinchazón de la pantorrilla al menos 3 cm superior al de la pierna asintomática.	1
· Edema con fóvea confinado a la pierna sintomática.	1
· Venas superficiales colaterales (no varicosas)	1
· TVP previamente documentada	1
· Diagnóstico alternativo al menos tan probable como el de TVP	-2
· <b>TVP probable:</b> si el "score es $\geq 2$	
· <b>TVP improbable:</b> si "score" es $< 2$	

En pacientes con síntomas en ambas piernas, se utiliza la extremidad más sintomática.

**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de TVP en extremidades inferiores (proximal).


como en otras situaciones clínicas, como cirugía mayor, traumatismos, embarazo y cáncer<sup>6-8</sup>. El dímero D es un marcador sensible, pero no específico de TVP y su valor real reside en un resultado negativo que sugiere baja probabilidad de TVP (alto valor predictivo negativo  $>90\%$ ), por lo que se considera una prueba idónea para descartar TVP, pero en ningún caso para confirmar el diagnóstico. La incorporación del dímero D al algoritmo diagnóstico simplifica el tratamiento de los pacientes con sospecha de TVP<sup>6,7</sup>.

### c) Ecografía-doppler

La ultrasonografía con compresión venosa constituye en la actualidad la prueba de imagen de elección para el diag-

nóstico de TVP. La falta de compresibilidad de un determinado segmento venoso es el criterio diagnóstico, si bien la adición de doppler-color permite una identificación más precisa del segmento venoso trombosado. La detección de trombosis en venas proximales (desde femoral común a vena poplítea) con ecografía muestra una sensibilidad del 97%, mientras que para las venas de la pantorrilla se reduce al 73%. Teniendo en cuenta que en pacientes sintomáticos sólo un 20-30% se extenderán al territorio proximal, y que sólo 1-2% de los pacientes con ecografía negativa presentan trombosis tras un estudio seriado, no se hace aconsejable ni es coste-efectiva la realización de ecografías seriadas<sup>9,10</sup>.

**Tabla 2.** HBPM y pentasacárido (vía subcutánea) en el tratamiento de TVP

Fármaco	Pm medio (Da)	Tratamiento	Estudios clínicos TVP
Enoxaparina	4.500	1mg/kg/12h	Si
Dalteparina	5.700	100UI antiXa/kg/12 h ó 200 UI/kg/día	Si
Tinzaparina	6.500	175 UI anti-Xa/kg/día	Si
Bemiparina	3.600	115UI anti Xa/kg/día	Si
Nadroparina	4.300	172UI antiXa/kg/día	Si
Fondaparinux	1.728	7.5mg/día	Si

## Algoritmo diagnóstico de TVP

En los pacientes con síntomas sugestivos de TVP se debería determinar inicialmente la probabilidad clínica según el modelo de Wells<sup>4</sup> (Tabla 1). Para ello es importante una historia clínica y examen físico precisos y detallados. Tras la predicción clínica se deber realizar determinación de dímero-D (Figura 1). Una puntuación clínica  $\geq 1$  y dímero-D negativo serían suficientes para excluir TVP, sin necesidad de realizar ecografía; sin embargo no debería emplearse únicamente el dímero-D para excluir TVP en un paciente con alta sospecha clínica<sup>5-7</sup>. El modelo de probabilidad clínica y el dímero-D tiene, además, la ventaja de definir la estrategia terapéutica en situaciones en que la prueba de imagen no está disponible; así, los pacientes con sospecha clínica moderada o alta y dímero-D positivo pueden recibir una inyección de heparina de bajo peso molecular (HBPM) por vía subcutánea (SC) a dosis terapéuticas y diferir la realización de la prueba de imagen 12-24 horas, puesto que se ha demostrado que es una opción segura y eficaz, que proporciona protección adecuada; en aquellos pacientes cuyo riesgo de TVP es bajo de acuerdo con el modelo de probabilidad clínica y dímero-D negativo, se puede posponer la prueba de imagen 12-24 horas sin necesidad de cobertura antitrombótica<sup>5</sup>.

La utilidad del dímero-D sería escasa durante el embarazo y en pacientes hospitalizados a causa de infección, postoperatorio, etc, que suelen tener valores elevados de dímero D y , por ello, sería innecesario realizar una prueba de imagen siempre que no exista la posibilidad diagnóstica de TVP<sup>7,8</sup>.

No obstante, la estrategia ideal para el diagnóstico de TVP en un pacientes sintomático es la combinación de probabilidad clínica, dímero-D y ecografía de extremidades (Figura 1). La ultrasonografía sería, asimismo, la prueba de elección durante el embarazo por ser segura para la madre y el feto<sup>9,10</sup>.

## Tratamiento de la TVP

La finalidad del tratamiento de la TVP en las extremidades inferiores es, a corto plazo, prevenir la extensión del trombo y a largo plazo prevenir los episodios recurrentes que pueden condicionar el síndrome posttrombótico o la hipertensión pulmonar tromboembólica. Las HBPM por vía SC representan en la actualidad la estrategia inicial de elección de la TVP<sup>11,12</sup> (Tabla 2), habiendo cambiado el panorama terapéutico, anteriormente representado por la heparina no fraccionada (HNF) por vía intravenosa (IV). Además de ventajas farmacocinéticas, las HBPM son coste-efectivas para el tratamiento ambulatorio<sup>13</sup>,

así como para la prolongación del mismo a medio plazo, en sujetos con contraindicaciones para los anticoagulantes orales o en pacientes con cáncer<sup>14</sup>.

En un metaanálisis comparando HBPM a dosis fijas con HNF a dosis ajustadas se observó una reducción en la incidencia de tromboembolismo recurrente, hemorragias mayores y mortalidad<sup>15</sup>. Por todo ello, la pauta actual es administrar HBPM una vez al día durante 5-7 días y continuar con anticoagulantes orales (Tabla 2). Dado que las HBPM se excretan preferentemente por vía renal, se sustituirán por HNF en pacientes con insuficiencia renal significativa. Un nuevo agente, el pentasacárido sintético fondaparinux, se ha mostrado tan efectivo y seguro como HBPM en el tratamiento de la TVP<sup>16</sup>, por lo que puede ser un antitrombótico alternativo, con posibilidad de ser administrado en trombocitopenia inducida por heparina (síndrome TIH), una grave complicación trombótica del tratamiento con HNF (y menos frecuentemente con HBPM)<sup>17</sup>. La dosis terapéutica de fondaparinux en la mayoría de los estudios es 7,5 mg por vía SC.

Una gran ventaja del empleo de HBPM y el pentasacárido es la posibilidad de su administración ambulatoria, lo que permite este tratamiento en aproximadamente el 80% de los casos, con el consiguiente beneficio para el paciente y en términos de economía sanitaria<sup>12,13</sup>. Se considera que un paciente no puede ser tratado de manera ambulatoria si presenta elevado riesgo hemorrágico (e.j. hemorragia gastrointestinal reciente), *flegmasia cerulea dolens*, necesidad de analgésicos parenterales para controlar el dolor o imposibilidad para la administración domiciliaria del fármaco<sup>12</sup>.

## Tratamiento a largo plazo de la TVP

En la mayoría de los pacientes, tras la HBPM se continúa con anticoagulantes orales (sintrom o warfarina), los cuales precisan adecuada monitorización de laboratorio para alcanzar un rango terapéutico adecuado, que se establece generalmente con INR (razón normalizada internacional) de 2-3 para la mayoría de las indicaciones<sup>18-21</sup>. Esta estrategia es efectiva para la prevención de recurrencias de TVP. Tras un periodo inicial, que es similar para la mayoría de los pacientes, la duración del tratamiento al largo plazo va a depender del riesgo de recurrencia, habiéndose establecido las siguientes categorías:

- *Primera TVP en el contexto de un factor de riesgo transitorio (e.j. cirugía o trauma)*

La duración adecuada de anticoagulación es 3 meses

- *Primera TVP en el contexto de cáncer, u otro factor de riesgo permanente*

Los resultados del estudio CLOT en pacientes con cáncer demostraron que HBPM es más efectiva que warfarina para prevenir recurrencias sin aumentar el riesgo hemorrágico<sup>22</sup>. Por ello, si el paciente presenta una adecuada función renal, el tratamiento de elección será HBPM por un periodo de al menos 6 meses o hasta la cura o remisión del proceso. En casos de contraindicación para HBPM se administrarán anticoagulantes orales durante ese periodo.

#### - Primera TVP en el contexto de un estado trombofílico

Los estados trombofílicos incluyen el factor V Leiden, la mutación G20210A de la protrombina, deficiencias de antitrombina y proteínas C y S, aumento de factor VIII, hiperhomocisteinemia y presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Se recomienda anticoagulación oral durante 6 meses, excepto en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos o defectos homocigotos en que se mantendrá de manera indefinida<sup>23</sup>.

#### - TVP recurrente

Tras un segundo episodio de TVP, el riesgo que supone suspender la anticoagulación es excesivo, si sólo se mantiene 6 meses de anticoagulación oral. Por ello, se recomienda prolongar la anticoagulación y reevaluar anualmente al paciente para valorar el riesgo-beneficio de una anticoagulación prolongada. Si la recurrencia ocurrió en presencia de un factor de riesgo transitorio, puede ser suficiente un periodo de 6 meses si bien se debería considerar de manera individualizada.

#### - Primer episodio de TVP en ausencia de un factor de riesgo identificable (idiopático)

Se considera que 6 meses es el tiempo mínimo de anticoagulación para estos pacientes. Sin embargo, el riesgo de recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación es del 10%, por lo que el balance trombo-hemorrágico debe ser individualizado en cuanto a la duración óptima del tratamiento para prevenir recurrencias.

## Factores predictivos de recurrencia de TVP

Se ha demostrado recientemente que dos factores aumentan el riesgo de recurrencia tras la suspensión de la terapia anticoagulante en pacientes con TVP. El primero de ellos es la trombosis residual (detectada mediante ecografía realizada 3 meses después del episodio inicial), con una OR=2,4, teniendo en cuenta que un tercio de las recurrencias ocurren en la extremidad contralateral, lo que sugiere que la TVP residual sería un reflejo de hipercoagulabilidad sistémica<sup>24</sup>. El segundo, son los niveles elevados de dímero-D medidos 1 mes después de la suspensión de la anticoagulación (OR=2,27). Sin embargo, en la actualidad no se ha establecido su utilidad real en la práctica clínica diaria, ni si pueden aportar información adicional a la proporcionada por los algoritmos diagnósticos de uso habitual<sup>25,26</sup>.

## Tratamiento de la TVP en situaciones especiales

Como se ha señalado anteriormente, el embarazo supone una situación especial en el caso de TVP por estar, en general, contraindicada la anticoagulación oral, debido a riesgos para la madre (hemorragia) y para el feto (teratogenicidad). Las HBPM constituyen el tratamiento de elección en el embarazo, si bien su

efecto debería monitorizarse con la determinación de los niveles de anti-factor Xa. En caso de que exista contraindicación para la anticoagulación o la TVP ocurre próxima al parto, debería considerarse la colocación de un filtro temporal de cava<sup>27</sup>.

En pacientes obesos con TVP también puede considerarse el empleo de HBPM, sin necesidad de monitorización, excepto en los casos de obesidad mórbida en los que se recomienda realizar anti-Xa<sup>28</sup>.

La colocación de un filtro en la cava no está indicada como tratamiento inicial de la TVP, en la mayoría de las situaciones porque incrementa el riesgo de TVP recurrente<sup>29</sup>. Sin embargo se podría plantear en pacientes con contraindicación para la anticoagulación (e.j. hemorragia o cirugía recientes) o recurrencia de TVP a pesar de una pauta antitrombótica adecuada.

## Bibliografía

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107 (Suppl 1) 2003:I4-I8.
2. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:17-26.
3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al for the Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-2264.
4. 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.
5. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis?. *JAMA* 2006;295:199-207.
6. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1127-1235.
7. Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V, et al. Combined use of clinical assessment and D-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep-vein thrombosis (the EDITED Study). *J Thromb Haemost* 2003;1:645-651.
8. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:327-329.
9. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:663-677.
10. Perone N, Bounameaux H, Perrier A. comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis. *Am J Med* 2000;110:33-40.
11. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-662.
12. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S-428S.
13. Rodger MA, Gagné-Rodger C, Howley HECarrier M, Coyle D, Wells PS. The outpatient treatment of deep vein thrombosis delivers cost savings to patients and their families compared to inpatient therapy. *Thromb Res* 2003;112:13-18.
14. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-1072.
15. Van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose



- subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2004; Oct 18 (4):CD001100.
16. Büller HR, Davidson BL, Decoussus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al; Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2004;140:867-873.
  17. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood 2005; 106:2710-2715.
  18. Schulman S, Graqvist S, Holstrom M Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of anticoagulation after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 1997;336:393-398.
  19. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al; Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thromboembolism Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003;349:631-639.
  20. Lecumberri R, Feliu J, Rocha E. Nuevas estrategias en la prevención secundaria de la recurrencia de la tromboembolia venosa. Med Clin (Barc). 2005;125:748-55
  21. Ost D, Tepper J, Mihara H. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. JAMA 2005;294:706-715.
  22. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular weight heparin versus coumadin for prevention of recurrent thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146-153.
  23. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002;346:752-763.
  24. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thrombosis. Ann Intern Med 2002;137:955-960.
  25. Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. Blood 2003;101:1243-1248.
  26. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tossetto A, Brusi C, Iorio A, for the PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med 2006;355:1780-1789.
  27. Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quere I, Dauzat M, Mares P. Prophylaxis and treatment of thrombophilia in pregnancy. Curr Opin Hematol 2006;13:376-381.
  28. Al Yaseen E, Wells PS, Anderson J, Martin J, Kovacs MJ. The safety of dosing dalteparin based on actual body weight for the treatment of acute venous thromboembolism in obese patients. J Thromb Haemost 2005;3:100-102.
  29. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1998;338:409-416.



Alumni Navarrenses  
Universidad de Navarra

*“En la Alumni nos falta algo... nos faltas TÚ”*

Hazte miembro-Alumni