



Trombosis

CON EL AVAL DE:



Trombosis

Editor

Juan Francisco Benalcázar Freire

Médico - Cirujano Vascular

Máster en medicina genómica de precisión en hematología: Trombosis
- CEU Cardenal Herrera - Santa Cruz de Tenerife – España

Médico tratante del servicio de angiología y cirugía vascular y miembro
del equipo de trasplante renal del Hospital de Especialidades de las
Fuerzas Armadas, Quito - Ecuador

Ex jefe del servicio de angiología y cirugía vascular del Hospital de
Especialidades de las Fuerzas Armadas, Quito – Ecuador

Profesor de pre-grado y post-grado de la Cátedra de Cirugía Vascular
de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Ecuador

Coordinación general

Sabina Salomé Tipantaxi Flores

Especialista en Cirugía Vascular y Endovascular – Pontificia
Universidad Católica de Quito

Máster en medicina genómica de precisión en hematología: Trombosis
- CEU Cardenal Herrera - Santa Cruz de Tenerife – España

Máster en Docencia Universitaria - Universidad Iberoamericana - México
Hospital General Teófilo Dávila
Machala - Ecuador



Créditos

Editor

Juan Francisco Benalcázar Freire

Especialista en Cirugía Vascul ar - Universidad Técnica Particular de Loja

Máster en medicina genómica de precisión en hematología: Trombosis - CEU Cardenal Herrera - Santa Cruz de Tenerife – España

Hospital de especialidades FF. AA. No. 1

Quito - Ecuador

Coordinación general

Sabina Salomé Tipantaxi Flores

Especialista en Cirugía Vascul ar y Endovascular – Pontificia Universidad Católica de Quito

Máster en medicina genómica de precisión en hematología: Trombosis - CEU Cardenal Herrera - Santa Cruz de Tenerife – España

Hospital General Teófilo Dávila

Machala - Ecuador

Trombosis

Juan F. Benalcázar F. (Editor). Quito: SECACV, 2022

190 p. ilus, fig, tab, cuad.

ISBN: 978-9942-42-676-5

Corrección de estilo

Marianita de Jesús Robalino Paz

Fotografías

Archivos personales de colaboradores

Diseño e impresión

Aquattro

400 ejemplares

Quito, Ecuador

Copyright © [2021] Esta obra se encuentra sujeta a una licencia Creative Commons iGO 3.0 Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas (CC-iGO 3.0 BY-NCND) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/igo/legalcode>) y puede ser reproducida para cualquier uso no comercial otorgando el reconocimiento respectivo a los autores del libro. No se permiten obras derivadas.

El uso del nombre de la Sociedad Ecuatoriana de Angiología y Cirugía Vascul ar (SECACV) para cualquier fin distinto al reconocimiento respectivo y el uso del logotipo, no están autorizados por esta licencia CC-iGO y requiere de un acuerdo de licencia adicional. Note que el enlace URL incluye términos y condiciones adicionales de esta licencia.

Las opiniones expresadas en esta publicación son de los autores y no necesariamente reflejan el punto de vista de la SECACV, ni de su Directorio Ejecutivo.



Autores principales

César Andrés Mafla Herrería

Especialista en Cirugía Vasculuar y Endovascular – Pontificia Universidad Católica de Quito
Máster en Terapia Anticoagulante – Universidad Católica de Murcia - España
Hospital General IESS
Ibarra - Ecuador

Sabina Salomé Tipantaxi Flores

Especialista en Cirugía Vasculuar y Endovascular – Pontificia Universidad Católica de Quito
Máster en medicina genómica de precisión en hematología: Trombosis - CEU Cardenal Herrera - Santa Cruz de Tenerife – España
Hospital Teófilo Dávila
Machala - Ecuador

Juan Francisco Benalcázar Freire

Especialista en Cirugía Vasculuar - Universidad Técnica Particular de Loja
Máster en medicina genómica de precisión en hematología: Trombosis - CEU Cardenal Herrera - Santa Cruz de Tenerife – España
Hospital de especialidades FF. AA. No. 1
Quito - Ecuador

Andrea Patricia Villarreal Juris

Posgradista de Cirugía General - Universidad de Especialidades Espíritu Santo
Hospital Luis Vernaza
Guayaquil – Ecuador

Dónovan Fabián Ruiz Camacho

Especialista en Angiología y Cirugía Vasculuar – Universidad Central del Ecuador
Máster en Terapia Anticoagulante – Universidad Católica de Murcia - España
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
Quito - Ecuador

Jenny Cecilia Calvache Guamán

Especialista en Oncología Clínica – Universidad Tecnológica Equinoccial
Hospital SOLCA
Quito - Ecuador

Pedro Lizandro Carrasco Uruchima

Especialista en Angiología y Cirugía Vasculuar – Universidad Central del Ecuador
Médico Tratante Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
Quito - Ecuador

Cecilia Alejandra Urresta Ávila

Especialista en Cirugía Vasculare – Universidad San Francisco de Quito
Jefe del servicio de Cirugía vascular del Hospital Metropolitano
Quito - Ecuador

Victor Hugo Viteri Pérez

Especialista en Cirugía Vasculare - Universidad San Francisco de Quito
Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín
Quito - Ecuador

Fernando Pérez Guerrero

Especialista en Angiología y Cirugía Vasculare – Universidad Central del Ecuador
Postgrado de Trombosis venosa y anticoagulación – Universidad Católica de Buenos Aires
Líder del servicio de Cirugía Vasculare – Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
Quito - Ecuador

Ana Cristina Montenegro Arenas

Especialista en Medicina Interna – Universidad de la Sabana – Bogotá Colombia
Especialista en Medicina Vasculare - Angiología Clínica – Universidad de Antioquia – Medellín - Colombia
Master en Tratamiento Anticoagulante – Universidad Católica de Murcia - España
Directora Centro de Cuidado Clínico Enfermedad Tromboembólica Venosa
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá
Bogotá – Colombia

Francés Johanna Fuenmayor Oramas

Especialista en Terapia Intensiva Pediátrica - Universidad de Chile - Hospital Roberto del Río,
Graduación con Distinción máxima
Líder del servicio de emergencia, trauma y choque del
Hospital pediátrico Baca Ortiz
Quito - Ecuador

Patricio David Gavilanes Carrasco

Especialista en Angiología y Cirugía Vasculare - Universidad Central del Ecuador
Hospital Pablo Arturo Suárez
Quito - Ecuador.

Oscar Leonardo Ojeda Paredes

Especialista en Cirugía Vasculare Periférica – Colegio Argentino de Cirujanos Cardiovasculares
Fellow en Cirugía Vasculare e Intervencionismo Periférico – Albany Medical College
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.
Quito- Ecuador

Colaboradores

Nilson Olser Salinas Apolo

Cirujano Vascular y Endovascular – Pontificia Universidad Católica de Quito
Hospital Pediátrico Baca Ortiz
Quito – Ecuador

Juan Sebastián Benalcázar Robalino

Médico Cirujano - Universidad de las Américas
Centro Médico Vascular Benalcázar
Quito – Ecuador

Juan Diego López Pesántez

Especialista en Angiología y Cirugía Vascular -
Universidad Nacional Autónoma de México
Hospital José Carrasco Arteaga IESS
Cuenca - Ecuador

Nicolás Alfonso Blum Gilbert

Especialista en Angiología y Cirugía Vascular -
Universidad Nacional Autónoma de México
Hospital Luis Vernaza
Guayaquil – Ecuador

Digna Tatiana Godos Rivera

Posgradista de Cirugía Vascular y Endovascular
– Pontificia Universidad Católica de Quito
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
Quito – Ecuador

Luis Fernando Gortaire Oleas

Posgradista de Cirugía Vascular y Endovascular
– Pontificia Universidad Católica de Quito
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
Quito – Ecuador

Jennifer Adriana Tricallotis Guerra

Especialista en Medicina Interna - Pontificia Universidad Católica del Ecuador. DFMS Universidad de Estrasburgo, Universidad De Estrasburgo- Francia.
Docente de Postgrado de Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
Quito - Ecuador

Moisés Israel Vásquez Llerena

Médico Cirujano - Universidad de las Américas
Médico Residente en el Hospital Sagrado Corazón
Quito - Ecuador

Mónica Estefanía Silva Yanez

Médica Cirujana – Universidad Tecnológica Equinoccial
Médico Residente Centro de Salud tipo C
La Maná - Ecuador

Verónica Paulina Benítez Torres

Especialista en Cirugía Vascular y Endovascular
– Pontificia Universidad Católica de Quito
Hospital San Vicente de Paúl.
Ibarra - Ecuador

Pablo Terán Jervis

Cirujano Vascular
Hospital Metropolitano de Quito
Quito – Ecuador

Jesús David Arguello Castro

Médico General – Universidad de El Bosque - Colombia
Medico Centro de Cuidado Clínico Enfermedad Tromboembólica Venosa
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá
Bogotá - Colombia

Néstor André Velasco Valencia

Especialista en Cirugía Vascular y Endovascular - Pontificia Universidad Católica de Quito
Hospital General Manta IESS
Manta - Ecuador

Jaime Paul Herrera González

Especialista en Medicina Interna – Universidad Internacional del Ecuador
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
Quito - Ecuador

Patricia Mancero Zambonino

Especialista en Cirugía Vascul y Endovascular
– Pontificia Universidad Católica del Ecuador –
Quito
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
Quito – Ecuador

Víctor Hugo Jaramillo

Especialista en Cirugía Cardiovascular y Torá-
cica – Universidad Autónoma de Madrid
Líder del servicio de Cirugía Vascul Hospital
de Especialidades Carlos Andrade Marín
Quito - Ecuador

Javier Alfredo Serralde Gallegos

Flebología y Linfología, Ecografía Vascul Ve-
nosa.
Hospital Mac, Ciudad de México.
DF – México

Marco Rigoberto Ruiz Ruiz

Angiólogo y Cirujano Vascul - Universidad
Central del Ecuador
Hospital de Especialidades de FF.AA N°1
Quito - Ecuador.

Gabriel Andrés Buitrón Proaño

Especialista en Cirugía Vascul y Endovascular
– Pontificia Universidad Católica del Ecuador –
Quito
Hospital Docente de Calderón.
Quito- Ecuador

Carolina Estefanía Herrera Lema

Especialista en Cirugía Vascul y Endovascular
– Pontificia Universidad Católica del Ecuador –
Quito
Hospital Docente de Calderón.
Quito- Ecuador

Rosa Alba Quiguanter Reascos

Médico pediatra - Universidad Central del
Ecuador
Médico tratante del servicio de emergencia
trauma y choque del
Hospital Pediátrico Baca Ortiz
Quito- Ecuador

Javier Hernán Proaño De la Cueva

Médico Universidad Central del Ecuador
Medico asistencial del servicio de emergencia
trauma y choque del
Hospital Pediátrico Baca Ortiz
Quito- Ecuador

Paola Carolina Espín Díaz

Médico - Universidad Internacional del Ecu-
ador
Médico asistencial del servicio de emergencia
trauma y choque del
Hospital pediátrico Baca Ortiz
Quito- Ecuador

ÍNDICE

Enfermedad tromboembólica venosa: epidemiología e impacto socio económico	11
Trombopprofilaxis en pacientes clínicos y quirúrgicos	21
Diagnóstico y tratamiento del primer episodio de trombosis venosa profunda de los miembros inferiores	39
Evaluación y manejo de la trombosis venosa profunda recurrente	55
Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: de la trombopprofilaxis a la anticoagulación	67
Tromboembolismo venoso y embarazo	77
Trombosis: retos diagnósticos y tratamiento en pediatría	90
Enfermedad tromboembólica venosa y Covid-19	107
Embolia pulmonar: diagnóstico y tratamiento, de la anticoagulación a la fibrinólisis	120
La enfermedad tromboembólica venosa en localización poco frecuente o sitios inusuales	135
Opciones terapéuticas endovasculares en la fase aguda de la enfermedad tromboembólica venosa	151
Síndrome posttrombótico	164
Trombofilias, una visión desde la perspectiva del cirujano vascular	176

PRÓLOGO

Acaeció en una acera en el mirador de Turi, mientras contemplábamos la majestuosa ciudad de Cuenca, un sueño concebido desde tiempo atrás empezaba a tomar forma; las ideas emergían incesantemente, pero también la incertidumbre se imponía; ¿será posible, o solo son nuestras osadas pretensiones las que nos hacen anhelar quimeras?; era demasiado tarde, ya estábamos embarcados y toda dubitación era callada por el ímpetu incontrolable, como aquel que acosa al artista que ante un tronco ve arte.

El primer paso fue conformar un equipo; aquellos colegas y loables amigos con quienes compartimos el amor por la academia; varios nombres invadieron nuestra mente, mas el análisis minucioso de cada personaje depuró la lista; y han sido, precisamente ellos los protagonistas, cuyo aporte ha permitido plasmar en letras su capacidad de poner en prosa sencilla la sinuosa teoría; pero, todo barco para llegar a su puerto, requiere un capitán, alguien que sin reparo ha compartido su experticia e inagotablemente ha pulido al máximo este trabajo; hago eco de las palabras de John C. Maxwell: “Un líder es aquel que conoce el camino, hace el camino y muestra el camino”; el presente es, sin duda, la cúspide de años de trayectoria médico docente de un erudito, ecléctico y apasionado maestro.

En este mundo cada vez más pragmático, en donde la elocuencia y la precisión de citar un enunciado cobran un papel esencial y hasta frívolo; es frecuente, en aras de un salón de clase, contemplar la forma efímera en que desaparecen los conocimientos impartidos; de ahí, la necesidad de compendiar en un texto conceptos clave. Por otro lado, el hecho de que la cátedra de Cirugía Vasculiar sea impartida en una sola de todas las facultades de medicina del país, fomenta el precario conocimiento en esta rama; más aún y hablando de forma específica, la hemostasia y coagulación; sin distinción del hospital público o privado, he sido testigo de la escasa formación en el tema; esto se exagera un poco al salir de ciudades céntricas; en provincias satélites, aun encontramos información arcaica muy arraigada; pero con galenos llenos de avidez académica; entonces he llegado a entender lo que desde hace siglos se dijo: <<no solo de pan vive el hombre>>; y aunque sale de mis límites el control social; el presente es un reproche intelectual que busca ampliar la brecha de actualización médica; como dijo García Lorca: “está bien que todos los hombres coman, pero también que todos los hombres sepan”.

Este proyecto, como los que le antecedieron, no tiene otra finalidad sino la de compartir de forma concreta y sencilla la Trombosis, el análisis de nuestra realidad nacional, los factores de riesgo inmersos, la orientación terapéutica oportuna y acertada, así como escenarios especiales; está enriquecido con el enfoque multidisciplinario de varias especialidades como: pediatría, oncología, medicina interna y por supuesto: Cirugía Vas- cular; cualidades que le otorgan un legado inmaterial para la medicina ecuatoriana, el primero y único en su género; ahora al alcance tanto para el que está en su despacho con largos años de trayectoria y predisposición lectora; como para aquel estudiante amateur que ansía formarse a cabalidad para servir mejor a su gente.

Desde las primeras hojas se ha impregnado nuestro amor por el tema, hemos sido mi- nuciosos en los detalles para que su lectura sea vivaz y enriquecida; pero, sobre todo para que sea en usted, esa pequeña semilla de la que emerja el poderoso tronco del conocimiento vascular.

Sabina Salomé
Machala - Ecuador



DEDICATORIA

A nuestras familias por su apoyo incondicional y a nuestros pacientes por inspirarnos cada día a ser mejores médicos.

AGRADECIMIENTO

A laboratorios Megalabs y la compañía Palfarma por su apoyo permanente a la educación médica continua.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIO ECONÓMICO

A nivel mundial y en el Ecuador.

Mafla A., Salinas N., Benalcázar S.

Introducción

Dentro de las enfermedades relacionadas a la formación y embolización de los trombos, se encuentra la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), dentro de la cual se encuentra la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). La ETE es una eventualidad clínica frecuente en el ámbito hospitalario, que puede llegar a ser mortal y ampliamente prevenible.

Para la formación de los trombos confluyen una serie de procesos que se resumen en la “**Tríada de Virchow**”; además, entran en juego factores de riesgo propios de cada paciente que aumentan la predisposición de padecer una ETE, de la misma manera, a medida que la edad del paciente aumenta, el riesgo de padecer esta enfermedad aumenta de manera directamente proporcional (1). El número de casos diagnosticados de TVP es menor al esperado debido a que existe un infradiagnóstico provocando que la mortalidad en estos pacientes sea mayor. Un oportuno diagnóstico y tratamiento permiten no solo disminuir la mortalidad, sino el número de casos de EP (2).

Tomando en cuenta los factores propios que llevaron a que se produzca la patología en cada paciente se puede estimar una recurrencia, que no solo afecta de manera aislada, sino tiene un impacto en la economía del país por un aumento en la “discapacidad ajustada a los años de vida” (DALY) y una mayor estancia hospitalaria (3).

Incidencia, prevalencia y mortalidad

Es la tercera afección vascular más frecuente después del infarto del miocardio y el ictus. Gracias a diferentes estudios en diferentes regiones se puede estimar que la incidencia anual de ETE oscila entre 0.75 y 2.69 por 1000 habitantes/año, aunque la mayoría se limita entre 1.1 y 1.8 (4). Hablando específicamente, la trombosis venosa profunda tiene una incidencia que se estimada de 14 por cada 10000 personas por año en Estados Unidos (EE.UU.), dando un total de 250000 nuevos pacientes por año. Dentro de América del Sur se sabe que en Argentina hay un total de 1,65 por 1000 manifestaciones

por año, con una incidencia directamente relacionada con la edad que alcanza 5,9 por 1000 casos por año en adultos mayores (5). En Colombia, el riesgo de TVP sin que se realice una correcta profilaxis oscila entre el 3 y el 80%. Ahora el número de casos nuevos posterior a un procedimiento quirúrgico sin profilaxis es del 19%, encontrando EP 1.6% y EP mortal en 0.2 a 0.9% (6). La EP presenta una incidencia de un afectado por cada 1000 habitantes (7). Es importante conocer que cuando el paciente se encuentra hospitalizado el riesgo de ETEV es 100 a 130 veces mayor que en la población general (8). En el Ecuador no existen estudios; sin embargo, se estima una incidencia de 1 por cada 1000 habitantes (6). Todo lo anteriormente presentado se encuentra relacionado con la edad de los pacientes, estimando de manera general que un 60% de los casos de ETEV ocurren en pacientes mayores de 65 años (1). Llegando a una incidencia máxima de hasta 1 caso/100 personas >80 años (9).

Para saber el número total de casos de la ETEV se debe conocer que sus resultados están en relación de manera proporcional a la edad y género. **El último informe del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) del Ecuador realizado en el año 2020, reporta que el mayor número de pacientes con ETEV son de sexo masculino, pero con una ligera discrepancia en el número de casos de EP donde es mayor en el sexo femenino, debido a que se pueden encontrar en diferentes etapas de su vida donde tienen mayor riesgo de desarrollar afecciones relacionadas con la coagulación como el embarazo, puerperio o uso de reproducción asistida y anticonceptivos. La mayoría de los casos están presentes en la provincia de Pichincha, en pacientes mayores de 65 años (10).**

La ETEV sin el oportuno y correcto manejo llega a ser mortal; la EP presenta entre un 2% al 15 % de mortalidad a los tres meses y hasta 300 000 muertes anuales en países como EE.UU. y en Europa (7). Se puede estimar que en el Ecuador se reporta que las enfermedades tromboembólicas son condicionantes hasta en un 10% de muertes intra-hospitalarias, según el último informe anual realizado por el INEC en el año 2020 (10).

Factores de riesgo

Alrededor de un 47% de los pacientes con TVP presentan 1 o más factores que desencadenan este episodio. Se requieren múltiples factores de riesgo en la población pediátrica y para desencadenar un episodio de TVP se requiere la presencia de algunos de ellos de forma concomitante, siendo contrario a lo que ocurre en el paciente adulto mayor donde para desencadenar un episodio de TVP se requiere la presencia de pocos factores de riesgo (11). Es por esto, que poder identificar los factores de riesgo asociados a ETEV es sumamente importante para buscar prevenirlos (12). Entre los principales podemos identificar a:

- Edad
- Inmovilización

- Antecedentes de ETEV
- Cáncer
- Cirugía
- Embarazo
- Terapia hormonal
- Enfermedad Venosa Crónica
- COVID-19

Edad

La ETEV ocurre a cualquier edad, sin embargo, se ha asociado una mayor incidencia conforme esta aumenta, es así que a los 0 años es del 0% y puede llegar a 0.05% en población pediátrica y en adultos aumentar hasta 7.65 casos por 1000 pacientes en hombres y 8.22 por 1000 pacientes en mujeres en edades de 80 o más años. Además, se ha visto que el número de factores de riesgo necesarios para desencadenar un episodio de TVP disminuye conforme aumenta la edad, en probable relación a los valores altos de trombina en los adultos mayores. Además, en el paciente adulto mayor hay cambios anatómicos y hemodinámicos que provocan una estasis venosa lo que les predispone a episodios de TVP (13).

Inmovilización

La inmovilización representa un factor que si está presente desde el periodo prequirúrgico eleva hasta 2 veces la probabilidad de tener TVP, existiendo reportes también de que hasta 53% de las extremidades que no tienen movilidad pueden tener TVP en comparación al 7% de casos de TVP en extremidades que sí tienen inmovilización. Se ha demostrado que la estasis, causada por la inmovilización, es un factor de riesgo para ETEV, sobre todo a nivel de las venas soleares por la presencia de la estasis venosa que empeora por la falta de uso de la bomba muscular de la pantorrilla.

Otro factor relacionado a la inmovilización se encuentra en las personas que realizan viajes prolongados, sobre todo aéreos donde tienen que permanecer mucho tiempo en una sola posición lo que lleva a periodos largos de estasis venosa; los reportes indican que las personas que realizan estos viajes tienen un riesgo de TVP alto con un OR entre 2.3 a 4 con un riesgo de TVP distal de hasta 10% (12).

Historial de TVP o EP

Alrededor del 23% al 26% de pacientes con algún episodio de TVP aguda tienen un antecedente de trombosis; mientras que los episodios de recurrencia van desde al 2% al 9%, siendo los pacientes que tienen un antecedente de TVP idiopática los que tienen una mayor probabilidad de presentar un nuevo episodio.

Dentro de las comorbilidades que se asocian con una mayor recurrencia podemos mencionar la hipercoagulabilidad, mutación del factor V de Leiden (40% a los 8 años) y la hiperhomocisteinemia (12).

Cáncer

Un 20% de los pacientes que presentan un primer episodio de TVP tiene una causa oncológica; alrededor de 1 de cada 200 pacientes con cáncer presentará un episodio de TVP, es decir un riesgo 4 veces mayor que pacientes que no tienen cáncer. Además los pacientes con TVP idiopática tienen entre 2.2 a 5.3 más veces de riesgo de cáncer que la población general. La mayor cantidad de ETEV se ha visto en casos de cáncer de páncreas seguido de riñón, ovario, pulmones y estómago (14).

El mayor responsable de los casos de TVP o EP en los pacientes con cáncer es su estado hipercoagulable, además, de otros factores como compresión venosa extrínseca por tumores, trombocitosis asociada a cáncer, inmovilidad, accesos venosos centrales, quimio y radioterapia.

También existen factores que son producidos por las células cancerígenas como el factor tumoral (TF) el cual activa a factores de la coagulación lo que conlleva a la producción de trombina; también se han identificado moléculas de adhesión plaquetaria como Ib, IIb/IIIa, elevación de fibrinógeno y bajos niveles de proteína C y S, que promueven el estado protrombótico en pacientes con cáncer (15).

El tratamiento quirúrgico o clínico de los pacientes con cáncer es un factor de riesgo para presentar episodios de TVP o EP. Hay reportes que hasta el 29% de los pacientes que tienen cáncer y se realizan un procedimiento quirúrgico tienen un episodio de TVP, elevando el riesgo de presentarse hasta 7.5 veces más en comparación a pacientes que no tienen cáncer y se realizan cirugía. En los pacientes que se realizan quimioterapia también hay riesgo de presentar TVP, por ejemplo, en tratamiento de linfoma no Hodgkin hasta en un 6% o en cáncer de mama hasta en un 17.5%. Esto se puede explicar por la gran capacidad trombotogénica de la medicación usada en quimioterapia (16).

Cirugía

Existe una alta incidencia de TVP en pacientes postquirúrgicos lo que se ve influenciado por la edad, comorbilidades, tipo de cirugía, duración de la cirugía, duración de la inmovilización postquirúrgica (17). Un factor importante es el tipo de cirugía existen reportes de TVP en el 19% de pacientes que se someten a cirugía general, 24% en neurocirugía, 48%, 51% y 61% en cirugías de fractura de cadera, artroplastia de cadera y cirugía de rodilla respectivamente. Alrededor de la mitad de los pacientes desarrollan el trombo durante la cirugía y el resto luego de 3 a 5 días de la cirugía. Hay que tener en cuenta que todos los componentes de la tríada de Virchow pueden estar presentes en los pa-

cientes quirúrgicos, además, de que existe una alteración en la hemostasia normal con liberación de factores que inducen un estado hipercoagulable como el Factor Tisular y una actividad fibrinolítica disminuida (18).

Trauma

Los pacientes que sufren algún tipo de trauma tienen un riesgo incrementado de presentar TVP, hasta en 13 veces, alcanzando hasta el 65% de los casos (19). Dentro de este grupo de pacientes hay ciertas consideraciones que los exponen a un mayor riesgo de TVP como la edad (OR, 1.05 por cada año), transfusión (OR, 1.74), cirugía (OR, 2.3), fractura de fémur o tibia (OR, 4.82), trauma de médula espinal (OR, 8.59) (3).

Embarazo

La incidencia de ETEV en el embarazo causa alrededor del 10% de todas las muertes maternas, reportándose entre el 1.3% al 7% durante el embarazo y 6.1% al 23% en el periodo puerperal, siendo este donde se presenta mayor riesgo de TVP de hasta 3 veces más (20). Estos episodios de TVP se atribuyen a la compresión venosa que existe debido a la compresión que ejerce el útero, sobre todo hacia el miembro inferior izquierdo; además, existe un estado hipercoagulable por elevación de fibrinógeno, factor de von Willebrand, factores II, VII, VIII y X; resistencia a la proteína C, disminución de proteína S en un 50% a 60%. También se ha visto que entre el 30% al 50% de las mujeres embarazadas que desarrollan TVP presentan algún grado de trombofilia, por lo que se recomienda un screening en pacientes con antecedente personal o familiar de ETEV. Este riesgo de ETEV también se incrementa con la edad, supresión de la lactancia, hipertensión, pero no con el número de gestas (21).

Terapia hormonal

El uso de anticonceptivos se ha asociado con riesgo de TVP estableciéndose un OR de 3.8 a 11. Alrededor de 1/4 de las pacientes en etapa fértil que presentan TVP idiopática, se la ha atribuido al uso de anticonceptivos. Otros estudios sugieren que ETEV es responsable del 2% de las muertes de mujeres jóvenes con tasas de mortalidad de 1.3 por 100000 en mujeres de 20 a 34 años. Este riesgo se aprecia sobre todo con el uso de compuestos de estrógeno (11), evidenciándose un aumento del riesgo en pacientes que requieren terapia con estrógenos en tratamiento del cáncer de próstata o en la terapia de reemplazo hormonal postmenopáusica (11); aunque en estos casos se usa alrededor de 1/6 de la dosis de estrógeno que se usa en la anticoncepción, estas bajas dosis se han asociado a un riesgo incrementado de ETEV llegando a indicar un riesgo de ETEV de hasta 4 veces más que la población que no usa terapia hormonal. El estrógeno se asocia a alteraciones en la coagulación que contribuyen al alto riesgo de ETEV, hay una disminución del inhibidor del activador del plasminógeno, incremento de la viscosidad

sanguínea, fibrinógeno, incremento de factores VII y X de la coagulación, incremento de la adhesión y agregación plaquetaria. El riesgo de TVP aparentemente disminuye rápidamente después de discontinuar la anticoncepción independientemente de la duración del uso del anticonceptivo (13).

Insuficiencia Venosa

La asociación entre venas varicosas y EP o TVP ha sido muy debatido, encontrando reportes que indican que son un factor predictor independiente de TVP así mismo se ha visto que la edad es un factor importante en este grupo de pacientes, con una alta correlación entre TVP y venas varicosas en pacientes jóvenes. Una paciente de 45 años con venas varicosas tiene hasta 4 veces más riesgo de TVP versus una paciente de 60 años con venas varicosas que tiene hasta 2 veces más riesgo o, una paciente de 75 años y venas varicosas que no tiene riesgo de TVP. Dentro de este grupo de pacientes también se aprecia que los pacientes con un antecedente de trombosis venosa superficial tuvieron hasta 4 veces más riesgo de tener TVP o EP (13).

Covid-19

Desde que apareció el COVID-19 se ha logrado filiar a múltiples complicaciones siendo la más severa la coagulación intravascular diseminada, que es una condición protrombótica con un alto riesgo de ETEV convirtiéndose en un predictor de mortalidad, además, los pacientes con COVID-19 tienen niveles anormales de dímero D y citoquinas proinflamatorias desencadenando activación del sistema de la coagulación e hipercoagulabilidad; es así que, en las autopsias de pacientes fallecidos con COVID-19 a nivel pulmonar se encontraron todos los componentes de la tríada de Virchow. El reconocimiento de la coagulopatía que se presenta en pacientes con COVID-19 y conocer que estos pacientes tienen mayor incidencia de trombosis que la observada en pacientes no COVID, convierte al COVID-19 en un factor de riesgo para TVP y EP con alto riesgo de mortalidad ante casos graves de COVID-19 (22).

Impacto económico de la enfermedad tromboembólica venosa

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE), está asociada con más de medio millón de hospitalizaciones en los EE.UU.

Se ha estimado que los costos médicos por ETEVE en los EE.UU. ascienden a un total de 5 a 10 mil millones de dólares estadounidenses (USD) por año, además se estima que el número de adultos con ETEVE en los EE.UU. se duplicará para el 2050 por el envejecimiento de su población (23).

La revisión sistemática de Ruppert et.al en 2011, demostró que los costos totales re-

lacionados con ETEV fueron los siguientes: durante 3 meses (5.000 USD), 6 meses (10.000 USD) y 1 año (33.000 USD). Los estudios realizados en la Unión Europea (UE) indicaron unos costos hospitalarios inferiores a los de EE.UU. con un valor de 1800 € al cabo de 3 meses y de 3200 € al cabo de 1 año, pero sigue representando un impacto considerable en los sistemas sanitarios (24).

Los costos atribuibles al ETEV fueron más altos dentro de los 3 primeros meses, esto posiblemente esté relacionado con los costos tempranos para el diagnóstico y el tratamiento. La mayoría de los reportes a nivel mundial sobre el tratamiento se realizó en un ámbito hospitalario, a pesar de que las guías más importantes recomiendan el tratamiento ambulatorio en dependencia de las circunstancias clínicas, de laboratorio y socioeconómicas de cada paciente (25).

Los principales generadores de costos en ETEV son el valor del tratamiento hospitalario inicial y los eventos recurrentes que requieren hospitalización, también se incluyen los eventos adversos relacionados con la anticoagulación. En estudios de EE.UU., el 57-75% de los costos totales se deben a la hospitalización por el primer evento tromboembólico venoso y los eventos recurrentes, y entre el 9% y el 43% de los costos se deben a la atención post aguda ambulatoria. Los costos diarios de hospitalización alcanzaron su nivel más alto durante los primeros tres días para los pacientes con TVP a \$2321, \$1875 y \$1558, respectivamente; se encontraron resultados similares para pacientes con EP. Los costos diarios de hospitalización se estabilizaron al tercer día (26).

Las complicaciones a largo plazo de la ETEV incluyen el desarrollo de síndrome post-trombótico (SPT) e hipertensión pulmonar crónica. Los costos del tratamiento de la TVP recurrente fueron altos (aproximadamente US\$12 000-15 000 USD). El SPT ocurrió en el 3,8% de los pacientes y causó costos adicionales sustanciales. Además, la hipertensión pulmonar crónica se observa en aproximadamente el 3% de las personas que sobreviven a una EP y se asocia con una morbilidad considerable; sin embargo, los costos asociados con la hipertensión pulmonar crónica no están abiertamente descritos. Los costos asociados a complicaciones del tratamiento como la trombocitopenia inducida por heparinas tiene un impacto económico bastante considerable, según el estudio de Creekmore et.al.

El estudio de Cohoon et al., describe que el tromboembolismo venoso durante o poco después de la hospitalización por enfermedad médica aguda incrementa la carga económica, además, de la morbilidad y mortalidad con resultados similares en el incremento en los costos en pacientes con cáncer (27).

El riesgo de ETEV después de una cirugía varía según las características del paciente y del tipo de intervención, pero es ampliamente conocido el riesgo en las cirugías ortopédicas mayores, incluso con profilaxis. La mayoría de los estudios muestran tasas de ETEV en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor de entre el 1,1% y el 3,3%. Los costos hospitalarios de los pacientes con cirugía ortopédica mayor que

desarrollaron ETEV fueron sustancialmente más altos en comparación con los pacientes sin esta patología (aproximadamente US\$12 000–17 000 más) (28).

Actualmente las posibilidades de mejorar la salud son mayores que nunca. Es de vital importancia exigir que los fondos disponibles en los sistemas de salud atiendan las necesidades de salud de mayor prioridad de la nación de manera eficiente. Los estudios sobre el costo de las enfermedades proporcionan una guía y un recurso importante para el desarrollo de políticas de salud, el establecimiento de prioridades y la gestión de la salud pública. Los resultados de estudios de carga económica igual que en la mayoría de las enfermedades nos muestran que la prevención es menos costosa que los tratamientos.

La mayoría de los estudios han sido realizados en EE.UU. y Europa, los resultados de estos estudios socioeconómicos pueden no ser aplicables a diferentes regiones geográficas debido a las diferencias en los sistemas de atención médica, la práctica médica y los costos unitarios. **Datos de la carga económica de esta enfermedad en Latinoamérica y en Ecuador al momento son nulos, lo que debería motivar el estudio en este campo.**

Imagen 1: Morbimortalidad en los EE.UU



*Cortesía: Dr. Juan Benalcázar Robalino

Bibliografía

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* [Internet]. 2021;61(1):1–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>
2. Candelera RO, Palomares LJ. Enfermedad tromboembólica venosa. Diagnóstico y tratamiento. 3era edici. Gregorio J, editor. Neumosur; 2016. 477–499 p.
3. Castro A. Características clínico-epidemiológicas en pacientes con trombosis venosa profunda en hospitales de guayaquil, Abril- Septiembre 2017. Universidad de Especialidades Espíritu Santo; 2017.
4. Kakkor A, Konstantinides S V, Mccumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis A Major Contributor to Global Disease Burden. *Int Soc Thromb Haemostasis*. 2014;2363–71.
5. Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, Basantes GL, Casais P, Colorio CC, et al. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America. *Blood Adv*. 2021;5(15):3032–46.
6. Basantes A. Comparación de las complicaciones de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar en pacientes de cirugía general y traumatología, de 40 a 75 años con factores de riesgo que reciben profilaxis antitrombótica prequirúrgica y los que no reciben, en el. Pontificia Universidad Católica Del Ecuador; 2014.
7. Dennis R, de Arboleda MN, Rodríguez M, Salazar M, Posada P Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia. Diferencias entre ciudades y especialidades. *Acta méd colomb*. 1996;21(2):55–63.
8. Mauri V del C, Saltizabal MA. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes no quirúrgicos. 2019;7(3):1–10.
9. Di Nisio M, Van N, Büller HR. Trombosis venosa y embolia pulmonar. *Lancet* [Internet]. 2016;388:1–16. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30514-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30514-1/fulltext)
10. INEC. Egresos hospitalarios, días y promedio de estadía, por grupos de edad, según causa de morbilidad Lista Internacional Detallada CIE – 10 año 2020 [Internet]. Quito; 2020. Available from: fuente: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadísticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2020/Tabulados_series_ECEH_2020.xlsx
11. Tran HA, Gibbs H, Merriman E, Curnow JL, Young L, Bennett A, et al. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med J Aust* [Internet]. 2019;210(5):227–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5694/mja2.50004>
12. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015;12(8):464–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2015.83>
13. Sidawy AN, Perler BA. Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy, 2-volume set. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2018
14. Sanfilippo KM, Moik F, Candeloro M, Ay C, Di Nisio M, Lee AYY. Unanswered questions in cancer-associated thrombosis. *Br J Haematol*. 2022 May 25. doi: 10.1111/bjh.18276. Epub ahead of print. PMID: 35611985.
15. 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* [Internet]. 2020;38(5):496–520. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01461>
16. Gade IL, Severinsen MT, Kragholm KH, Kristensen SR, Torp-Pedersen C, Riddersholm SJ. Epidemiology of venous thromboembolism after second cancer. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2020;12:377–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S247823>
17. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, Huisman MV, Kearon C, King CS, Knighton AJ, Lake E, Murin S, Vintch JRE, Wells PS, Moores LK. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021 Dec;160(6):2247–2259. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.056. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34352279.
18. Stubbs MJ, Mouyis M, Thomas M. Deep vein thrombosis. *BMJ*. 2018 Feb 22;360:k351. doi: 10.1136/bmj.k351. Erratum in: *BMJ*. 2018 Mar 21;360:k1335. PMID: 29472180.
19. Kalaitzopoulos DR, Panagopoulos A, Samant S, Ghalib N, Kadillari J, Daniilidis A, Samartzis N, Makadia J, Palaio-dimos L, Kokkinidis DG, Spyrou N. Management of venous thromboembolism in pregnancy. *Thromb Res*. 2022 Mar;211:106–113. doi: 10.1016/j.thromres.2022.02.002. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35149395.
20. Tafler K, Kuriya A, Gervais N, Leyland N. Guideline No. 417: Prevention of Venous Thromboembolic Disease in Gynaecological Surgery (J Obstet Gynaecol Can [Internet]. 2022;44(1):82–96.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2021.04.003>
21. 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* [Internet]. 2020;158(3):1143–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>

22. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res* [Internet]. 2016;137:3–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.11.033>
23. Ruppert A, Steinle T, Lees M. Economic burden of venous thromboembolism: a systematic review. *J Med Econ* [Internet]. 2011;14(1):65–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2010.546465>
24. 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* [Internet]. 2012;141(2 Suppl):e419S–e496S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2301>
25. Dasta JF, Pilon D, Mody SH, Lopatto J, Laliberté F, Germain G, et al. Daily hospitalization costs in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism treated with anticoagulant therapy. *Thromb Res* [Internet]. 2015;135(2):303–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.024>
26. Cohoon KP, Leibson CL, Ransom JE, Ashrani AA, Petterson TM, Long KH, et al. Costs of venous thromboembolism associated with hospitalization for medical illness. *Am J Manag Care*. 2015;21(4):e255–63.
27. Tilleul P, LaFuma A, Colin X, Ozier Y. Estimated annual costs of prophylaxis and treatment of venous thromboembolic events associated with major orthopedic surgery in France. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2006;12(4):473–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1076029606293435>

TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES CLÍNICOS Y QUIRÚRGICOS

Tipantaxi, S., López, J., Blum, N.

Definición

Se denomina tromboprofilaxis a las medidas mecánicas y farmacológicas que buscan evitar la enfermedad tromboembólica venosa (EDEV).

Se han descrito ciertas características específicas y adquiridas, que han segregado subgrupos de pacientes con mayor riesgo de presentar un evento tromboembólico venoso; la identificación oportuna y la implementación de las medidas de prevención adecuadas evitaría la presencia de la enfermedad (1).

Epidemiología de los factores de riesgo

Edad

La edad se ha relacionado de manera proporcional al aumento de episodios de EDEV, una tasa de alrededor de 1 por 10.000 anualmente antes la cuarta década de la vida, aumenta rápidamente después de los 45 años alcanzando 5-6 por 1000 anualmente a los 80 años; y en mayores de 85 años una tasa absoluta de 7 por 1000 al año; aun así, estas son subestimaciones, pues es probable que la trombosis se diagnostique menos en ciertos pacientes debilitados de edad avanzada (2).

Cáncer

Los pacientes con cáncer tienen **seis veces mayor probabilidad** de desarrollar un evento tromboembólico venoso que los pacientes sin esta patología; y representan más del 20% de todos los casos recién diagnosticados de EDEV. En esta población, se estima que los eventos trombóticos son la segunda causa principal de muerte después del propio cáncer. Además, aproximadamente el 25% de los pacientes con malignidad requieren reintegro debido a hemorragia o recurrencia de un evento trombótico (3).

El riesgo es más alto en pacientes que reciben quimioterapia sistémica y en aquellos hospitalizados; los factores de riesgo en estos pacientes se pueden dividir en intrínsecos y los relacionados con el cáncer y con el tratamiento. Los **factores de riesgo**

relacionados con el paciente incluyen edad avanzada, obesidad, etnia afroamericana y comorbilidades como infección, anemia, enfermedades renales y enfermedad pulmonar. El riesgo de ETEV varía considerablemente **según el sitio primario y el subtipo histológico de cáncer**. Las tasas más altas se han demostrado en pacientes con tumores cerebrales primarios (47%) y pancreáticos (19,2%), cáncer gástrico (15,8%) y de pulmón (13,9%). La historia natural del cáncer también juega un papel importante, con estudios que demuestran que los pacientes tienen mayor riesgo de ETEV dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico inicial. El tratamiento con **quimioterapia sistémica** aumenta de dos a seis veces más la incidencia; así también, el uso de catéteres centrales. Además, antiangiogénicos como el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento del endotelio vascular aumenta el riesgo de eventos arteriales y venosos, con un estudio que demuestra un riesgo relativo de eventos tromboembólicos arteriales de 1.44 en pacientes que lo recibieron en comparación con los controles (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,08–1,91; $p = 0,013$); la talidomida y lenalidomida también aumentan el riesgo cuando se combinan con dexametasona (3).

Inmovilización

Constituye uno de los factores ambientales más determinantes, sobre todo, asociado a colocación de yeso; sin embargo, la presencia de un factor de riesgo no es suficiente para el desarrollo de un evento trombótico; este requiere la acumulación de múltiples factores que pueden interactuar de forma sinérgica y cruzar el “umbral trombótico” (4). La inmovilización de las extremidades inferiores se asocia con un aumento del riesgo en 70 veces y es un factor de riesgo en el 17% de los tratados por ETEV; de ahí que resulta importante, dentro de lo posible, fomentar la deambulación temprana de los pacientes.

Trombofilias

Se evidencia una prevalencia del 43–61% por cada década de manifestación de la ETEV y disminuye ligeramente con la edad, lo que podría atribuirse principalmente a la disminución de la frecuencia de mutación R506Q del factor V de Leyden y las deficiencias de la proteína C o S, con mayor edad en el momento del evento de ETEV inicial. De esta forma, las trombofilias hereditarias son más frecuentes entre los pacientes menores de 40 años con evento tromboembólico venoso no provocado (5).

Existen otros factores de riesgo del desarrollo de la enfermedad tromboembólica venosa, referido a detalle con porcentajes de incidencia y prevalencia en el capítulo 1.

Tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados

Tromboprofilaxis en pacientes clínicos

En este grupo de pacientes se estima una incidencia de TVP (trombosis venosa profunda) del 10% al 26%, pero hay que tomar en cuenta que la mayor parte de TVP es asintomática; aproximadamente el 55% de los pacientes con antecedentes recientes de ictus, aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen tanto mayor riesgo de desarrollar ETEV como de morir después de una EP (embolia pulmonar), y se ha demostrado que aproximadamente el 75% de las EP fatales ocurren en esta población (6,7).

El paciente hospitalizado no quirúrgico presenta un período agudo de riesgo tromboembólico que va de 6 a 14 días; y que está relacionado con la inmovilidad del paciente y la gravedad de la enfermedad, generalmente de la exacerbación de una enfermedad médica aguda o crónica (7).

Tanto los factores de riesgo de exposición (específico de la enfermedad), como de predisposición (específico del paciente) contribuyen en mayor o menor medida al riesgo general: el accidente cerebrovascular isquémico, insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC, enfermedad infecciosa aguda, enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad reumática; así como, los antecedentes personales de un evento tromboembólico venoso, la edad avanzada, el cáncer y la trombofilia congénita o adquirida, se han asociado significativamente. La inmovilidad/reposo en cama, las neoplasias, la edad avanzada, las trombofilias y la parálisis actual de las extremidades son factores de riesgo independientes (7,8).

La escala de Padua, se ha convertido en una herramienta útil y reproducible para identificar el nivel de riesgo que presenta determinado paciente con base en sus características específicas: con una puntuación menor a 4 puntos se cataloga como riesgo bajo; una puntuación igual o mayor a 4 puntos, considerado alto riesgo, indica la necesidad de la tromboprofilaxis farmacológica (8).

Tabla 1: Modelo para la evaluación de riesgo tromboembólico en pacientes clínicos Padua.

Factor de riesgo	Puntaje
Movilidad disminuida	3
Cáncer activo	3
Tromboembolismo venoso previo (se excluye tromboflebitis superficial)	3
Condición trombofílica conocida	3
Trauma o cirugía reciente (<1 mes)	2
Edad (>70 años)	1

Factor de riesgo	Puntaje
Insuficiencia cardíaca y/o insuficiencia respiratoria	1
Infarto agudo de miocardio o evento cerebrovascular isquémico	1
Tratamiento hormonal activo	1
Obesidad (Índice de masa corporal >30)	1
Proceso infeccioso agudo y/o desorden reumatológico	1
≥ 4 puntos: alto riesgo = tromboprofilaxis farmacológica	
<4 puntos: bajo riesgo = tromboprofilaxis mecánica	

Nota. Someter las características del paciente y sumar el puntaje de cada ítem (7).

Recomendaciones:

Pacientes hospitalizados clínicos:

Se recomienda evaluar el riesgo individual de ETEV y riesgo de sangrado; la tromboprofilaxis farmacológica debe ser por un mínimo de 7 días, e iniciar tan pronto como sea posible y dentro de las 14 horas del ingreso del paciente (8).

Tromboprofilaxis en pacientes quirúrgicos programados

La población de pacientes que tendrán una cirugía electiva es heterogénea con respecto al grado de riesgo de tromboembolismo venoso; se conjugan los factores intrínsecos del paciente y aquellos relacionados con el tipo de cirugía, inmovilización, ubicación anatómica del procedimiento y riesgo de sangrado (9).

Los pacientes quirúrgicos, están sometidos al menos a uno de los componentes protrombóticos descritos por Virchow. La inmovilización genera estasis venosa, la disminución de la ingesta de líquidos durante la enfermedad y/o pérdida excesiva de líquidos corporales durante la cirugía pueden provocar cambios en la hemoconcentración; además, el trauma quirúrgico en sí mismo puede producir hipoxia activando el sistema de coagulación. Existen **factores con alto impacto sobre el riesgo tromboembólico venoso**: un procedimiento quirúrgico con un **tiempo anestésico y quirúrgico de más de 90 min (o 60 min si la cirugía implica la pelvis o miembro inferior), y el ingreso de forma aguda con una afección inflamatoria o intraabdominal con reducción significativa en la movilidad** (10).

En este contexto, el score a ser utilizado en el paciente hospitalizado quirúrgico es el de Caprini que ha demostrado una sensibilidad y especificidad elevada en la detección del riesgo de ETEV.

Tabla 2: Modelo Para La Evaluación De Riesgo Tromboembólico En Pacientes Quirúrgicos Caprini.

1 punto	2 puntos	3 puntos	5 puntos
Edad 41–60 años	Edad 61–74 años	Edad ≥75 años	Accidente cerebrovascular (<1 mes)
Cirugía menor	Cirugía artroscópica	Historia de ETEV	Artroplastia electiva
IMC > 25 kg/m ²	Cirugía mayor abierta (>45 minutos)	Antecedentes familiares de ETEV	Fractura de cadera, pelvis o pierna
Piernas edematizadas	Cirugía laparoscópica (>45 minutos)	Factor V Leiden (+)	Lesión aguda de la médula espinal (<1 mes)
Venas varicosas	Malignidad	Protrombina 20210A(+)	
Embarazo o posparto	Confinado a la cama (>72 horas)	anticoagulante lúpico (+)	
Historia inexplicable aborto recurrente espontáneo	Escayola inmovilizadora	Anticuerpos anticardiolipina elevados	
Anticonceptivos orales o reemplazo hormonal	Acceso venoso central	Homocisteína elevada en suero	
Sepsis (<1 mes)		Trombocitopenia inducida por heparina	
Enfermedad pulmonar grave, incluyendo neumonía (<1 mes)		Otras trombofilias congénitas o adquiridas En caso afirmativo: escriba...	
Función pulmonar anormal			
Infarto agudo del miocardio			
Insuficiencia cardíaca congestiva (<1 mes)			
Enfermedad inflamatoria gastrointestinal			
Paciente médico en reposo en cama			
Otros factores de riesgo:.....			
Op: Riesgo muy bajo (<0,5%): deambulación precoz; 1-2p: Bajo riesgo (~1,5%): medidas mecánicas; 3-4p: Riesgo moderado (~3%): dependiendo del riesgo de sangrado: si es bajo: medidas farmacológicas, si es alto: medidas mecánicas; >5p: alto riesgo (~6%): medidas mecánicas más farmacológicas			

Nota. ETEV: enfermedad tromboembólica venosa. Someter las características del paciente y sumar (11,12).

Recomendaciones

Pacientes quirúrgicos electivos:

Se debe evaluar el riesgo de ETEV y sangrado en todos los pacientes quirúrgicos luego de la admisión hospitalaria (13)

Fomentar la movilización tan pronto como sea posible y la hidratación adecuada.

La aspirina y otros medicamentos antiplaquetarios no se consideran tromboprolifaxis adecuada (14).

Suspender los anticonceptivos orales que contienen estrógenos o terapia de reemplazo hormonal 4 semanas antes de la cirugía electiva (15).

Evaluar riesgo/beneficio de suspender cualquier tratamiento antiagregante plaquetario una semana antes de la cirugía para reducir el riesgo de sangrado (15).

Pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa: usar profilaxis mecánica y farmacológica (heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF)), siempre y cuando no exista contraindicación por riesgo de sangrado.

Pacientes con alto riesgo de sangrado (IMPROVE >7 (ver tabla 3)), usar métodos mecánicos (bomba de compresión neumática intermitente sobre las medias de compresión graduada), hasta que el riesgo baje y se pueda instaurar la tromboprolifaxis farmacológica (9).

Si usa profilaxis farmacológica: comenzar tan pronto como sea posible y dentro de las 14 horas posteriores a la admisión, a menos que se indique lo contrario por recomendaciones específicas para el paciente (15).

Ortopedia: Electivo: Pacientes sometidos a artroplastia total de cadera o rodilla: tromboprolifaxis farmacológica por sobre la mecánica: usar anticoagulantes orales directos (ACODs) en lugar de HBPM, y estas por sobre la warfarina.

Emergencia: Pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera se recomienda tromboprolifaxis farmacológica con HBPM (9).

Para el bloqueo neuroaxial suspender la tromboprolifaxis farmacológica al menos 12 horas antes, para disminuir el riesgo de hematoma epidural (23), y **reinicio a las 12 horas.**

Tromboprofilaxis en pacientes quirúrgicos emergentes

El tromboembolismo venoso es más de **2,5 veces** más común después de **procedimientos no electivos** que los procedimientos electivos para una amplia gama de **cirugías abdominales mayores** (16).

En pacientes que requieran una intervención quirúrgica emergente, se considera un **mayor riesgo** de ETEV si tienen UNO de los siguientes: **abdomen agudo quirúrgico con colección inflamatoria o intraabdominal; reducción significativa esperada en la movilidad; procedimiento quirúrgico con anestesia general y tiempo quirúrgico > 90 minutos** (o 60 minutos si se trata de cirugía pélvica o de miembros inferiores) (14). El riesgo de ETEV en cirugías de emergencia se suma a las características subyacentes del paciente; este puede oscilar entre 0,2% (apendicectomía) y 4% (colectomía). En aquellos sometidos a cirugía de **emergencia por tumores malignos o enfermedad inflamatoria intestinal, el riesgo se duplica**, por ejemplo, en una colectomía de emergencia por colitis ulcerosa es del 9% versus el tratamiento electivo 5% (16).

En el caso de pacientes con trauma el riesgo de presentar sangrado también debe ser considerado frente al riesgo de ETEV; para simplificar la práctica clínica se recomienda: si no se encuentra sangrado activo, utilizar el score de Caprini para riesgo de evento tromboembólico y el score de IMPROVE para el riesgo de sangrado; de lo contrario, la tromboprofilaxis farmacológica estaría contraindicada de inicio hasta que las condiciones del paciente se modifiquen.

Tromboprofilaxis en pacientes clínicos ambulatorios

El período posterior al alta hospitalaria (hasta 45 días), representa un período de alto riesgo de ETEV (el doble los primeros 21 días, y cinco veces mayor riesgo de EP fatal dentro de los 30 días), y está relacionado con la exacerbación específica de la enfermedad subyacente, así como los factores de riesgo específicos del paciente (oncológico). Aunque el período puede extenderse hasta 90 días después del alta, la mayoría (80%) de los eventos ocurren en los primeros 45 días posteriores. El riesgo a largo plazo estará ligado a una condición médica crónica (7).

Al alta del paciente, una de las opciones es la aplicación de la escala de Padua para estratificar e individualizar los riesgos; asociado al tiempo de encamamiento predicho por su condición clínica crónica o quirúrgica específica. La revisión de la literatura y los protocolos utilizados en varios ensayos clínicos, sugieren que el valor del dímero D (2x) podría ser un parámetro sumado a los riesgos intrínsecos del paciente; sin embargo, se deberá considerar la baja especificidad del mismo (7).

Cuando la necesidad de profilaxis se prolonga más allá del período agudo de hospitalización, se ha acuñado el término de **tromboprofilaxis extendida**; pudiendo llegar hasta los 45 días (17), debiendo considerar el riesgo de sangrado.

En el caso de los pacientes **oncológicos ambulatorios: NO** se recomienda tromboprofilaxis farmacológica de rutina. (Calidad de la evidencia: intermedia a alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Este tema se aborda en detalle en el capítulo 5.

Tromboprofilaxis en pacientes quirúrgicos ambulatorios

Aunque históricamente la ETEV **posoperatoria** ha sido una complicación principalmente hospitalaria con estancias más cortas, a menudo ocurre en los días o semanas siguientes al alta. Después de una cirugía mayor (abdomino-pélvica, reemplazo total de cadera), el riesgo de ETEV se eleva sustancialmente durante al menos 12 semanas. Este riesgo se concentra en las primeras seis semanas donde los estudios muestran un riesgo relativo del 69,1 (IC 95% 63,1–75,6) en comparación con ninguna cirugía (9).

Se recomienda iniciar una profilaxis farmacológica para ETEV en pacientes quirúrgicos dentro de las 4 horas posteriores al ingreso y mantenerla durante 7 días; **para la prolongación de la tromboprofilaxis en cirugía mayor de abdomen hay que considerar las reintervenciones y complicaciones, la estancia en unidad de cuidados intensivos y las posibles secuelas crónicas inherentes al procedimiento y al paciente; e irá en dependencia del grado de encamamiento y tiempo de recuperación hasta la deambulación.** En el caso del **reemplazo total de cadera**; el tiempo establecido es **28 días**, mientras que para el reemplazo total de **rodilla** va de **7 a 10 días**; siempre considerando los riesgos de sangrado (13). Al ser pacientes ambulatorios, la primera opción farmacológica son los anticoagulantes de acción directa. Ver tabla 5 para opciones y dosis.

Para los pacientes sometidos a una **cirugía mayor por cáncer** la profilaxis debe durar **al menos 7 a 10 días; la profilaxis extendida se recomienda con HBPM hasta 4 semanas** después de la cirugía para pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor abierta o laparoscópica o cirugía pélvica por cáncer que tienen características de alto riesgo, como movilidad restringida, obesidad, antecedentes de ETEV o con factores de riesgo adicionales (Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: moderada a fuerte) (18).

En el escenario de una cirugía menor y pacientes con riesgo muy bajo o bajo para ETEV (Caprini: Riesgo muy bajo: 0 puntos; Bajo riesgo: 1-2 puntos), se hace énfasis en la deambulación precoz y la necesidad de tromboprofilaxis mecánica respectivamente.

Riesgo de sangrado

A todo paciente cuyo puntaje en el score de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa determine necesidad de tromboprofilaxis farmacológica, previo a la administración de la misma, cualquiera que sea el medicamento seleccionado deberá aplicarse primero el score de IMPROVE. Esta escala permite identificar a los pacientes con riesgo de sangrado mayor o clínicamente relevante. Cuando la puntuación es igual o superior

a 7 puntos (sangrado mayor 5.4% y sangrado clínicamente relevante 6.5%) (19), se contraindica la trombotoprofilaxis farmacológica; en este caso, las medidas mecánicas están indicadas hasta que el escenario mejore. Es recomendable una reevaluación con el score cada 24 horas para poder instaurar la trombotoprofilaxis farmacológica tan pronto como las condiciones de riesgo del paciente lo permitan.

Tabla 3: Modelo para la evaluación del riesgo de sangrado IMPROVE (19).

Riesgo	Puntuación
Falla renal (TFG: 30-59)	1
Género masculino	1
Edad entre 40-84 años	1
Presencia de cáncer activo	2
Presencia de enfermedad reumática	2
Falla renal (TFG < 30)	2.5
Catéter venoso central	2.5
Estar en unidad de cuidados intensivos	2.5
Falla hepática (INR > 1,5)	2.5
Edad mayor a 85 años	3.5
Valor de plaquetas < 50 000/mm ³	4
Episodio de sangrado tres meses antes	4
Úlcera gastroduodenal activa	4.5
= / > 7 puntos = Alto Riesgo: no trombotoprofilaxis farmacológica	

Nota. Someter las características del paciente y sumar(20).

Medidas trombotoprofilácticas mecánicas

Dentro de las opciones mecánicas, están la bomba de compresión neumática intermitente (BCNI) y las medias de compresión graduada (MCG); indicadas en pacientes con bajo riesgo de ETEV; también pueden ser tratamiento añadido a la trombotoprofilaxis farmacológica en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo venoso; y en aquellos pacientes en quienes se ha contraindicado la trombotoprofilaxis farmacológica por alto riesgo de sangrado (Recomendación: IB) (21,22). En pacientes clínicos con enfermedades agudas o graves que no reciben profilaxis farmacológica, la Sociedad Americana de Hematología sugiere utilizar la profilaxis mecánica en lugar de la no profilaxis (Evidencia moderada) (23).

Las **medias antitrombóticas o medias de compresión graduada** en la talla adecuada y utilizadas correctamente, son **efectivas para reducir el riesgo de TVP en pacientes hospitalizados que se han sometido a cirugía general y ortopédica**, con o sin otros métodos de trombopprofilaxis, cuando sea clínicamente apropiado (24). También podrían ser útiles en disminuir el riesgo de TVP en pacientes hospitalizados no quirúrgicos; siempre y cuando se consideren posibles contraindicaciones y patologías crónicas concomitantes (25). Se sugiere el uso de la BCNI sobre el uso de las MCG (Grado 2B) (22).

Imagen 1: Bomba de compresión neumática intermitente en paciente hospitalizado con alto riesgo de ETEV, y alto riesgo de sangrado (IMPROVE > 7p).



*D.R.A.

Para prescribir las MCG, se debe medir el tobillo y la pantorrilla del paciente a fin de garantizar la talla adecuada, con una compresión en la pantorrilla de 14-15 mmHg que irá en decreciente hasta el muslo (8 - 10 mmHg). Estas medias se deben usar día y noche hasta que la movilidad se haya recuperado; sin embargo, es necesario inspeccionar la piel al menos una vez al día; su uso debe suspenderse si hay lesiones, flictenas, cambios de coloración en la piel o cualquier tipo de disconfort (13,14).

Imagen 2: Paciente de 65 años programada para remplazo total de cadera izquierda, usando medias de compresión graduada a la que también se añadió tromboprolifaxis farmacológica.



*Cortesía Dra. Sabina Tipantaxi Flores

Contraindicaciones (13)

- Sospecha de enfermedad arterial periférica o presencia de esta.
- Injerto de derivación arterial periférica
- Neuropatía periférica u otra enfermedad que cause alteración sensitiva.
- Dermatitis, gangrena, injertos de piel recientes.
- Alergia al material
- Edema severo
- Deformidad severa de la extremidad

En ninguna circunstancia se recomienda el uso rutinario de vendajes elásticos como métodos de tromboprolifaxis; ya que podrían generar efectos deletéreos y permanentes en las extremidades.

Medidas tromboprolifácticas farmacológicas

Dentro de las opciones farmacológicas, las heparinas han sido recomendadas hace más de una década. Las heparinas de bajo peso molecular, cuyo efecto radica en potenciar la acción de la antitrombina y evitar la formación de fibrina (trombo), han demostrado una efectividad y seguridad adecuadas a dosis intermedias.

En pacientes hospitalizados con una enfermedad aguda, la Sociedad Americana de Hematología recomienda el uso de las HBPM (ver imagen 3: técnica correcta de aplicación subcutánea), en lugar de los ACODs. Recomendación: Fuerte; evidencia: Moderada (23), durante un mínimo de 7 días cuando el riesgo de ETEV supere el riesgo de hemorragia.

En caso de contraindicación de las HBPM se recomienda fondaparinux (13).

Contrario al paciente hospitalizado, en el manejo ambulatorio, el fármaco de elección dependerá de la preferencia del paciente, de sus comorbilidades e incluso del entorno psicosocial; en este contexto, los ACODs han demostrado un beneficio claro en la prevención de ETEV frente a placebo y una efectividad equivalente en comparación con las heparinas; sin embargo, su uso no está generalizado, y dependerá de las especificaciones del caso (26,27).

Tabla 4: Opciones tratamiento parenteral.

Fármaco	Tromboprofilaxis
ENOXAPARINA	<80kg: 40mg sc/24horas 80 – 100 kg: 60mg sc/24horas >100kg: 80mg sc/24horas Embarazo: 40 mg sc/24horas
	Ajuste renal: CICrI <30mL/min: <80kg: 20mg sc/24horas >80kg: 40mg sc/24horas
HEPARINA NO FRACCIONADA*	5.000 U.I sc/12 horas
	Ajuste renal: No requiere
FONDAPARINUX	2.5mg sc/24horas
	Ajuste renal: CICr 20– 50 ml/min: 1.5mg/24horas <20 ml/min: no se recomienda

Nota. * De elección en falla renal y pacientes inestables (26)

Tabla 5: Dosis anticoagulantes directos.

TROMBOPROFILAXIS

Fármaco	RIVAROXABÁN	APIXABÁN	DABIGATRÁN
Dosis	10mg QD	2.5mg BID	110mg VO BID 75mg VO BID **

Nota. ** CICr 30– 50 ml/min. Los tres fármacos se encuentran disponibles en el mercado ecuatoriano; ninguno se ha aprobado en falla renal crónica estadio 5.

Imagen 3: La técnica correcta de colocar las HBPM es 4 dedos por fuera del ombligo, ingresando la aguja de forma perpendicular (90°) en el TCS, alternando los flancos en cada dosis y al final presionar ligeramente el sitio de punción.



*Cortesía Dr. Juan Benalcázar Freire

Situaciones especiales

Tromboprofilaxis en pacientes Oncológicos

Pacientes que padecen cáncer tienen riesgo elevado de presentar ETEV. Modelos de evaluación de riesgo pueden ayudar a identificar la población de alto riesgo que se vería beneficiada de la tromboprofilaxis primaria. La mayoría de los eventos ocurren en pacientes ambulatorios; sin embargo, la tromboprofilaxis no es recomendada en todos los pacientes con cáncer, ya que el ratio de riesgo-beneficio de la terapia anticoagulante afecta en dos aspectos: el riesgo de sangrado es elevado en pacientes oncológicos y el riesgo de ETEV es altamente heterogéneo entre los diferentes subgrupos de **pacientes con cáncer, ambulatorios y que van a recibir quimioterapia** dependiendo de las características del paciente, atributos del cáncer por sí mismo y factores relacionados con el tratamiento. Existe un modelo de riesgo que combina el poder predictivo de los factores de riesgo clínicos y biomarcadores y por lo tanto incrementan la habilidad de estratificar, de acuerdo con su riesgo y futuros eventos tromboembólicos (28).

Con base en esto, en el 2008, Khorana et al., publicaron un modelo predictivo de ETEV en pacientes con **cáncer en quimioterapia**: el Score Khorana (28), en la actualidad se determina una interpretación de bajo riesgo (<1 punto) y mayor riesgo (>2 puntos) (29) (Tabla 6).

Recientemente dos estudios aleatorizados evaluaron la eficacia y seguridad de la anti-coagulación primaria profiláctica con ACODs en pacientes ambulatorios con cáncer y score Khorana.

Tabla 6: Score Khorana (28)

Características del paciente	Puntos
Sitio de cáncer: Riesgo muy alto (estómago, páncreas, tumor cerebral primario)	2
Sitio de cáncer: alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testículos, tumores renales)	1
Recuento de plaquetas pre-quimioterapia 350.000/ μ L o más	1
Nivel de hemoglobina <10 g/dl o uso de factores de crecimiento de glóbulos rojos	1
Recuento de leucocitos pre-quimioterapia >11.000/ μ L	1
Índice de masa corporal de 35 kg/m ² o más	1
< 1 riesgo bajo > 2 riesgo alto	

Nota. Someter las características del paciente y sumar.

- En el estudio CASSINI, el tratamiento profiláctico con rivaroxabán disminuyó el riesgo de ETEV en 6 meses comparado con placebo (2.6% vs 6.4%), acompañado de un incremento no significativo de eventos de sangrado mayor (2.0% vs 1.0%) (28).
- En el estudio AVERT, la tromboprofilaxis con apixabán condujo a una disminución del riesgo (4.2% vs 10.2%), pero con un incremento numérico en sangrado mayor (2.1% vs 1.1%) (28).

Tromboprofilaxis en Enfermedad Hepática

El tratamiento anticoagulante y/o antitrombótico se utiliza en receptores de trasplante hepático con fines profilácticos o terapéuticos. En paralelo a las indicaciones crecientes de tratamientos anticoagulantes/antiagregantes, se ha ampliado el espectro farmacológico con los ACODs que incluyen los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán) y el inhibidor directo de la trombina dabigatrán.

En los pacientes con cirrosis hepática, particularmente en aquellos en los que existe una hepatopatía crónica avanzada se produce una alteración en los sistemas procoagulantes y anticoagulantes, dado a que la síntesis de la mayor parte de dichos factores tiene lugar en el hígado. A medida que avanza la enfermedad se produce una disminución de factores procoagulantes VII, XI, XII, disminución de sustancias anticoagulantes como la proteína C, proteína S y la antitrombina, al tiempo que aumenta el factor VIII y el factor de Von Willebrand. La realidad es que en las hepatopatías avanzadas, la tendencia suele ser protrombótica (30).

No hay datos sobre la eficacia/seguridad de la tromboprofilaxis frente a la trombosis portal en los pacientes de alto riesgo trombótico; y tampoco se puede recomendar la profilaxis antitrombótica de forma sistemática en los pacientes candidatos a trasplante hepático para la prevención de trombosis portal (recomendación 2B) (31).

En aquellos pacientes con alto riesgo de ETEV y enfermedad hepática cuyo riesgo sobrepase el riesgo de sangrado, el Dabigatrán por su mayor metabolismo renal podría ser utilizado con seguridad sin requerir ajuste de dosis; Apixabán y Rivaroxabán pueden ser usados en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) sin ser necesario ningún ajuste de dosis (32);

Tromboprofilaxis en Enfermedad Renal Crónica

Pacientes en diálisis manifiestan un incremento de riesgo trombótico y tendencia a la hemorragia. Un gran número de pacientes con enfermedad renal crónica, requirentes de diálisis, también padecen comorbilidades cardiovasculares (coronariopatías, fibrilación atrial o tromboembolismo venoso), y diferentes indicaciones para tratamiento con antitrombóticos (prevención primaria o secundaria). Entre los pacientes con enfermedad renal crónica que requieren terapia de reemplazo renal, la prevalencia e incidencia de

enfermedad cardíaca que necesita antiagregantes o anticoagulantes es alta; sin embargo, el alto riesgo de sangrado dificulta el uso de terapia antitrombótica en esta población.

ACODs

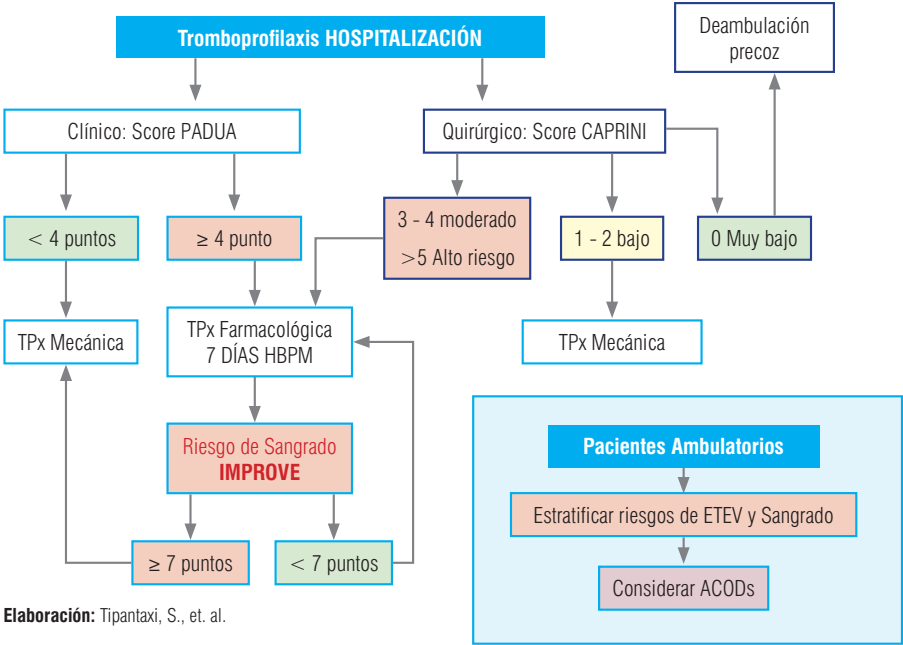
Apixabán: con aclaramiento de creatinina mayor a 30 ml/min, no necesita ajuste de dosis, entre 15 y 30 ml/min: apixabán 2.5mg vía oral cada 12 horas; con aclaramiento renal menor a 15 ml/min no existe respaldo científico de su seguridad (32); **rivaroxabán:** 10mg cada día, no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min), en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) debe usarse con precaución; con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min no se recomienda su uso(33); **dabigatrán:** pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30-50 ml/min): una única cápsula de 75 mg de dabigatrán etexilato, el día de la intervención quirúrgica 1-4 horas después de la finalización de la intervención y 150 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 75 mg (34).

Bibliografía:

1. 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(19):4693–738.
2. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2):62–9.
3. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist.* 2017;22(2):199–207.
4. Nemeth B, Adrichem RA va., Hylckama Vlieg A van, Bucciarelli P, Martinelli I, Baglin T, et al. Venous Thrombosis Risk after Cast Immobilization of the Lower Extremity: Derivation and Validation of a Clinical Prediction Score, L-TRIP (cast), in Three Population-Based Case–Control Studies. *PLoS Med.* 2015;12(11):1–20.
5. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, Hecking C, Wolf Z, Erbe M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: Results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol.* 2013;163(5):655–65.
6. Mahan CE, Fisher MD, Mills RM, Fields LE, Stephenson JJ, Fu AC, et al. Thromboprophylaxis patterns, risk factors, and outcomes of care in the medically ill patient population. *Thromb Res [Internet].* 2013;132(5):520–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.013>
7. Macdougall K, Spyropoulos AC. New paradigms of extended thromboprophylaxis in medically ILL patients. *J Clin Med.* 2020;9(4):1662–70.
8. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *J Clin Med.* 2020;9(8):1–27.
9. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019;3(23):3898–944.
10. Hansrani V, Khanbhai M, McCollum C. The prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906.
11. Cronin MA, Dengler N, Krauss ES, Segal A, Wei N, Daly M, et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb.* 2019;25.
12. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolos PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Caprini risk assessment model for venous thromboembolism PreVenT. 2018; Disponible en: <https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2017/04/VTE-Risk-Assessment-Tool-Caprini-Score-Card-Eng-30Apr2018.pdf>
13. Venous thromboembolism inover 16s: reducing the risk ofhospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism NICE guideline Published: 21 March 2018 www.nice.org.uk/guidance/ng89 © NICE 2019. All rights reserved.

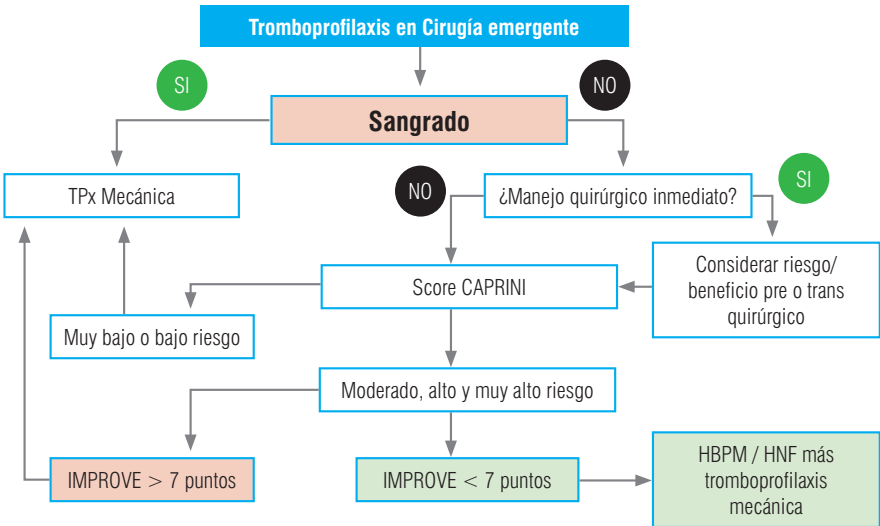
- Subject to Notice of rights (<https://www.2019;>(March 2018). Disponible en: [- 14. Subject to Notice of rights \(<https://www.2019;>\(March 2018\). Disponible en:
- 16. Murphy PB, Vogt KN, Lau BD, Aboagye J, Parry NG, Streiff MB, et al. Venous thromboembolism prevention in emergency general surgery a review. JAMA Surg. 2018;153\(5\):479–86.
- 17. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. N Engl J Med. 2018;379\(12\):1118–27.
- 18. Key NS, Chh MB, Khorana AA, Kuderer NM, Bohike K, Lee AYY. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer : ASCO Clinical Practice Guideline Update. 2019;
- 19. Hostler DC, Marx ES, Moores LK, Petteys SK, Hostler JM, Mitchell JD, et al. Validation of the international medical prevention registry on venous thromboembolism bleeding risk score. Chest. 2016;149\(2\):372–9.
- 20. 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\(3\):530–6.
- 21. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines \(8th edition\). Chest. 2008;133\(6 SUPPL. 6\):454S–545S.
- 22. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Eur J Anaesthesiol. 2018;35\(2\):77–83.
- 23. 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;2\(22\):3198–225.
- 24. Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018\(11\).
- 25. Gramont B, Chalayer É, Savall A, Killian M, Celarier T, Tardy B. Graduated compression stockings in prevention of venous thromboembolism among acutely ill medical patients aged over 75 years: A French national survey. Clin Interv Aging. 2019;14:1153–7.
- 26. Eck RJ, Elling T, Sutton AJ, Wetterstev J, Gluud C, Horst ICC Van Der, et al. Anticoagulants for thrombosis prophylaxis in acutely ill patients admitted to hospital : systematic review and network. 2022;
- 27. Raskob GE, Spyropoulos AC, Spiro TE, Lu W, Yuan Z, Levitan B, et al. Benefit-risk of rivaroxaban for extended thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness: Pooled analysis from MAGELLAN and MARINER. J Am Heart Assoc. 2021;10\(22\):1–10.
- 28. Moik F, Ay C, Pabinger I. Risk prediction for cancer-associated thrombosis in ambulatory patients with cancer: past, present and future. Thromb Res \[Internet\]. 2020;191\(October 2019\):S3–11. Disponible en: \[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\\(20\\)30389-3\]\(https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(20\)30389-3\)
- 29. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2019;104\(6\):1277–87.
- 30. SHATZEL, J., DULAI, P. S., HARBIN, D., CHEUNG, H., REID, T. N., KIM, J., JAMES, S. L., KHINE, H., BATMAN, S., WHYMAN, J., DICKSON, R.C., ORNSTEIN D. L. Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study. Thromb Haemost. 2015;176\(3\):139–48.
- 31. Montalvá E, Representante C. ANTICOAGULACIÓN / ANTIAGREGACIÓN PRE , INTRA Y POSTRASPLANTE HEPÁTICO 9ª Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático 17-18 febrero 2021 Documento auspiciado por la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia ANTICOAGULACIÓN / ANTIAG. 2021;1–75.
- 32. FT brodalumab. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1 Apixabán. Agencia Eur Medicam \[Internet\]. 2020;1–33. Disponible en: \[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf\]\(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf\)
- 33. FT brodalumab. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1 Rivaroxabán. Agencia Eur Medicam \[Internet\]. 2020;1–33. Disponible en: \[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf\]\(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf\)
- 34. FT brodalumab. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Agencia Eur Medicam \[Internet\]. 2020;1–33. Disponible en: \[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf\]\(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf\)](https://www.nice.org.uk/terms-and-Shah F, Man I, Thomas A, Gilbride K, Committee CG. Thromboprophylaxis : adult SURGICAL inpatients : Guideline for reducing the risk of venous thromboembolism in. 2015;2018(October 2018):1–16.</p><ol style=)

Algoritmo 1:



Elaboración: Tipantaxi, S., et. al.

Algoritmo 2:



Modificado de Murphy PB, Vogt KN, Lau BD, Aboagye J, Parry NG, Streiff MB, et al. Venous thromboembolism prevention in emergency general surge

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PRIMER EPISODIO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE LOS MIEMBROS INFERIORES

¿Cuándo, cómo y dónde?

Benalcázar J., Villarreal, A.

Definición

La trombosis venosa profunda (TVP) se define como la formación de un trombo en una vena profunda; se considera **aguda** dentro de las primeras 2 semanas de inicio, **subaguda** entre 2 semanas y 6 meses y, **crónica** después de 6 meses (1).

La historia natural de un trombo agudo presenta tres posibilidades: lisis, crecimiento y/o migración hacia el pulmón, que se denomina embolia pulmonar (EP). La TVP y la EP se incluyen en lo que actualmente se conoce como enfermedad tromboembólica venosa (ETE) (2,3). Hay que recordar que la ETE es potencialmente fatal pero prevenible (4).

La TVP afecta predominantemente a los miembros inferiores; anatómicamente se clasifica en: **distal** (venas infrapatelares) siendo la más frecuente, pero menos embolígena; y **proximal**, localizada desde la vena poplítea hacia proximal con mayor riesgo de desarrollar EP (2).

A los dos años las secuelas de la TVP se asocian con el síndrome posttrombótico (SPT); este se desarrolla en el 20% al 50% de los pacientes, y se manifiesta por dolor, edema, cambios de coloración de la piel (dermatitis ocre), eczema, y “finalmente” formación de úlceras (5).

Epidemiología

La incidencia de ETE aumenta con la edad, alcanzando 0.1% a 3% anual. La mortalidad por EP va desde 10.6% a los 30 días hasta 23% al primer año (6).

La estimación de prevalencia para la TVP se obtuvo a partir de un metaanálisis que reportó una prevalencia general de TVP del 19%, y para los pacientes con riesgo bajo, intermedio y alto de Wells; fue del 3.5% al 8.1%, 13.3% al 23.9% y del 36.3% al 61.5%, respectivamente (7).

En Ecuador, el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) registró 466 egresos hospitalarios por TVP en el año 2020 (206 hombres y 260 mujeres), sin mencionar localización ni morbimortalidad asociada; adicionalmente, en ese año se registró 28 egresos por trombosis de la vena porta (7). Estos datos son insuficientes para analizar la incidencia y la prevalencia a nivel país.

Cuadro clínico

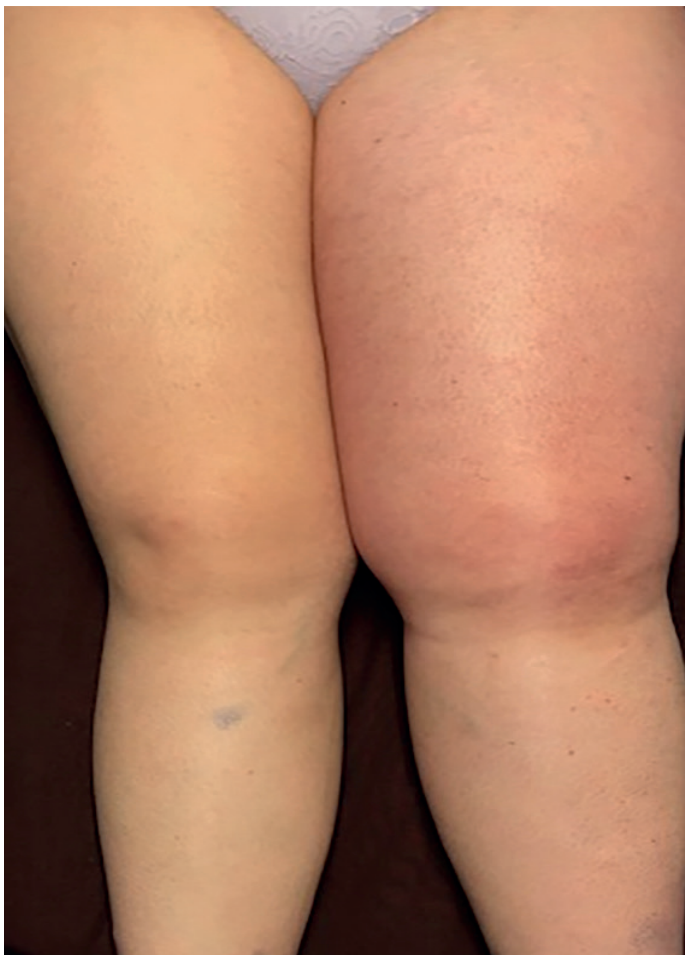
El diagnóstico clínico de TVP tiene baja sensibilidad y especificidad, alcanza el 20-40% de los pacientes con características clínicas sugestivas, los demás pueden ser asintomáticos (Imagen 1).

El esfuerzo clínico se debe concentrar en identificar los **factores de riesgo** responsables de la formación del trombo que están asociados con la **triada de Virchow** (éstasis, hipercoagulabilidad y daño endotelial); de estos deben estar presentes al menos dos:

- **Éstasis** (flujo sanguíneo lento), se produce por encamamiento mayor a 72 horas, várices, obesidad, viajes de larga distancia, cirugía reciente, deshidratación, etc (5).
- **Hipercoagulabilidad** (predominio de los factores procoagulantes sobre los anticoagulantes naturales y la fibrinólisis), se presenta en: trombofilias, cáncer activo, síndrome antifosfolípido (SAF), embarazo y puerperio (8).
- **Daño endotelial** (lesión de la pared interna de la vena), se produce tras punciones durante la colocación de una vía central, navegación endovascular venosa y traumas por elongación venosa durante cirugías (5).

La presencia o ausencia de factores de riesgo permite realizar una **clasificación etiológica de la TVP: provocada por un factor de riesgo transitorio** (*mayor o menor*) como la hospitalización por más de tres días, cirugía con anestesia general, embarazo; por un **factor de riesgo persistente** como el cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal; pero la más común es la **TVP no provocada** (idiopática)(5,6); en este grupo de pacientes, con el objetivo de filiar el origen de la TVP, no se recomienda un cribado extensivo de rutina en busca de cáncer oculto (CLASE I, NIVEL A) ni investigar trombofilias hereditarias (CLASE III, NIVEL C) (3).

Imagen 1: Paciente de 38 años con diagnóstico de TVP aguda idiopática iliofemoral izquierda.



*Cortesía: Dr. Juan Benalcázar

Es importante realizar una adecuada historia clínica direccionada a reconocer los factores de riesgo personales y familiares, definir el tiempo de evolución y un minucioso examen físico. Posteriormente, se recomienda evaluar la probabilidad de TVP mediante la puntuación de Wells modificada (CLASE 1, NIVEL C) (3) (Tabla 1); identificando dos grupos: los **poco probables**, que tienen al menos un factor de riesgo; y, los **probables**, que tienen dos o más (7).

Tabla 1: Estratificación del Riesgo de TVP (Puntuación de Wells)

Factores de riesgo	Puntaje
Cáncer activo	1
Parálisis o inmovilización reciente	1
Encamamiento > 3 días o cirugía mayor	1
Dolor localizado en el recorrido venoso profundo	1
Edema de todo el miembro inferior	1
Aumento del diámetro de la pantorrilla > 3cm unilateral	1
Edema con fovea unilateral	1
Dilatación venosa superficial (no várices)	1
TVP previa (documentada)	1
Diagnóstico alternativo al menos tan probable como TVP	< 2

Número de factores	Niveles de riesgo	Prevalencia de TVP (%)
≤ 1	Poco probable	10 al 20%
≥ 2	Probable	50%

Modificado de: Wells P, 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 Dec 20; 350(9094):1795–8.

Métodos diagnósticos confirmatorios de acuerdo con el nivel de probabilidad de WELLS

En pacientes poco probables se solicita Dímero D (DD)

En personas sanas puede encontrarse en concentraciones de hasta 500 ug/l o 0.5 g/l (prueba negativa); cuando este valor incrementa se considera como positivo y se relaciona con presencia de ETEV; aunque puede incrementar en circunstancias fisiológicas, como a partir de los 50 años (se multiplica cada año por 10 ug/l y el punto de corte cambia, por ejemplo, a los 60 años, será 600 ug/l), en embarazo, posparto; o patológicas como: infección, traumatismo, cáncer, cirugía reciente, etc.; confiriendo al dímero D una **baja especificidad** (2,9).

En estos pacientes la Sociedad Americana de Hematología 2018 recomienda iniciar el proceso de investigación de TVP con DD para excluir la TVP (RECOMENDACIÓN FUERTE, CON EVIDENCIA MODERADA). Si es negativo no tiene TVP. Si el dímero D es positivo se debe realizar un eco venoso y si el eco está negativo queda descartada la TVP. En caso de que el eco reporte TVP se inicia el tratamiento (10).

A los pacientes probables se les debe realizar ecografía venosa

En la fase aguda el trombo está compuesto de una densa malla de fibrina que se manifiesta ecográficamente oscura (hipoecogénica, no reenvía ondas ultrasónicas)(4). Se considera positiva si el segmento venoso investigado no se comprime a la presión externa con el transductor, y, dependiendo de la localización será TVP proximal o distal (2,3,11). La ecografía con compresión venosa de las extremidades inferiores ha reemplazado en gran medida a la venografía en el diagnóstico de TVP proximal, por su sensibilidad superior al 90% y una especificidad de aproximadamente 95%. Para la TVP distal la especificidad es la misma (superior al 90%), pero la sensibilidad se reduce al 65% (4).

En manos experimentadas, la ecografía permite diagnósticos alternativos de condiciones que a menudo simulan TVP (ruptura quistes sinoviales, hematomas, y desgarros musculares, compresión extrínseca de la vena por aneurismas, pseudoaneurismas, abscesos y compresión extrínseca en la pelvis por linfadenomegalia, fibromas uterinos, tumores retroperitoneales y el síndrome de May Thurner)(4).

Inicialmente, se realiza compresión de las venas femoral común, femoral y poplítea, (RECOMENDACIÓN CLASE 1, NIVEL C) (3), si esta es negativa se sugiere una segunda ecografía en 8 días de toda la extremidad (3,11).

En los pacientes cuya ecografía es impracticable (falta de colaboración del paciente, presencia de yesos cerrados) o no diagnóstica, se podrá solicitar flebografía, AngioTAC o RNM en fase venosa (3).

Durante el tiempo de anticoagulación no es necesario realizar ultrasonido de control, excepto si se reagudizan los síntomas, o al final del tratamiento de una TVP proximal idiopática para evaluar el grado de recanalización y presencia de cambios posttrombóticos (11).

Tabla 2: Características ecográficas de la TVP

Características	Trombo agudo
Agudo ecogenicidad	Trombo hipoecoico o isoecoico
Compresibilidad	Generalmente ausente
Lumen de la vena	Dilatado
Trombo móvil	Puede estar presente
Compresibilidad	Ligeramente compresible o deformable
Unión del trombo a la pared de la vena	Variable

Modificado de: Joint Guideline on Venous Thromboembolism – 2022, Lopez, et al 2022

¿Y si no se dispone de DD ni de Ecografía doppler venosa en primer nivel?

En los pacientes **probables** de TVP y aún más con sospecha de EP se sugiere iniciar lo más pronto posible la anticoagulación para precautelar la supervivencia del paciente, evaluando previamente la hemostasia, función renal y el riesgo de sangrado (12).

Posibilidades terapéuticas

1. Anticoagulación

Se debe iniciar una vez confirmada la **TVP aguda proximal**, previa evaluación de la hemostasia con TP, TTP, INR y plaquetas (NO anticoagule con recuentos de plaquetas < 50.000 a 70.000/ml), medir función hepática, renal y estratificar el riesgo de sangrado mediante la escala del Registro Internacional de Enfermedad Tromboembólica. (RIETE) (Tabla 3) (13).

La anticoagulación tiene como objetivos:

- Minimizar la extensión del trombo
- Permitir que el sistema fibrinolítico continúe con la lisis del coágulo
- Reducir el riesgo de EP y mortalidad global
- Menor riesgo de recurrencia

En **TVP distal aislada y sin síntomas severos** se sugiere exclusivamente seguimiento ecográfico cada 8 días durante 2 semanas. Si durante el seguimiento ecográfico el **trombo se extiende hacia proximal** se anticoagula (RECOMENDACIÓN FUERTE, EVIDENCIA DE CERTEZA MODERADA) (14). En aquella con **síntomas severos y factores de riesgo de extensión** (Dímero D elevado, trombosis extensa que implica múltiples venas distales, cáncer activo, historia de ETEV y hospitalización) se sugiere anticoagular.

Tabla 3: Puntuación de RIETE

Características clínicas	Puntaje
Cáncer metastásico	2
Inmovilidad > 4 días	1.5
Sangrado mayor reciente	1
Tiempo anormal de protrombina	1
Aclaramiento de creatinina (ACr) < 40 ml/minuto	1
Plaquetas < 100.000	1
Anemia	1
Más de 75 años	1
Trombosis venosa profunda distal	< 1

Valoración	Nivel de riesgo	Sangrado fatal
< 1.5	Bajo	0.10%
1.5 a 4	Moderado	0.72%
> 5	Alto	1.44%

Modificado de: Pérez-Burkhardt JL, González-Fajardo JA, Suárez-Fernández C, Monreal-Bosch M. Registro informatizado de la enfermedad tromboembólica en España (RIETE). Objetivo, métodos y resultados preliminares de 2.074 observaciones. *Angiología* 2003 Ene 1;55(3):228–37.

Imagen 2: Paciente con diagnóstico de TVP iliofemoral izquierdo secundario a cáncer metastásico de próstata en tratamiento con warfarina con INR de 2 presenta hematuria macroscópica.



**Cortesía: Dr. Juan Benalcázar*

1.1 Anticoagulación con anticoagulantes orales directos (ACODs)

Los siguientes constan al momento en la farmacopea ecuatoriana: dabigatrán (inhibe la trombina de forma competitiva, tanto aquella unida al coágulo como la libre); rivaroxabán (inhibidor directo del factor Xa) y **apixabán** (inhibidor directo del factor Xa).

Los estudios RE-COVER I y II (2009, 2014) demostraron que dabigatrán no fue inferior a warfarina (antivitamina K- AVK) para el tratamiento de la ETEV. En los ensayos EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE, publicados en 2010 y 2012, respectivamente, se reportó que

rivaroxabán no fue inferior a la enoxaparina más AVK para el tratamiento de la ETEV; y, en 2014, AMPLIFY también encontró que apixabán no fue inferior a enoxaparina más AVK para el tratamiento de ETEV aguda. Todos los ACODs han superado varias limitaciones prácticas de los AVK tradicionales, y los ensayos clínicos han demostrado que tienen una eficacia similar para tratamiento; además, están asociados con menos eventos hemorrágicos mayores, sumado a la posibilidad de evitar controles hospitalarios, facilidades en la toma de una dosis fija sin interferencias con la dieta, y reducción del SPT de hasta 40% versus warfarina (15). Las guías actuales americanas, europeas, latinoamericanas y los consensos nacionales e internacionales recomiendan los ACODs **como primera opción terapéutica en pacientes con TVP en lugar de los AVK** (RECOMENDACIÓN CLASE I, NIVEL A) (3,5,10,12,14,16).

En pacientes **obesos** (IMC igual o inferior a 40 kg/m² y un peso inferior o igual a 120 kg) **con ETEV** se recomienda una dosificación estándar de los ACODs (17).

Cada anticoagulante tiene su propio esquema con el que hay que estar familiarizado (Tabla 3)

Tabla 4: ACODs: Esquema de Tratamiento de TVP Aguda

Fármaco	Dosis habitual	Efectos adversos	Disminuir dosis
APIXABÁN	10mg BID durante 7 días, luego 5mg BID	Ninguno	2.5 mg c/12 h ≥ 80 años, < 60 kg, creatinina > 1.5 mg/dl (2 de 3 presentes) - Medicación que interfiere gp-P y CYP3A4
DABIGATRÁN	150 mg BID después de ≥5 días de HBPM	Dispepsia, hemorragia gastrointestinal, infarto de miocardio	110 mg c/12 h - Edad > 80 años - ACr < 50 ml x min - Gastritis/SDA previo
RIVAROXABÁN	15 mg BID con comida por 3 semanas, luego 20 mg QD con comida	Hemorragia gastrointestinal	15 mg /día - Edad > 80 años - ACr < 50 ml x min - Medicación que interfiere gp-P y CYP3A4

*SDA: sangrado digestivo alto

Modificado de: 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 Ene 1;41(1):206–32.

La terapia anticoagulante se puede dividir en dos fases: La primera es el tratamiento de la TVP que dura 3 meses (**largo plazo**) en TVP provocada. La segunda es una **terapia prolongada o extendida** para TVP no provocadas por más de 3 meses, diseñada para prevenir nuevos episodios de TVP, que es opcional, pues reduce el riesgo de TVP en alrededor del 90%, pero aumenta el riesgo de sangrado de 2 a 3 veces. Por lo tanto, el tiempo de anticoagulación depende del nivel de riesgo de sangrado: de 3 meses obligatorio para riesgo alto e indefinido cuando el riesgo es bajo o moderado (18).

Qué pacientes no son candidatos para recibir ACODs: antecedente de cirugía bariátrica (iniciar con HBPM, continuar con AVK o ACODs según evaluación individual) (19), síndrome de intestino corto, pacientes en tratamiento con antirretrovirales, inmunosupresores y limitaciones socioeconómicas (18).

Para los pacientes con SAF (triple positivo: anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina y anticuerpo anti β 2-glicoproteína I) y ETEV: no *usar ACODs* (RECOMENDACIÓN CLASE III, NIVEL B) (3).

1.2 Tratamiento convencional.

La dosis recomendable de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en la etapa inicial es de 1.5 mg/kg una vez al día para los pacientes con ETEV frente a 1 mg/Kg/12 horas (la dosis única se relaciona con menor hemorragia mayor y bajas tasas de mortalidad) (20); se debe administrar junto a AVK (warfarina 5 mg VO QD). Este esquema puede durar entre 3 a 5 días hasta alcanzar el INR ideal que es de 2 a 3, y los controles dependerán de la estabilidad o inestabilidad de este valor en el tiempo (9).

En pacientes anticoagulados con AVK, con niveles de INR de 2 a 3, se sugiere continuar esta terapia y para los que no, pese a la buena adherencia y persistencia con el tratamiento la alternativa son los ACODs (18).

Para los pacientes que tienen TVP relacionada con SAF la mejor opción terapéutica es la warfarina manteniendo un INR de 2 a 3 valor que se consigue en base a dosis, respuesta de cada paciente en particular (RECOMENDACIÓN CLASE IIa, NIVEL B) (3,14,21).

1.3 ¿Tiempo de anticoagulación y qué anticoagulante?

Es necesario considerar tres aspectos:

- Localización de trombo
- Etiología del trombo
- Riesgo de sangrado

Para pacientes con **TVP proximal por factor de riesgo transitorio** se recomienda 3 meses de tratamiento anticoagulante con ACODs en lugar de AVK (CLASE I, NIVEL A) (3,14). En **TVP proximal provocada por un factor de riesgo persistente o no provocada**, existe mayor riesgo de recurrencia, por lo que se recomienda más de 3 meses con ACODs sobre el tratamiento con una HBPM seguida de un AVK (CLASE 1, NIVEL A) (3,14).

Para la anticoagulación extendida se recomienda reevaluar periódicamente el riesgo de hemorragia y si su riesgo es bajo o moderado, continuar la anticoagulación (CLASE 1, NIVEL A) (3).

Para los pacientes con **TVP distal** que requieren tratamiento anticoagulante se recomienda 3 meses de terapia con ACODs sobre otra terapia (CLASE 1, NIVEL C) (3).

Lugar de la anticoagulación, los pacientes tratados con ACODs por TVP se recomienda manejo ambulatorio (CLASE I, NIVEL A) (3,22).

Existen circunstancias en las que se debe considerar la hospitalización por TVP (16):

- Comorbilidades que requerirían hospitalización
- TVP que amenaza la extremidad
- Alto riesgo de hemorragia
- Requerimiento de analgésicos intravenosos
- Embarazo
- EP sintomática

1.4 Anticoagulación en situaciones cotidianas.

No deben recibir inyecciones intramusculares, punciones profundas ni cirugías sin previo análisis individualizado del riesgo de sangrado y el riesgo de embolia secundaria a la suspensión del anticoagulante; también se sugiere no practicar deportes de contacto o de caídas por el riesgo de sangrado. Todos los pacientes deben tener una tarjeta que especifique el anticoagulante que recibe y el teléfono de contacto de su médico (18,23). Además, se debe brindar información a los pacientes y su familia para maximizar la eficacia y disminuir el riesgo complicaciones (18).

1.5 Anticoagulación en situaciones específicas:

- **Anticoagulación en pacientes con insuficiencia hepática grave.** - Estos pueden tener hipercoagulabilidad, por lo tanto, no están “auto anticoagulados” por tener Tp prolongado (> 3 segundos del valor normal). La TVP es una complicación de la enfermedad hepática, para tratarla se recomienda warfarina en todos los niveles de

enfermedad hepática. Los ACODs podrían considerarse en insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), dabigatrán, inclusive, se podría usar con precaución en insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) (24).

- **Anticoagulación en pacientes con insuficiencia renal.** - Para pacientes con TVP y enfermedad renal crónica se debe considerar la reducción de la dosis (RECOMENDACIÓN CLASE IIa, NIVEL C) (3) (Tabla 3). En estas circunstancias, las HBPM se recomiendan al 50% de la dosis (0.75 mg/kg SC QD).

Todos los ACODs están contraindicados en pacientes con ACr <15 ml/mto, donde se recomienda utilizar heparina sódica, fondaparinux o warfarina (CLASE I, NIVEL C) (3). En pacientes con ETEV que se encuentren en hemodiálisis y no tienen indicación de dosis reducida, se recomienda continuar con la dosis habitual de anticoagulación con apixabán (25).

- **Anticoagulación en pacientes que están recibiendo antiplaquetarios.** - Cuando un paciente que se encuentra bajo tratamiento antiplaquetario presenta un evento agudo de ETEV, el uso concomitante de un antiplaquetario más anticoagulante incrementa el riesgo de hemorragia de 20 al 60%, y, en caso de doble antiagregación aumenta de 2 a 3 veces más, por ello es necesario analizar el escenario clínico para la toma de decisiones:
 - Si el paciente se encuentra con indicación de doble antiagregación por antecedente de evento isquémico cardíaco o carotídeo de menos de 6 meses de evolución, se priorizará el uso de clopidogrel sobre aspirina más ACODs. Si está recibiendo la antiagregación por más de 6 meses y requiere anticoagulación por ETEV, se podría suspender la antiagregación y mantener únicamente ACODs.
 - Pacientes con accidente cerebrovascular agudo 14 días, en el que existe riesgo de transformación en hemorrágico, se debería considerar el uso de filtro de vena cava temporal hasta superar este periodo o excluir el diagnóstico de hemorragia. Si es >2 semanas y no se observa hemorragia se puede iniciar ACODs; la misma conducta terapéutica se instaurará en caso de cirugía reciente: endarterectomía carotídea.
 - Pacientes con enfermedad arterial periférica en los que se está usando antiplaquetarios para prevención primaria o secundaria y presentan ETEV, el panel de directrices latinoamericanas de ASH sugiere contra mantener la aspirina y se recomienda iniciar los ACODs (16,26). En pacientes que fueron tratados con stent entre el primer y tercer mes, se recomienda usar clopidogrel más ACODs y tras este tiempo solo ACODs (26).
- **Anticoagulación excesiva con warfarina:**
 - **INR prolongado sin sangrado.** - En pacientes en tratamiento con warfarina e INR prolongado (> 4.5 y <10), se suspende temporalmente la anticoagulación y no usar vitamina K (10).

Se debe reiniciar la anticoagulación cuando el INR esté por debajo de 2, con el 50% de la dosis que estaba recibiendo previamente y monitorización periódica.

- **INR prolongado con sangrado con riesgo vital.** - *Se debe suspender inmediatamente la warfarina* y usar complejo de protrombina 4 factores en lugar de plasma fresco congelado (10).

El reinicio de la anticoagulación dependerá de la causa de sangrado, sitio de sangrado y cuando exista contraindicación absoluta para ello se recomienda filtro de vena cava dentro de los 3 primeros meses de anticoagulación.

- **Sangrado potencialmente mortal con HBPM y ACODs**

Se debe suspender inmediatamente la anticoagulación; en pacientes anticoagulados con HBPM se sugiere el uso de sulfato de protamina; para los que reciben Anti Xa se usa complejo de protrombina 4 factores y factor Xa recombinante; y para los que reciben dabigatrán, use idarucizumab (10).

Se debe analizar el uso de filtro de vena cava.

2. Trombólisis por catéter

Se recomienda la fibrinólisis dirigida con catéter en pacientes con *TVP proximal* con flegmasia cerúlea dolens (que puede comprometer la viabilidad de la extremidad) de hasta 14 días de evolución; que no padezcan cáncer y no cursen embarazo. Además, deben ser ambulatorios, tener buena capacidad funcional y una expectativa de vida aceptable (NIVEL DE EVIDENCIA Y RECOMENDACIÓN I A) (3,27).

En caso de no disponer de esta opción o si el riesgo de sangrado es muy alto, la anticoagulación es la norma.

3. Medias de compresión graduada

Para la *TVP proximal*, se recomienda iniciar en 24 horas y mantener entre 6 a 12 meses, compresión de 30-40 mmHg; para reducir los síntomas y la obstrucción venosa residual (CLASE 1, NIVEL A) (3). El uso de compresión para reducir el SPT es controversial (3,9).

Prescribir con precaución en pacientes con enfermedad arterial periférica grave (5).

4. Filtros para la vena cava inferior

En *TVP proximal* con contraindicación absoluta para la anticoagulación durante los primeros 3 meses, se recomienda filtro en la vena cava temporal (CLASE 1, NIVEL C) (3,14). En la *TVP distal* se desaconseja su uso (14).

¿Cuándo, cómo y dónde?

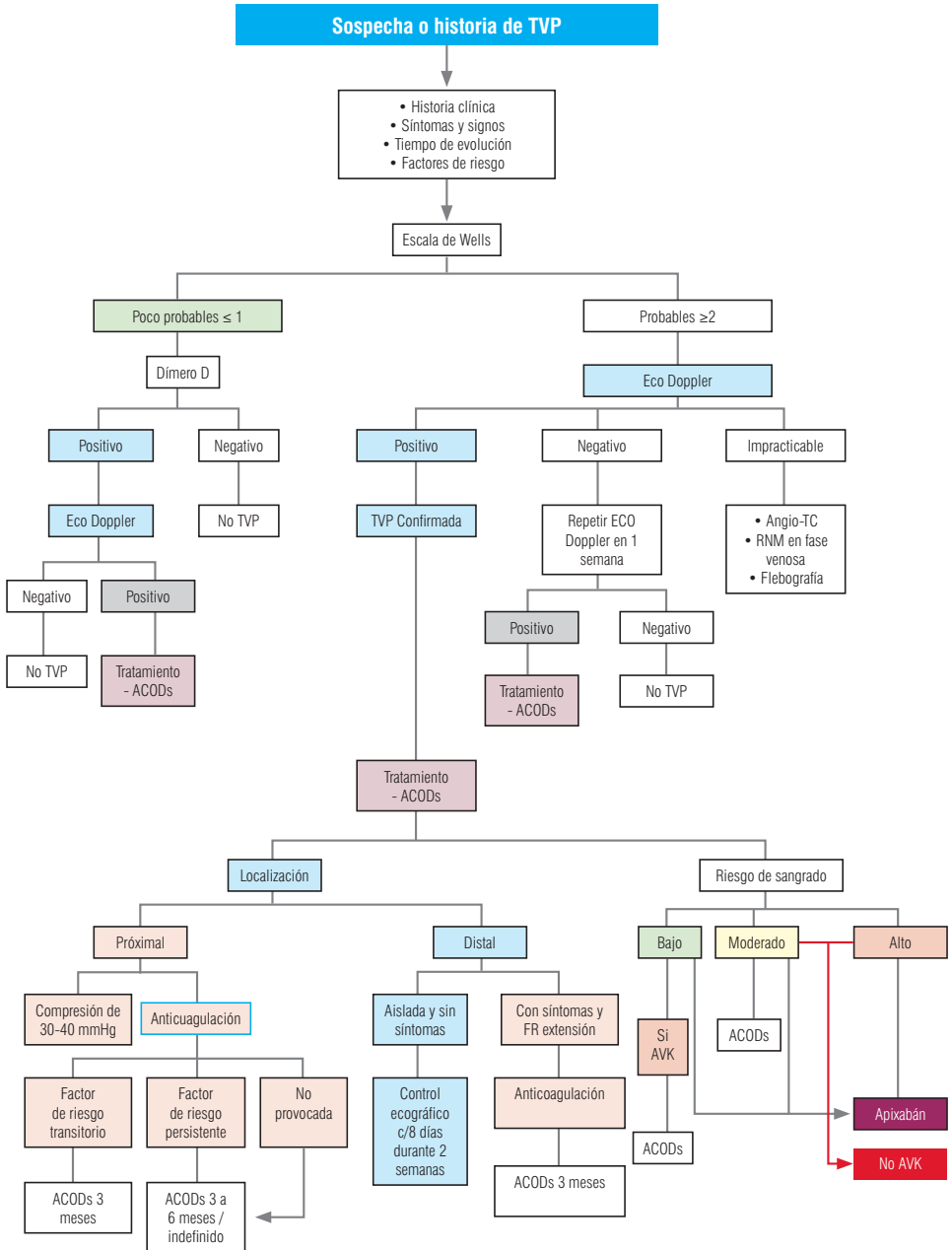
Una vez **confirmada la TVP** con ultrasonido, se debe **anticoagular con ACODs** por su menor riesgo de hemorragia mayor mortal e intracraneal. Según los reportes actuales apixabán es el más seguro, además de la sencillez en su prescripción, rápido inicio de acción y la no necesidad de monitorización, no obstante se contraindica en ERC severa o SAF. En la mayoría de los casos se puede realizar el **tratamiento ambulatorio** ¡incluso en presencia de EP!

Anexo 1: Contraindicaciones para anticoagulación

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Enfermedad intracraneal estructural	Presión arterial sistólica > 180 mm Hg
Hemorragia intracraneal previa	Presión arterial diastólica > 110 mm Hg
Stroke isquémico dentro de los últimos 3 meses	Sangrado reciente (no intracraneal)
Sangrado activo	Cirugía reciente
Cirugía cerebral o de columna reciente	Procedimiento invasivo reciente
Trauma craneal reciente con fractura o lesión cerebral	Stroke isquémico hace > 3 meses
Díatesis hemorrágica	Anticoagulación en curso (ej. con warfarina)
	Resucitación cardiopulmonar traumática
	Pericarditis o derrame pericárdico
	Retinopatía diabética
	Embarazo
	Edad > 75 años

Modificado de: 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 Feb 1, 149(2):315–52.

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de TVP



Bibliografía:

1. Gornik HL, Sharma AM. Duplex ultrasound in the diagnosis of lower-extremity deep venous thrombosis. *Circulation* [Internet]. 2014 Feb 25 [cited 2022 Apr 17];129(8):917–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24566066/>
2. Moumneh T, Penalzoza A, Roy PM. Trombosis venosa profunda. *EM Consulte* [Internet]. 2017 Dec 19 [cited 2022 Apr 4]; Available from: <https://www.em-consulte.com/es/article/1189561/trombosis-venosa-profunda>
3. 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* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Apr 6];61(1):9–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334670/>
4. Albricker ACL, Freire CMV, Santos SN dos, Alcántara ML de, Saleh MH, Cantisano AL, et al. Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Jul 9];118(4):797. Available from: <https://pmc/articles/PMC9007000/>
5. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European Heart Journal* [Internet]. 2018 Dec 14 [cited 2022 Apr 5];39(47):4208–18. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/47/4208/3002647>
6. Olaf M, Cooney R. Deep Venous Thrombosis. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Apr 5];35(4):743–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28987427/>
7. Geersing GJ, Zuiithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2014 Mar 10 [cited 2022 Apr 5];348. Available from: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g1340>
8. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri S v., Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Dec 17 [cited 2022 Apr 4];2014(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517473/>
9. 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* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Apr 6];149(2):315–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867832/>
10. Witt DM, Nieuwlaar 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 Advances* [Internet]. 2018 Nov 27 [cited 2022 Apr 6];2(22):3257. Available from: <https://pmc/articles/PMC6258922/>
11. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation* [Internet]. 2018 Apr 3 [cited 2022 Apr 6];137(14):1505–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29610129/>
12. Konstantinides S v., Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Jul 31 [cited 2022 Apr 6];35(43):3033–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173341/>
13. Pérez-Burkhardt JL, González-Fajardo JA, Suárez-Fernández C, Monreal-Bosch M. Registro informatizado de la enfermedad tromboembólica en España (RIETE). Objetivo, métodos y resultados preliminares de 2.074 observaciones. *Angiología* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2022 Apr 7];55(3):228–37. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-articulo-registro-informatizado-enfermedad-tromboembolica-espana-S0003317003747968>
14. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Apr 6];160(6):e545–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34352278/>
15. Prandoni P, Ageno W, Mumoli N, Zanatta N, Imberti D, Visonà A, et al. Recanalization rate in patients with proximal vein thrombosis treated with the direct oral anticoagulants. *Thromb Res* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Apr 17];153:97–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28364690/>
16. Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, Basantes GL, Casais P, Colorio CC, et al. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America. *Blood Adv* [Internet]. 2021 Aug 10 [cited 2022 Apr 6];5(15):3032–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34374748/>
17. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman M v., Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Apr 6];14(6):1308–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27299806/>
18. Ceresetto JM, Tajer C, Duboscq C, Bottaro F. Recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos (DOACS) Anti Xa y Anti IIa. *Medicina Buenos Aires* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 6];82(2). Available from: <https://>

- www.medicinabuenaosaires.com/indices-de-2020/volumen-82-ano-2022-s2/
19. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman M v., Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Apr 22];19(8):1874–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34259389/>
 20. Trujillo-Santos J, Bergmann JF, Bortoluzzi C, López-Reyes R, Giorgi-Pierfranceschi M, López-Sáez JB, et al. Once versus twice daily enoxaparin for the initial treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Apr 6];15(3):429–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28120516/>
 21. Agencia Nacional de Regulacion C y VS. Reporte de seguridad NO. 031 Anticoagulantes orales directos: no recomendados en pacientes con síndrome antifosfolipídico y antecedentes de trombosis [Internet]. 2019 Aug [cited 2022 Apr 6]. Available from: <https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2019/08/REPORTE-DE-SEGURIDAD-No.-031-ANTICOAGULANTES-ORALES-DIRECTOS.pdf>
 22. Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 6];1(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29315455/>
 23. Barnes GD, Nallamothu BK, Sales AE, Froehlich JB. Reimagining Anticoagulation Clinics in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Apr 6];9(2):182–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26933047/>
 24. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2022 Apr 17];71(19):2162–75. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2018.03.023>
 25. Weber J, Olyaei A, Shatzel J. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with chronic renal insufficiency: A review of the literature. *Eur J Haematol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Apr 6];102(4):312–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30592337/>
 26. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, Bhatt DL, Cuker A, Gluckman TJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2021 Feb 9 [cited 2022 Jun 5];77(5):629–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33250267/>
 27. Meissner MH, Glowiczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* [Internet]. 2012 May [cited 2022 Apr 6];55(5):1449–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22469503/>

EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA RECURRENTE

Ruiz D., Godos T., Gortaire L.

Introducción

La recurrencia de ETEV (enfermedad tromboembólica venosa) posee una frecuencia de alrededor del 10% de los 2 primeros años y del 30% dentro de 10 años (1,2,7). Las complicaciones a largo plazo incluyen SPT (síndrome posttrombótico), que se desarrolla en el 20% al 50% de los pacientes después de una TVP (trombosis venosa profunda) llegando a ser grave hasta en un 5% de los casos (8) y EP (embolia pulmonar) crónica e hipertensión pulmonar, que puede desarrollarse en hasta el 5% de los pacientes. Aunque la profilaxis secundaria es efectiva para prevenir la recurrencia, la duración del tratamiento agudo no afecta la tasa de recurrencia más allá de los 3 meses iniciales de tratamiento anticoagulante profiláctico. Estas observaciones sugieren que la ETEV es una enfermedad crónica con recurrencia episódica.

El riesgo de recurrencia de TVP después de una ETEV provocada y no provocada fue evaluada por Lorio et al.; reportando que en el caso de etiología provocada (secundaria a un factor de riesgo transitorio) tras suspender la anticoagulación, fue del 3,3% hasta los 24 meses. Específicamente, el riesgo de ETEV recurrente fue menor cuando el factor desencadenante fue la cirugía (0,7% por paciente año) en comparación con pacientes con un factor desencadenante transitorio no quirúrgico (como viajes de larga distancia, inmovilización, fracturas y trauma, embarazo o enfermedad de tipo no quirúrgica; 4,2% por paciente año). En el caso de ETEV no provocada, dos años después de suspender la anticoagulación fue del 7,4% por paciente año (2). Además, a este estudio se suman los ensayos EINSTEIN-Extend y EINSTEIN CHOICE que reportan tasas de recurrencia al año, en los casos de ETEV no provocado o ETEV provocado por un factor menor persistente o transitorio, con placebo fueron 10,0%, 10,7% y 7,1%, respectivamente (11, 10).

Una revisión sistemática con metaanálisis sobre ETEV no provocada identificó un riesgo de recurrencia posterior a la suspensión del tratamiento anticoagulante del 10% al año, 16% el segundo año, 25% a los 5 años y 36% a los 10 años, siendo eventos trombóticos recurrentes mortales el 4% (17). Weitz et al., en su revisión comparan la tasa de recurrencia trombótica a 1 y 5 años según el tipo de factor de riesgo (Tabla 1) (17).

Además de los factores de riesgo, existen estrategias para identificar los pacientes con

mayor riesgo de recurrencia de eventos tromboembólicos, para aquello contaremos con criterios ecográficos y laboratoriales. En el estudio DACUS, se determinó una relación de la trombosis residual y la alta probabilidad de recurrencia. La trombosis residual se cataloga como la presencia de trombo organizado que ocupa >40% del diámetro de la vena.

En el grupo que completó la terapia anticoagulante por 3 meses con posterior suspensión, además de la presencia de trombosis residual; se reportaron ETEV recurrente en el 27.2% versus 19.3% que continuaron con tratamiento anticoagulante. En los pacientes con trombosis residual ausente solo en 1.3% presentaron nuevo evento de recurrencia. Con lo que se concluyó que la ausencia de trombosis venosa residual posee una baja relación con presentar riesgo de ETEV recurrente por lo que se podría detener la terapia anticoagulante (13,14). En el estudio DACUS ampliado en donde se evaluó la duración óptima del tratamiento anticoagulante en relación con la trombosis residual. Los resultados indican que en pacientes con ausencia de trombosis residual, un período corto de tratamiento con un antagonista de la vitamina K es suficiente; en comparación con los pacientes con presencia de trombosis residual. El tratamiento extendido a 2 años reduce sustancialmente pero no elimina el riesgo de trombosis recurrente (15).

Tabla 1: Tipo de factor de riesgo y tasa de recurrencia a 1 y 5 años

Tipo de factor de riesgo	Características del paciente	Tasa de recurrencia de ETEV a 1 año	Tasa de recurrencia de ETEV a 5 años
Riesgo Transitorio Mayor	Trauma mayor, cirugía por fractura de cadera, artroplastia de cadera o rodilla y cirugía general mayor	1%	3%
Riesgo Transitorio Menor	Inmovilización, terapia con estrógenos orales, embarazo, puerperio lesión en las extremidades inferiores con inmovilidad reducida, cirugía menor, viaje > 8 horas	4-6%	15%
Riesgo Persistente Menor		11%	30%
Riesgo Persistente Mayor	Cáncer, SAF	15%	No disponible
No Provocada		8-10%	30%

SAF: Síndrome antifosfolípido, ETEV: eventos tromboembólicos venosos

En el ensayo de Palaretti et.al. se reportó la relación del dímero D y el riesgo de recurrencia, al realizar la prueba un mes posterior a completar tratamiento anticoagulante por

3 meses. En el grupo con dímero D anormal más suspensión de la anticoagulación, ocurrieron 15% de ETEV recurrentes en comparación con el grupo que reanudó la terapia anticoagulante 2.9%. Además, en pacientes con dímero D normal, la ETEV recurrente se presentó solo en el 6.2%. Se concluyó; que los pacientes con un valor de dímero D anormal, un mes después de la interrupción de la anticoagulación tienen una incidencia significativa de ETEV recurrente, que se ve reducido con la reanudación de la anticoagulación (Tabla 2) (16).

Tabla 2: Riesgo de recurrencia de trombosis venosa profunda después del primer episodio

Alto (uno o más factores de riesgo):

- Dos o más episodios de ETEV no provocados
- TVP iliofemoral
- Trombosis residual (>40%)
- Cáncer activo
- Trombofilia grave
- Dímero D >500 (1-3 meses después de suspender la anticoagulación)
- EP potencialmente mortal
- Enfermedad inflamatoria intestinal

Moderado (un factor de riesgo):

- TVP de pantorrilla aislada no provocada
- Masculino
- Obesidad

Bajo (un factor de riesgo transitorio):

- Después de una cirugía mayor o reposo en cama durante >4 días
- Posterior trauma mayor ó POP
- Posterior a la terapia con estrógenos o embarazo

TVP: trombosis venosa profunda, ETEV: eventos tromboembolismo venoso, POP: yeso de París, EP: embolia pulmonar

Predictores de recurrencia tardía tras un primer episodio de evento tromboembólico venoso no provocado

Existen varios modelos predictores para la recurrencia de eventos de tromboembolismo venoso tras un primer episodio de ETEV no provocado. Los predictores estudiados son el sexo masculino, la edad, índice de masa corporal, dímero D, ya sea durante la terapia anticoagulante o después de la interrupción del tratamiento, y el sitio del evento se incluyen en la mayoría de los modelos identificados (Tabla 3). Algunos estudios incluyeron además de los previamente mencionadas, pacientes con TVP proximal o ETEV no provocado solamente o desarrollaron una puntuación para ser utilizada en mujeres. Entre

estos destacaremos HERDO02 (Tabla 4), DASH (Tabla 5) y el normograma de VIENA los cuales poseen validaciones externas (13).

Tabla 3: Riesgo de Recurrencia de ETEV.

Modelo de predicción	HERDO02	VIENA	DASH
Dímero – D	X	X	X
Edad	X	-	X
Sexo	-	X	X
IMC	X	-	-
Signos Síndrome Postrombótico	X	-	-
Sitio evento trombótico inicial	-	X	-
Terapia Hormonal	-	-	X

IMC: índice de masa corporal

Tabla 4: Riesgo de Recurrencia de ETEV. Escala HERDO02

	Predicor de Riesgo	Puntaje
H	Hiperpigmentación	1 punto
E	Edema ó,	1 punto
R	Enrojecimiento (R edness) de la pierna	1 punto
D	Dímero- D positivo igual ó superior a 250 mcg/L	1 punto
O	Obesidad con Índice Masa Corporal igual ó mayor a 30 Kg/m ²	1 punto
O	Edad mayor (O lder age) 65 años o más	1 punto

Toma de Decisión:
Mujeres: 0-1 punto: Descontinuar anticoagulación
2 ó más puntos: Continuar tratamiento anticoagulante
Hombre (Todos): Continuar tratamiento anticoagulante

Tabla 5: Riesgo de Recurrencia de ETEV - Escala DASH

	Variables	Puntaje
D	Dímero- D elevado (medido alrededor de un mes después)	+ 2 puntos
A	Edad menor o igual 50 años (A ge)	+ 1 punto
S	Sexo masculino	+ 1 punto
H	Terapia H ormonal coincidiendo con el evento de trombosis (exclusivo para mujeres)	- 2 puntos

Interpretación:
Baja probabilidad: menor o igual 1 punto (3.1% riesgo)
Alta probabilidad: mayor a 1 punto (9.3% riesgo)

Tabla 6: Duración sugerida del tratamiento anticoagulante en relación con la estratificación del riesgo de recurrencia del tromboembolismo venoso.

Riesgo de Recurrencia	Duración de Anticoagulación	Factores de Riesgo Asociados
Alto Riesgo	Anticoagulación indefinida, a menos que haya un alto riesgo de sangrado	Cáncer activo, factor de riesgo principal persistente, por ejemplo, enfermedad reumática crónica, trombofilia severa*
Moderado Riesgo	Equilibrio: considerar la anticoagulación prolongada, preferiblemente con un menor riesgo de sangrado	Evento tromboembólico venoso recurrente no provocado Factor de riesgo menor, leve y transitorio, por ejemplo, viajes Sexo masculino, obesidad, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica / comorbilidades significativas Embolia pulmonar (más probable que continúe) versus trombosis venosa profunda
Bajo Riesgo	Suspender anticoagulación (posterior a 3 - 6 meses de tratamiento)	Factor de riesgo transitorio claro y principal (p. ej., cirugía, lesión en la pierna) con movilidad reducida, confinado a la cama en el hospital) Anticonceptivos orales combinados o terapia hormonal; embarazadas y el puerperio‡ trombosis venosa de la pantorrilla

* Trombofilia grave: deficiencia de antitrombina, síndrome antifosfolípido, homocigoto para factor V de Leiden o mutación de la protrombina 20210, trombofilias combinadas.
‡ El tratamiento continuara durante tres meses y al menos hasta culminar el puerperio (6 semanas después del parto).

Diagnóstico

Estimación e investigación del paciente en sospecha de trombosis venosa profunda recurrente

La anticoagulación para tratamiento de trombosis venosa profunda se va a dividir en tres fases: la primera o inicial (0-7 días), la segunda o a largo plazo (7 días a 3 meses) y la tercera o extendida (3 meses a indefinida). La tercera fase o fase extendida se conoce también como profilaxis secundaria y su objetivo principal es evitar las recurrencias (18).

Las investigaciones de seguimiento a largo plazo demostraron que la ETEV es crónica, y que la tasa de trombosis venosa profunda (TVP) recurrente aumenta continuamente después del episodio trombótico primitivo.

Los exámenes objetivos son obligatorios para confirmar o refutar la presencia de TVP recurrente, ya que solo el 30% de los pacientes con sospecha de recurrencia tienen un nuevo episodio trombótico documentado.

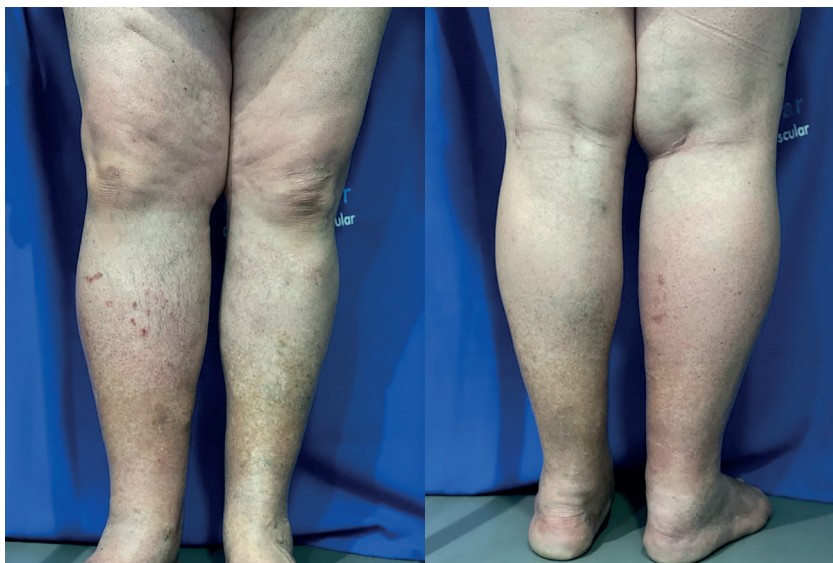
No hay consenso sobre el procedimiento de diagnóstico preferido; además, tanto los métodos invasivos como los no invasivos son limitados en este contexto. La venografía constituye el estándar de oro, pero es invasivo, costoso, inconveniente y requiere altas habilidades técnicas. Entre las técnicas no invasivas se investigó adecuadamente la pleistimografía de impedancia serial, sola o en combinación con la exploración de piernas y la venografía, y también se investigó la ecografía de compresión en serie (21).

En la actualidad, el enfoque recomendado está representado por un método ecográfico cuantitativo que posee una excelente reproducibilidad y precisión. La seguridad de retener anticoagulantes de pacientes con un estudio cuantitativo normal de ecografía se ha demostrado recientemente en un estudio de manejo prospectivo.

Cuando se trata de miembros es más factible hacer el diagnóstico de trombosis contralateral ya que no suele presentar mayores inconvenientes, al contrario de la trombosis venosa ipsilateral recurrente que sigue presentado grandes desafíos para el personal de salud. Dado que los pacientes temen la recurrencia y los médicos están sensibilizados con la posibilidad de una trombosis recurrente, existe una tendencia a etiquetar como trombosis venosa recurrente cualquier nuevo episodio de dolor o hinchazón en las piernas. Se ha demostrado claramente que los síntomas clínicos pueden explicarse por una variedad de trastornos no trombóticos, incluido el reflujo y la insuficiencia venosa en el curso de un síndrome posttrombótico en desarrollo (21).

Los pacientes sintomáticos que presentan un primer episodio de TVP sospechoso generalmente se manejan con los resultados de estrategias diagnósticas simples no invasivas. Por el contrario, no hay consenso sobre el procedimiento de diagnóstico preferido para la TVP recurrente; además, los métodos tanto invasivos como no invasivos que se aplican habitualmente en caso de sospecha de TVP aguda están limitados en este contexto (21).

Imagen 1: Paciente femenina de 56 años con diagnóstico de cáncer de ovario activo, con antecedente de TVP femoropoplítea derecha hace 5 años (cambios tróficos secuela de TVP anterior), que abandona el tratamiento a los 2 meses de iniciado el mismo y acude con nuevo cuadro clínico de TVP



*Cortesía: Dr. Juan Benalcázar

Métodos invasivos

Una vez diagnosticada la trombosis venosa profunda recurrente por venografía en función de su capacidad para visualizar todo el sistema de venas profundas, como en el caso de un primer episodio de TVP aguda, aunque ningún estudio ha evaluado la venografía sola con esta indicación. El criterio venográfico más confiable para la sospecha de TVP recurrente es el hallazgo de un (nuevo) defecto de llenado intraluminal, constante en cuanto a forma y posición en al menos dos proyecciones diferentes.

Desafortunadamente, la venografía es invasiva, costosa e inconveniente para los pacientes, especialmente si es necesario repetir la prueba; además, la interpretación de los venogramas en caso de sospecha de recurrencia requiere una gran habilidad técnica porque el sistema venoso profundo suele sufrir un reordenamiento importante después del primer episodio trombótico. En este sentido, en la mayoría de los pacientes con sospecha de TVP aguda, la venografía de contraste se está volviendo algo obsoleta, y los especialistas experimentados capaces de interpretar correctamente los venogramas incluso en el difícil caso de sospecha de trombosis venosa profunda recurrente, raramente se encuentran fuera de los centros de investigación altamente especializados (21).

Los avances recientes en el campo de las técnicas de imagen invasivas, incluida la venografía por RM tridimensional mejorada con contraste y la venografía por TC espiral, aunque prometedoras, merecen una evaluación adicional en cuanto a su utilidad para el diagnóstico de la TVP recurrente.

Métodos no invasivos

Entre las diversas técnicas disponibles, solo la pletismografía de impedancia en serie (IPG), sola o en combinación con la exploración de la pierna y la venografía, y también la ecografía de compresión en serie se investigaron adecuadamente en el enfoque diagnóstico de los pacientes con sospecha de TVP recurrente (21).

La IPG serial sola, establecida como una alternativa segura a la venografía para el diagnóstico de TVP, también se ha propuesto para el manejo de pacientes con sospecha de recurrencia de TVP.

Al ser una técnica cualitativa, la IPG (en serie) puede emplearse para el diagnóstico de TVP recurrente solo si previamente era normal (21).

A principios de la década de 1990 se cuestionó la seguridad de suspender la anticoagulación en pacientes con sospecha de TVP e IPG en serie normal, ya que dos investigaciones distintas informaron una sensibilidad de la IPG mucho más baja para la TVP proximal de las extremidades inferiores que la observada anteriormente. Este hecho, junto con los resultados favorables obtenidos con ecografía de compresión en serie restringieron en gran medida las indicaciones de IPG para el diagnóstico de TVP aguda.

La ecografía de compresión en serie sola o en combinación con la determinación de la probabilidad clínica previa a la prueba o de los niveles de dímero D, es actualmente la estrategia de manejo preferida para pacientes con sospecha de TVP aguda. Sin embargo, si para el criterio único (cualitativo) de vena completa se aplica la compresibilidad, la ecografía de compresión en serie debe haber vuelto a la normalidad antes de que pueda aplicarse en la evaluación de pacientes con síntomas recurrentes. En comparación con la IPG, la normalización de la ecografía de compresión en serie se produce en menor medida durante el primer año tras la TVP, siendo del 29, 44, 54 y 60%, a los 3, 6, 9 y 12 meses, respectivamente.

Estos hallazgos están respaldados por los resultados de otros dos estudios, en los que solo alrededor del 30 al 50% de los pacientes tenían una ecografía de compresión en serie normalizado hasta 31 meses después del episodio de TVP inicial.

Bajo estas premisas se concluye que la ecografía de compresión en serie, utilizada como prueba cualitativa, posee un valor limitado para el manejo diagnóstico de pacientes con síntomas recurrentes. Simultáneamente, una nueva aplicación de la ecografía de compresión en serie, basada en la cuantificación de trombos la regresión (que ocurre después del episodio trombótico inicial como expresión de trombólisis espontánea) ganó

popularidad; específicamente, se observó una reducción del 30 al 50% del diámetro de la vena incompresible en comparación con las mediciones anteriores después de 3 meses en dos estudios separados.

Posteriormente, se implementó un nuevo método ecografía de compresión en serie combinado, basado en los dos criterios de compresibilidad venosa completa y regresión del trombo, utilizando la venografía como prueba de referencia.

En pacientes que están recibiendo tratamiento anticoagulante cabe la posibilidad de que se omitan ciertas causas predisponentes para la recurrencia; puede ser que la causa no sea evidente en el primer encuentro con el paciente y aunque las indagaciones continúen se debe dar el tratamiento más adecuado de acuerdo con la sospecha de este (19).

Tratamiento

Se debe establecer como algoritmo el riesgo de recurrencia y el riesgo hemorrágico para poder guiar la duración del tratamiento (1).

El tratamiento anticoagulante para ETEV es altamente efectivo y por ende reduce el riesgo de recurrencia; siendo este bajo en pacientes correctamente tratados y sin factores de riesgo asociado.

Sin embargo, entre las razones primordiales de un evento reiterado están: los niveles de fármacos subterapéuticos que pueden estar asociado a una mala adherencia al tratamiento, interacción con otros fármacos o sustancias o dosis inadecuadas y una enfermedad subyacente: la más común, el cáncer.

Es fundamental indagar e interpretar la causa cada vez que ocurre este tipo de eventos y optimizar el tratamiento para evitar así las recurrencias (1).

La trombosis venosa profunda recurrente es una entidad usual en nuestro medio. Debe ser tomada en cuenta por su incidencia y el impacto negativo que representa en los pacientes.

Aunque todo señala a un cambio de actitud futuro en cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante, indefinido no es sinónimo de permanente, significa que carece de límite señalado o conocido (2).

Tabla 5: Tratamiento sugerido en la trombosis venosa profunda recurrente de acuerdo con etiología.

Causa	Gestión sugerida	Gestión desalentada
Cáncer	Cambiar a heparinas de bajo peso molecular (HBPM), tal vez aumentar la dosis de HBPM, para la neoplasia mieloproliferativa considerar la citorreducción y los antiagregantes.	Antagonistas de la vitamina K (VKAs) o anticoagulantes orales directos (ACODs) durante los primeros 3 meses
Enfermedad de Behçet	Glucocorticoides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A.	Anticoagulantes solos
Síndrome anti-fosfolípido	Si recibe VKA o un ACODs, cambie a HBPM	Monitorización de la warfarina con un instrumento en el punto de atención.
Trombocitopenia inducida por heparina	Argatroban, lepirudina, danaparoido o fondaparinux	Heparina o HBPM
Embarazo	Comprobar el nivel de anti-Xa, aumentar la dosis de HBPM o heparina	ACODs contraindicados, VKAs
Anomalías vasculares	Stent endovascular, posiblemente cirugía de descompresión y anticoagulación de mayor intensidad ⁷³	

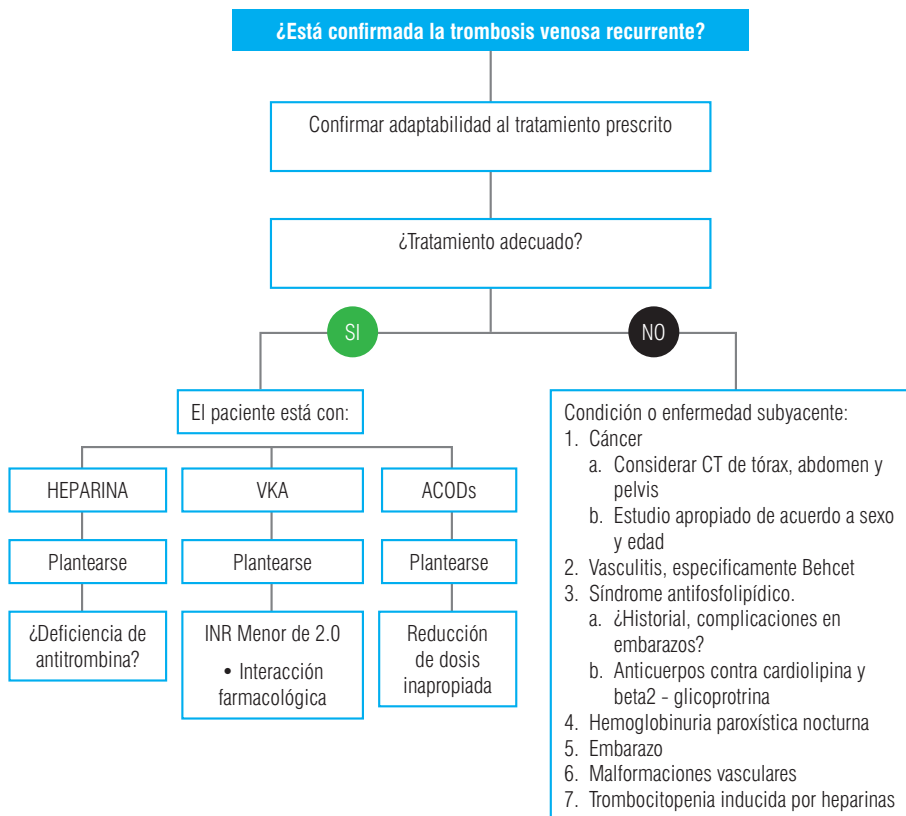
ACODs

Causa	Gestión sugerida
Dosis inadecuada	Aumentar a la dosis recomendada
Peso corporal > 120 kg	Cambiar a VKA
Uso de inductor fuerte de CYP3A4 o de P-gp	Cambiar a VKA
Rivaroxabán tomado sin alimentos	Indique al paciente que tome rivaroxabán con alimentos
Mala adherencia	Considere cambiar a VKA para una mejor supervisión

HBPM: Heparina de bajo peso molecular, VKA: Antagonistas de la vitamina K, ACODs: Anticoagulantes directos.

Algoritmo sugerido para la investigación de la causa del ETEV recurrente en la anticoagulación (19).

Cabe señalar que ciertas pruebas no se deben realizar con el tratamiento anticoagulante ya que se puede obtener resultados erróneos (19).



Modificado de Lobo, J. L., Alonso, S., Arenas, J., Domènech, P., Escribano, P., Fernández-Capitán, C., ... & Jiménez, D. (2021). Consenso multidisciplinar para el manejo de la tromboembolia de pulmón. Archivos de Bronconeumología.

Bibliografía:

1. Heit J. A. (2015). Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature reviews. Cardiology*, 12(8), 464–474. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.83>
2. Iorio A, Kearon C, Filippucci 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* 2010;170:1710e6.
3. de Winter, M. A., van Es, N., Büller, H. R., Visseren, F. L., & Nijkeuter, M. (2021). Prediction models for recurrence and bleeding in patients with venous thromboembolism: A systematic review and critical appraisal. *Thrombosis Research*, 199, 85–96.
4. Nemeth B, Lijfering WM, Nelissen RGHH, et al. Risk and Risk Factors Associated With Recurrent Venous Thromboembolism Following Surgery in Patients With History of Venous Thromboembolism. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e193690. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.3690
5. Fionnuala Ni Ainle, Barry Kevane; Which patients are at high risk of recurrent venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism)? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020 (1): 201–212. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2020002268>
6. Ensor J, Riley RD, Moore D, et al. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE *BMJ Open* 2016;6:e011190. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011190
7. Ortel, T. L., Neumann, I., Ageno, W., Beyth, R., Clark, N. P., Cuker, A., ... & Zhang, Y. (2020). American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood advances*, 4(19), 4693–4738.
8. Rabinovich A, Kahn SR. How I treat the postthrombotic syndrome. *Blood*. 2018; 131(20):2215–2222.
9. De Maeseneer, M. G., Kakkos, S. K., Aherne, T., Baekgaard, N., Black, S., Blomgren, L., ... & ESVS Guidelines Committee. (2022). European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*.
10. Weitz, J. I., Lensing, A. W., Prins, M. H., Bauersachs, R., Beyer-Westendorf, J., Bounameaux, H., ... & Prandoni, P. (2017). Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 376(13), 1211–1222.
11. The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499e510.
12. Nicolaides AN. Prevention of recurrent deep-vein thrombosis. *Vasc Invest Ther* 2019;2:19–23.
13. Marcucci M, Iorio A, Doukettis JD, Eichinger S, Tosetto A, Baglin T, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: External validation of the Vienna prediction model with pooled individual patient data. *J Thromb Haemost* 2015;13:77–81.
14. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, Bellisi M, Attanzio MT, Cormaci O, Pellegrino M, Dolce A, Casuccio A, Bajardi G, Mariani G. 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 Aug 1;112(3):511–5. doi: 10.1182/blood-2008-01-131656. Epub 2008 May 22.
15. Siragusa, S., Malato, A., Saccullo, G., Iorio, A., Di Ianni, M., Caracciolo, C., Coco, L. L., Raso, S., Santoro, M., Guarneri, F. P., Tuttolomondo, A., Pinto, A., Pepe, I., Casuccio, A., Abbadessa, V., Licata, G., Battista Rini, G., Mariani, G., & Di Fede, G. (2011). Residual vein thrombosis for assessing duration of anticoagulation after unprovoked deep vein thrombosis of the lower limbs: the extended DACUS study. *American journal of hematology*, 86(11), 914–917. <https://doi.org/10.1002/ajh.22156>
16. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780–9.
17. Weitz, J. I., Prandoni, P., & Verhamme, P. (2020). Anticoagulation for Patients with Venous Thromboembolism: When is Extended Treatment Required?. *TH Open*, 4(04), e446–e456.
18. Sánchez M. Tratamiento a largo plazo. Dialnet [Internet]; Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=644752>
19. Schulman S. How I treat recurrent venous thromboembolism in patients receiving anticoagulant therapy. *Blood [Internet]*. 2017 ;129(25):3285–93. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/129/25/3285/107600/How-I-treat-recurrent-venous-thromboembolism-in>
20. Lozano-Corona R, Martín H, Flores-Escartín, Jorge A, Torres-Martínez, Julio A, et al. *Revista Mexicana de ANGIOLOGIA [Internet]*. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexang/an-2017/an173e.pdf>
21. Prandoni P, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Sartor D, Girolami A. Diagnosis of Recurrent Deep Vein Thrombosis. *Seminars in Vascular Medicine [Internet]*;01(01):055–60. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2001-14541>
22. 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. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery [Internet]*. 2021 Jan;61(1):9–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334670/>

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

De la Tromboprofilaxis a la anticoagulación

Tricallotis J., Calvache J.

Introducción

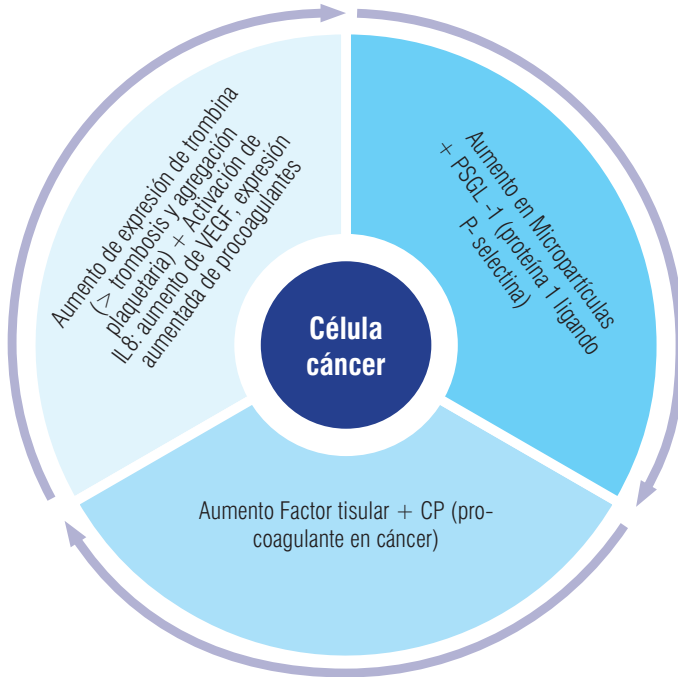
El cáncer es un riesgo conocido de tromboembolia. Esta asociación ha sido reconocida desde que en 1865, el médico francés Armand Trousseau lo describiera en un paciente con embolias múltiples y neoplasia visceral. Desde esa época a la actualidad, mucho se ha escrito, estudiado y comprendido acerca de los diversos mecanismos por los que un paciente que tiene cáncer se encuentra en un estado de hipercoagulabilidad, aunque aún existen ciertas vías y situaciones clínicas recurrentes no del todo claras (2).

Definición

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE), comprende la alteración del flujo venoso profundo y su complicación más temida es la embolia pulmonar (EP) (2). El compromiso del flujo sanguíneo puede darse de modo subagudo o agudo, causando un obstáculo mecánico de la vena en donde se inicia y de su recorrido que provoca inflamación del endotelio, con la consecuente clínica derivada de la misma: edema, dolor, liberación de agregantes plaquetarios y citoquinas proinflamatorias con lo que el proceso queda sellado. Este primer trombo (**Trombo blanco**), es el formado por la hemostasia primaria, resultado de estos reclutamientos. Para fijarse al endotelio utiliza fibrinógeno, factor Von willebrand y glicoproteínas. Cuando este trombo blanco atrapa glóbulos rojos pasa a llamarse **trombo rojo**, si este trombo se fracciona puede migrar a través de la circulación a la circulación pulmonar provocando EP.

En el cáncer hay un “**círculo vicioso**” (véase figura 1), que perpetúa la formación y liberación de trombos, es un mecanismo con el que también la misma célula tumoral tiene la capacidad de crecer y multiplicarse de modo maligno. De los factores de riesgo conocidos, existen además alteraciones que son incrementadas en el paciente oncológico, que se conocen como “tríada de Virchow”, pero en los pacientes oncológicos la célula tumoral hace que factores procoagulantes como la trombina, plaquetas y factores aniónicos de fuerte potencial procoagulante se activen de modo constante, adicional a la cascada inflamatoria que recluta otras células que en el contexto liberan a la sangre o al ambiente en donde esté localizado el tumor, una serie de factores quimiotácticos con potencial embolígeno (2).

Figura 1: Hipercoagulabilidad en el cáncer



Realizado por: Los autores

Magnitud del problema

Una de cuatro muertes en el mundo, se explican por el tromboembolismo (11), y en comparación con la incidencia anual en población general (0,1%). Los pacientes con cáncer presentan tromboembolia 5 veces más frecuente (0.5%) (1).

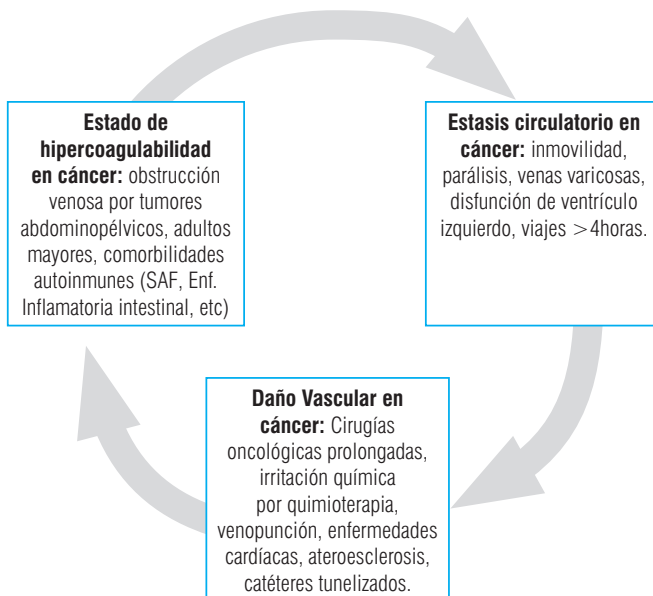
En general, su frecuencia es similar a un evento cerebrovascular (ECV). La conciencia sobre su impacto en calidad de vida y mortalidad no se ha creado en la población, en donde las patologías embólicas no son reconocidas como prevenibles en 45% de las personas (11). En pacientes con cáncer, la presentación de ETEV habitual es la TVP en 80 – 90%, y EP en 20- 10% (13, 14).

En Latinoamérica, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte, de ellas el 80% ocurre en países en vías de desarrollo (11). En Ecuador, un estudio reportó 480 pacientes de dos hospitales de Quito, en áreas clínicas y quirúrgicas; sin embargo, se obtiene que la estratificación de riesgo no es práctica habitual, lo que corresponde que el seguimiento de guías de profilaxis solo se sigue en 64,9% (12).

Factores de riesgo

Desde el aspecto clínico, es reconocido que puede haber varios motivos que conllevan al encamamiento del ser humano, pero las neoplasias avanzadas con el dolor que producen son un motivo frecuente de pérdida de movilidad, así como de disminución de calidad de vida. Si a esto se suma los procedimientos diagnósticos para estadiaje, tratamiento y continuación, como la colocación de catéteres centrales, quimioterapia y radioterapia, hospitalizaciones frecuentes, entre otras, se resumen que el paciente oncológico se expone a mayor estasis venosa (1, 2). Hay medicamentos con riesgo documentado de embolia en los pacientes oncológicos, como el uso de eritropoyetina, cisplatino y cetuximab, que son parte de las terapias. Esto se expone en la siguiente imagen, que pretende simplificar en la tríada, una serie de factores que ocurren de modo especial en el paciente oncológico, y que deben valorarse a través de una adecuada historia clínica.

Figura 2: Factores de riesgo de embolia en el cáncer (2, 10)



Realizado por: Los autores

A esto se añade que tumores de tipo hematológico y otros sólidos como cáncer de pulmón, páncreas, estómago, intestino y los tumores cerebrales, son reconocidos como los que más ETEV desarrollan en el transcurso de su actividad. Si bien, los tipos de neoplasias como de mama y próstata poseen riesgo más bajo de ETEV, por su gran incidencia son motivo de consulta frecuente en las salas de emergencia (1).

Score de Riesgo

Tomando en cuenta los factores de riesgo clínico individual y varios marcadores bioquímicos prequimioterapia; hasta el momento el Score de Khorana ha resultado el de mayor validez en este grupo de pacientes, estratificándolos en grupos de riesgo: bajo-intermedio-alto, añadiéndose como variables predictivas el dímero D y la selectina P (18). El estudio que se realizó al momento de su publicación repercutió en la comprensión de varios factores de riesgo y la necesidad de profilaxis en los de grupo intermedio y alto (18-20).

Tabla 1: Score de Khorana- Estratificación de Riesgo ETEV en pacientes con cáncer

Variable	Puntuación
Tumor de muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
Tumor de alto riesgo (pulmón, ginecológico, genitourinario excepto próstata)	1
Anemia: Nivel de Hb <10g/dL, o uso de factores estimulantes de g. rojos.	1
Prequimioterapia: conteo de leucocitos > 11.000/mL	1
Prequimioterapia: conteo de plaquetas > 350.000/mL	1
IMC > 35	1
0: BAJO RIESGO; 1-2: RIESGO INTERMEDIO; >2 RIESGO ALTO.	

Cuadro clínico

La sintomatología en los pacientes con cáncer es tórpida, tanto por su neoplasia de base como por el uso de polifarmacia, lo que hace que el diagnóstico precoz no sea factible, dado que el dolor puede estar enmascarado, y descubierto cuando ya existan complicaciones (5). La clínica derivada de este proceso depende por tanto de la localización, la extensión y la relativa rapidez con que puede instaurarse este cuadro; con relativa frecuencia muchos de sus hallazgos pueden darse incluso post mortem (4).

Adicional al riesgo de una embolia inicial, en el paciente con cáncer hay el riesgo de recurrencia de hasta 4-6 veces descrita en algunas series (2), y mayor riesgo de sangrado cuando mantienen tratamiento anticoagulante (1). Para ello conviene hacer un seguimiento estrecho de los grupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollarla. En

ese aspecto, en los últimos años, se han realizado revisiones sistemáticas y estudios de biomarcadores para poder determinar los grupos que deben continuar con un tratamiento crónico. Para poder predecir la ocurrencia de este fenómeno se han intentado crear modelos, o scores y algunos como el Score de Ottawa (3), han intentado validarse a escala poblacional sin éxito, con detractores por su visión “reduccionista”. En ese aspecto, la mayor parte de las sociedades consideran que, son factores de riesgo de retrombosis: edad joven, diagnóstico de cáncer reciente, neoplasia de tipo adenocarcinoma, estadios avanzados de enfermedad, sexo femenino, cáncer de pulmón y elevación de biomarcadores como PCR o TF (3, 4).

Imagen 3: Paciente femenina de 60 años con diagnóstico de cáncer de páncreas que durante su quimioterapia sin tromboprofilaxis presenta cuadro clínico de TVP iliofemoral izquierda.



*Cortesía Dr. Juan Benalcázar

Diagnóstico

Marcadores biológicos

Algunos marcadores biológicos se han asociado a la ETEV aguda en pacientes oncológicos, como la elevación leve de leucocitos y de plaquetas, compatible con su fisiopatología como se ha descrito al inicio de este capítulo (2).

Por imagen (6):

Tabla 2: Hallazgos Diagnósticos de la ETEV por Eco Doppler

Características del trombo	Aspecto de la Vena
<ul style="list-style-type: none">• Homogéneo• Baja ecogenicidad• Margen delantero a menudo parcialmente adherido• Ecogenicidad mixta• Elementos con ecos similares a tejidos blandos adyacentes• Porciones parcialmente unidas a la pared (no obstructivos)	<ul style="list-style-type: none">• Distensión• Ausencia de flujo• Segmento venoso no compresible• Ausencia de canales colaterales• Dilatación moderada o calibre normal• Presencia variable de flujo• Segmento venoso no compresible• Presencia de canales colaterales

Tratamiento

La terapia anticoagulante es la piedra angular del tratamiento de ETEV en el paciente oncológico.

De modo clásico ésta se divide en 3 fases (Tabla 3). El tiempo de tratamiento en pacientes con cáncer activo, es un motivo de evaluación por expertos de modo frecuente, ya que se postula la necesidad de mantenerlo durante el tiempo en que el cáncer está activo, pero no hay estudios con seguimiento mayor a 12 meses para verificar esta posición (1).

Tabla 3: Fases de Terapia Anticoagulante (17) y Tratamiento ETEV en paciente oncológico:

Fases de Terapia anticoagulante:

Fase **Inicial** o aguda: **en los primeros 5- 10 días de iniciado el ETEV.**

De mantenimiento: **de 3 a 6 meses luego del ETEV.**

De larga duración o extendida: **posterior a esa fase**

Tromboprofilaxis

Estratificar el riesgo del paciente: en riesgo bajo, profilaxis mecánica. En riesgo intermedio, alto se sugiere tratamiento farmacológico (7, 18-21)

- Tratamiento farmacológico: HBPM es recomendado para esta fase (excepto en pacientes que se hayan colocado catéter venoso central, evidencia a favor de no usar profilaxis (ASH/ASCO 2021)).

- Se recomienda no usar profilaxis de ningún tipo en pacientes con bajo riesgo de ETEV.

Tratamiento

Valorar riesgo de sangrado de acuerdo a tipo de cáncer, estratificar de modo individualizado a todos los pacientes (se sugiere Score de Khorana).

- **Tratamiento farmacológico:** HBPM es recomendado sobre antagonistas de vitamina K (Evidencia 2B). HBPM sobre cualquier otro anticoagulante oral directo (ACODs) (2B). **(ASH/ASCO 2021)**.
- **En pacientes ambulatorios:** Se recomienda iniciar con HBPM. En fase de mantenimiento o de larga duración evidencia a favor de ACODs o HBPM **(ASH/ASCO 2021)**.
- **En pacientes hospitalizados con cáncer:** Se recomienda iniciar con HBPM. En fase de mantenimiento o de larga duración evidencia a favor de ACODs o HBPM **(ASH/ASCO 2021)**.

Tiempo “ideal de mantenimiento de tratamiento

En este aspecto, las diferentes Sociedades científicas internacionales han dado recomendaciones sobre la duración del tratamiento, que son las que se resumen en la siguiente Tabla (1):

Tabla 4: Recomendaciones de Sociedades Oncológicas sobre Terapia Anticoagulante en pacientes con cáncer activo.

Nº	Sociedad	Año	Recomendación
1	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	2019	Terapia permanente en cáncer activo (Equilibrando preferencias de paciente, y otras situaciones clínicas relevantes evitando hemorragias)
2	International Initiative on Thrombosis and Cancer de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ITAC)	2019	Terapia mayor a 6 meses, solo en cáncer activo, valorando preferencias del paciente y riesgo de hemorragia.
3	European Society for Medical Oncology. (ESMO)	2011	Terapia indefinida en pacientes con cáncer avanzado metastásico, en cuidados paliativos ó en casos de respuesta completa ipero con alto riesgo de recaída!.
4	Sociedad Española de Oncología Médica. (SEOM)	2020	Tratamiento con HBPM o ACODs en los primeros 6 meses; tratamiento luego de los 6 meses en los casos de alto riesgo: cáncer avanzado metastásico, cáncer activo.

Nº	Sociedad	Año	Recomendación
5	National Comprehensive Cancer Network. (NCCN)	2018	Terapia indefinida en cáncer activo, o ETEV no asociado a catéter.
6	Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFCT)	2013	Terapia mayor a 6 meses, solo en cáncer activo, valorando preferencia del pacientes y riesgo de hemorragia.
7	American College of Chest Physicians. (CHEST)	2016	Terapia mayor a 3 meses, solo en cáncer activo, valorando preferencia del pacientes y riesgo de hemorragia.

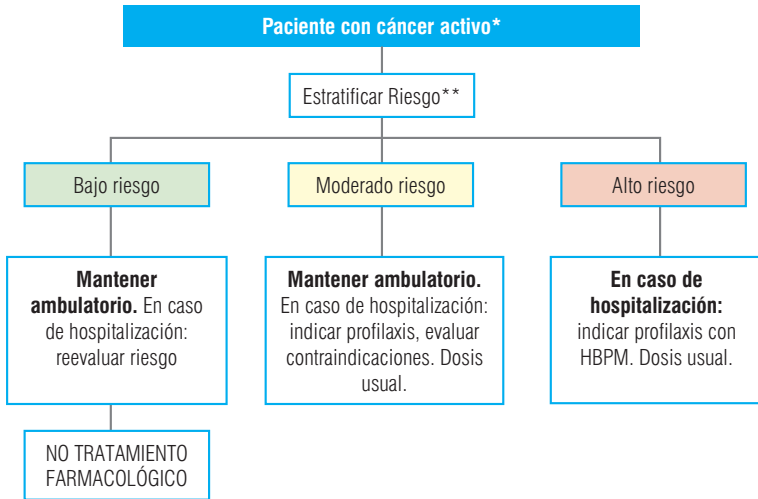
Tabla 5: Contraindicaciones al Tratamiento Anticoagulante (17-20):

Contraindicaciones relativas	Contraindicaciones absolutas
<ul style="list-style-type: none"> • Alto riesgo de caídas, • Postquirúrgico reciente de neurocirugía, o cirugías con riesgo de resangrado alto; • Anestesia raquídea o punciones lumbares las últimas 12 horas; • Plaquetas entre 20.000 – 50.000/mL; • Coagulopatía de base; • Disfunción plaquetaria grave 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado en SNC de modo reciente; • Sangrado mayor activo; • Plaquetas < 20.000/mL.

Conclusiones

- La **alta incidencia de ETEV en el paciente oncológico**, requiere una aproximación individualizada para diagnóstico precoz, estratificación, seguimiento estrecho y tratamiento adecuado.
- Los **factores de riesgo de sangrado mayor, así como los derivados de las patologías que los exponen a retrombosis**, requieren de servicios interdisciplinarios que prioricen el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, para evitar complicaciones.
- Se requiere crear “**awareness**” sobre esta patología, para elevar el conocimiento de los factores prevenibles y realizar la profilaxis, estandarizar el uso de anticoagulantes, el tratamiento y seguimiento de largo plazo que requieren los pacientes con cáncer en el seguimiento.

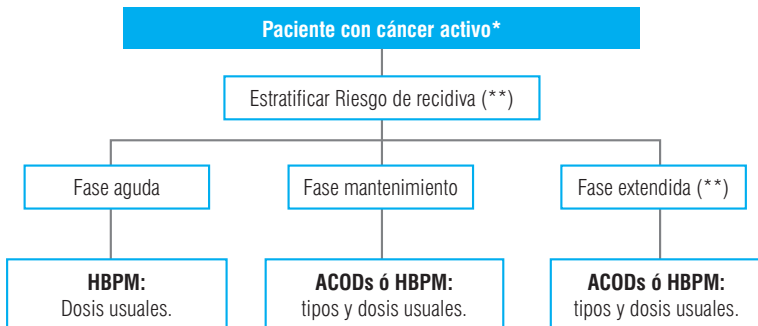
Algoritmo de tromboprolifaxis con base en el riesgo



(*) Cáncer en tratamiento de modo actual.

(**) Score de Khorana

Algoritmo de manejo de ETEV en paciente oncológico



(*) Que se encuentra en tratamiento por cáncer actual.

(**) En caso de riesgo de recidiva alta, ingresa a fase extendida de tratamiento.

Bibliografía

1. Fernández I, Tejeira L. "Trombosis y cáncer: tratamiento más allá de los 6 meses y dosis. Análisis de la evidencia", Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2021.
2. J. Muret*, E. Desruennes. "Cancer et thrombose: physiopathologie, épidémiologie et particularités thérapeutiques", Service d'Anesthésie, Institut Gustave Roussy, 2013
3. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 11:86-9. DOI: 10.1097/mbc.0b013e328341f030
4. Farge D, Deboudeau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism inpatients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 56–70
5. Cancer Care Ontario (2019a). Ontario Cancer Plan 5. Ontario Cancer Plan 2019 to 2023 – Cancer Care Ontario
6. Polak J. "Doppler: Cuello y extremidades" Marban libros, 2007, España.
7. Abdol Razak, N., Jones, G., Bhandari, M., Berndt, M., & Metharom, P (2018). Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers*, 10(10), 380.
8. Noble, S., Prout, H., & Nelson, A. (2015). Patients' experience of living with cancer associated thrombosis: The PELICAN study. *Patient Preference and Adherence*, 2015(9), 337–345.
9. Baddeley, E., Torrens-Burton, A., Newman, A., Nelson, A., Pease, N., Nelson, R., & Noble, S. (2021). A mixed-methods study to evaluate a patient-designed tool to reduce harm from cancer-associated thrombosis: The EMPOWER study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 5(5), e12545–e12547. <https://doi.org/10.1002/rth2.12545>
10. Xiong, W. (2021). Current status of treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Thrombosis Journal*, 19(1), 21.
11. Aaron M. Wendelboe, Gary E. Raskob, "Global Burden of Thrombosis Epidemiologic Aspects", American Heart Association, *Circulation Research Compendium on Thrombosis*, 2016.
12. Moscoso Vintimilla, Juan Diego; Otañez Molina, Cristian Paúl, Análisis de la Tromboprofilaxis en la prevención de Tromboembolismo Venoso en pacientes hospitalizados, en dos hospitales de la ciudad de Quito, Repositorio de la PUCE, 2019. **URI:** <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/17193>
13. Elting, L. S., Escalante, C. P., Cooksley, C., Avritscher, E. B. C., Kurtin, D., Hamblin, L., Rivera, E. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Archives of Internal Medicine*, 2014, 164(15), 1653–1661. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.15.1653>
14. Gerotziakas, G. T., Taher, A., Abdel Razeq, H., AboElnazar, E., Spyropoulos, A. C., El Shemmari, S, COMPASS–CAT Working Group. (2017). A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS–Cancer Associated Thrombosis Study. *The Oncologist*, 22(10), 1222–1231. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0414>
15. Emmanuel J. Favaloro and Giuseppe Lippi (eds.), *Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, vol. 1646, DOI 10.1007/978-1-4939-7196-1
16. Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-352.
17. Mackman, N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 451, 914–918 (2008). <https://doi.org/10.1038/nature06797>
18. Iok A. Khorana, MD1; Mehul Dalal, PhD2; Jay Lin, PhD3; and Gregory C. Connolly, MD, "Incidence and Predictors of Venous Thromboembolism (VTE) Among Ambulatory High-Risk Cancer Patients Undergoing Chemotherapy in the United States", 2012.
19. Mulder F, Van Es N. "The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis", 2019, *Haematologica*. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114>
20. Baño M, Huilca V, "ANEMIA Y TROMBOCITOSIS COMO FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA AMBULATORIA EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN DE ENERO DE 2015 A DICIEMBRE DE 2018, Repositorio PUCE.
21. Lloyd AJ, Dewilde S, Noble S, Reimer E, Lee AYY. What Impact Does Venous Thromboembolism and Bleeding Have on Cancer Patients' Quality of Life?. *Value Heal*. 2018; 21(4):449-455.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y EMBARAZO

Urresta C., Benítez P., Terán P.

Definición

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una entidad patológica que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y es una de las principales causas de morbimortalidad en las mujeres gestantes y en periodo de puerperio (1). Un embarazo normal está asociado a múltiples cambios fisiológicos y hemostáticos que tienen como objetivo prevenir sangrados excesivos durante el parto o en caso de abortos espontáneos; cada elemento de la tríada de Virchow (hipercoagulabilidad, estasis venosa y daño endotelial) están presentes y funcionando en conjunto a partir del primer trimestre de la gestación y persisten, inclusive, hasta 12 semanas postparto (2,3).

La hipercoagulabilidad potenciada en el embarazo ocasiona variaciones en la hemostasia en tres niveles: 1. incremento en la actividad procoagulante, 2. disminución de la actividad fibrinolítica; y, 3. disminución en el conteo plaquetario. En cuanto a la actividad procoagulante, las mujeres gestantes presentan un incremento de la resistencia a la proteína C activada y una disminución de la actividad de proteína S, además de niveles séricos elevados de los factores I, VII, VIII, IX, X, XII y von Willebrand y niveles de fibrinógeno incrementados hasta un 200% en el tercer trimestre. Estos cambios se han relacionado a la variación hormonal, debido al aumento principalmente de los niveles de estrógenos. Una menor actividad fibrinolítica está determinada por un incremento notable de los niveles de Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo 1 y 2 (PAI-1 y PAI-2), liberados por las células endoteliales y la placenta respectivamente, de esta manera la acción del activador tisular del plasminógeno (t-PA) disminuye durante el embarazo. También el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina tiene valores ligeramente más altos en el tercer trimestre del embarazo. La disminución en el número de plaquetas se ha asociado a hemodilución y destrucción periférica. En el tercer trimestre de embarazo el valor plaquetario va entre 80.000 a 150.000 células por mm^3 (4).

El estasis venoso tiene lugar cuando hay interferencia en el retorno venoso debido a la presión que ocasiona el útero grávido sobre las venas ilíacas y la vena cava y, el daño endotelial que puede presentarse secundario a lesión venosa durante el parto vaginal o cesárea (5).

Las mujeres embarazadas que atraviesan un evento tromboembólico son más proclives a desarrollar secuelas como edema, dolor, várices secundarias, cambios de coloración a nivel cutáneo, trombosis recurrente y en ocasiones úlceras (6).

Epidemiología

La ETEV es la principal causa de muerte materna en los países desarrollados (7). Durante el embarazo las mujeres presentan hasta 5 veces más probabilidad de desarrollar trombosis venosa profunda, en relación con aquellas mujeres de la misma edad que no están embarazadas, con una frecuencia similar en los tres trimestres (8), viéndose incrementada en las primeras 6 semanas postparto (10 veces mayor) (9). Aproximadamente, el 75% al 80% de los casos de tromboembolia venosa asociada al embarazo corresponden a TVP, mientras que un 20 al 25% de casos son causados por EP (10).

En la revisión sistemática y metaanálisis conducido por Kourlaba et al. (11) se reportó una incidencia acumulada de eventos tromboembólicos venosos en las mujeres embarazadas de 1.2 por cada 1000 partos (95% IC 0.6–1.8); y una incidencia acumulada de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar de 1.1 (95% CI 1.0–1.1) y 0.4 (95% CI 0.2–0.6) por cada 1000 partos respectivamente. Señalando además, que aproximadamente el 4% de mujeres presentan riesgo de recurrencia de eventos tromboembólicos durante el embarazo.

La frecuencia de eventos trombóticos es mucho mayor en el embarazo cuando se asocian factores de riesgo como trombofilias hereditarias o adquiridas, antecedentes personales y familiares de trombosis, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, hiperémesis gravídica, cardiopatías y diabetes gestacional (12–14). Una historia familiar positiva de tromboembolismo venoso incrementó el riesgo de padecer un evento trombótico durante del embarazo de 3.7 a 8.5 veces. Las trombofilias hereditarias incrementan el riesgo de ETEV asociada al embarazo en más de 34 veces (15). Croles et al. (16) en su revisión sistemática y metaanálisis, calcularon estimaciones de alto riesgo absoluto de ETEV asociada al embarazo para mujeres con deficiencia de antitrombina, proteína C o proteína S y una historia familiar positiva de ETEV, así como en todas las mujeres con mutación homocigótica del Factor V de Leiden.

En el metaanálisis realizado por Bundhhu et al (17) reportaron que las mujeres embarazadas que padecen síndrome antifosfolípido primario o secundario, en relación con las pacientes embarazadas con lupus eritematoso sistémico, presentan un riesgo relativo significativamente mayor (RR: 3.95, 95% CI: 1.28– 12.16; P = 0.02) de presentar trombosis arterial o venosa.

Otros factores de riesgo independientes incluyen la edad materna avanzada (superior a 35 años), índice de masa corporal elevado (superior a 30), nuliparidad, múltiples embarazos, inmovilidad, los cuales incrementan el riesgo de 1.5 -2 veces (18). La

reproducción asistida incrementa el riesgo de trombosis en más de 10 veces comparado con un embarazo natural. La hiperestimulación ovárica en relación con la fertilización in vitro tiene un riesgo 100 veces mayor de ETEV durante el primer trimestre (19).

Durante el puerperio, las infecciones postparto, la cesárea y preeclampsia incrementan el riesgo de trombosis (7,20). En el metaanálisis llevado a cabo por Blondon et al. (21) concluyen que el riesgo de tromboembolia venosa es 4 veces mayor después de una cesárea al compararlo con el parto vaginal, así como después de una cesárea de emergencia en contraste a una cesárea electiva. En promedio, reportó que 3 de cada 1000 mujeres desarrollarán un ETEV después de una cesárea.

Una consecuencia a largo plazo de la TVP y que conlleva a una reducción de la calidad de vida, es el desarrollo del síndrome posttrombótico (22). En un estudio de prevalencia del síndrome posttrombótico después de un evento tromboembólico relacionado al embarazo, se reportó que el 42% de las mujeres con antecedentes de TVP y el 24% de las mujeres con antecedentes de EP (en comparación con el 10% de los controles) informaron signos y síntomas del síndrome posttrombótico 3 a 16 años después del diagnóstico y tratamiento inicial (23).

Cuadro clínico

Es importante anotar que la mitad de las mujeres embarazadas no presentan síntomas. En los casos sintomáticos se incluyen el dolor inguinal, edema, eritema, calor, dolor de extremidad unilateral y dificultad para caminar (7,20). La trombosis venosa ilíaca aislada puede presentarse con dolor abdominal, dolor de espalda y/o edema de toda la pierna (Tabla 1).

Debido a que el edema de las piernas por estasis ocurre por compresión mecánica de los vasos linfáticos y venosos secundario al crecimiento uterino, se considera el signo menos confiable de TVP en las mujeres gestantes (7).

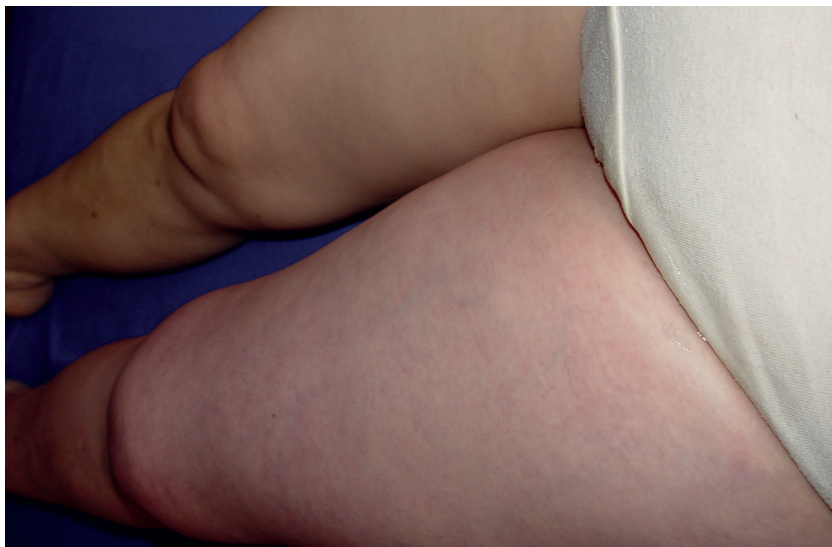
Tabla 1. Signos y síntomas de TVP en mujeres embarazadas.

Signos	Síntomas
<ul style="list-style-type: none">• Edema• Calor de la extremidad• Eritema	<ul style="list-style-type: none">• Dolor inguinal• Dolor extremidad inferior unilateral• Dificultad para caminar• Dolor abdominal• Dolor de espalda

Fuente: elaboración propia.

En comparación con las mujeres que no están embarazadas cuyos eventos trombóticos venosos afectan más comúnmente a las venas distales, las mujeres embarazadas tienen más eventos trombóticos a nivel proximal en el sector iliofemoral. En más del 88% de los casos afecta al miembro inferior izquierdo, como resultado de la compresión de la vena iliaca común izquierda provocado por el crecimiento del útero (24).

Imagen 1. Paciente de 40 años de edad, cursando la semana 33 de gestación con diagnóstico de trombosis venosa profunda femoropoplítea del miembro inferior izquierdo.



**Cortesía Dr. Juan Benalcázar*

Los síntomas y signos de EP incluyen disnea, taquipnea, dolor torácico y hemoptisis. En los casos de embolia pulmonar severa pueden presentar cianosis, colapso y muerte abrupta (10).

Métodos diagnósticos

En mujeres no embarazadas, el acercamiento diagnóstico usa una combinación de un score validado de predicción clínica, seguido del uso del Dímero D y de un eco Doppler. Es difícil extrapolar esta estrategia en la mujer embarazada por lo siguiente (25):

1. No existen scores de predicción clínica validados para el embarazo.
2. La presentación anatómica de la trombosis del embarazo (principalmente iliofemoral aislada) puede afectar la sensibilidad de la ecografía.
3. Los niveles de Dímero D validados son de limitada utilidad.

Dadas estas circunstancias, el embarazo confiere un cierto grado de dificultad diagnóstica cuando existe una sospecha de trombosis venosa profunda, en parte debido a los cambios fisiológicos que acompañan al embarazo que pueden simular una enfermedad tromboembólica venosa como son el edema de los miembros inferiores que acompaña a la gestación, sobre todo en el tercer trimestre; además de otros síntomas frecuentes como dolor inguinal y disnea que son comunes en la gestación. Sin embargo, el principal eje de diagnóstico constituye la sospecha bien fundamentada en la presentación clínica y los antecedentes de la mujer en estudio. La mayoría de las mujeres embarazadas investigadas por TVP (>90%) no la tienen (26). Esto nos advierte que la investigación debe ser segura tanto para la madre como para el feto, para llegar a un diagnóstico preciso o excluirlo con seguridad (22).

Sin embargo, en una mujer con signos o síntomas sugestivos de TVP debe realizarse un proceso diagnóstico objetivo y minucioso, así como iniciar al mismo tiempo un tratamiento basado en heparina de bajo peso molecular hasta que el diagnóstico sea excluido con pruebas objetivas (27,28). Los métodos que debe utilizarse para diagnosticar la trombosis cuando existe una sospecha clínica alta son los siguientes:

Ecografía venosa de compresión

El ultrasonido de compresión o eco Doppler proximal es el primer método de elección para descartar una trombosis venosa profunda del eje iliofemoral y distal. Un metaanálisis encontró una baja frecuencia de falsos-negativos en la ecografía de una sola extremidad con visualización de las venas ilíacas en mujeres embarazadas con sospecha de trombosis, siendo menor al 2% (26,29). La sensibilidad y el valor predictivo negativo de este método están entre el 90.9% y el 98.9%, respectivamente (29). Sin embargo, ningún único estudio (de laboratorio o imagen) está validado para descartar una trombosis venosa profunda en una mujer embarazada, por lo que se recomiendan estudios adicionales en caso de tener una ecografía negativa o no diagnóstica (22,30). Cuando no se puede establecer una conclusión definitiva de un resultado negativo en la ecografía, lo más recomendable es realizar un seguimiento cuando existe una sospecha clínica alta y el resultado es negativo (31). Esto ocurre principalmente por la alta incidencia de trombosis aisladas del segmento iliaco, por lo que el eco Doppler proximal de compresión deberá repetirse al menos por 2 ocasiones en los siete días siguientes al estudio inicial negativo. Lo ideal será hacerlo a los días 3 y 6 o 7 (22,27).

En el caso de una tromboflebitis superficial, debe realizarse una ecografía de compresión para excluir una trombosis venosa profunda (recomendación II-2A), y deberá repetirse si se sospecha una extensión proximal de la tromboflebitis basada en su empeoramiento (recomendación III-C). La observación, exclusivamente, es una recomendación en mujeres con tromboflebitis superficial con riesgo bajo de trombosis venosa profunda (tromboflebitis a menos de 5 cm de la unión safeno-femoral o la unión safeno-poplitea, o una trombosis menor a 5 cm de distancia) o en aquellas que no requieren mucho control sintomatológico. El seguimiento de estas mujeres debe ocurrir entre los primeros

7-10 días con una ecografía de compresión a la semana del episodio inicial (recomendación I-A) (32).

Resonancia magnética y venografía con contraste

La resonancia magnética nuclear simple se puede utilizar como una alternativa razonable cuando esté disponible o accesible con facilidad y cuando el ultrasonido iliaco de compresión sugiera una alta sospecha, pero no sea confirmatorio o negativo. Las dosis de exposición fetal a la radiación en este estudio están muy por debajo de los máximos aceptados para exposición fetal a la radiación. La realización de la resonancia magnética durante el primer trimestre del embarazo no parece estar asociada con el incremento de riesgo de daño al feto; la adición de gadolinio en cualquier momento del embarazo puede estar asociada con un incremento absoluto muy pequeño de resultados adversos fetales y neonatales (33). En ausencia de un estudio comparativo amplio entre la ecografía proximal de compresión seriada vs. la resonancia magnética, la Asociación Americana de Hematología y el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists no han podido recomendar ningún estudio por sobre el otro (22,27).

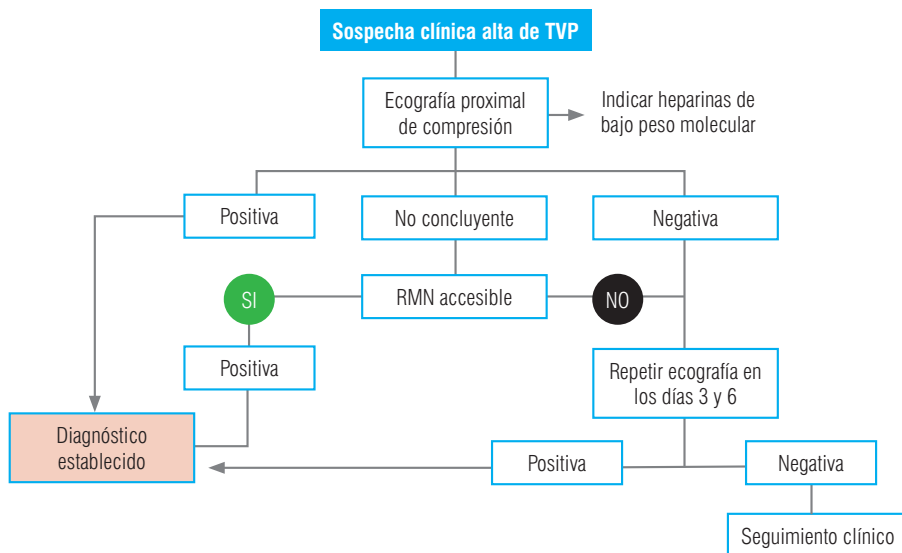
Tests como la venografía o tomografía con contraste, que pueden estar potencialmente asociados con el incremento del riesgo de cáncer en los niños, secundario a la radicación ionizante, se pueden utilizar en casos con sospecha muy marcada; sin embargo, no se realizan con frecuencia en esta población (34).

Dímero D

Ha sido desalentado para diagnóstico durante mucho tiempo debido a su incremento constante durante el embarazo, alcanzando sus niveles más altos en el tercer trimestre, lo que reduce su especificidad en este contexto; sin embargo, existen referencias más actuales que lo recomiendan como seguro para descartar trombosis venosa profunda durante el embarazo (35–37). A pesar de esto existe aún controversia en las guías internacionales (22,25,27,28). Se ha reportado en un metaanálisis reciente una sensibilidad del 95% y un valor predictivo negativo del 100% (35). Estos resultados se basan en una estrategia de negatividad en el diagnóstico utilizando un pretest de probabilidad clínica con riesgo nulo, bajo o intermedio y considerando una disminución de la proporción de resultados de Dímero D negativo con el incremento de la edad gestacional (25%, 11% y 4% durante el primero, segundo y tercer trimestre de la gestación, respectivamente). Los niveles medios reportados del Dímero D están en 505 $\mu\text{g/L}$ durante el primer trimestre, 730 $\mu\text{g/L}$ en el segundo y 1120 $\mu\text{g/L}$ en el tercer trimestre (36). Es en parte debido a estos datos que se podría utilizar el Dímero D como un complemento para descartar una trombosis venosa profunda sobre todo en el primer trimestre del embarazo.

El diagnóstico de la TVP durante el embarazo se puede optimizar siguiendo un algoritmo tomando en consideración como eje fundamental el eco Doppler venoso proximal de compresión.

Algoritmo diagnóstico de la trombosis venosa profunda en el embarazo



Elaborado por los autores

Estudio de trombofilia

Realizar un estudio o investigación de una trombofilia subyacente en una mujer embarazada con un diagnóstico de TVP, no está recomendado por los cambios de la hemostasia habitual. Cerca de la mitad de todas las mujeres que se presentan con un episodio de TVP en el embarazo tienen un factor hereditario o adquirido para trombofilia (27,32).

Tratamiento

Actualmente, no se realiza un ingreso hospitalario por una trombosis venosa profunda en una mujer embarazada. El tratamiento se lo puede realizar de forma ambulatoria cuando existe un cuadro clínico de sospecha de TVP y se debe iniciar con un anticoagulante de forma inmediata, salvo que haya alguna contraindicación para hacerlo. Si es posible se realiza el eco Doppler venoso en forma conjunta en la evaluación inicial, lo cual corrobora el diagnóstico en muchas ocasiones; pero si no se lo puede realizar es importante iniciar el tratamiento hasta confirmar el diagnóstico.

La Sociedad Americana de Hematología recomienda como el anticoagulante de elección para pacientes embarazadas a la heparina de bajo peso molecular (enoxaparina disponi-

ble en Ecuador) por sobre la heparina no fraccionada o heparina sódica (22,25,27,28), la dosis es de 1 mg por kg de peso dos veces al día o inclusive se puede utilizar una sola vez al día con una dosis total de 2 mg/kg de peso; esta dosis se modificará de acuerdo a los cambios del peso que experimente la gestante. En pacientes con peso corporal extremo (<50 kg o > 90 kg), así como aquellas con enfermedad renal, puede ser necesario monitorizar los niveles de actividad anti-Xa, sin embargo, esta práctica no se recomienda de forma rutinaria.

Las heparinas de bajo peso molecular no atraviesan la placenta y son seguras durante la gestación ya que no se absorben en el tracto gastrointestinal, por lo que se pueden emplear también heparinas sintéticas como el fondaparinux con una dosis de 7.5 mg cada día de forma subcutánea, esta es una heparina que también se comercializa en Ecuador para pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina (muy rara en la mujer embarazada) o alergia a la heparina, tiene la ventaja de que se la puede usar en una sola dosis diaria.

Antes de continuar la anticoagulación deberá solicitarse exámenes de laboratorio que incluyan una biometría hemática con recuento plaquetario que permita monitorizar a futuro una trombocitopenia inducida por la heparina, tiempos de coagulación: tiempo de protrombina y tromboplastina (TP y TTP), pruebas de función hepática y renal con miras a monitorización futura y seleccionar el mejor anticoagulante posible, si fuera el caso. El recuento de plaquetas debe medirse a la semana de inicio de las heparinas de bajo peso molecular (Recomendación III-C) (25).

En el caso de una tromboflebitis superficial, a diferencia de ciertas diferencias con la población general, se recomienda siempre el uso de una heparina de bajo peso molecular por sobre no usar ningún tratamiento anticoagulante (Recomendación condicional) (22).

Se prefiere la heparina no fraccionada en mujeres embarazadas con daño de la función renal (Filtrado glomerular menor a 30 ml/min) y también puede considerarse una opción como terapia de transición previo al parto o cesárea, debido a que ofrece una mejor vida media y una rápida reversión de su efecto anticoagulante; puede administrarse intravenosa o subcutánea con ajuste de su dosis dependiente del peso.

Como ya es ampliamente conocido los antagonistas de la vitamina K como la warfarina no están indicados durante el embarazo, ya que cruzan la placenta y se asocian con un aumento de la pérdida fetal por malformaciones graves. Estos medicamentos reducen la síntesis de proteínas dependientes de vitamina K incrementando el riesgo de malformaciones en el hueso, el sistema nervioso central y el ojo.

Anticoagulantes Orales Directos (ACODs)

Están contraindicados en mujeres embarazadas o en período de lactancia ya que no hay estudios adecuados al respecto. Los estudios en animales sugieren teratogenicidad,

debiéndose señalar que estas moléculas pequeñas pueden transferirse al feto o en la leche materna a los lactantes.

En pacientes que están tomando anticoagulantes orales directos o antagonistas de la vitamina K por alguna otra patología, al momento del diagnóstico de embarazo se deberán cambiar a heparina de bajo peso molecular.

En mujeres en etapa de lactancia y que tienen indicación de anticoagulación, por ejemplo, si han experimentado un evento tromboembólico venoso durante el embarazo, existe una recomendación fuerte para el uso de heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular como la enoxaparina y el fondaparinux, warfarina y acenocumarol como opciones seguras; a su vez se contraindica completamente el uso de anticoagulantes orales directos (22).

Sin embargo el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos sugiere que los ACODs (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) pueden ser considerados como una opción viable para tromboprolifaxis en el periodo postparto cuando la mujer no está en etapa de lactancia (38).

Trombólisis

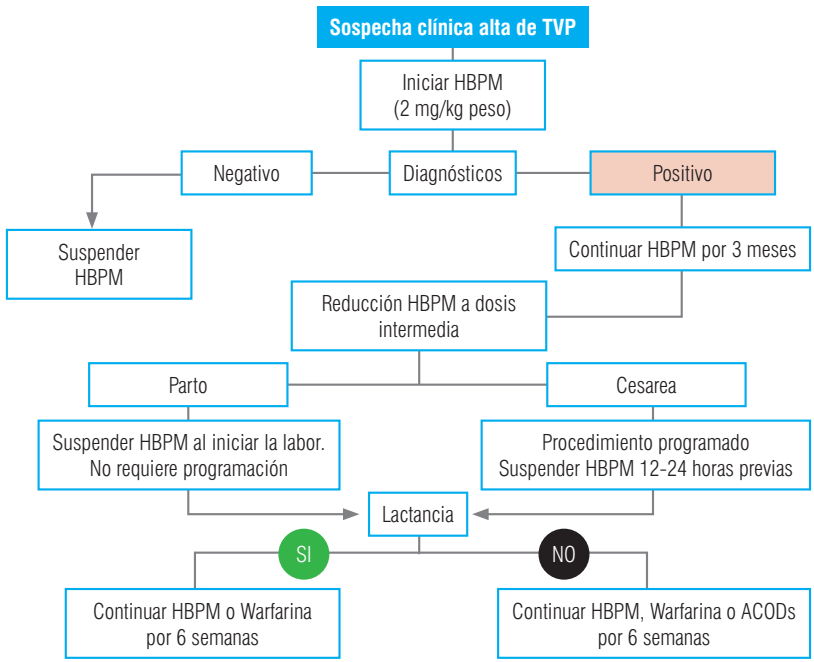
La trombólisis en el embarazo es poco frecuente, y tienen las mismas indicaciones que en las pacientes no embarazadas, esto es, en una flegmasia cerúlea dolens que amenaza la vitalidad de la extremidad o en una EP masiva aguda con disfunción ventricular derecha e inestabilidad hemodinámica que pone en peligro la vida. 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. Sin embargo, no está recomendada actualmente de forma rutinaria por la baja certeza en la evidencia acerca de los efectos colaterales (22). La evidencia para el uso de trombólisis en mujeres embarazadas con embolia pulmonar está limitada a reportes y series de casos, enfocada principalmente en la seguridad y el daño potencial más que en demostrar el beneficio de la intervención. Basada en estos casos, la literatura ha reportado un 28% de muertes en mujeres embarazadas y un 1.4% de muertes neonatales luego del tratamiento; el uso de trombólisis sistémica en mujeres preparto y postparto reportó un 28.4% de riesgo de sangrado mayor (hemorragia vaginal o intraabdominal dependiendo del modo del parto) (38).

Filtro de vena cava

Se utilizan en mujeres con EP recurrente a pesar de una anticoagulación adecuada o en aquellas en las que la anticoagulación está contraindicada o mal tolerada (alergia, sangrados), o en mujeres en las que se ha desarrollado una TVP aguda cerca del momento del parto, recomendación con nivel III-C (32). Su colocación envuelve un riesgo de

exposición a radiación ionizante para la madre y el feto, lo que puede impactar negativamente si se produce en etapas tempranas del desarrollo fetal; por lo tanto, debe ser evitado a menos que los beneficios claramente sobrepasen los riesgos. Se ha propuesto la utilización de ultrasonido intravascular como guía para la colocación del filtro, y en cuanto a la ubicación del filtro si es infrarrenal ha sido asociada con aplastamiento por el útero grávido llegando a complicaciones como el desplazamiento, migración, fractura y lesión de la pared de la vena cava inferior. Por el contrario, la colocación suprarrenal ofrece ventajas para acelerar el flujo venoso y proteger de una posible trombosis de las venas ováricas, por lo que es el sitio preferido durante el embarazo (38). Hasta el momento no existen estudios clínicos aleatorizados que evalúen la efectividad y seguridad del uso del filtro de vena cava en mujeres embarazadas, por lo que debe utilizarse con las mismas indicaciones absolutas que para la población general idealmente evaluado previamente por un equipo multidisciplinario de expertos.

Algoritmo de tratamiento de la trombosis venosa profunda en el embarazo.



Elaborado por los autores

Nota: HBPM: Heparinas bajo peso molecular, ACODs: Anticoagulantes orales directos

Medias de compresión 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 postrombótico. Por esto se aconseja al inicio, si el paciente no tolera la media de compresión, esperar unas semanas hasta que el proceso inflamatorio disminuya y permita colocarse la media. La compresión recomendada es de 20 a 30 mmHg (27,28).

Duración del tratamiento

La duración debe ser individualizada en cada caso, sin embargo, se deberá mantener un tratamiento anticoagulante en dosis completas por un mínimo de 3 meses (recomendación I-A) y luego se puede disminuir la intensidad de la anticoagulación a una dosis intermedia o profiláctica hasta la culminación del embarazo (recomendación III-C) (28,32) (Imagen 3). El embarazo se considera un factor de riesgo mayor transitorio conocido, por lo que el tratamiento anticoagulante tiene que mantenerse acorde a las guías mencionadas, esto es un mínimo de tres meses, incluyendo la totalidad del embarazo y hasta las seis primeras semanas del puerperio (Figura 2).

Es importante un abordaje multidisciplinar en este tipo de patología, que incluya especialistas en Obstetricia, Anestesiología, Hematología, Cirugía Vasculard, para organizar el parto en función de los riesgos que encontremos en cada paciente.

Síndrome postrombótico

Esta presente en más del 60% de las TVP que ocurren durante el embarazo, posiblemente debido a la mayor prevalencia de trombosis ilíaco femoral (7,11,18). Una anticoagulación efectiva y a tiempo es parte importante para disminuir esta complicación.

Bibliografía:

1. Rhéaume M, Weber F, Durand M, Mahone M. Pregnancy-Related Venous Thromboembolism Risk in Asymptomatic Women With Antithrombin Deficiency. *Obstetrics & Gynecology*. 2016 Apr;127(4):649–56.
2. Gray G, Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012 Feb;26(1):53–64.
3. Sousa Gomes M, Guimarães M, Montenegro N. Thrombolysis in pregnancy: a literature review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019 Jul 18;32(14):2418–28.
4. Trasca LF, Patrascu N, Bruja R, Munteanu D, Cirstoiu M, Vinereanu D. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy. *American Journal of Therapeutics*. 2019 May;26(3):e364–74.
5. Meng K, Hu X, Peng X, Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015 Feb 11;28(3):245–53.
6. Bain E, Wilson A, Toohar R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Feb 11;
7. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017 Dec;7(S3):S309–19.
8. Jong PG, Coppens M, Middeldorp S. Duration of anticoagulant therapy for venous thromboembolism: balancing benefits and harms on the long term. *British Journal of Haematology*. 2012 Aug;158(4):433–41.
9. Filip C, Socolov DG, Albu E, Filip C, Serban R, Popa RF. Serological Parameters and Vascular Investigation for a Better Assessment in DVT during Pregnancy—A Systematic Review. *Medicina (B Aires)*. 2021 Feb 10;57(2):160.
10. Middleton P, Shepherd E, Gomersall JC. Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Mar 29;2021(3).
11. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm M v., Maniadas N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016 Jan;132(1):4–10.
12. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology*. 2012 Dec 8;2012(1):203–7.
13. Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M, Zintzaras E. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015 Aug;191:106–11.
14. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Medicine*. 2019 May;98(20):e15733.
15. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open*. 2019 Apr;5(1):e000924.
16. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruij MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017 Oct 26;j4452.
17. Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F. Arterial/venous thrombosis, fetal loss and stillbirth in pregnant women with systemic lupus erythematosus versus primary and secondary antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018 Dec 7;18(1):212.
18. Rybstein MD, DeSancho MT. Risk factors for and clinical management of venous thromboembolism during pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019 Jul;17(7):396–404.
19. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertility and Sterility*. 2012 Jan;97(1):95–100.
20. Greer IA. Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2015 Aug 6;373(6):540–7.
21. Blondin M, Casini A, Hoppe KK, Boehlen F, Righini M, Smith NL. Risks of Venous Thromboembolism After Cesarean Sections: A Meta-Analysis. *Chest*. 2016 Sep;150(3):572–96.
22. 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 Advances*. 2018 Nov 27;2(22):3317–59.
23. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012 May;10(5):840–7.
24. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic Distribution of Deep Vein Thrombosis in Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2010 Sep;65(9):559–61.
25. Chan WS, Rey E, Kent NE, Chan WS, Kent NE, Rey E, et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014 Jun;36(6):527–53.
26. Chan WS, Spencer FA, Lee AYY, Chumilal S, Douketis JD, Rodger M, et al. Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. *Canadian Medical Association Journal*. 2013 Mar 5;185(4):E194–200.
27. Al-Sabbak M. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. *Royal College*

- of Obstetricians and Gynaecologists. 2017.
28. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest*. 2012 Feb;141(2):e691S–e736S.
 29. al Lawati K, Aljazeera J, Bates SM, Chan W, de Wit K. Ability of a single negative ultrasound to rule out deep vein thrombosis in pregnant women: A systematic review and meta analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Feb 16;18(2):373–80.
 30. le Gal G, Kercret G, ben Yahmed K, Bressollette L, Robert-Ebadi H, Riberdy L, et al. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study. *BMJ*. 2012 Apr 24;344(apr24 2):e2635–e2635.
 31. Castro AA, Lima FJC de, Sousa-Rodrigues CF de, Barbosa FT. Accuracy of ultrasound to detect thrombosis in pregnancy: A systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2017 Mar;63(3):278–83.
 32. Chan WS, Rey E, Kent NE, Chan WS, Kent NE, Rey E, et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014 Jun;36(6):527–53.
 33. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA*. 2016 Sep 6;316(9):952.
 34. National Center for Environmental Health (NCEH) EMR and CB. Radiation and Pregnancy: A Fact Sheet for Clinicians. 2021.
 35. Bellesini M, Robert Ebadi H, Combesure C, Dedionigi C, le Gal G, Righini M. D dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Oct 20;19(10):2454–67.
 36. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertolletti L, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2019 Mar 21;380(12):1139–49.
 37. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, le Moigne E, Schmidt J, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism During Pregnancy. *Annals of Internal Medicine*. 2018 Dec 4;169(11):766.
 38. Kalaitzopoulos DR, Panagopoulos A, Samant S, Ghalib N, Kadillari J, Daniilidis A, et al. Management of venous thromboembolism in pregnancy. *Thrombosis Research*. 2022 Mar;211:106–13.

TROMBOSIS: RETOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO EN PEDIATRÍA

Fuenmayor F., Quiguntar R., Proaño X., Espín C.

Definición

Trombosis se define como la formación de un coágulo de sangre dentro de los vasos sanguíneos que limita la circulación. Puede ocurrir tanto en el sistema venoso como en el arterial (1,2).

Epidemiología

Los recientes avances en el manejo de pacientes pediátricos críticos han causado un incremento en los fenómenos trombóticos en esta población. Estudios reportan una incidencia del 0.7-0.21/10 000 niños al año con un aumento considerable en pacientes hospitalizados (20- 60 por cada 10 000 ingresos) (2,3). Existe una distribución bimodal con respecto a la trombosis en niños, siendo los neonatos y adolescentes los más afectados.

Fisiopatología

La trombosis en pediatría está mediada por la Tríada de Virchow la cual consiste en:

1. Lesión endotelial: liberación de tromboplastina tisular (factor III)
2. Hipercoagulabilidad: por agregación plaquetaria a la membrana basal del vaso afectado
3. Estasis venosa: por atrapamiento de glóbulos rojos y blancos produciéndose un trombo (1,4).

La trombosis en los pacientes pediátricos es poco frecuente debido a factores protectores propios de la edad como son:

1. Endotelio intacto
2. Diferencias fisiológicas en los factores de coagulación con baja capacidad de generar trombina y niveles elevados de alfa 2 macroglobulina (4,5).
3. Las bajas concentraciones de plasminógeno (3).

Factores de riesgo

En el 95% de los casos en niños se identificó al menos un factor de riesgo (2,4).

Tabla 1: Factores de riesgo de trombosis en la edad pediátrica

	Factor de Riesgo	Tipo de Trombosis/ Localización
Adquiridos	Catéter venoso central y catéter venoso periférico	Formación de “vaina de Fibrina” Trombosis venosa profunda: subclavia, yugular, iliofemorales, cava inferior. Un 30% desarrolla Tromboembolia pulmonar
	Catéter arterial periférico	Trombosis arterial: radial, pedía
	Catéter arterial Umbilical	Trombosis arteria: celiaca, mesentérica, renal y arterias miembros inferiores
	Ejercicio súbito e intenso en miembros superiores	Trombosis espontánea de la vena subclavia
	Cateterismo cardíaco a través de la arteria femoral	Trombosis arterias miembros inferiores
	Cirugía de Fontan (Shunt Bidireccional completo), Válvulas cardíacas mecánicas	Tromboembolia pulmonar
	Asfixia, policitemia, deshidratación, sepsis, cardiopatía cianotizante, infante de madre diabética	Trombosis Vena Renal en neonatos
	Síndrome Nefrótico, Quemaduras (mayor del 30%), Trasplante Renal	Trombosis Vena Renal en niños mayores
	Catéter Venoso Umbilical	Trombosis Portal en neonatos
	Sepsis de foco abdominal, Esplenectomía, Trasplante hepático.	Trombosis Portal en niños mayores
	Enfermedad de Kawasaki	Compromiso arterias coronarias y cerebrales
Hereditarios	Trauma, Inmovilización prolongada, neoplasias, Asparaginasa (Quimioterapia), anticonceptivos con estrógeno, sepsis, Síndrome Inflamatorio Multisistémico.	Trombosis Venosa
	Lupus eritematoso sistémico	Trombosis vena renal, trombosis de los senos duros, embolia pulmonar.
	Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Trombosis Venosa
	Hiperlipidemia, Homocistinuria, Arteritis de Takayasu,	Compromiso arterias coronarias y cerebrales

	Factor de Riesgo	Tipo de Trombosis/ Localización
Hereditarios	Anemia Falciforme, Síndrome antifosfolipídico	Trombosis Portal en Niños mayores
	Síndrome de May Turner (Compresión ileocava)	Trombosis venosa superficial de miembros inferiores
	Trombofilias: Mutación del Factor V de Leiden, Deficiencia de antitrombina, Deficiencia de proteína C y S, Mutación G20210A de la protrombina	Trombosis Venosa

Procesos tromboembólicos más frecuentes en pediatría

Trombosis venosa profunda

Definición

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) engloba a dos patologías: la trombosis venosa profunda (TVP) de extremidades inferiores y la embolia pulmonar (EP) (6).

La TVP en Pediatría se considera un evento raro si lo comparamos con la enfermedad en pacientes adultos, pero independientemente de la edad es causa de morbimortalidad que puede progresar a enfermedad embólica, recurrente y síndrome posttrombótico (7).

Epidemiología

Actualmente, se evidencia aumento del tromboembolismo en niños y adolescentes con incidencia de 21,9/10000 admisiones y de 18,8 a 58/10000 en el alta hospitalaria. Dichos datos sugieren un aumento de 3 a 10 veces la frecuencia de TVP en niños en los últimos 15 años (8).

Este incremento en pacientes pediátricos se debe principalmente a que los pacientes precisan de estancias en unidades de cuidados intensivos (asociados a la presencia de catéteres venosos centrales y a la inmovilización prolongada de postoperatorios principalmente cirugía tóraco-abdominal u ortopédica), así como al incremento en la prevalencia de obesidad, tumores y enfermedad inflamatoria intestinal (9).

Respecto de factores de riesgo (FR), en comparación con la población adulta, es importante resaltar que (10):

- Menos del 10% de los TVP en niños son idiopáticos.
- Los niños tienen más de un factor de riesgo asociado al estado trombotico (ET).
- Los catéteres venosos centrales (CVCs) son el factor de riesgo adquirido más importante (90% de las TVP en neonatos y 60% en niños).

Cuadro clínico

Los signos clínicos son variables desde dolor, tumefacción, calor (aumento de la temperatura local), cambio de color e ingurgitación venosa (dolor inguinal o abdominal) (11,12).

Sin embargo, ya que estos son similares a los signos y síntomas presentados en infecciones músculo esqueléticas, el protocolo de estudios de imagen deben ser usados para el diagnóstico de una TVP coexistente (13).

Imagen 1: Paciente femenina de 15 años de edad que sufre luxación de rodilla por lo que permanece inmovilizada por 20 días, presenta cuadro clínico de TVP femoro-poplítea izquierda



**Cortesía: Dr Juan Benalcázar*

Diagnóstico

Lo más importante es la sospecha clínica, valorando los factores de riesgo y estudios complementarios como:

Ecografía Doppler es el examen de elección (salvo en la EP):

Flebografía es la técnica más sensible y específica

Dímero D: >500 mg/ml: es un marcador pronóstico muy sensible pero poco específico para TVP.

El estudio de trombofilia se indica cuando la trombosis es espontánea, de gravedad desproporcionada, recurrente o de localización inusual, o ante antecedentes familiares (14,15).

Tratamiento

No existen pautas establecidas respecto a la indicación de tromboprofilaxis en el niño hospitalizado, de modo que se debe realizar de forma individualizada (16).

Los objetivos del tratamiento son:

- Prevenir la extensión local y embolización.
- Ayudar en la resolución del trombo existente.
- Prevenir la recurrencia.
- Minimizar las complicaciones.

La Sociedad Americana de Hematología (ASH) recomienda tratar con anticoagulantes ante TVP o embolia pulmonar (EP) sintomáticas (recomendación fuerte), pero no sugieren anticoagulación en pacientes asintomáticos (17).

Tratamiento de Trombosis Venosa Profunda en neonatos:

- Si el trombo ocluye hasta en un 25 a 30% de la luz del vaso y puede resolverse espontáneamente, sería razonable no iniciar anticoagulación y hacer seguimiento Doppler ecográfico. Si el trombo progresa, se recomienda iniciar anticoagulación con heparina no fraccionada/heparina de bajo peso molecular (HNF/HBPM) a dosis de HNF: 75 U/kg durante 10 minutos; luego infusión continua inicial a 28 U/kg/hora. La HBPM: 1,5 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (18).
- Si el trombo es oclusivo, se recomienda iniciar tratamiento anticoagulante: HBPM o HNF durante 5 días seguido de HBPM 6 semanas a 3 meses. Si el factor de riesgo es claramente la causa de la trombosis y se ha eliminado, el tratamiento puede suspenderse antes, una vez comprobada la repermeabilización venosa.

- Retirar el catéter asociado (si es disfuncionante o ya no se requiere), si es posible, tras 3-5 días de anticoagulación.
- Si el catéter se mantiene una vez terminado el tratamiento anticoagulante, emplear HBPM a dosis de 10-15 U/kilo/hora subcutánea hasta que se retire.
- Si el trombo se sitúa en la aurícula derecha y es de gran tamaño, se recomienda HNF/ HBPM terapéutica.
- El tratamiento trombolítico está indicado cuando existe compromiso crítico vital o de un miembro. Si se requiere, emplear activador tisular del plasminógeno recombinante (r-TPA) (19).

Tromboembolia pulmonar en pediatría

Definición

Se denomina a la tromboembolia pulmonar (EP) como la obstrucción de una porción de la arteria pulmonar causada por un émbolo o trombo que se desprendió de otra parte del cuerpo (20).

Esta patología en la edad pediátrica es una condición rara que conlleva una alta mortalidad y una incidencia que ha aumentado en los últimos años, debido a la gran cantidad de condiciones preexistentes o instauradas en el paciente pediátrico como son: mayor uso de catéteres venosos centrales, afecciones hematológicas o infecciosas graves, patologías relacionadas con problemas renales o autoinmunes, etc (21).

Pese a que la EP en la edad pediátrica es distinta a la del adulto, las pautas de manejo en niños se extrapolan de los datos de adultos (22), y estas incluyen trombólisis o trombectomía y anticoagulación farmacológica se han evaluado también el uso de anti-coagulantes orales directos (ACODs) para el tratamiento de la EP (84).

Epidemiología

Como se mencionó anteriormente la incidencia de EP en la edad pediátrica es muy rara, pero no por ello menos importante. Se estima que aproximadamente 0,14 por cada 10 000 niños presentan este cuadro de forma aguda, encontrándose en el 98% de los casos al menos un factor de riesgo (23).

Dentro de los factores de riesgo se encuentran: presencia de CVCs en el 33%, trastornos hereditarios de la coagulación 10% de los casos, de los que el déficit de proteína S supone un 1,2%, traumatismos, cirugía, enfermedades malignas o tratamiento con anti-conceptivos orales en pacientes adolescentes representan menos de 1% (24).

Cuadro clínico

El cuadro clínico del EP en la edad pediátrica puede estar sujeto a controversia, debido a que en niños, sea con comorbilidades preexistentes o no los síntomas de inicio son los mismos que presentan los pacientes al cursar una infección aguda del sistema respiratorio, es por ello que la importancia de una anamnesis adecuada, un examen físico minucioso puede disminuir la mortalidad por esta patología. Se destaca la tríada clásica del EP: dolor pleurítico, hemoptisis e infiltrado pulmonar (25), a ello se pueden sumar:

- Disnea y tos de aparición súbita e inexplicada.
- Dolor pleurítico y ansiedad.
- En ocasiones aparecen esputos hemoptoicos o hemoptisis.
- Taquipnea y taquicardia.
- Aparición de un cuarto ruido cardíaco (R4) (cuando el EP causa repercusión hemodinámica) y refuerzo pulmonar de segundo tono (P2).
- Si el infarto pulmonar es lo suficientemente grande puede existir matidez, estertores húmedos o roce pleural (26).

La EP se puede presentar de 4 formas:

1. Colapso circulatorio (síncope y shock).
2. Infarto pulmonar/hemorragia pulmonar (atelectasia congestiva).
3. Insuficiencia cardíaca derecha aguda e insuficiencia respiratoria grave.
4. Otros: fiebre, insuficiencia cardíaca refractaria y arritmias.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de EP se deben considerar las características generales de la población, diferencias específicas en la entidad de la enfermedad y las diferencias en la sensibilidad o especificidad de estrategias de diagnóstico (27).

Se ha determinado que para el diagnóstico del EP en niños en la actualidad se usa la exploración de ventilación/perfusión (exploración V/Q) por tomografía en niños de 5-7 años y la tomografía computarizada con angiografía espiral (CTPA) en cualquier edad (28). Adicional a estos estudios se debe realizar un estudio de coagulograma completo donde el dímero D es uno de los marcadores pronósticos más importantes con una sensibilidad de 55% y especificidad de 75%, para el diagnóstico de esta patología (29).

Tratamiento

Ante la sospecha clínica de EP, debe administrarse inmediatamente heparina sódica Bolo inicial de 75 U/kg (máximo 5.000 U) IV en 10 min; mantenimiento (máximo 2.000 U/h): < 1 año: 25 U/kg/h > 1 año: 20 U/kg/h. El tratamiento con heparina se mantendrá entre

5-10 días, siendo conveniente al menos 72 h antes de suspender la heparina iniciar tratamiento con ACODs (rivaroxabán: peso >2.6 a 3 kilos 0.8mg/dosis)

Tratamiento fibrinolítico

Es el tratamiento de primera línea en el EP masiva, en especial indicado en pacientes con inestabilidad hemodinámica

- rt-Pa (activador tisular del plasminógeno) Bolo inicial 0,6 mg/kg IV, Mantenimiento 0,6 mg/kg/h (6 h)
- Urocinasa Bolo inicial 4.500 U/kg IV Mantenimiento 4.500-8.500/kg/h(30).

Trombosis de seno venoso en pediatría

Definición

Se define a la trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) como, la presencia de un coágulo en la luz de cualquiera de los vasos sanguíneos venosos del territorio cerebral, el cual obstruye mecánicamente el paso de sangre por el mismo, produciendo sintomatología neurológica específica (31).

Epidemiología

La TSVC en la edad pediátrica se considera como un trastorno infrecuente, y que en muchas ocasiones es subdiagnosticado. En la actualidad a nivel nacional no se cuenta con estadísticas certeras de su incidencia en la edad pediátrica, pero a nivel internacional se estima que esta varía entre 0,4 y 0,7 por 100 000 niños por año, y más del 40 % de estas ocurre en el período neonatal (32).

Cuadro clínico

El cuadro clínico de esta patología, se caracteriza por presentar en sus estadios iniciales sintomatología compatible con encefalopatía aguda, déficit neurológico focal, anorexia y letargo, en dependencia de la extensión de la lesión parenquimatosa y el sitio de oclusión (33).

En la TSVC se describen cuadros clínicos diferentes de acuerdo con los mecanismos por los que se produce la disfunción neurológica:

1. Los que están relacionados con el aumento de la presión intracraneal atribuible al drenaje venoso alterado
2. Los relacionados con la lesión cerebral focal por isquemia/infarto o hemorragia.

La clínica del TSVC en los dos mecanismos es muy parecida es así que la cefalea, es el síntoma más común y se encuentra en aproximadamente el 90% de los pacientes, así mismo el papiledema ocurre en el 25% de los casos por lo que esta patología constituye un reto diagnóstico importante (34).

Diagnóstico

Los retos diagnósticos en esta patología en la edad pediátrica son innumerables, es por ello que una anamnesis adecuada y examen neurológico prolijo son herramientas fundamentales en el diagnóstico de esta patología, como ayuda diagnóstica se pueden utilizar estudios de laboratorio que incluyan tiempos de coagulación, que podrían demostrar un estado de hipercoagulabilidad orientando al personal médico a un diagnóstico más oportuno de esta patología (35).

El diagnóstico por imagen de un TSVC es un instrumento importante para determinar la localización y la extensión del daño que esta patología produce, la tomografía computarizada contrastada es el estudio más usado como prueba de neuroimagen inicial en pacientes que presentan síntomas neurológicos de nueva aparición; sin embargo, la sensibilidad de este estudio es muy baja comparada con otros estudios, como la resonancia magnética (RM) (36,37).

La angiografía cerebral invasiva es de uso exclusivo cuando se pretende realizar algún procedimiento endovascular como tratamiento (38).

Tratamiento

No se han mencionado datos exactos sobre el tratamiento de la trombosis del seno venoso en la edad pediátrica, es por ello que el tratamiento está basado en investigaciones realizadas en adultos y extrapoladas a la edad pediátrica. La Heparina No Fraccionada, la Heparinas de bajo peso molecular (HBPM), los Antagonistas de la Vitamina K y los ACODs son los fármacos más utilizados. Se debe tomar en cuenta que para evaluar el estado y el mejor tratamiento de esta patología, se debe realizar la escala Ped NIHSS (39)

Tabla 2: Tratamiento para la Trombosis del Seno Venoso (37, 38,39)

Medicamento	Dosis
HBPM	<ul style="list-style-type: none">• Recién nacidos prematuros: 2 mg/kg/dosis cada 12 horas. SC• Recién nacidos a término: 1,7 mg/kg/dosis cada 12 horas. SC• Lactantes <3 meses: 1,8 mg/kg/dosis cada 12 horas.SC• 3-12 meses: 1,5 mg/kg/dosis cada 12 horas. SC• 1-5 años: 1,2 mg/kg/dosis cada 12 horas. SC• 6-18 años: 1,1 mg/kg/dosis cada 12 horas.SC

Medicamento	Dosis
Heparina no fraccionada	<ul style="list-style-type: none"> • Neonatos, lactantes: dosis de carga 75 U/kg durante 10 minutos; luego infusión continua inicial a 28 U/kg/hora IV • Niños y adolescentes: vía intravenosa, dosis de carga inicial de 75 U/kg durante 10 minutos, luego infusión continua inicial a 20 U/kg/hora;

Situaciones especiales en el paciente pediátrico crítico

Siendo menos frecuente que en la población adulta, la detección de fenómenos tromboembólicos está aumentando en pacientes pediátricos, como consecuencia de los avances en el manejo de la patología pediátrica crítica, la cual conlleva una frecuente necesidad de colocar catéteres venosos centrales.

La incidencia de esta patología, en niños hospitalizados, se encuentra en un valor de entre 20-60 pacientes por cada 10000 ingresos. Esta baja incidencia dificulta los estudios aleatorizados continuos; por lo tanto, las guías de tratamiento se extrapolan ineffectivamente, a partir de la evidencia en población adulta.

Factores de Riesgo:

Catéter Venoso Central

El 95% de los fenómenos tromboticos venosos profundos en niños, son secundarios a un factor de riesgo identificable. Del anterior valor porcentual, el 75% de los eventos, es secundario a un acceso venoso central colocado dentro del ambiente intrahospitalario (40).

La trombosis se presenta con mayor frecuencia en: menores de un año y en mayores de 12 años. De la misma manera, los sitios anatómicos, donde se presentan los fenómenos de forma más recurrente, son: femoral en el 41,5% y subclavio en el 27,1%.

Como factores de riesgo de ETEV en niños críticamente enfermos, se contemplan: cardiopatías congénitas, estados de hipercoagulabilidad (40), infecciones músculo -esqueléticas (particularmente Osteomielitis asociada a colonización por *Staphylococcus aureus*) (41). De la misma manera, un tiempo mayor de 7 días de permanencia con catéter, se asocia a un aumento en el 14% de riesgo de trombosis venosa secundaria; estos trombos, identificados mediante técnica de eco doppler color, se ubican mayormente a nivel de la vena cava superior e inferior (42).

Catéter venoso en neonatos.

El sistema de coagulación en el recién nacido es inmaduro. Esto se debe a que los fac-

tores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos, difieren considerablemente entre niños mayores y adultos; por esta razón, tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas o trombóticas (43).

Ocurre hasta en el 10% de los recién nacidos y, la mayoría de estos eventos son asintomáticos. La ubicación femoral es la más frecuente.

Asimismo, se presentan fenómenos de trombosis arterial y portal asociadas a catéteres periféricos y umbilicales; para este tipo de casos, un factor importante para su desarrollo es el tiempo de permanencia.

Las manifestaciones de trombosis, que no están asociadas al catéter venoso central (como la trombosis de la vena renal presente en un 10% de los recién nacidos), que se desarrollan por trastornos de la osmolaridad e hipercoagulabilidad, se asocian a factores como: prematuridad, asfixia perinatal, shock, deshidratación, sepsis, policitemia, cardiopatías congénitas, síndrome de dificultad respiratoria, diabetes materna y púrpura neonatal grave asociada a trastornos congénitos de la coagulación (déficit de proteína C o S) (43).

Imagen 2: Paciente de 8 años con antecedente de catéter venoso central yugular derecho por 10 días, presenta cuadro clínico de TVP yugulo-subclavia derecha.



*Cortesía: Dr. Juan Benalcázar

Trauma y Politrauma

La incidencia de ETEV en la población de trauma pediátrico, se encuentra entre el 0.02% y 1.2% (a nivel general) y entre el 0.3% y 10% (a nivel de las unidades de cuidado intensivo). La incidencia de ETEV en pacientes pediátricos se ha incrementado en un 70% debido a los avances en el manejo clínico, estudios diagnósticos y mejor sobrevida del paciente pediátrico crítico. Al igual que en los adultos, los pacientes pediátricos tienen un mayor riesgo de ETEV debido a la presencia frecuente del fenómeno de la tríada de Virchow: hipercoagulabilidad, lesión endotelial y estasis sanguínea. Los factores de riesgo como la presencia del catéter venoso central e hipoperfusión están asociados a presentación de ETEV con mayor frecuencia en niños.

La morbilidad de estos pacientes está relacionada con ETEV y con el síndrome post-trombótico.

La TVP se encuentra en un rango del 0.06% al 8.6%, y el de EP, en un rango de 0 a 0.3% (44). Los **factores de riesgo en trauma** son: edad (entre 0 y 12 años 0,09%; entre los 13 y 15 años 0,27%; entre los 16 y 21 años 0,73%), puntuación del Score de severidad de trauma (ISS) mayor a 24 con un riesgo de 1,33%, colocación de catéter venoso central con un riesgo de 1,9% a 2,9%, esto es indicativo de un aumento de entre 2 a 20 veces en el riesgo general), escala de coma de Glasgow menor a 9/15, se asocia a un incremento del riesgo de ETEV, tipo y severidad de la lesión (la lesión de grandes vasos, el trauma de tórax, el trauma craneoencefálico, el trauma pélvico y de extremidades, el postquirúrgico de cirugías ortopédicas, la cirugía de columna, laparotomías, craniectomías y quemaduras, incrementan el riesgo de eventos trombóticos, y finalmente la asociación de comorbilidades (como: obesidad, diabetes, cáncer, desórdenes de la coagulación, ventilación mecánica, hospitalización prolongada, transfusiones sanguíneas, sedación y bloqueo neuromuscular, soporte inotrópico, e injuria de los órganos sólidos (44). La **coagulopatía inducida por trauma** ocurre después de un trauma, debido a la alteración de las vías de la fibrinólisis y coagulación. La alteración en estos mecanismos se define y evidencia a través de valores referenciales internacionales (valor de INR mayor a 1,3) (44).

El riesgo de ETEV después de un trauma pediátrico es baja; pero, la edad avanzada, la intubación, el ISS alto, Glasgow bajo, procedimientos quirúrgicos y transfusiones, incrementan el riesgo.

El llamado Risk of Clots in Kids in Trauma, que es el estándar de evaluación, demuestra un incremento en la incidencia de fenómenos tromboembólicos, mediante scores altos (siendo sensible y específico para ETEV) (45).

Estado de hipercoagulabilidad pos COVID-19

La enfermedad grave por SARS CoV 2 se asocia a un estado de hipercoagulabilidad, el patrón de coagulopatía más común se caracteriza por elevación de fibrinógeno y DD a

diferencia del patrón que se observa en la coagulación intravascular diseminada (CID) clásica producida en la sepsis, la trombocitopenia asociada al COVID-19 es leve y hay un consumo escaso de los factores de coagulación. Los mecanismos que activan la coagulación parecen relacionarse con la respuesta inflamatoria más que con las propiedades virulentas específicas del germen, postulando entonces que la activación excesiva del sistema inmune causa una tormenta de citoquinas que ocasiona daño en el sistema microvascular y activa el sistema de la coagulación.

Su gravedad impresiona ser menor en comparación con la población adulta. Pacientes menores de 15 años, han supuesto un 0,4% de los ingresos hospitalarios, un 0,7% de los ingresos en cuidados intensivos (45).

Tromboprofilaxis y tratamiento

En base a esto y a los factores de riesgo de trombosis en pacientes con disfunción severa del Ventrículo izquierdo menor de 30%, en pacientes graves con imposibilidad de deambulación, se podría considerar individualmente la **profilaxis con HBPM**:

Niños críticos o factores de riesgo con un estado hiperinflamatorio o hipercoagulante:

- < 2 meses: tromboprofilaxis enoxaparina 0.75 mg/kg/12 horas subcutánea
- >2 meses: tromboprofilaxis enoxaparina 0.5mg/Kg/12 horas subcutáneas
- Objetivo anti factor Xa: 0.3-0.5 U/ml

Tratamiento de los niños con tromboembolismo

- < 2 meses: enoxaparina 1,5 mg/kg/12 horas subcutánea
- >2 meses: enoxaparina 1 mg/Kg/12 horas subcutáneas
- Objetivo anti factor Xa: 0.5-1 U/ml

Las guías de consenso proponen su empleo en pacientes con hipoxemia y/o inestabilidad hemodinámica refractaria a medidas convencionales (45).

Resumen de tratamiento sugerido

Tabla 3: Tromboprofilaxis (42,43,44)

Medicamento	Indicación	Dosis
ACODs	<ul style="list-style-type: none"> Factores de riesgo prolongado* 	RIVAROXABÁN: PESO >2.6 A 3 KILOS 0.8MG/DOSIS
HBPM	<ul style="list-style-type: none"> Anticoagulación en cardiopatías** Sin pos COVID Aneurismas grandes 	10-15 u/kilo/hora iv
HNF	<ul style="list-style-type: none"> Anticoagulación en cirugía cardíaca*** Pacientes con catéteres arteriales periférica y umbilical 	0.5 u/kilo/hora iv
ASPIRINA / CLOPIDOGREL	<ul style="list-style-type: none"> Anti agregación plaquetaria en cardiopatías Kawasaki Dispositivos cardíacos Aneurismas medianos 	Aspirina 3-5 mg/kg/día Clopidogrel 0.2 mg/kg/dosis diaria

* Nutrición parenteral total prolongada, hemodiálisis con fístula arteriovenosa o CVC, Sd. Nefrítico congénito o de inicio precoz.

** Miocardiopatía dilatada

*** Fístula sistémico pulmonar tipo Blalock-Taussig, SHUNT bidireccional cavo-pulmonar, Cirugía de Fontan

Tabla 4: Tratamiento (43, 44,45)

Medicamento	Indicación	Dosis
ALTEPLASA	<ul style="list-style-type: none"> Obstrucción de CVC 	0.5 mg/kg/hora dosis estándar 0.03-0.06 mg/kg/hora infusión continua de 12 a 48 horas
HBPM	<ul style="list-style-type: none"> Trombosis venosa profundas en niños y neonatos Trombosis arterial femoral Embolia pulmonar 	Entre 1.1 y 2 u/kg mg/kg/dosis cada 12 horas. iv
HNF	<ul style="list-style-type: none"> Oclusión arterial aguda poscateterismo 	75 u/kg dosis inicial y de mantenimiento 20 u/kg/hora
ASPIRINA / CLOPIDOGREL	<ul style="list-style-type: none"> Kawasaki con trombosis coronaria 	0.2 mg/kg/dosis diaria

Bibliografía:

1. Ashorobi D, Atif Ameer M, Fernandez R. Thrombosis [Internet]. StatPearls - NCBI Bookshelf. 2021 [cited 2022 May 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538430/>
2. MacArtney CA, Chan AKC. Thrombosis in children. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(7):763–71.
3. Madurga Revilla P, Ruiz del Olmo I, García Iñiguez JP. Trombosis venosa y arterial extracerebral: diagnóstico, prevención y tratamiento. *Asoc Española Pediatría*. 2021;1:811–34.
4. Campbell S, Monagle P. Thrombosis in Pediatric Critical Care. In: Elsevier, editor. *Fuhrman & Zimmerman's Pediatric Critical Care*. Sixth. Philadelphia: Book Aid International; 2022. p. 1073–81.
5. Rizzi M, Albiseti M. Treatment of arterial thrombosis in children: Methods and mechanisms. *Thromb Res* [Internet]. 2018;169(June):113–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.07.013>
6. Arenas-Rojas AM, Gómez-Alzate DT, Sánchez-Peñaranda MM, Ortiz-Lizcano CJ. Síndrome de vena cava inferior y trombosis venosa profunda como manifestación clínica de tuberculosis ganglionar diseminada en un paciente de 6 años. Informe de caso. *Acta Pediatr Mex* 2021; 42 (4): 170-6.
7. Audu CO, Wakefield TW, Coleman DM. Pediatric Deep venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 2019; 7 (3): 452-62. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2018.12.012>.
8. Vázquez GL, Vázquez JR, Guerra C, González I, Sosa D. Factores de riesgo asociados a la trombosis venosa profunda en niños. *Mul Med* 2019; 23 (6): 1262-77. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=96196>.
9. Aabideen K, Ogendele M, Ahmad I (2013) Deep vein thrombosis in children. *Pediatr Rep* 5: 48-49.
10. D (2013) Trombosis en Pediatría. *Hematología* 17: 38-43.
11. Puentes I, Barnés J (2013) Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul* 14.
12. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou E, Michailidis L, Chatzimichael A, et al. (2012) Deep venous thrombosis in children with musculoskeletal infections: the clinical evidence. *International Journal of Infectious Diseases* 16: 236-243.
13. Vu LT, Nobuhara KK, Lee H, Farmer DL. Determination of risk factors for DVT in hospitalized children. *J Pediatric Surg*. 2008;43: 1095–9.
14. Páramo JA, Gaona RE, García R, Rodríguez P, Lecumberri R (2007) Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Rev Med Univ Navarra* 51: 13-17.
15. Dasi-Carpo MA. Trastornos tromboticos de coagulacion:trombosis y tratamiento antitrombóticos en niños. *An Pediatr Contin*. 2007;5: 189–96.
16. Schneppenheim R, Greiner J (2006) Thrombosis in Infants and Children. *ASH Education Book* 2006: 86-96.
17. Sciacaluga S, Gutiérrez MG, Ruiz MV, Arnold L, Tamusch H, et al. (2004) Trombosis venosa profunda en pediatría: Orientación diagnóstica y terapéutica. *Anuario fundación Dr. J. R. Villavicencio* 12: 218-224.
18. Botella FG, Gómez ML (2004) Nuevos criterios para el diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores. *An Med Interna (Madrid)* 21: 400-407.
19. Molano Trujillo, M., Rojas M., D. V., & Ospino B., C. E. (2015). Tromboembolismo pulmonar como complicación de la cetoacidosis diabética en una Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico: A propósito de un caso. *RFS Revista Facultad De Salud*, 7(2), 51-56. <https://doi.org/10.25054/rfs.v7i2.956>
20. Ramiz, Sarah, and Madhvi Rajpurkar. "Pulmonary Embolism in Children." *Pediatric clinics of North America* vol. 65,3 (2018): 495-507. doi:10.1016/j.pcl.2018.02.002
21. Navanandan N, Stein J, Mistry RD. Pulmonary Embolism in Children. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(2):143-151. doi:10.1097/PEC.0000000000001730.
22. Cohen AT, Dobromirski M, Gurwith MM. Managing pulmonary embolism from presentation to extended treatment. *Thromb Res*. 2014;133(2):139-148. doi:10.1016/j.thromres.2013.09.040.
23. Olivares Ortiz J, Botija Arcos G, Rupérez Lucas M, Cano Dorao F.. Tromboembolismo pulmonar: un diagnóstico no tan inesperado. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2014 Sep [citado 2022 Mayo 24]; 16(63): 219-223. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322014000400006&lng=es. <https://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322014000400006>.
24. Holzhauser S, Goldenberg NA, Junker R, Heller C, Stoll M, Manner D, et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study. *Blood*. 2012;120:1510-5
25. Graziano JN, Charpie JR. Thrombosis in the intensive care unit: etiology, diagnosis, management, and prevention in adults and children. *Cardiol Rev*. 2001;9(3):173-182. doi:10.1097/00045415-200105000-00010
26. Bonillo Perales A, Batlles Garridoa J, Rubí Ruiz T, González Jiménez Y, Aguirre Rodríguez J, Muñoz Hoyosa A. Tromboembolismo pulmonar. *ANALES DE PEDIATRÍA* [Internet]. 2003 [citado el 24 de mayo de 2022];(Vol. 51 N°S1):1,2,3. Disponible en: <http://file:///C:/Users/Personal/OneDrive/Escritorio/tep.pdf>.
27. Rajpurkar M, Biss T, Amankwah EK, et al. Pulmonary embolism and in situ pulmonary artery thrombosis in paediatrics. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1199-1207. doi:10.1160/TH16-07-0529.

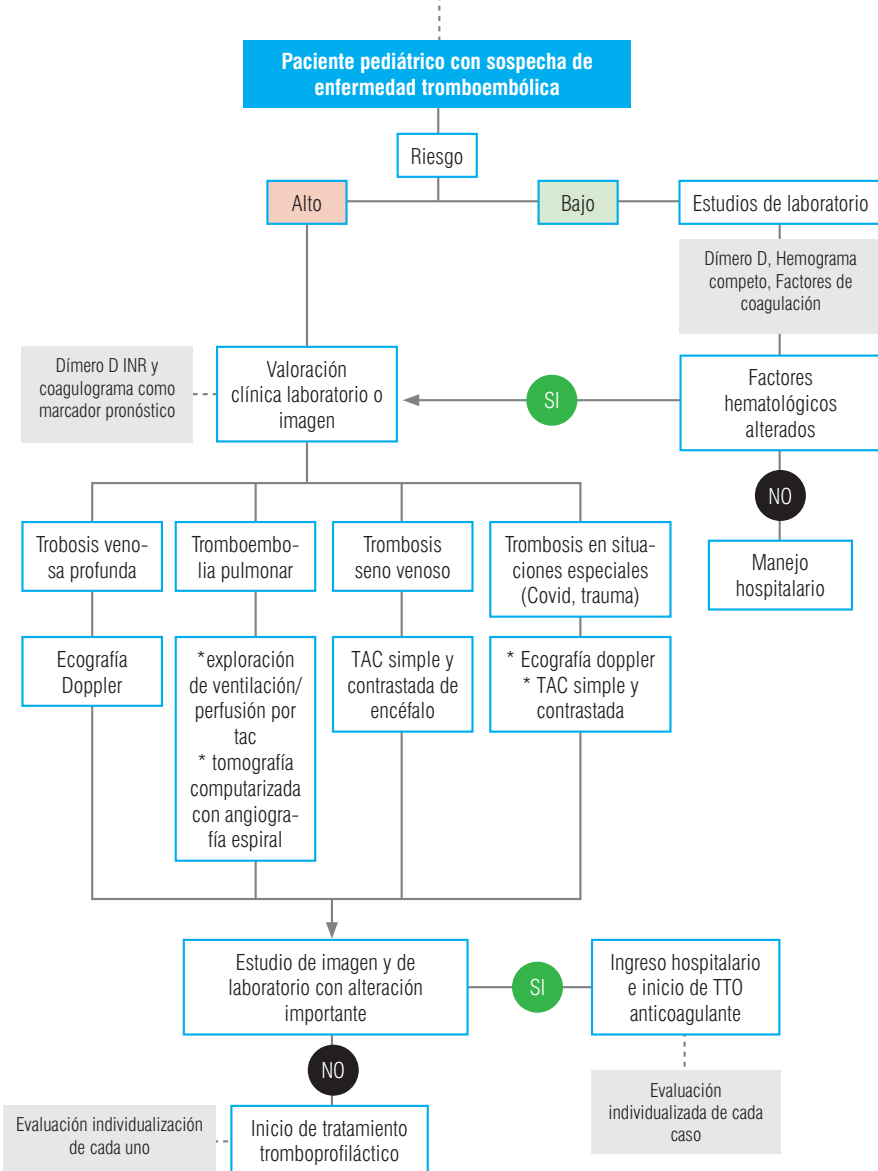
28. Liana Ariel de Siqueira Lira, Daniele Martins Celeste, Marlene Pereira Gararito, Jorge David Aivazoglou Carneiro. Pulmonary embolism in pediatrics: A 10-year experience from a tertiary center in Brazil, Hematology, Transfusion and Cell Therapy, 2022.
29. Verdugo P, Álvarez P, Aroca P, Montes V, Poli C, Tapia L, Cofré F, Soto V, Mackenney J, Carvajal C, Acevedo V. Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2. *Andes pediátrica*. 2021 Jun;92(3):382-8.
30. Cortés Ledesma C, García Salido A, Garriga-Ferrer Bergua L, Cabrero Hernández M, Palomino Pérez L, de Lama Carro-Patón G, Jiménez García R. Trombosis séptica pediátrica de senos venosos intracraneales: del diagnóstico al alta. Veinte años de experiencia. *Revista de Neurología*. 2021;73(6):187-93.
31. Macías Pavón Laura, García García Ramiro Jorge. Cerebral venous sinus thromboses in Pediatrics. *Rev Cubana Pediatr [Internet]*. 2018 Sep [citado 2022 Mayo 24]; 90(3): 1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000300015&lng=es.
32. Janghorbani M, Zare M, Saadatnia M, Mousavi SA, Mojarad M, Asgari E. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in adults in Isfahan, Iran: frequency and seasonal variation. *Acta neurologica Scandinavica*. 2008 Feb;117(2):117-21.
33. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(4):1158-1192. doi:10.1161/STR.0b013e31820a8364.
34. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004 Mar 1;35(3):664-70.
35. Tsai FY, Wang AM, Matovich VB, Lavin M, Berberian B, Simonson TM, Yuh WT. MR staging of acute dural sinus thrombosis: correlation with venous pressure measurements and implications for treatment and prognosis. *American Journal of Neuroradiology*. 1995 May 1;16(5):1021-9.
36. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2006; 26(suppl 1):S19-S41.
37. Yoshikawa T, Abe O, Tsuchiya K, Okubo T, Tobe K, Masumoto T, Hayashi N, Mori H, Yamada H, Aoki S, Ohtomo K. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of dural sinus thrombosis. *Neuroradiology*. 2002 Jun;44(6):481-8.
38. Ichord, Rebecca N et al. "Fiabilidad entre evaluadores de la Escala de accidente cerebrovascular de los Institutos Nacionales de Salud Pediátrica (PedNIHSS) en un estudio multicéntrico". *Trazo* vol. 42,3 (2011): 613-7. doi:10.1161/STROKEAHA.110.607192
39. Sevilla, P, Ruiz, I. and García, J., 2021. Trombosis venosa y arterial extracerebral: diagnóstico, prevención y tratamiento. [online] Aeped.es. Available at: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/57_trombosis_venosa_arterial_extracerebral.pdf> [Accessed 14 May 2022]
40. Polikoff, Lee A., and Edward Vincent S. Faustino. "Venous thromboembolism in critically ill children." *Current opinion in pediatrics* 26.3 (2014): 286.
41. Arévalo P. Factores que condicionan el desarrollo de trombosis venosa en pacientes con catéter venoso central ingresados en la unidad de cuidados intensivos del hospital de niños Roberto Gilbert Elizalde. *Rev. Ecuat. Pediatría* 2021;22(1): Artículo 4:1-7. doi: 10.52011/0004.
42. KC Chan A. UpToDate [Internet]. Actualizado.com. 2022 [citado el 17 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-thrombosis-clinical-features-and-diagnosis#H1995380647>.
43. Georgeades, Christina, Kyle Van Arendonk, and David Gourlay. "Venous thromboembolism prophylaxis after pediatric trauma." *Pediatric Surgery International* 37.6 (2021): 679-694.
44. Yen, Jennifer et al. "Risk Factors for Venous Thromboembolism in Pediatric Trauma Patients and Validation of a Novel Scoring System: The Risk of Clots in Kids With Trauma Score." *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* vol. 17,5 (2016): 391-9. doi:10.1097/PCC.0000000000000699.
45. Diaz, Mairaly Porta, et al. "Estrategias de tromboprofilaxis y anticoagulación en pacientes pediátricos con COVID-19." *Investigaciones Medicoquirúrgicas* 13.2 (2021).

Algoritmo

- Catéter venoso central
- Cateterismo cardiaco
- Síndrome Netrífico

- Enfermedad de Kawasaki
- Enfermedades hematológicas
- Encamamiento prolongado

- Cirugía cardíaca
- Trauma
- Covid 19



ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y COVID 19

Viteri Pérez V., Velasco N., Herrera P.

Introducción

Con la aparición del Síndrome de distrés respiratorio agudo grave por coronavirus (SARS-COV-2) que emerge en China a finales del 2019 y la rápida propagación a nivel mundial, hace de este virus una importancia global en los sistemas de Salud Pública en cada país. Hasta la actualidad, se reportan 508 millones de casos confirmados a nivel mundial, con cerca de 6,3 millones de fallecidos, siendo para el Ecuador 867mil casos con un total de 35mil muertes, números que van en ascenso según el reporte diario nacional e internacional (1).

La incidencia de TVP en rangos generales va del 5% (2,3) en infecciones respiratorias, hasta un 20% en casos de hospitalizaciones por COVID-19, la mayoría de estas asintomáticas (4), incrementándose a un 32% en unidades de cuidados intensivos (5). Cuando se habla de COVID 19 severo, la EP surge como una complicación frecuente en estos pacientes, con una incidencia (15.3%, CI 95% 9.8-21.9) y mortalidad alta (45.1%, CI 95% 22.0-69.4) (6-8).

Estos estudios muestran que pacientes críticamente enfermos presentan un alto riesgo de desarrollar ETEV, con un rango de incidencia entre el 13% al 30% en pacientes que no reciben tromboprofilaxis, y de un 6% a 16% en pacientes que reciben tromboprofilaxis (7).

Patogénesis y factores de riesgo

El COVID-19 comparte múltiples similitudes con otros estados inflamatorios bien definidos como la sepsis y procesos inflamatorios estériles que conllevan a un aumento simultáneo de las citocinas pro y antiinflamatorias. Existe evidencia de la activación del complemento por una infección endotelial directa que incluye la producción de la anafilotoxina C5a, la activación del complemento observada en el COVID-19 no solamente conlleva a una disfunción de los neutrófilos generando susceptibilidad a infecciones secundarias, sino que también activa los sistemas de coagulación y esto conlleva a un estado protrombótico. La coagulopatía asociada con el COVID-19 puede ser explicada por una teoría de activación bidireccional que se observan en la trombocitopenia asociada al paciente crítico y, en las respuestas inflamatorias y microtrombogénicas que se producen cuando existe una lesión endotelial. Mientras que la vía inflamatoria

libera citocinas, la activación de la vía micro trombótica está mediada por la liberación de grandes polímeros de factor de Von Willebrand, ante la lesión endotelial inducida por sepsis, esta reacción se agrava provocando una mayor activación plaquetaria y una trombocitopenia por consumo.

Citando a la tríada de Virchow, en el COVID-19, existe una activación de los factores de coagulación y un daño endotelial; in situ, la trombosis inmuno-mediada juega un rol principal en las manifestaciones micro y macro trombóticas de esta enfermedad. La sepsis es caracterizada por ser un estado procoagulante, proinflamatorio y antifibrinolítico que involucra a células inflamatorias como los monocitos, macrófagos, neutrófilos y al endotelio vascular. Citocinas como IL-6 e IL-8 actúan activando las plaquetas y modifican las propiedades del endotelio llevando de un estado anticoagulante a un estado procoagulante, los neutrófilos expresan factor tisular el cual inicia y dispara el proceso de coagulación y libera mediadores trombóticos (6).

Los mecanismos que activan el proceso de la coagulación en el COVID-19 parecen estar relacionados con la respuesta inflamatoria y las propiedades virulentas específicas del germen. Se ha observado que pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 presentan una respuesta inflamatoria exagerada, con linfopenia y altos niveles de ferritina, dímero D y múltiples citocinas; en realidad, la interleucina 6 (IL-6) juega un rol fundamental en la activación extrínseca de la coagulación, respuesta hiper inflamatoria en el COVID-19, conocida como la tormenta de citocinas que activa la cascada de coagulación. Se ha observado que el endotelio vascular juega un rol crucial en la hipótesis bidireccional inmuno trombosis o trombo inflamación. En resumen, en las formas severas del COVID-19 existe una hiper respuesta inmune mediada que se asocia con estados procoagulantes (8,22).

La hipoxia es otro factor que podría estar involucrado en la coagulopatía asociada a COVID-19. Existen reportes de casos de neumonía severa y su relación con estados de hiper coagulación y trombosis en esta enfermedad. La respuesta celular a la hipoxia resulta en la activación de factores de transcripción como la proteína activadora 1 y el factor inducible de hipoxia (HIF-1), la hipoxia guía la activación del factor de transcripción HIF-1, que es responsable de activar una serie de proteínas involucradas en mantener la homeostasis vascular, entre ellas: el factor nuclear kB (NF-kB), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y eritropoyetina (EPO). Estas proteínas promueven un estado procoagulante reportado ampliamente en pacientes oncológicos. El NF-kB induce la expresión de genes involucrados en la producción de citocinas inflamatorias entre ellos: el factor de necrosis tumoral, quimiocinas, moléculas de adhesión y factores procoagulantes incluido el inhibidor del activador del plasminógeno y el inhibidor del factor tisular (12,17).

Algunos autores sugieren que la infección por SARS-CoV-2 promueve la inducción de una endotelitis en el lecho vascular pulmonar como resultado de la replicación rápida del

virus. Esta replicación causa una apoptosis masiva de las células endoteliales provocando una pérdida de la función anticoagulante del lumen vascular, a este hecho se añade la estasis venosa por la reducción de la movilidad en los pacientes con COVID-19 grave.

En resumen, la infección por SARS-CoV-2 provoca enfermedad tromboembólica venosa (ETE) por los 3 mecanismos de la clásica tríada de Virchow: hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y estasis venosa, la evidencia actual disponible sugiere que la inflamación podría ser el factor principal en la fisiopatología del tromboembolismo venoso en pacientes con COVID-19 (9–11).

Factores de riesgo

Aproximadamente 17 estudios han publicado datos de incidencia de ETE en pacientes con COVID-19. En un estudio que analizó los resultados de todas las tomografías computarizadas pulmonares en pacientes con COVID-19 y una sospecha clínica de EP o elevación del dímero D, se encontró una incidencia acumulativa de EP del 24%; la incidencia fue significativamente alta en pacientes ingresados en UCI (50%, IC 95% 30–70%) que en los pacientes ingresados en hospitalización general (18% IC 95% 12–27%). La prevalencia de ETE en otros estudios descritos en pacientes críticos con COVID-19 varía entre el 9% y 54%, esos valores dependieron de diferencias en la metodología, el uso de trombopprofilaxis y el screening sistemático. Se considera a los scores de IMPROVE, PADUA como herramientas validadas para determinar el riesgo de desarrollo de ETE en pacientes hospitalizados y en función del resultado determinar el uso adecuado de trombopprofilaxis, ya que se ha visto que su uso óptimo reduce el riesgo de esta complicación en la infección por SARS COV 2.

Diagnóstico de tromboembolismo venoso agudo en pacientes con Covid-19

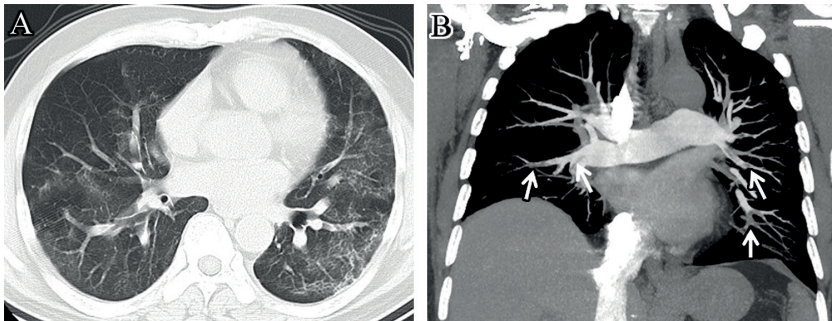
El tromboembolismo venoso en pacientes con COVID-19 es diagnosticado vía algoritmos adecuadamente validados que combinan escalas de probabilidad clínica (Wells, Geneva, YEARS), dímero D y estudios de imagen. Un valor de dímero D normal (<0,5 mg/dl) descarta un diagnóstico de ETE en pacientes con sospecha clínica baja, mientras que un estudio de imagen se requiere para confirmar el diagnóstico en pacientes con una probabilidad clínica intermedia o alta; sin embargo, hay que mencionar un nivel elevado de dímero D es un hallazgo común en pacientes con COVID-19. En un estudio retrospectivo donde se estudiaron 162 pacientes hospitalizados por COVID-19 con signos clínicos de severidad en quienes se realizaron estudios tomográficos pulmonares, para descartar embolia pulmonar se analizó el valor predictivo del dímero D para el diagnóstico de embolia pulmonar. Un valor de dímero D de 2,59 mg/L fue identificado como el mejor predictor de la ocurrencia de esta patología (sensibilidad 83,3%, especi-

ficidad 83,8%) y fue asociado con un incremento en 17 veces más el riesgo de embolia pulmonar.

Estudios de ultrasonido cardiaco en la cabecera del paciente deberían ser considerados cuando hay inestabilidad hemodinámica; hay que observar signos de disfunción ventricular derecha y en casos excepcionales la presencia de un coágulo en tránsito (13).

En los pacientes hemodinámicamente estables se debe solicitar Angio-TAC en los que se puede visualizar defectos periféricos intraluminales que forma ángulos agudos con la pared arterial, defectos de llenado, bandas transversas que simulan una red en el lumen, irregularidades en la pared arterial, cambio abrupto en el calibre vascular y ausencia de ramas segmentarias o lobares con defectos parenquimatosos concomitantes, ha probado ser el método más confiable para definir la extensión y localización de la embolia pulmonar.

Imágenes: En un hombre de 57 años con neumonía por COVID-19. A, TAC de tórax axial sin contraste obtenida el día 10 después del inicio de los síntomas que muestra áreas bilaterales de opacidades periféricas en vidrio deslustrado. B, Corte coronal de Angio-TC muestra múltiples defectos de llenado bilaterales (flechas blancas) que afectan las ramas lobar, segmentaria y subsegmentaria de la arterias pulmonares.



Tomado de: COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism., Yuanliang Xie, Xiang Wang , Pei Yang, Shutong Zhang. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020

Imagen 2: Paciente con trombosis de vena cava inferior se extiende a vena renal derecha con COVID-19



*Cortesía Dr. Edgar Cárdenas.

Prevención de ETEV

Como se ha indicado anteriormente, el COVID-19 se ha asociado a eventos tromboembólicos venosos principalmente en personas hospitalizadas y más cuando se encuentran en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI); sin embargo, antes de instaurar medidas de prevención farmacológica se recomienda evaluar el riesgo de sangrado tan pronto sea posible (15) utilizando herramientas como lo es el Score de IMPROVE para sangrado.

Si bien las estrategias no farmacológicas tradicionales (deambulación temprana, elastocompresión) se han mantenido como recomendación en este grupo de pacientes, la profilaxis farmacológica es un tema de debate, sobre todo en lo que respecta al beneficio

de las diferentes dosis en el uso de anticoagulantes, debido a la variación de los resultados en los diversos estudios (16–19).

Hospitalización (NO UCI)

Existe un consenso generalizado que todos los pacientes con COVID-19 deberían recibir tromboprofilaxis farmacológica, de preferencia con heparinas de bajo peso molecular debido a su fácil administración, poca interacción medicamentosa y debido a que las proteínas monoméricas, triméricas del SARS CoV2 se unen a las heparinas más débilmente que a otras moléculas de fármacos anticoagulantes lo cual les otorga ventaja para no alterar su función que se busca con dicho fármaco.

Tabla 1: Dosis estándar de tromboprofilaxis ajustada a función renal

Fármaco	FUNCIÓN RENAL (Aclaramiento de creatinina)		
	> 30 ml/min	30 ml/min – 15 ml/min	CrCl < 15 ml / min:
ENOXAPARINA	40 mg SC QD	20 mg SC QD	CONTRAINDICACIÓN
HEPARINA NO FRACCIONADA (SÓDICA)	5000 UI SC dos veces al día	5000 UI SC dos veces al día	--
ACODs	rivaroxabán 10 mg VO QD; apixabán 2.5mg VO BID	apixabán 2.5mg VO BID	apixabán 2.5mg VO BID

BID: dos veces al día **QD:** una vez al día **SC:** subcutáneo **VO:** vía oral

FUENTE: Andrade, F., Paula, E. V. De, Oliveira, F. De, Melzer, M., Hamilton, D., Campêlo, C., Teixeira, T., Chiara, M., Vieira, A., Macedo, S., Thereza, A., Ramacciotti, E., Clara, A., Nascimento, K., & Annichino-bizzacchi, J. (2020). Hematology Transfusion and Cell Therapy Review article Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19 : a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasi. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, x x, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.001>

Tabla 2: Dosis estándar de tromboprofilaxis de enoxaparina ajustada a peso

Peso	Dosis
IMC < 18 kg/m ²	20 mg SC QD
IMC ≤ 30 – 40 kg / m ²	40 mg SC QD
IMC > 40 kg / m ² :	80 mg SC QD
IMC > 50 kg / m ²	60 mg SC BID

BID: dos veces al día **QD:** una vez al día **SC:** subcutáneo **VO:** vía oral

FUENTE: Andrade, F., Paula, E. V. De, Oliveira, F. De, Melzer, M., Hamilton, D., Campêlo, C., Teixeira, T., Chiara, M., Vieira, A., Macedo, S., Thereza, A., Ramacciotti, E., Clara, A., Nascimento, K., & Annichino-bizzacchi, J. (2020). Hematology , Transfusion and Cell Therapy Review article Guidance on diagnosis , prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19 : a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasi. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, x x, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.001>

Hospitalización UCI

Con relación a los pacientes ingresados a la UTI, la recomendación de varios grupos de trabajo es mantener la tromboprofilaxis farmacológica standard por encima de otras estrategias farmacológicas. Esto debido a los resultados de varios estudios en los que el uso de heparinas a dosis de anticoagulación no ha demostrado beneficios en términos de mortalidad, presencia de ETEV o estancia en la UCI, en comparación con dosis de tromboprofilaxis estándar y por el contrario podría asociarse a un mayor riesgo de sangrado en comparación con pacientes no intubados (19,25–30).

Tromboprofilaxis después de la hospitalización

Aunque varios estudios retrospectivos han concluido que la incidencia de ETEV después del alta hospitalaria en pacientes COVID es similar a los de la población general. Los resultados de un estudio prospectivo indican que el uso de anticoagulación al alta podría disminuir de forma significativa los eventos tromboembólicos en pacientes con COVID-19. Al momento hay varios estudios clínicos en curso que podrían arrojar información importante; mientras tanto, la recomendación más aceptada es de individualizar las decisiones sobre el uso de anticoagulantes basado en los factores de riesgo protrombóticos conocidos que pueda presentar el enfermo y, que puedan persistir luego del egreso hospitalario siendo esta misma recomendación aplicable para los pacientes con COVID-19 en un contexto extrahospitalario (31–35).

Tratamiento

Los pacientes con COVID-19 que presentan un evento tromboembólico venoso confirmado o con una sospecha elevada, deberían tratarse con dosis de anticoagulación. Actualmente, no hay ensayos clínicos aleatorizados que investiguen la eficacia o seguridad terapéutica de los diferentes fármacos disponibles; ni tampoco, la dosis frecuencia y duración específica en este grupo de pacientes.

Los protocolos de tratamiento actuales para el manejo de la TVP en pacientes con COVID-19 se han basado desde el inicio de la pandemia y hasta la fecha, en las recomendaciones de las diferentes guías de práctica basadas en evidencia de la población sin COVID-19; por tanto, fármacos como la heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM), warfarina o anticoagulantes orales directos (ACODs) siguen siendo la base para el tratamiento dependiendo del contexto clínico del enfermo (15–17).

Tabla 3: Dosis de fármacos anticoagulantes

Fármaco	Dosis / Frecuencia
Apixabán	10 mg, VO BID
Dabigatrán	110mg, VO BID (edad >80 años o riesgo de sangrado) 150mg, VO BID
Edoxabán	60 mg, VO QD
Enoxaparina	1mg/kg SC BID (CrCl > 30ml/min)
Fondaparinux	5 mg, SC QD (peso < 50kg y CrCl .50 mL/min) 7.5 mg, SC QD (peso > 50kg y CrCl .50 mL/min)
Warfarina	VO QD (objetivo INR 2.0-3.0)
Ribaroxabán	15mg VO QD 21 días y luego 20 mg VO QD
Heparina sódica	80 UI/kg carga y luego 18UI/kg mantenimiento para buscar objetivo terapéutico con TTP o rango de anti-Xa 0.3-0.7 IU/mL

BID: dos veces al día **QD:** una vez al día **SC:** subcutáneo **VO:** vía oral **CrCl:** clearance de creatinina

Tabla 4: Dosis de anticoagulación de HBPM en tratamiento hospitalarios según función renal

Fármaco	CrCl > 30mL/min	CrCl < 30mL/min
Enoxaparina	1mg/kg/12h SC	1mg/kg/24h SC
Bemiparina	115 UI/kg/24h SC	85 UI/kg/24h SC
Dalteparina	200 UI/kg/24h SC	No recomendado
Nadroparina	171 UI/kg/24h s.c. Reducción 25-30% si aclaramiento 50- 30mL/min	No recomendado
Tinzaparina	175 UI/kg/24h SC	No recomendado

FUENTE: Hunt B, McClintock A. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020;(February 2019):1–13.

Tabla 5: Dosis de enoxaparina para anticoagulación

Peso	Dosis
IMC < 18 kg/m ²	20 mg SC BID
IMC ≤ 30 – 40 kg / m ²	40 mg SC BID
IMC > 40 kg / m ² :	80 mg SC BID

BID: dos veces al día **SC:** subcutáneo

La recomendación mayoritaria de las diferentes sociedades internacionales para el tratamiento de la ETEV en pacientes sin COVID-19 orientan a la utilización, como primera opción, de los ACODs para la mayoría de los pacientes no hospitalizados y el uso anti-coagulación parenteral con heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular como terapia de elección para los hospitalizados (37–39). Esta recomendación se ha mantenido en los pacientes con COVID-19 debido a varios motivos: la posibilidad de

una descompensación rápidamente progresiva del enfermo, las interacciones descritas de los ACODs con los diversos fármacos (especialmente antivirales y corticoides) usados en el tratamiento de la infección por coronavirus y la seguridad ampliamente estudiada de los anticoagulantes parenterales (principalmente enoxaparina) a lo largo de los años para el tratamiento de la ETEV (40,41).

La elección inicial entre HNF y HBPM debe determinarse sobre la base de los parámetros clínicos del paciente como la estabilidad hemodinámica, la función renal y la posible necesidad de procedimientos invasivos y evaluando el riesgo de sangrado mediante el uso del score IMPROVE.

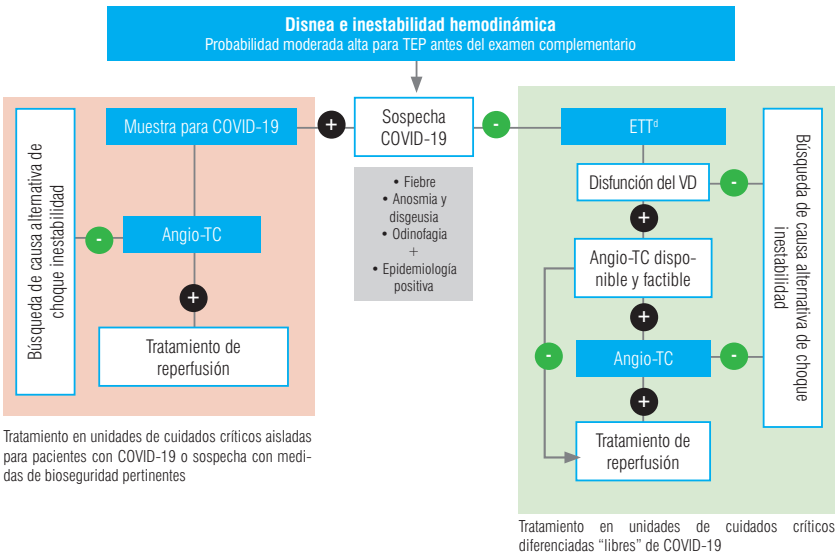
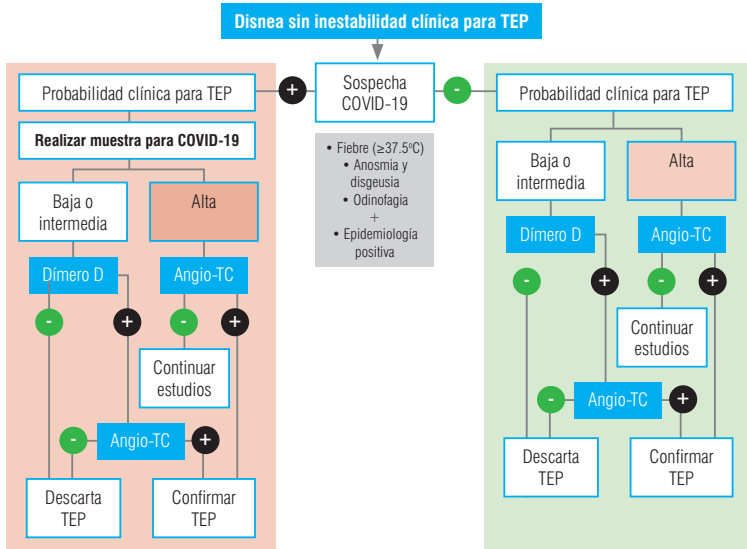
En los enfermos hospitalizados, la HBPM es el agente de primera línea para el tratamiento de TVP/EP debido a que no requiere monitoreo de laboratorio y minimiza la exposición y el uso de equipo de protección personal. La HNF es una alternativa a las HBPM proporcionando la ventaja de una pronta reversión del efecto anticoagulante con la interrupción de la infusión y de ser necesario con la administración de sulfato de protamina. Sin embargo, entre sus desventajas se incluye la obligada disponibilidad de valores basales de tiempo de tromboplastina activada (TTPa) más aun cuando se ha descrito que una proporción de pacientes con COVID-19 presentan prolongación del TTPa a su ingreso (42,43).

La resistencia a la heparina (definida como la necesidad de >35 000 unidades de heparina en 24 horas para alcanzar rangos terapéuticos de TTPa) es otro eventual problema con el uso de HNF que se ha visto de forma relativamente frecuente en los pacientes con COVID-19 y, que tiene como causa una elevación exagerada de niveles plasmáticos de factor VIII y fibrinógeno. White et al. reportaron resistencia a la heparina en 8 de 10 pacientes de UCI en HNF. En estos casos el control de la actividad anticoagulante a través de la medición de niveles anti-Xa podría ser más apropiado (44,45).

En lo que respecta al uso de anticoagulantes en los pacientes no hospitalizados, los ACODs son los fármacos recomendados por las guías de práctica basadas en evidencia por sobre HBPM y warfarina. La selección de un anticoagulante en concreto dependerá de las necesidades específicas de cada paciente tomando en cuenta los principios de la buena prescripción: perfil farmacológico, efectividad, conveniencia, coste y, en el sector público, la disponibilidad de dichos fármacos en el cuadro nacional de medicamentos básicos del MSP.

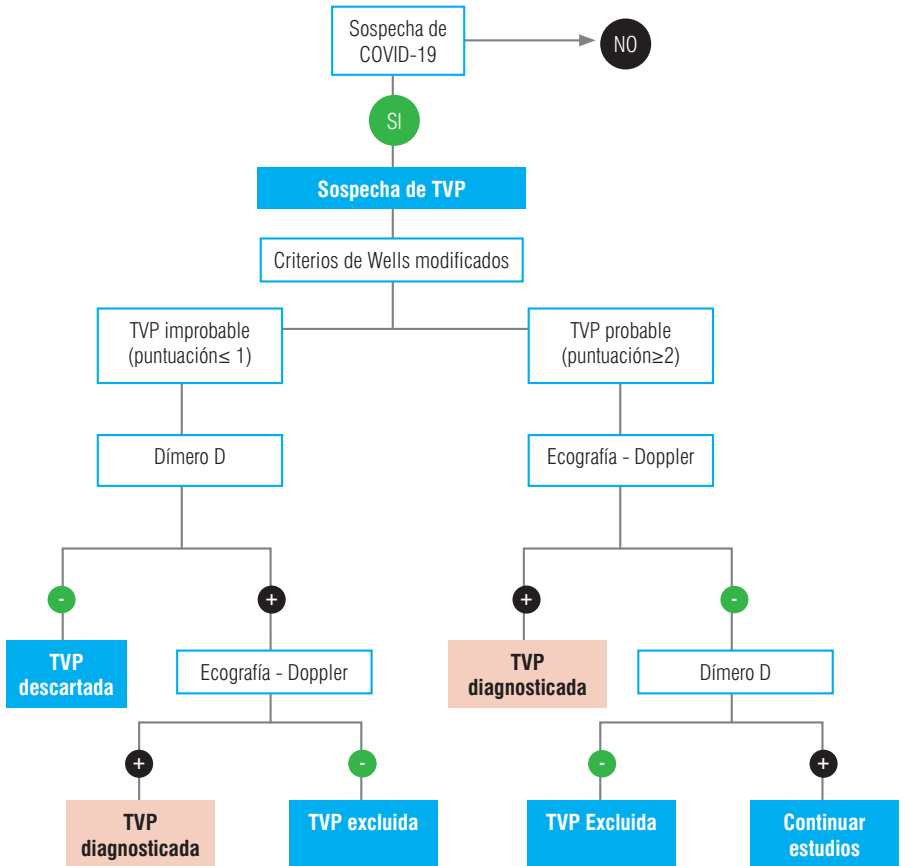
Para las personas con contraindicaciones para el uso de ACODs, se puede considerar el uso HBPM, fondaparinux o warfarina, con la consideración que esta última requiere de monitoreos frecuentes de INR y consecuentemente visitas frecuentes a hospitales y consultorios (37,39). El tratamiento de los pacientes con TVP/EP asociados a COVID-19 debería tener una duración mínima de 3 meses dependiendo de la presencia de otros factores de riesgo que puedan condicionar una terapia extendida por mayor tiempo, de acuerdo con las recomendaciones actuales (17,18,38).

Algoritmo diagnóstico de tromboembolismo pulmonar y Covid-19



Scatularo C, et al (2021). Acute pulmonary embolism in times of SARS-CoV-2: Diagnostic and therapeutic management. Arch Cardiol Mex. 2021;91(Supl):55-63

Algoritmo diagnóstico de trombosis venosa profunda y Covid-19



Bibliografía:

1. Weston S, Frieman MB. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions. *mSphere*. el 29 de abril de 2020;5(2):e00203-20.
2. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9–14.
3. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. julio de 2020;191:145–7.
4. Lilitos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* [Internet]. el 27 de mayo de 2020 [citado el 28 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264774/>
5. Liao SC, Shao SC, Chen YT, Chen YC, Hung MJ. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. el 27 de julio de 2020;24:464.
6. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassel F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19. *Circulation*. el 14 de julio de 2020;142(2):184–6.
7. Castillo-Perez M, Jerjes-Sanchez C, Castro-Varela A, Paredes-Vazquez JG, Vazquez-Garza E, Ramos-Cazares RE, et al. Differences between surviving and non-surviving venous thromboembolism COVID-19 patients: a systematic review. *Thrombosis J*. diciembre de 2021;19(1):101.
8. Middeldorp S, Coppens M, Haaps TF van, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. el 19 de abril de 2020 [citado el 3 de julio de 2020]; Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0345/v1>
9. Mondal S, Quintili AL, Karamchandani K, Bose S. Thromboembolic disease in COVID-19 patients: A brief narrative review. *J Intensive Care*. 2020;8:70.
10. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur Respir J*. julio de 2020;56(1):2001608.
11. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. diciembre de 2020;29:100639.
12. García-Ortega A, de la Rosa D, Oscullo G, Castillo-Villegas D, López-Reyes R, Martínez-García MÁ. Coagulation disorders and thromboembolic disease in COVID-19: review of current evidence in search of a better approach. *J Thorac Dis*. febrero de 2021;13(2):1239–55.
13. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. el 16 de junio de 2020;75(23):2950–73.
14. Estrella Porter J, Del Castillo Arellano J, Añazo Villarreal D, Ayala Mullo J, Badillo Llerena A, Balcazar Medrano D, et al. COAGULOPATHY AND COVID-19: A REVIEW FOR MEDICAL PRACTICE. *RMV* [Internet]. el 4 de mayo de 2021 [citado el 21 de junio de 2022];32(1). Disponible en: https://revistamedicavozandes.com/wp-content/uploads/2021/05/03b_RL2.pdf
15. REN [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 [citado el 11 de mayo de 2022]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571450/>
16. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. julio de 2020;50(1):72–81.
17. 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*. septiembre de 2020;158(3):1143–63.
18. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. agosto de 2020;18(8):1859–65.
19. Kyriakoulis KG, Kollias A, Kyriakoulis IG, Kyprianou IA, Papachrysostomou C, Makaronis P, et al. Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19: Systematic Review of National and International Clinical Guidance Reports. *Curr Vasc Pharmacol*. 2022;20(1):96–110.
20. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. el 11 de febrero de 2021;372:n311.
21. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. el 12 de junio de 2021;397(10291):2253–63.
22. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol*. el 1 de abril de 2021;96(4):471–9.

23. Patel R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JI. Pharmacologic Thromboprophylaxis and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* enero de 2021;121(1):76–85.
24. Flumignan RL, Civile VT, Tinoco JD de S, Pascoal PI, Areias LL, Matar CF, et al. Anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* el 4 de marzo de 2022;3:CD013739.
25. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* septiembre de 2021;19(9):2225–34.
26. Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT, Bankhead-Kendall BK, Bittner EA, Chang MG. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care.* el 16 de septiembre de 2020;24(1):559.
27. Al-Samkari H, Gupta S, Leaf RK, Wang W, Rosovsky RP, Brenner SK, et al. Thrombosis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* mayo de 2021;174(5):622–32.
28. 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.* el 27 de abril de 2021;325(16):1620–30.
29. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* el 26 de agosto de 2021;385(9):777–89.
30. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* el 23 de julio de 2020;136(4):489–500.
31. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* el 1 de enero de 2022;399(10319):50–9.
32. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA.* el 2 de noviembre de 2021;326(17):1703–12.
33. Giannis D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood.* el 20 de mayo de 2021;137(20):2838–47.
34. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* el 10 de septiembre de 2020;136(11):1347–50.
35. Patel R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* el 10 de septiembre de 2020;136(11):1342–6.
36. Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, Davis GA, Giri JS, Horowitz J, et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Position Paper From the National PERT Consortium. *Chest.* diciembre de 2020;158(6):2590–601.
37. 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.* febrero de 2016;149(2):315–52.
38. 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.* el 13 de octubre de 2020;4(19):4693–738.
39. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, 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 Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* septiembre de 2019;54(3):1901647.
40. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce C, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* junio de 2020;18(6):1320–3.
41. Foerster KI, Herrmann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet.* agosto de 2020;59(8):967–80.
42. rachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* mayo de 2020;18(5):1233–4.
43. 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.* abril de 2020;18(4):844–7.
44. Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol.* junio de 2020;42 Suppl 1:19–20.
45. White D, MacDonald S, Bull T, Hayman M, de Monteverde-Robb R, Sapsford D, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis.* agosto de 2020;50(2):287–91.

EMBOLIA PULMONAR DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO,

De la anticoagulación a la fibrinólisis

Montenegro A., Arguello J.

Introducción

La Embolia Pulmonar (EP) es un problema de salud pública en todos los países del mundo. Es una enfermedad frecuente y muchas veces subdiagnosticada, su diagnóstico temprano y la optimización en el manejo disminuyen la mortalidad asociada, las complicaciones y los costos de la atención (1). Incluye hipertensión pulmonar hasta en un 4% de los pacientes, generando una gran comorbilidad en los pacientes que la padecen (2,3). El manejo inapropiado puede representar un riesgo para el paciente ya que este genera eventos de recurrencia y sangrado (4).

Epidemiología

La embolia pulmonar es la tercera causa de muerte en el mundo después del infarto de miocardio y los ataques cerebrovasculares (4,5). A diferencia de los eventos coronarios y cerebrovasculares, la mortalidad asociada a embolia pulmonar no ha disminuido de manera significativa ni tampoco sus costos. La tasa de mortalidad puede ser hasta del 9.0% en TVP y 30.1% en EP (4). La prevalencia de hipertensión pulmonar es de aproximadamente 4% en los 2 años siguientes al diagnóstico de EP (2,3).

La revisión necroscópica muestra que la embolia pulmonar es responsable de la muerte en aproximadamente el 5% al 10% de los pacientes hospitalizados. Cuando no se trata, puede tener una mortalidad de hasta el 25%, pero disminuye del 1 al 5% con el tratamiento. A pesar del tratamiento, la mortalidad a corto plazo a los 3 meses oscila entre el 15% y el 30%. Esta alta mortalidad a menudo se atribuye a las comorbilidades de los pacientes, como neoplasia maligna subyacente, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y edad avanzada (4).

En estudios poblacionales europeos, más de 370.000 muertes estuvieron relacionadas con la enfermedad tromboembólica venosa, según la estimación basada en un modelo epidemiológico. De estos pacientes, el 34% murió por muerte súbita o a las pocas horas del episodio agudo, antes de que se pudiese iniciar el tratamiento o de que este hiciera

efecto (4). Del resto de pacientes, la muerte ocurrió por EP agudo que fue diagnosticado después de la muerte en el 59% de los pacientes, y solo el 7% de pacientes que murieron antes tuvieron un diagnóstico correcto de tromboembolismo pulmonar antes de la muerte (4).

Diagnóstico

El diagnóstico de EP es impreciso debido a que ningún síntoma individual es predictivo para confirmar el diagnóstico. Debido a eso, el abordaje diagnóstico está basado en una probabilidad pretest generada por un conjunto de signos y síntomas, mediante puntajes de valoración validados como: Wells score o Geneva score (6,7). Dependiendo del resultado de estos se considerará la realización de laboratorios o imágenes diagnósticas (Algoritmo).

Tabla 1: Escala de Wells (6,7).

Signos clínicos o síntomas de TVP	Si (+3)
EP es el diagnóstico más probable	Si (+3)
Frecuencia cardiaca > 100 LPM	Si (+1.5)
Inmovilización de 3 días o cirugía en las 4 semanas previas	Si (+1.5)
Previo diagnóstico de EP o TVP	Si (+1.5)
Hemoptisis	Si (+1)
Malignidad tratada en los 6 meses previos	Si (+1)
TVP: trombosis venosa profunda, EP: embolia pulmonar, LPM: latidos por minuto	

Puntaje	Probabilidad (prevalencia)
0-1	Baja probabilidad (1.3%)
2-6	Riesgo moderado (16.2%)
>6	Riesgo alto (37.5%)

Probabilidad baja

En este escenario se deberá reconsiderar la posibilidad de una embolia pulmonar como diagnóstico diferencial principal. Para eso, el PERC (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria) es una herramienta con la que se puede excluir completamente el diagnóstico o considerar exámenes paraclínicos como el dímero D para descartarlo (8).

Probabilidad intermedia

Es un escenario donde los exámenes paraclínicos de bajo costo como el dímero D ayudarán a definir la necesidad de una angiotomografía de tórax o de una gammagrafía ventilación perfusión para realizar el diagnóstico. En paciente mayores de 50 años se debe considerar el ajuste del resultado ($\text{Edad} \times 10 \mu\text{g/l}$) aumenta la especificidad del 34 al 46% conservando una sensibilidad superior al 97% (9).

Alta probabilidad

Escenario donde existe una probabilidad mayor al 40% de presentar una embolia pulmonar por lo que están indicadas las imágenes diagnósticas para confirmar o descartar la patología. En el caso de retrasos en la realización de las imágenes diagnósticas se debe iniciar tratamiento empírico con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas mientras se confirma o descarta el diagnóstico.

Tabla 2: Regla de PERC (8)

Signos clínicos o síntomas de TVP	Si (+1)
EP es el diagnóstico más probable	Si (+1)
Frecuencia cardiaca > 100 LPM	Si (+1)
Inmovilización de 3 días o cirugía en las previas 4 semanas	Si (+1)
Previo diagnóstico de EP o TVP	Si (+1)
Hemoptisis	Si (+1)
Malignidad tratada en los 6 meses previos	Si (+1)

Clasificación del riesgo

Posterior al diagnóstico de embolia pulmonar se debe clasificar la severidad y su probabilidad de mortalidad en los siguientes 30 días. Con el objetivo principal de definir si podrían tener un manejo ambulatorio temprano y quienes requerirán un manejo en UTI. El cálculo del riesgo podrá realizarse mediante la escala de la Sociedad Europea de Cardiología (Tabla 4) más la realización del PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) (4).

Tabla 3: PESI y riesgo de mortalidad

PESI score(10)	Clase	Riesgo de mortalidad a 30 días
0-65	I	0-1.6%
66-85	II	1.7-3.5%
86-105	III	3.2-7.1%
108-125	IV	4-11.4%
≥125	V	10-24.5%

Tabla 4: Niveles de riesgo de mortalidad

Riesgo de mortalidad temprana		Indicadores de riesgo			
		Inestabilidad hemodinámica	Parámetros clínicos de severidad y/o comorbilidad: PESI Clase III - IV o sPESI \geq 1	Disfunción ventricular derecha en TAC o ECOTT	Troponina cardíaca elevada
Alto		+	+	+	+
Intermedio	Intermedio alto	-	+	+	+
	Intermedio bajo	-	+	Uno o ninguno positivo	
Bajo		-	-	-	Medición opcional

*ECOTT: ecocardiograma transtorácico

Aquellos pacientes con un riesgo alto deberán ser llevados inmediatamente a trombólisis farmacológica. Por otro lado, los de riesgo intermedio alto solo requerirán una vigilancia en unidad de cuidados intermedios debido a su alto riesgo de descompensación en las primeras 72 horas (4). La clasificación entre pacientes de bajo riesgo e intermedio bajo dependerá del resultado del PESI y/o presencia de disfunción ventricular derecha o troponina elevada. Esto es debido a que en pacientes con PESI I-II a pesar de ser de bajo riesgo, la presencia de disfunción ventricular derecha o troponina elevada aumenta 4 veces su riesgo de mortalidad (4).

En ciertas ocasiones la EP permite manejo ambulatorio temprano, demostrando reducir costos sin cambios en los desenlaces de los pacientes (4). Para la selección correcta de pacientes con EP de bajo riesgo estos deben tener un PESI < 85 (Clase I-II), no cumplir los criterios de Hestia (Tabla 5), presentar un apoyo aceptable en el hogar y un acceso rápido a sistemas de salud. Si alguna de las preguntas de los criterios de Hestia es positiva el paciente debe quedarse hospitalizado hasta asegurar su anticoagulación a pesar de ser un bajo riesgo.

Tabla 5: Criterios de HESTIA (11)

Inestabilidad Hemodinámica	Sí o No
Trombólisis farmacológica o farmacomecánica	Sí
Sangrado activo o alto riesgo de sangrado	Sí
>24 horas con requerimiento de oxígeno suplementario	Sí
Diagnóstico de EP durante anticoagulación	Sí
Dolor severo con requerimiento de manejo farmacológico IV	Sí
Razón médica o social para hospitalización mayor a 24 horas (infección, malignidad o mal apoyo social)	Sí
Tasa de filtración glomerular < 30 ml/min por fórmula de Cockcroft-Gault	Sí
Enfermedad hepática severa	Sí
Embarazo	Sí
Antecedente documentado de trombocitopenia inducida por heparinas	Sí

Manejo del paciente hemodinámicamente inestable

Trombólisis

El paciente hemodinámicamente inestable es definido como el paciente con una presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg persistente con necesidad de soporte vasopresor. La trombólisis es la herramienta usada en paciente que ingresan en esta condición o durante su vigilancia presentan un deterioro. Se debe considerar como diagnósticos diferenciales diversas patologías como: taponamiento cardiaco, síndrome coronario agudo, disección aórtica, disfunción valvular aguda o hipovolemia (4). Por tal motivo, la realización de un ecocardiograma a pie de cama permitirá identificar signos indirectos de embolia pulmonar, como la disfunción ventricular derecha, con lo que estará indicada la trombólisis farmacológica (4,12).

La reperfusión farmacológica es la estrategia de primera línea usada en el manejo del paciente inestable, realizada con plasminógeno tisular recombinante (rTPa) o estreptoquinasa. Con el objetivo de recuperar rápidamente al paciente de su descompensación. La reperfusión quirúrgica es una opción controversial usada cuando se encuentra contraindicada la estrategia farmacológica. Aun así, esta solo debe ser realizada en centros de experiencia clínica debido a su complejidad (4,12).

Agentes	Dosis
rTPA	100 mg en 2 horas (4)
Estreptocinasa	250.000 UI como dosis de carga en 30 min, seguido de 100.000 UI/Hora en 24- 72 horas (13)

La trombólisis farmacológica tiene contraindicaciones absolutas y relativas.

Absolutas

Hemorragia intracraneal, neoplasia intracraneal conocida, accidente cerebrovascular en los últimos 3 meses, sospecha de disección aórtica, sospecha de sangrado activo y neurocirugía reciente.

Relativas

Edad >75 años, embarazo, uso de terapia anticoagulante reciente, resucitación cardiopulmonar prolongada >10 min, historia de hipertensión no controlada, demencia, accidente cerebro vascular isquémico > 3 meses y cirugía mayor en los últimos 3 meses (4,14).

Posterior a la decisión de realizar una trombólisis, se iniciaría paralelamente heparina no fraccionada; con el objetivo de continuar una anticoagulación vigilada en unidad de cuidados intensivos. Esta conducta se debe a que los pacientes durante las primeras 72 horas post trombólisis tienen un alto riesgo de sangrado extracraneal (4,12). Al finalizar la vigilancia el paso a heparinas de bajo peso molecular y correspondientemente a anti-coagulantes orales será la conducta por seguir.

Manejo del paciente hemodinámicamente estable o post fibrinólisis

Terapia anticoagulante:

La terapia anticoagulante ha demostrado disminución de la mortalidad siendo el tratamiento de elección para la embolia pulmonar (4,5,15).

El tratamiento del EP se divide en tres fases:

- Aguda: desde el diagnóstico y durante los primeros 10 días
- A largo plazo: los 3 primeros meses
- Extendido: después de 3 meses

La duración de la anticoagulación está determinada por la etiología; si el evento inicial fue provocado (con factores de riesgo conocidos y transitorios), idiopático (no provocado o sin presencia de factores de riesgo conocidos) o asociado con malignidad (4,5,15). Las dos primeras fases (aguda y a largo plazo) se tratan de la misma manera para los eventos embólicos con y sin factores de riesgo identificables y la etiología del evento es crucial para tomar decisiones en la fase extendida (Tabla 6).

Tabla 6: Riesgo de recurrencia

Estimación del riesgo de recurrencia	Factores de riesgo por categorías	Ejemplos
Bajo (<3% por año)	Transitorio mayor o factor reversible asociado con un aumento del riesgo > 10 veces.	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía con anestesia general > 30 min • Confinamiento a cama > a 3 días • Trauma con fracturas
Intermedio (3-8% por año)	Factor de riesgo transitorio o reversible con aumento del riesgo < 10 veces al primer evento	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía < 30 min • Admisión a hospitalización < 3 día de enfermedad severa • Terapia estrogénica o puerperio • Confinamiento a cama >3 días fuera de hospital con enfermedad severa • Lesión de extremidad asociada a movilidad reducida • Vuelo largo (intercontinental)
	Factor de riesgo no maligno persistente	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad inflamatoria intestinal • Enfermedad autoinmune activa
	Factor de riesgo no identificable	
Alto (>8% al año)		<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer activo • Uno o varios eventos de ETEV sin un factor de riesgo identificable • Síndrome antifosfolípidos

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa (4)

a. Fase aguda

Tiene como objetivo una vez diagnosticado el evento agudo:

- Prevenir la extensión de la TVP
- Prevenir la aparición de EP

- Aliviar los síntomas agudos
- Evitar el colapso hemodinámico y la muerte en caso de EP

En la anticoagulación en la fase aguda podría utilizarse dependiendo del tipo de evento, su severidad y el escenario donde será tratado el paciente (Tabla 7).

Tabla 7: Manejo anticoagulante general (4)

Clase	Dosis	Consideración
HNF	Vía endovenosa: 80 UI/kg en bolo seguido de infusión continua 18 UI/kg/h Vía subcutánea: 333 UI/kg inicial seguido de 250 UI/kg BID	Monitorizar TIH Normograma para TPT entre 1.5-2.3 veces ó nivel de factor antiXa (0.3-0.7 UI/mL)
HBPM	Vía subcutánea Enoxaparina: 1 mg/kg BID ó 1.5 mg/kg QD Dalteparina: 100 UI/kg BID ó 200 UI/kg QD Nadroparina: 86 UI/kg BID ó 171 UI/kg QD Si Dep Cr < 30 mL/min ajustar dosis o utilizar HNF	Si DepCr < 30 mL/min ajustar dosis o utilizar HNF
Fondaparinux	Vía subcutánea según peso: < 50 kg: 5 mg QD 50 – 100 kg: 7.5 mg QD > 100 kg : 10 mg QD	Contraindicado Si DepCr < 30 mL/min
ACODs	Vía oral Dabigatrán: 150 mg BID, luego de mínimo 5 días de anticoagulación con HBPM Rivaroxabán: 15 mg BID por 21 días seguido de 20 mg QD Apixabán: 10 mg BID por 7 días seguido de 5 mg BID Edoxabán: 60 mg QD luego de 7-10 días de anticoagulación con HBPM	No se recomiendan: Si DepCr < 30 mL/min Enfermedad hepática moderada a severa Embarazo Lactancia

ACODs: anticoagulantes orales directos; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TIH: trombocitopenia inducida por heparinas; TPT: tiempo de protrombina; DepCr: depuración de creatinina; BID: dos veces al día; QD: una vez al día

El inicio de la anticoagulación en la fase aguda es en general para todos los pacientes y depende del medicamento a utilizar. En el caso de Dabigatrán y Edoxabán estos se inician después de haber recibido anticoagulación parenteral mínimo 5 días (4); esta puede ser con HBPM o con HNF. En el caso de Rivaroxabán o Apixabán, no requieren la administración previa de HNF ni HBPM. Rivaroxabán se inicia 15 mg cada 12 horas por 21 días y luego se continúa con 20 mg/día. Apixabán se inicia 10 mg cada 12 horas por 7 días y luego se continúa con 5 mg cada 12 horas (4).

En el caso de la HNF y la HBPM, un metaanálisis comparándolas en el tratamiento inicial de ETEV mostró mayores ventajas estadísticamente significativas con la HBPM en la prevención de EP recurrente, hemorragia grave o muerte (16). En pacientes embarazadas y lactantes se recomienda HBPM mientras que en los pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular < 30 mL/min) o inestables hemodinámicamente se prefiere la HNF en donde la dosis depende del peso corporal (4). En algunos casos como embarazadas, pacientes obesos y pacientes con falla renal terminal puede ser útil la monitorización de niveles anti-Xa (4).

Las últimas guías publicadas recomiendan los ACODs (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) como primera elección por encima de HBPM y Warfarina, incluso en los pacientes con cáncer para el manejo de la ETEV (4,5,15). No se recomienda su uso de estos medicamentos en pacientes con insuficiencia renal con depuración de creatinina < 30 mL/min, disfunción hepática, embarazo y lactancia y síndrome de anticuerpos antifosfolípido (4).

b. Tratamiento a largo plazo

Referido a la anticoagulación que se administra por más de 5 a 10 días. Por lo general tres meses. Aunque, en algunos casos puede extenderse según el factor de riesgo que desencadenó el evento (Tabla 5). La anticoagulación debe garantizarse durante la transición de la fase inicial a la terapia a largo plazo, y las interrupciones deben reducirse al mínimo durante los tres primeros ya que este es el período en el que existe el mayor recurrencia.

La duración de la anticoagulación depende de varios factores:

- La etiología del evento (factores de riesgo transitorios, persistentes o no identificables)
- Existencia de factores de riesgo para recurrencia
- Riesgo de sangrado
- Preferencias y decisión de los pacientes

Una EP con factor de riesgo identificable es aquel caso asociado con una etiología o situación causal con probabilidad de generar eventos tromboembólicos. Por ejemplo, la cirugía es un factor de riesgo transitorio y se asocia con una probabilidad muy baja de

recurrencia trombótica (<1% al año y 3% a 5 años) (4); por esta razón, en el caso de factores de riesgo asociados a cirugía requiere solo 3 meses de anticoagulación.

En un primer evento, después de un evento no quirúrgico como el embarazo, trauma mayor, o inmovilización existe un riesgo intermedio de recurrencia (5% al año y 15% a 5 años)(4). A pesar del riesgo más alto, 3 meses de anticoagulación es lo recomendado tomando en cuenta el riesgo de sangrado al extender el tiempo la anticoagulación.

c. Tratamiento extendido o indefinido

El tratamiento extendido se recomienda en pacientes con eventos tromboembólicos sin factores de riesgo identificables, eventos recurrentes, asociados enfermedades autoinmunes o a malignidad mientras se mantenga el cáncer activo (17) tiene un riesgo de recurrencia significativa cercano al 10% después de 1 año y al 30% a los 5 años (18,19). Por ello, la mayoría de estos pacientes requieren anticoagulación extendida, y su indicación debe establecerse según el riesgo de trombosis y sangrado. La tasa de mortalidad estimada para sangrado mayor es de 8% para EP (18,20,21). En el caso de la anticoagulación indefinida, se sugiere que el riesgo de recurrencia de TVP exceda 3 veces la tasa de sangrado mayor y el riesgo de un nuevo EP supere en 1.5 veces el riesgo de sangrado mayor. En caso de un segundo episodio no provocado debe continuarse la anticoagulación de manera indefinida, pero igualmente debe individualizarse y reevaluarse anualmente (18).

Tabla 8: Anticoagulación extendida dosis reducida

ACODs	Vía oral Rivaroxabán: 10 mg QD Apixabán: 2.5 mg BID	No se recomiendan: <ul style="list-style-type: none">• Si DepCr < 30 mL/min• Enfermedad hepática moderada a severa• Embarazo• Lactancia
-------	---	---

DepCr: depuración de creatinina; BID: dos veces al día; QD: una vez al día

Mensajes finales

En pacientes que presentan inestabilidad hemodinámica, se debe realizar un ecocardiograma transtorácico para hacer un diagnóstico diferencial de otras patologías de alto riesgo y otras situaciones agudas que amenazan la vida.

Si se sospecha una embolia pulmonar aguda debe instituirse una terapia anticoagulante lo antes posible, mientras el diagnóstico está en curso, a menos que el paciente está sangrando o presente contraindicaciones absolutas para esta terapia.

Se deben usar algoritmos de diagnóstico recomendados y validados para embolia pulmonar, evaluación estandarizada de probabilidad clínica y prueba de dímero D cuando sea pertinente estas estrategias ayudan a evitar costos innecesarios, pruebas de imagen potencialmente dañinas y exposición a radiaciones ionizantes.

La confirmación de embolia pulmonar en un paciente, sin inestabilidad hemodinámica, debe ir seguido de una evaluación de riesgos, evaluación del tamaño y/o función del ventrículo derecho y, laboratorio y biomarcadores según corresponda. Basados en esta información se tomarán decisiones con respecto a la necesidad de tratamiento de reperfusión para pacientes con riesgo elevado, o considerar la opción de alta temprana y continuación de la anticoagulación de forma ambulatoria para pacientes de bajo riesgo.

Preferir la anticoagulación con ACODs sobre el régimen de HBPM-AVK (antagonistas de la vitamina K) a menos que el paciente tenga contraindicaciones para este tipo de medicamentos.

En las embolias pulmonares agudas no provocadas por un fuerte factor de riesgo, existe un riesgo de por vida de recurrencia de ETEV después de un primer episodio de EP. Se debe revalorar el paciente después de los primeros 3 - 6 meses de anticoagulación, sopesar los beneficios frente a los riesgos en el momento de decidir continuar el tratamiento y dosis adecuada de la terapia anticoagulante; teniendo también en consideración las preferencias del paciente.

Imagen 1: Embolismo pulmonar, el cual compromete las arterias de los segmentos basales laterales y basales posteriores de ambos lóbulos inferiores, el segmento basal medial del lóbulo inferior derecho y las diferentes arterias para los segmentos del lóbulo superior derecho

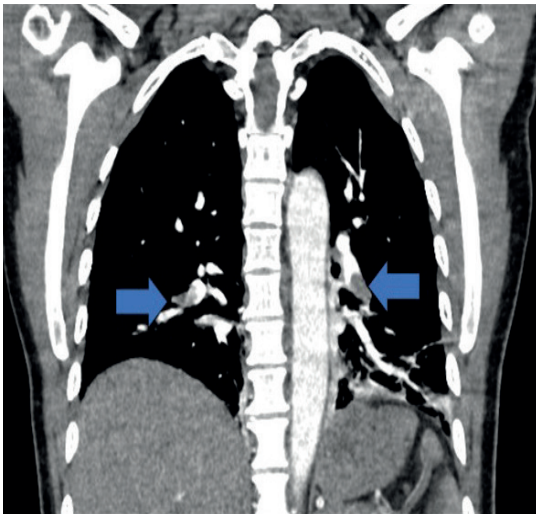
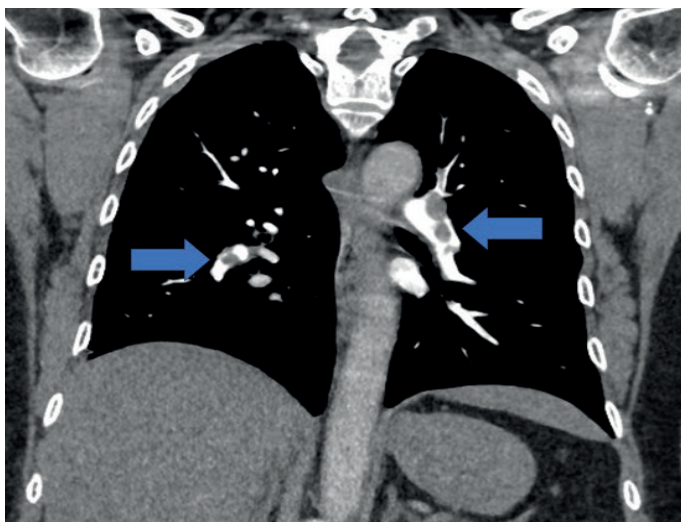
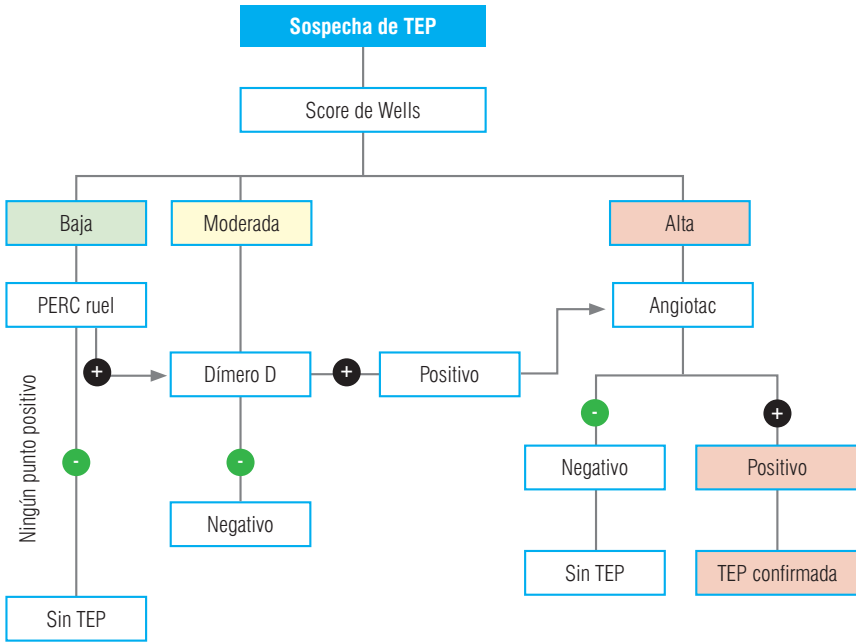


Imagen 2: Tromboembolismo pulmonar que compromete las ramas para el lóbulo inferior derecho, lóbulo medio y lóbulo superior e inferior izquierdo.



Algoritmo



Bibliografía:

1. Anderson FA, 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. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 1991 May 1 [cited 2022 Feb 1];151(5):933–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/615052>
2. Taha MAH, Busuttill A, Bootun R, Thabet BAH, Badawy AEH, Hassan HA, et al. A clinical guide to deep venous stenting for chronic iliofemoral venous obstruction. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2022 Jan 1;10(1):258–266.e1.
3. Ruaro B, Baratella E, Caforio G, Confalonieri P, Wade B, Marrocchio C, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update. *Diagnostics* 2022, Vol 12, Page 235 [Internet]. 2022 Jan 19 [cited 2022 Feb 1];12(2):235. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/2/235/html>
4. Konstantinides S v., Meyer G, Bueno H, Galíé N, Gibbs JSR, Agno W, 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 Cardiology (ESC). *European Heart Journal* [Internet]. 2020 Jan 21 [cited 2022 May 16];41(4):543–603. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/4/543/5556136>
5. Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, Basantes GL, Casais P, Colorio CC, et al. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America. *Blood Advances* [Internet]. 2021 Aug 10 [cited 2022 Jun 7];5(15):3032–46. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/15/3032/476514/ASH-ABHH-ACHO-Grupo-CAHT-Grupo-CLAHT-SAH-SBHH-SHU>
6. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Fragher JP, Adcock DM. Prospective validation of wells criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of Emergency Medicine*. 2004 Nov;44(5):503–10.
7. Ceriani E, Combescurc C, le gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 16];8(5):957–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20149072/>
8. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2004 Aug [cited 2022 May 16];2(8):1247–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15304025/>
9. Righini M, van Es J, den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism: The ADJUST-PE Study. *JAMA* [Internet]. 2014 Mar 19 [cited 2022 Jun 7];311(11):1117–24. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1841967>
10. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 Oct 15 [cited 2022 Jun 15];172(8):1041–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16020800/>
11. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Aug [cited 2022 Jun 15];9(8):1500–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21645235/>
12. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: Update on management and controversies. Vol. 370, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2020.
13. Schünemann HJ, Cook D, Grimshaw J, Liberati A, Hefner J, Tapson V, et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: From Evidence to Application: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep 1;126(3):688S–696S.
14. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* [Internet]. 2011 Nov 8 [cited 2022 Jun 7];124(19):2139–44. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023689>
15. Stevens SM, Woller SC, Lisa ;, Kreuziger B, Bounameaux H, Doerschug K, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 7];160:e545–608. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055>
16. Li D, Liu Y, Song Y, Wen A. Antithrombotic therapy for secondary prevention of unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 54, *Annals of Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 253–61.

17. 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 Nov 1;10(11).
18. Calvo Romero JM, Lima Rodríguez EM. Extended anticoagulant treatment of venous thromboembolic disease with direct oral anticoagulants. Vol. 44, *Semergen*. Ediciones Doyma, S.L.; 2018. p. 500–3.
19. Goyard C, Côté B, Looten V, Roche A, Pastré J, Marey J, et al. Determinants and prognostic implication of diagnostic delay in patients with a first episode of pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 2018 Nov 1;171:190–8.
20. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Schulman S, Stevens SM, Shah V, et al. Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results; A cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019 Jul 1;17(7):1144–52.
21. de Winter MA, Remme GCP, Kaasjager K (H AH), Nijkeuter M. Short-term versus extended anticoagulant treatment for unprovoked venous thromboembolism: A survey on guideline adherence and physicians' considerations. *Thrombosis Research*. 2019 Nov 1;183:49–55.

LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (EDEV) EN LOCALIZACIÓN POCO FRECUENTE O SITIOS INUSUALES

Pérez F., Mancero P., Jaramillo V.

Definición

El inicio y posible desprendimiento del trombo al árbol pulmonar puede presentarse en cualquier sitio del sistema venoso profundo de las extremidades, la trombosis venosa también se presenta en las venas abdominales y pélvicas, sistema venoso cerebral o en las venas de la retina, estas dos últimas sin riesgo de provocar embolia pulmonar (1).

La aparición de EDEV de localización poco frecuente o de sitios inusuales (TVSI) representa un desafío diagnóstico debido a la gravedad y posibles complicaciones, ya que las estrategias de tratamiento y los resultados terapéuticos no están respaldados por pruebas adecuadas de ensayos clínicos (1).

Las TVSI guardan una relación “local” con patologías propias del órgano afectado o relacionadas con anomalías anatómicas, infección/inflamación de vecindad o cáncer. La hipercoagulabilidad o trombofilia y síndrome antifosfolípido (SAF) tienen una incidencia de provocar hasta un 25% de las trombosis venosas cerebrales (TVC) y un tercio de las trombosis venosas esplácnicas (TVE) (2).

Trombosis de las venas esplácnicas

La trombosis de venas esplácnicas (TVS)

Se presenta en la vena porta (TVPo), vena mesentérica (TVM), vena esplénica (TVSp) y en las venas suprahepáticas conocida como el síndrome de Budd-Chiari (SBC). Algunas de estas trombosis tienen origen infeccioso y postraumático (cirugías abdominales) (3).

La trombosis de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari)

Tiene una morbilidad significativa que incluye insuficiencia hepática aguda, encefalopatía, ascitis e hipertensión portal. Una minoría de casos, aproximadamente 20%, son asintomáticos al momento de la detección (4).

El síndrome de Budd-Chiari debe sospecharse en cualquier paciente con ascitis y evidencia de congestión hepática aguda (4).

Epidemiología

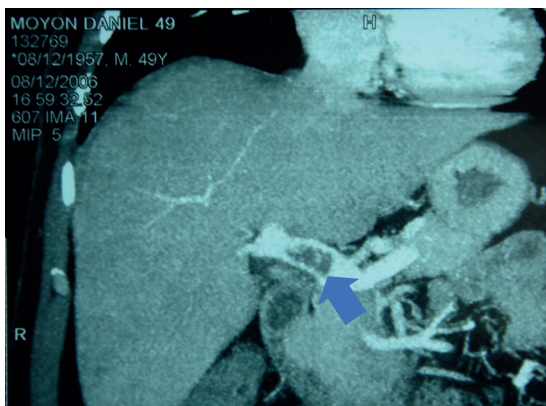
La TVPo es la manifestación más frecuente de la TVS, con tasas de incidencia de 3,78 casos en varones y 1,73 casos en mujeres por 100.000 habitantes; mientras que el SBC es la enfermedad menos común con tasas de incidencia de 2,0 casos en hombres y 2,2 casos en mujeres por millón de habitantes. La TVS tiene un pico de incidencia en la quinta década de vida y una prevalencia del sexo masculino (aproximadamente 60%), frecuentemente se presenta como un abdomen agudo que puede evolucionar a isquemia y necrosis intestinal. El SBC que ocurre con mayor frecuencia en la cuarta década y tiene un predominio del sexo femenino (aproximadamente 65%) (3).

Cuadro clínico

Trombosis de la vena porta (TVPo)

Puede ser aguda o crónica, sintomática o asintomática y se caracteriza por la aparición repentina de dolor abdominal; puede presentarse como un cuadro de abdomen agudo o de isquemia mesentérica. En la hipertensión portal el primer síntoma puede ser la hemorragia digestiva, además de hiperesplenismo, ascitis, vórices esofágicas, y en los exámenes de imagen se encuentra la presencia de trombosis o cavernoma portal y de otras venas colaterales portosistémicas (5).

Imagen 1: Paciente de 49 años con diagnóstico de cáncer de estómago, que en el proceso de estadiaje se encuentra trombosis subtotal de vena porta.



*Cortesía Dr. Juan Benalcázar

Trombosis de la vena mesentérica (TVM)

Puede presentar un curso agudo, subagudo o crónico (5).

La TVM aguda se caracteriza por la aparición repentina de dolor abdominal y puede complicarse con isquemia intestinal que puede llevar a la necrosis (5).

El dolor abdominal que dura varios días sin infarto intestinal es más típico de TVM subaguda, mientras que los signos de hipertensión portal identifican la TVM crónica. La TVM tiene una tasa de mortalidad a 30 días de 20%, principalmente por infarto intestinal (5).

Trombosis de la vena esplénica

Los datos sobre la trombosis aislada de la vena esplénica son escasos. El síntoma más común es el dolor abdominal, sobre todo en flanco e hipocondrio izquierdo, el mismo que aumenta con el ejercicio, reportado en 57% de los pacientes, seguido de sangrado gastrointestinal (29%), náuseas (23%) y un 17% de los pacientes pueden ser asintomáticos (5).

Síndrome de Budd-Chiari

Es un trastorno poco frecuente, con escasos datos epidemiológicos (4). Puede ser fulminante, agudo, subagudo o crónico (5).

Los pacientes con SBC típicamente presentan una tríada abdominal: dolor abdominal, ascitis y hepatomegalia. En el SBC fulminante, el inicio rápido de la necrosis hepatocelular puede conducir a insuficiencia hepática aguda, encefalopatía en pocos días, mientras que SBC crónico generalmente se presenta con signos de hipertensión portal (5).

Métodos diagnósticos

Trombosis de la vena porta

El diagnóstico por imágenes de la TVPo aguda se puede realizar utilizando métodos no invasivos como el ultrasonido y el Doppler (3,6).

El ultrasonido es una técnica no invasiva confiable con un alto grado de precisión para la detección de TVPo y es el examen de elección. Tiene una sensibilidad y especificidad entre el 60% y el 100%. La ecografía en escala de grises suele mostrar material hiperecoico dentro de la luz del vaso con distensión ocasional de la vena. Muchas veces un trombo recién formado es prácticamente anecoico; por lo tanto, se requiere un ultrasonido Doppler para su demostración (6).

Para la evaluación de la extensión del trombo dentro del sistema venoso portal la angiografía por TC o RM es más sensible (6).

Trombosis de la vena mesentérica (TVM)

Para la detección la ecografía Doppler tiene una sensibilidad baja (70–90%). Las venas mesentéricas son difíciles de visualizar con la ecografía Doppler, ya que el gas intestinal que las recubre puede producir una ventana acústica deficiente (3,6).

La venoresonancia magnética (V-IRM) y la venotomografía (V-TC) son los estudios para el diagnóstico por imágenes.

La tomografía computarizada puede mostrar el trombo dentro de las venas mesentéricas y también puede proporcionar signos indirectos de isquemia intestinal. La TC tiene una sensibilidad de 91–95% y una especificidad de 94–100% (3).

La RM tiene sensibilidad y especificidad de aproximadamente 100% para la evaluación de los vasos mesentéricos y generalmente se realiza cuando la TC está contraindicada (3).

Síndrome de Budd-Chiari

La ecografía Doppler es de elección para la evaluación inicial de un paciente con sospecha de SBC y, podría ser el único examen requerido para el diagnóstico. Demuestra los cambios morfológicos hepáticos de las venas hepáticas y de la vena cava inferior (3,6).

Simultáneamente, se puede evaluar la presencia de ascitis y esplenomegalia. Además, la ecografía está ampliamente disponible. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) tienen un papel complementario a la ecografía (6).

Tratamiento

Se debe considerar el **tratamiento anticoagulante** para todos los pacientes con trombosis venosa esplácnica sintomática y sin evidencia de sangrado activo. La decisión de administrar anticoagulantes a pacientes asintomáticos detectada incidentalmente debe tomarse de forma individual, sopesando cuidadosamente la presencia de factores de riesgo de recurrencia (condiciones protrombóticas subyacentes) y el riesgo de hemorragia (1).

En pacientes con trombosis aguda de venas esplácnicas que presenten shock, niveles elevados de lactato o signos de peritonitis, perforación, infarto intestinal o hemorragia gastrointestinal aguda mayor, deben ser intervenidos quirúrgicamente. La anticoagulación se instaurará cuando el riesgo de sangrado ha disminuido (7).

En pacientes no cirróticos con trombosis venosa esplácnica aguda sintomática que no tienen signos de sangrado activo, se indica una dosis terapéutica completa de anticoagulantes orales directos (ACODs) y considerar heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y anti-vitamina K (AVK) con un rango de INR de 2.0–3.0 en pacientes que no pueden tolerar o tienen contraindicaciones para los ACODs (7).

En pacientes con trombosis venosa esplácnica aguda sintomática asociada con cáncer, se recomienda HBPM o ACODs (7).

En pacientes con trombosis venosa esplácnica aguda sintomática, se recomienda el uso de terapia anticoagulante durante al menos 3 a 6 meses independientemente de la extensión de la trombosis y los factores de riesgo subyacentes (7).

Trombosis venosa profunda de las extremidades superiores

La trombosis venosa profunda de las extremidades superiores (TVPEs)

Se presenta en venas axilares o braquiales y puede extenderse a la vena subclavia, a la vena yugular interna e involucrar hasta la cava superior (4).

Las complicaciones de la TVPEs pueden ser la embolia pulmonar, aunque muy rara y posteriormente el síndrome posttrombótico en el brazo afectado, ocurriendo con más frecuencia y cuando el proceso trombótico involucra la vena subclavia (4).

Una entidad particular de trombosis de la vena subclavia conocida como Síndrome de Paget-Schroetter que es producida por el esfuerzo excesivo del brazo o en personas con hipertrofia muscular, lo que sumado al ejercicio traumatiza a la vena llevando a la trombosis, prevalente en pacientes varones jóvenes (4).

Epidemiología

La TVPEs constituye alrededor del 10% de todas las TVP (8).

La trombosis no provocada de las extremidades superiores es extremadamente rara, ocurriendo en solo 2 por 100 000 pacientes por año. Frecuentemente es asociada a otras comorbilidades como el cáncer de mama, y después de un posoperatorio (4).

Cuadro clínico

Los signos y síntomas clínicos presentes más comunes en TVP son el edema de la extremidad afectada, dolor y en ciertos casos edema facial con presencia de afluentes venosas en cuello y tórax superior (1,8).

Se espera que las complicaciones de la TVPEs, como la embolia pulmonar que es rara y el síndrome posttrombótico en el brazo afectado que es menos severo; ocurran con mayor frecuencia y son más graves cuando el proceso trombótico involucra las venas axilares o subclavia (8).

Métodos diagnósticos

Probabilidad Clínica

Para pacientes con sospecha clínica de TVPEs relacionada con catéter venoso central, Constans et al., combinaron signos y síntomas clínicos que permitieron elaborar un score que permite clasificar a los pacientes en probables e improbables (9).

Tabla 1: Score de CONSTANS (9)

Síntomas	Puntaje
Material venoso incluido catéter en una vena subclavia o yugular o marcapasos	1
Dolor localizado	1
Edema con fóvea unilateral	1
Otro diagnóstico probable	-1

0-1: improbable; 2-3 probable.

Imagen 2: Paciente femenina de 45 años de edad con catéter venoso central izquierdo, presenta edema, dolor de miembro superior izquierdo (Constans probable)



*Cortesía Dr. Juan Benalcázar

Dímero D

Utilizando un punto de corte de 500 $\mu\text{g/L}$, la prueba de dímero D tuvo una sensibilidad y especificidad del 92% (95% IC 73 a 99%) y 60% (95% IC 52 a 67%), respectivamente para el diagnóstico de TVPEs, únicamente aplicable en pacientes previamente sanos (9).

Diagnóstico por imagen

La ecografía es menos costosa y fácilmente disponible. Tiene una sensibilidad del 97% y especificidad del 96% (9).

Para los pacientes que presentan el síndrome de Paget-Schroetter con síntomas significativos, la trombólisis puede ser eficaz para restablecer la permeabilidad de la vena, acompañado de la colocación de un stent, con tasas de éxito del 60% al 80%. En pacientes que presentan síndrome del opérculo torácico, en quienes se detecta que esta es la causa de la TVPEs, se debe valorar la realización de una intervención quirúrgica descompresiva (4).

Tratamiento

Todos los pacientes con TVPEs deben recibir anticoagulación a menos que existan contraindicaciones importantes, se proporciona HBPM en dosis terapéutica, seguida de un anti-vitamina K por 3 meses (recomendación I, nivel de evidencia C) (10).

En la TVPEs relacionada con catéter venoso central como parte del tratamiento **no se recomienda la extracción del catéter**, su retiro se sugiere si el mismo no es funcional, la anticoagulación está contraindicada, los síntomas no se han resuelto con la anticoagulación o la trombosis es extrema y amenaza la vida del paciente. Si el catéter se retira deben indicar 3 meses de tratamiento de anticoagulación y si este se mantiene se debe prolongar el tratamiento mientras se mantenga el mismo.

Para los pacientes con TVPEs asociado a cáncer se prefiere la monoterapia de HBPM a largo plazo (10).

Para los pacientes que presentan el síndrome de Paget Schroetter con síntomas significativos (pacientes jóvenes y activos con síntomas graves de menos de 2 semanas), la trombólisis puede ser eficaz para restablecer la permeabilidad de la vena, acompañado de la colocación de un stent, con tasas de éxito del 60% al 80%. En pacientes que presentan síndrome del opérculo torácico, en quienes se ha detectado que esta es la causa de la TVPEs, se debe valorar la realización de una intervención quirúrgica descompresiva (4).

Trombosis Venosa Cerebral (TVC)

Se presenta en las venas cerebrales (venas corticales o profundas) y en los senos venosos duros (senos sagital superior, lateral o transversal, recto, sigmoideo y cavernoso). La mayoría de las TVC son de origen idiopático inicialmente, razón por la que se retrasa el diagnóstico, si bien es cierto, otra de las causas es de origen traumático o infeccioso (3).

Epidemiología

Tiene una incidencia anual estimada de tres a cuatro casos por millón de adultos y de cinco a siete casos por millón de niños (3).

Además, la TVC es la causa del 0,5-1% de los accidentes cerebrovasculares (3).

Sin embargo, el diagnóstico de TVC ha aumentado recientemente; debido a la disposición de nuevos métodos de imagen, altamente sensibles y no invasivos. La TVC suele presentarse en la cuarta década de la vida y muestra un claro predominio del sexo femenino y frecuentemente asociada a trombofilia (en aproximadamente el 75% de los casos) (3).

Cuadro clínico

La **TVC** afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes, con un 75% de eventos que ocurren en mujeres, y tiene un amplio espectro de signos y síntomas (Tabla 2), que pueden evolucionar repentinamente o durante semanas. La cefalea es el síntoma de presentación más frecuente. Otras presentaciones clínicas incluyen convulsiones, déficits neurológicos focales, alteración de la conciencia y papiledema, que pueden presentarse de forma aislada o en asociación con otros síntomas (1).

El inicio de los síntomas, en 80% de los casos, es agudo-subagudo y la media de tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico son siete días. La sintomatología no es específica y se puede sospechar de un accidente cerebrovascular de otra etiología. Cuando un paciente ingresa al servicio de urgencias con nivel de conciencia alterado asociado con crisis convulsivas y sin fiebre, el diagnóstico se sospecha, excluyéndose un accidente cerebrovascular (11).

La manifestación clínica de la trombosis venosa cerebral es variable; se han englobado cuatro grandes síndromes en su manifestación, según Bousser (11):

1. Hipertensión intracraneal aislada (los pacientes pueden padecer cefalea, diplopía, disminución de la agudeza visual asociada con papiledema, disminución del nivel de conciencia, parálisis del VI nervio craneal).
2. Déficit neurológico focal (debilidad motora, déficit sensorial, afasia).
3. Encefalopatía.
4. Crisis convulsivas (acompañadas o no de un déficit neurológico focal).

Tabla 2: Porcentaje de características clínicas como inicio de la trombosis venosa cerebral (11).

Manifestación clínica	Frecuencia (%)
Cefalea	90
Crisis convulsivas	40
Déficit focal (hemiparesia, afasia)	20
Disminución del estado de alerta	14
Cefalea aislada	15
Pérdida de la visión aguda	13
Papiledema	30-60
Movimientos anormales	Raro
Coma	5-15
Trastornos del estado mental	15-25

Los factores de riesgo asociados con la TVC incluyen la trombofilia, se relaciona con el género, el uso de anticonceptivos orales o el embarazo y factores de riesgo locales como traumatismos en la cabeza, procedimientos neurológicos como: punción lumbar, infecciones, en particular otitis, mastoiditis, y meningitis (1).

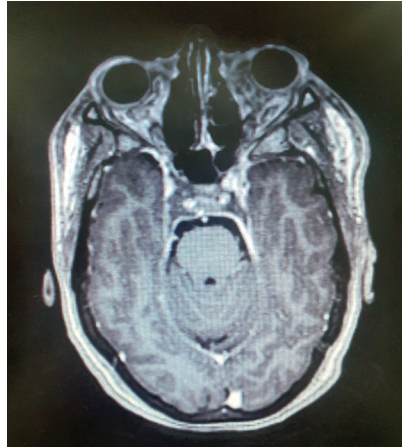
Métodos diagnósticos

La amplia variedad de presentaciones clínicas hace parecer difícil el diagnóstico de TVC. Un índice alto de sospecha y la perspicacia clínica adecuada es esencial para la detección de personas afectadas (12).

La neuroimagen es el estándar de oro y es necesaria para el diagnóstico y la localización de la TVC. (12) **La venoresonancia magnética (V-IRM) y la venotomografía (V-TC) son los estudios de elección**, pero claramente el mejor estudio inicial es la V-TC y posteriormente la V-IRM para la visualización del parénquima cerebral y los vasos. Indispensables para instaurar un tratamiento inmediato, en algunos casos es necesario la realización de una angiografía cerebral. Los hallazgos en la V-IRM incluyen la visualización del trombo y la pérdida de la señal del sistema venoso (11).

La V-IRM tiene mayor sensibilidad para demostrar lesiones en el parénquima como edema cerebral e infarto venoso (12).

Imagen 1: Paciente femenina de 32 años, con paresia hemifacial derecha, cefalea, disminución del estado de alerta, pérdida de la visión aguda, papiledema, movimientos anormales. AngioTAC fase venosa que evidencia ausencia de paso de contraste en seno sigmoideo y transversal derecho.



*Cortesía Dra. Sabina Tipantaxi Flores

Imagen 2: Control post 12 horas de tratamiento con heparina sódica IV



*Cortesía Dra. Sabina Tipantaxi Flores

Tratamiento

Debe iniciarse tan pronto como se confirme claramente el diagnóstico de TVC, con terapia anticoagulante valorando perfectamente el riesgo-beneficio frente a la posibilidad de hemorragia, tratamiento de cualquier causa subyacente (deshidratación, sepsis, interrupción de cualquier medicamento protrombótico), control de las convulsiones y manejo de la hipertensión intracraneal si es necesario (13).

La evidencia que respalda la **anticoagulación** en la TVC es ampliamente aceptada y guía la práctica clínica (13).

Las guías CHEST 2021 recomiendan la terapia anticoagulante por lo menos durante 3 meses (recomendación fuerte, evidencia de baja certeza) (14).

La HBPM es el tratamiento anticoagulante preferido para la TVC, se recomienda el uso de heparina no fraccionada en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes que requieran una reversión muy rápida de anticoagulación (intervención neuroquirúrgica inminente) (13).

La evidencia del uso de ACODs en la TVC es limitada, aunque sugiere suficiente seguridad y eficacia a pesar de la variabilidad en el momento y la dosis del tratamiento (15).

Oclusión de la vena retiniana (OVR)

Se presenta con pérdida de visión que es parcial unilateral aguda e indolora, a veces la oclusión de una rama de la vena retiniana puede ser asintomática o presentarse con visión doble o hemianopsia (4).

Epidemiología

Se ha reportado una prevalencia de OVR en grandes estudios epidemiológicos de entre 0,5% en adultos mayores hasta un 4,6% en pacientes mayores de 80 años, lo que sugiere que, en un año determinado, varios millones de adultos se ven afectados por esta enfermedad, aun no se establece la causa definitiva de la OVR, y puede ir acompañada de hemorragia ocular (4).

Cuadro clínico

La OVR es la segunda enfermedad vascular retiniana más común después de la retinopatía diabética. Puede afectar a la vena central de la retina o a sus ramas, y la presentación clínica más frecuente es la pérdida de visión súbita, unilateral e indolora, generalmente causada por edema macular. La OVR de rama puede presentarse solo con un defecto del campo visual periférico o puede ser asintomática, algunas veces tiene origen traumático (1).

Los pacientes con OVR suelen ser sintomáticos agudos con la aparición repentina de síntomas visuales, incluyendo una disminución de la visión central y/o un defecto del campo visual correspondiente (16).

El pronóstico visual está relacionado con estado inicial del ojo y de su visión, y es mejor para la OVR de rama que para la OVR central, y para la OVR no isquémica que para la OVR isquémica (1).

Además de la pérdida visual permanente, otras complicaciones tardías incluyen hemorragias vítreas, desprendimiento de retina o glaucoma neo vascular. El riesgo de recurrencia no es despreciable y la recurrencia puede ocurrir en el mismo ojo o en el otro ojo (1).

Métodos diagnósticos

El examen inicial de un paciente con una OVR incluye todos los aspectos relevantes de la evaluación ocular médica integral del adulto, con especial atención a los aspectos relacionados con la enfermedad vascular retiniana (16).

Si se utilizan adecuadamente los estudios de imagen, el diagnóstico puede ser más preciso. Las pruebas más comunes incluyen las siguientes (16):

- Fotografía de fondo de ojo
- Tomografía de coherencia óptica
- Angiografía por tomografía de coherencia óptica
- Angiografía con fluoresceína
- Ultrasonografía
- Evaluación sistémica

Tratamiento

Antiagregación o Anticoagulación

No hay evidencia suficiente para el uso habitual de fármacos antiagregantes (aspirina) para pacientes con OVR. Ni los beneficios ni los riesgos de esta terapia han sido bien definidos en este entorno clínico. No obstante, se puede considerar el tratamiento anti-trombótico en pacientes seleccionados con aparición reciente de síntomas y sin factores de riesgo locales de trombosis (glaucoma) (1).

Si se necesita terapia anticoagulante se puede considerar la administración de HBPM en dosis terapéuticas para el tratamiento de la fase aguda y continuar por un período de 1 a 3 meses (1).

El uso de la terapia trombolítica administrada localmente debe limitarse a casos muy seleccionados, como pacientes con OVR con pérdida visual total (1).

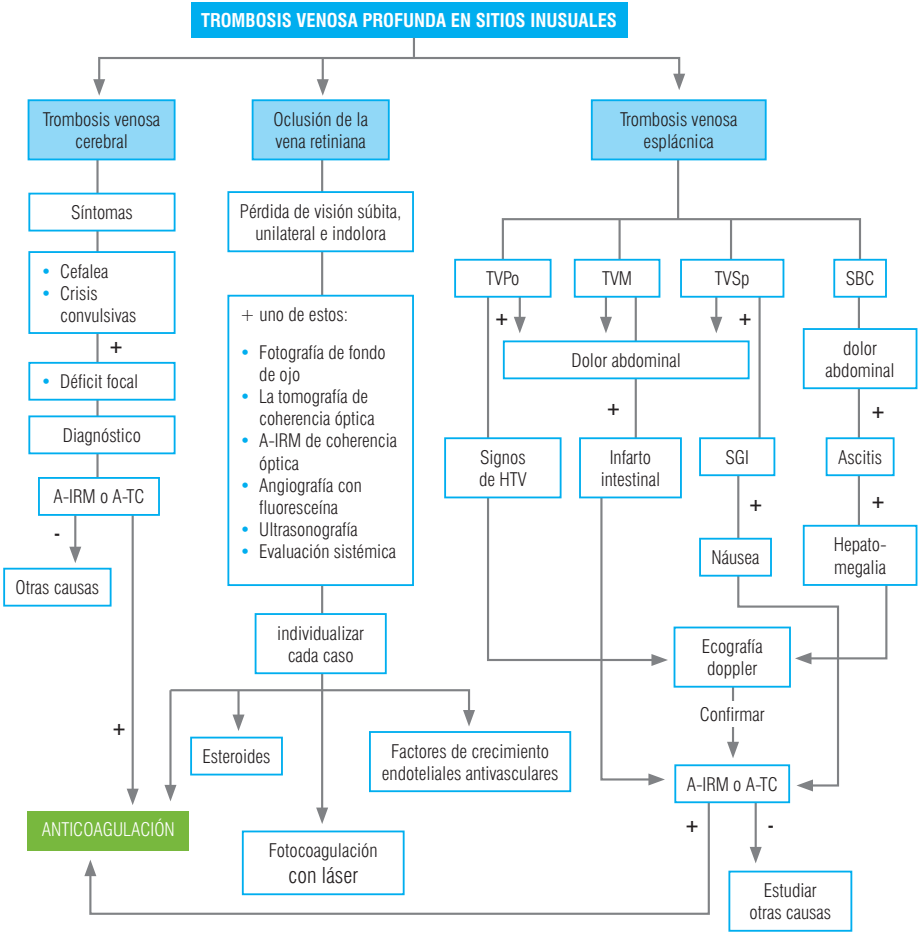
Esteroides y factores de crecimiento endoteliales anti vasculares

Hay un papel para los esteroides intravítreos como la triamcinolona, la dexametasona y otros corticosteroides que han demostrado ser eficaces para el edema macular asociado con la OVR, los agentes anti-VEGF y/o las inyecciones intravítreas de corticosteroides, han demostrado la eficacia para evitar el edema macular (16).

Fotocoagulación con láser

Se debe considerar el tratamiento con láser de rejilla para ojos con OVR, perfusión macular y edema macular con una agudeza visual de 20/40 o peor (16).

Algoritmos de manejo de trombosis venosa profunda en sitios inusuales



Algoritmo de manejo de trombosis venosa cerebral, oclusión de la vena retiniana y trombosis venosa esplácnica.

TVPo: trombosis de la vena porta.

TVM: trombosis venosa mesentérica.

TVSp: trombosis venosa esplénica.

SBC: síndrome de Budd-Chiari.

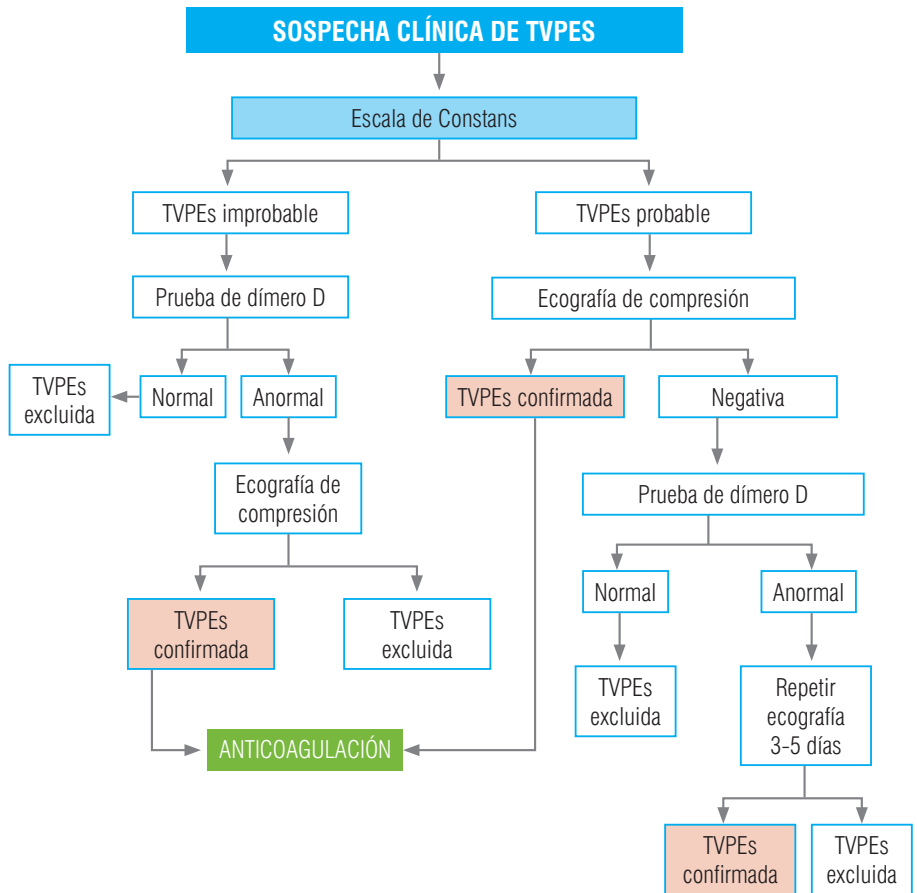
A-IRM: angiografía por resonancia magnética.

A-TC: angiografía por tomografía computarizada.

HTV: hipertensión venosa.

SGI: sangrado gastrointestinal.

Algoritmo de manejo de trombosis venosa de miembros superiores. (17)



TVPEs: trombosis venosa profunda de miembros superiores.

Modificado de Salazar-Rosa, Trujillo-Santos. Revisión trombosis venosa del miembro superior. *Thromb Med* 2018; 4-14.

Bibliografía:

1. Ageno W., Westendorf D., García D., Lazo-Langner A., Mcbane R., Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41:129–143.
2. Gallo M., Sánchez A. Hemostasia y Trombosis. Sociedad argentina de Hematología 2019; 1-144.
3. Riva N., Ageno W. Approach to thrombosis at unusual sites: Splanchnic and cerebral vein thrombosis. *Vascular Medicine* 2017; Vol 22(6): 529-540.
4. Shatzel J., O'Donnell M., Olson S., Kearney M., Daughety M., Hum J., et al. Venous thrombosis in unusual sites: A practical review for the hematologist. *Eur J Haematol*. 2019;102:53–62.
5. Valeriani E., Riva N., Di Nisio M., Ageno W. Splanchnic Vein Thrombosis: current perspectives. *Vascular Health and Risk Management* 2019;15 449–461.
6. Rajesh S., Mukund A., Arora A. Imaging diagnosis of splanchnic venous thrombosis. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:101029.
7. Di Nisio M., Valeriani E., Riva N., Schulman S., Beyer-Westendorf J., Ageno W. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1562–1568.
8. Porfidia A., Agostini F., Giarretta I., Tonello D., Pastori D., Pignatelli P., et al. Upper extremity deep vein thrombosis treated with direct oral anticoagulants: a multi center real world experience. *J Thromb Thrombolysis* 2020 Aug; 50(2): 355-360.
9. Bosch F., Di Nisio M., Buller H., Van Es N. Diagnostic and therapeutic management of upper extremity deep vein thrombosis. *J. Clin. Med*. 2020, 9, 2069.
10. 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* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Apr 6];61(1):9–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334670/>
11. Rebolledo D., Domínguez R., González P. Trombosis venosa cerebral: lo que hay que saber. *Med Int Mex* 2019; 35(4): 537-552.
12. Idiculla P, Gurala d., Palanisamy M., Vijayakumar R., Dhandapani S., Nagarajan E. Cerebral venous thrombosis: A comprehensive review. *Eur Neurol* 2020;83:369–379.
13. Ulivi L., Squitieri M., Cohen H., Cowley P, Werring D. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol* 2020; 20:356–367.
14. 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* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Apr 6];149(2):315–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867832/>
15. Bose G., Garveline J., Yogendrakumar V., Shorr R., Ferguson D., Le Gal G., Coutinho J. et al. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review. *MJ Open* 2021;11:e040212.
16. Flaxel C., Adelman R., Bailey S., Lim J., Vemulakonda A., Ying G. Retinal Vein Occlusion preferred practice pattern. *Ophtha* 2019; 127:288-320.
17. Salazar R., Trujillo S. Revisión trombosis venosa del miembro superior. *Thromb Med* 2018; 4-14.

OPCIONES TERAPÉUTICAS ENDOVASCULARES EN LA FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Ojeda O., Buitrón G., Herrera C.

Trombólisis

Farmacológica

Los avances en intervencionismo vascular periférico han desarrollado técnicas menos invasivas y supra selectivas en la administración de agentes trombolíticos (que degradan rápidamente las redes de fibrina formadas en el proceso de coagulación sanguínea) para reducir las complicaciones asociadas. Su limitación radica en la no disponibilidad de recurso altamente especializado (salas de angiografía), la falta de evidencia científica que indique su uso de manera sistemático, experiencia y una selección cuidadosa de la severidad de los síntomas, las comorbilidades, la capacidad basal para la ambulación, la expectativa de vida, las preferencias del paciente para un manejo acertado.

Definición

La fibrinólisis selectiva es una terapia dirigida con imagen cineangiográfica, en la cual un agente fibrinolítico (uroquinasa o el activador del plasminógeno tisular recombinante), es administrado directamente dentro de un trombo a través de un catéter de infusión introducido dentro del mismo o de forma sistémica con el objeto de lisar el coagulo (1).

Indicaciones:

Tabla 1: Indicaciones para fibrinólisis selectiva se consideran:

- Tromboembolia pulmonar
- Trombosis venosa profunda iliofemoral (proximal)
- Trombosis venosa profunda proximal axilo-subclavia
- Trombosis de los accesos venosos para diálisis
- En pacientes pediátricos con trombosis o embolia arterial con extremidad isquémica y en casos seleccionados de trombosis venosa profunda proximal de extremidades

Trombosis Venosa Proximal (Iliofemoral)

Se define como la oclusión parcial o completa de la vena femoral común o de las venas ilíaca externa o ilíaca común, con o sin compromiso de otras venas. Una opción terapéutica es la fibrinólisis, esta estrategia de remoción del trombo se debe realizar en **pacientes seleccionados bajo los siguientes criterios**: (a) primer episodio de trombosis venosa profunda aguda sintomática; (b) síntomas de menos de 14 días de duración; (c) riesgo bajo de sangrado; y, (d) paciente ambulatorio con buena capacidad funcional y una expectativa de vida aceptable (1).

Se recomienda en pacientes con trombosis venosa proximal iliofemoral con amenaza de la extremidad (por ejemplo, flegmasia cerúlea dolens) (recomendación clase I, nivel de evidencia C), es razonable en pacientes con deterioro sintomático o extensión rápida de los trombos a pesar de anticoagulación adecuada (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).

Se recomienda la fibrinólisis para disminuir la incidencia del síndrome posttrombótico SPT (recomendación clase IIb, nivel de evidencia B).

Ambas condiciones siempre y cuando el riesgo de sangrado sea bajo (1).

Contraindicaciones (1)

Tabla 2: Contraindicaciones y precauciones para la terapia fibrinolítica

Absolutas

- Ataque cerebrovascular hemorrágico o de origen desconocido en cualquier época
- Ataque cerebrovascular isquémico en últimos 3 meses (excepto el agudo menor o igual a 3 horas de evolución)
- Neoplasia intracraneana maligna conocida (primaria o metastásica)
- Lesión vascular cerebral estructural conocida (ejemplo: malformación arteriovenosa)
- Trastorno convulsivo
- Sangrado (interno) activo o diátesis hemorrágica, incluyendo coagulación intravascular diseminada
- Sospecha de disección aortica
- Trauma cerrado significativo de cabeza o cara en los últimos 3 meses (trauma mayor/cirugía/trauma encéfalo-craneano en últimas tres semanas)
- Sangrado gastrointestinal en el último mes
- Punciones no compresibles (ejemplo: catéter subclavio, biopsia hepática, punción lumbar) en las últimas 24 horas

Relativas

- Hipertensión arterial severa no controlada al ingreso (mayor a 180/110), posible contraindicación absoluta en otras circunstancias
- Historia de hipertensión arterial crónica severa pobremente controlada
- Historia de ataque cerebrovascular isquémico previo mayor a 3 meses, demencia o enfermedad intracerebral conocida
- Uso actual de anticoagulantes orales (a mayor INR mayor riesgo de sangrado)
- Trombocitopenia severa
- Resucitación cardiopulmonar traumática o prolongada (mayor a 10 min) o cirugía mayor reciente (últimas tres semanas)
- Punciones vascular no compresibles
- Sangrado interno reciente (últimas dos a cuatro semanas)
- Para estreptoquinasa y anistreplase: exposición previa (especialmente cinco días a dos años) o reacción alérgica previa
- Embarazo y primera semana del postparto, lactancia
- Úlcera péptica activa
- Endocarditis infecciosa
- Enfermedad hemática avanzada
- Retinopatía diabética hemorrágica
- Reacciones alérgicas (o de otro tipo) serias a los fibrinolíticos, los anticoagulantes o los medios de contraste (no controladas por pretratamiento con esteroides/antihistamínicos)
- Cortocircuito de derecha-a-izquierda cardiaco o pulmonar o tromboen corazón izquierdo conocidos
- Sospecha de trombo venoso infectado
- Falla renal (creatinina mayor a 2,0 mg/dl)

Con este antecedente, ensayos clínicos con seguimiento a relativamente corto plazo pierden valor en relación con el aumento acumulativo de la incidencia del síndrome posttrombótico (SPT) a largo plazo, como observa el estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado controlado referente ATTRACT, cuyo seguimiento no resulto en reducción de riesgo de SPT, por el contrario, demostró alto riesgo de sangrado. Sin embargo, múltiples controversias surgen de este estudio donde se han identificado limitaciones por sociedades científicas (3,4).

Lu *et al.*, en su metaanálisis de ensayos clínicos demostró que trombólisis guiada por catéter mejora la permeabilidad venosa iliofemoral o la severidad del SPT en relación con anticoagulación sola (RR $\frac{1}{4}$ 0.66, 95% CI: 0.53 to 0.81; $p < 0.0001$), más la incidencia de SPT es controversial y existió mayor riesgo de sangrado en el grupo con trombólisis dirigida por catéter (5).

CHEST continúa recomendando anticoagulación sobre trombólisis por catéter en paciente con trombosis proximal aguda de extremidad inferior (Grado 2C) (6). Guías actuales como la de la Sociedad Europea de Cirugía Vasculat 2021 sugiere que se debería considerar en pacientes seleccionados con trombosis venosa profunda iliofemoral sintomática (Clase IIa Nivel evidencia A), además, se recomienda que la duración de la anticoagulación post fibrinólisis con o sin stent sea al menos tan larga como si los pacientes fueran tratados con anticoagulación sola (Clase I Nivel evidencia C) (36).

Conclusiones

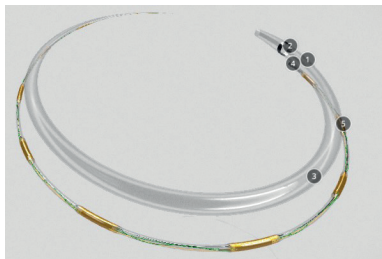
La trombólisis para tratamiento oclusivo venoso proximal o síndrome posttrombótico persiste en controversia en la comunidad científica con amplia necesidad de estudios de alta calidad. Intervenciones como fibrinólisis guiada por catéter aún se considera un tratamiento prometedo; sin embargo, son invasivos y poseen riesgo significativo de sangrado por lo que se recomienda se realicen en centros especializados con apropiada selección de pacientes.

Trombólisis por ultrasonido

Esta técnica endovascular consiste en un dispositivo cuya transmisión acústica, creada al absorber la energía ultrasónica, desplaza el trombo debido a la fuerza acústica que emite. Las ondas ultrasónicas aceleran la disolución del coágulo al desenrollar y adelgazar las hebras de fibrina para exponer más sitios receptores de fármacos; la transmisión acústica impulsa el fármaco más profundamente en el coágulo para una disolución segura. Como se explica antes, estos dispositivos generalmente no se usan solos, sino asociado a trombólisis farmacológica, y se reporta el uso de menor cantidad de líticas y menor duración de la administración. La experiencia es mayor en tromboembolismo pulmonar (38).

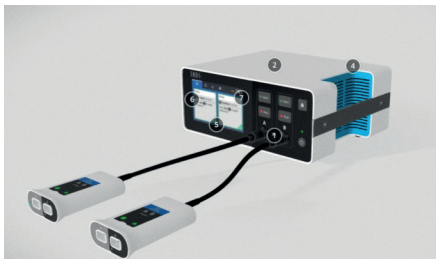
Uno de los dispositivos más utilizados es el sistema EKOS ENDOWAVE. Con este dispositivo se reportan tasas de éxito entre el 70 y 90%, con 4% de complicaciones, especialmente en el sitio de punción. La tasa de permeabilidad a un año es mayor al 85%.

Figura 3: Catéter para trombólisis por ultrasonido.



*D.R.A.

Figura 4: Consola de ultrasonido EKOS.



*D.R.A.

Filtro de vena cava inferior

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es la tercera causa más común de enfermedad cardiovascular, después del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular (7).

La anticoagulación es el tratamiento primario para trombosis venosa profunda (TVP); sin embargo, la colocación de una barrera mecánica dentro de la vena cava inferior para prevenir la embolización de la (TVP) ha existido como una opción de tratamiento secundario durante décadas (8).

El uso de filtros de vena cava inferior (FVCI) ha aumentado exponencialmente durante las últimas 2 décadas (9,10). Creciendo a una tasa del 5,81% entre 2005 y 2010, pasando de 100 434 filtros colocados en 2005 a 129 614 colocados en 2010 (11). Este aumento en el uso también ha resultado en un aumento en el número de complicaciones relacionadas con el FVCI.

El aumento en la colocación de FVC se debió, en parte, a la expansión de las indicaciones a pesar de la evidencia de baja calidad. Como resultado, las pautas de las sociedades con respecto al uso apropiado de los FVCI no son uniformes (12).

Indicaciones

Indicaciones Reconocidas

Presencia de un ETEV con una contraindicación absoluta para la anticoagulación. Pacientes de alto riesgo con baja reserva cardiopulmonar también está ampliamente aceptado a pesar de los datos prospectivos deficientes (8,13–17).

En la guía CHEST 2021 recomiendan en los pacientes con TVP proximal aguda, con contraindicaciones a la anticoagulación, y si la trombosis venosa es distal se desaconseja el uso de un FVCI (fuerte recomendación, evidencia de certeza moderada) (35).

Indicaciones ampliadas

Complemento de anticoagulación en pacientes con ETEV recurrente, progresión de una TVP, EP embolia pulmonar (EP) masiva o de alto riesgo con TVP concurrente y mayor riesgo de muerte por embolización secundaria, TVP proximal flotante o iliocava, trombólisis de TVP iliocava, EP masiva tratada con trombectomía o trombolisis, dificultad para mantener la anticoagulación terapéutica y alto riesgo de complicaciones de la anticoagulación (13,18).

Los resultados del estudio PREPIC 2 (*Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave 2*) revelaron que la colocación de FVC además de la anticoagulación no disminuyó la tromboembolia pulmonar (EP) recurrente a los 3 meses en pacientes con EP aguda y alto riesgo de recurrencia (19). Como resultado, la colocación de filtros ha disminuido durante la última década (11,20).

La falta de datos junto con las bajas tasas de recuperación y los riesgos asociados con la colocación de FVCI y la permanencia prolongada (perforación, trombosis, migración, inclinación) llevaron en 2010, a la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. (FDA) a emitir un aviso de seguridad sobre los peligros asociados con la implantación prolongada de filtros, lo que generó controversia sobre si los riesgos superaban los beneficios de la colocación de filtros (9,21,22). En una probable respuesta a esta advertencia, el uso de filtros ha disminuido hasta en un 6,48%, con aproximadamente 96 005 filtros colocados en 2014 (11).

Sin embargo, las guías difieren en cuanto a las indicaciones para la colocación del filtro, incluidas las indicaciones profilácticas y los trombos iliofemorales o de vena cava inferior que flotan libremente (23).

Los pacientes con EP masiva son inestables con baja reserva cardiopulmonar, lo que los pone en alto riesgo de compromiso hemodinámico causado por eventos embólicos adicionales. Los reportes previos han demostrado que los pacientes con EP inestable se beneficiaron de la FVCI, hayan recibido o no trombólisis (24,25).

Tabla 2: Resumen de indicaciones para colocación de FVCI

	American College of Chest Physicians (ACCP)-2016 (13)	American Heart Association (AHA)-2011 (26)	European Society of Cardiology (ESC)-2019 (27)	American College of Radiology / Society of Interventional Radiology (ACR/SIR)**	British Committee for Standards in Haematology 2006 (28)
TVP aguda proximal con contraindicación para la anticoagulación	X Grado 1B Guía 2012 Sin Cambios En 2016	X Clase I Nivel C	X Clase IIA	X	X Grado B nivel 3
Recurrencia de ETEV a pesar de la anticoagulación		X (EP aguda recurrente, clase IIA, nivel C)	X Clase IIA	X	X (pacientes seleccionados) Grado C nivel 4
Propagación/ progresión de TVP a pesar de la anticoagulación o incapacidad para mantener la anticoagulación				X	

	American College of Chest Physicians (ACCP)-2016 (13)	American Heart Association (AHA)-2011 (26)	European Society of Cardiology (ESC)-2019 (27)	American College of Radiology / Society of Interventional Radiology (ACR/SIR)**	British Committee for Standards in Haematology 2006 (28)
EP masiva con TVP residual en pacientes de alto riesgo		X Clase IIB, nivel C		X	
Trombo flotante iliofemoral o VCI				X	
Enfermedad cardiopulmonar grave/poca reserva y TVP o EP		X (EP aguda con reservas pobres) Clase IIB, nivel C		X	
Colocación profiláctica en pacientes traumatizados de alto riesgo que no pueden ser anticoagulados				X	

Fuente: Modificado de Marron RM, Rali P, Hountras P, Bull TM. Inferior Vena Cava Filters: Past, Present, and Future. Chest [Internet]. 2020;158(6):2579–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.002>

Tipos de FVCI

Todos los filtros están diseñados para maximizar la capacidad de atrapar coágulos en tránsito mientras permiten un flujo sanguíneo venoso óptimo al corazón.

Hay disponibles dos tipos generales de filtros:

1. Permanentes (o no recuperables).
2. Opcionales (o recuperables).

El advenimiento de los filtros recuperables condujo a una expansión de las indicaciones de los filtros y un aumento inicial en la colocación (18).

No existen datos que sugieran que algún tipo de filtro sea más efectivo que otros.

Recuperación de FVCI

Los FVCI temporales deben recuperarse tan pronto como disminuya el riesgo de embolia pulmonar, dentro de los 29 a 54 días de la colocación (29,30). Cuando se intenta la

recuperación, los filtros generalmente se eliminan con éxito, especialmente dentro de los primeros 3 meses.

Complicaciones

Las complicaciones del FVCI pueden ocurrir durante o inmediatamente después de su colocación, sin embargo, la mayoría ocurre más de 30 días después de la colocación cuando los filtros no se recuperan.

- **Complicaciones tempranas:** no son exclusivas de la colocación del FVCI e incluyen sangrado o infección en el sitio de punción venosa, punción arterial, fístula arteriovenosa y trombosis o hematoma posterior al procedimiento.

Adicionalmente mala posición o inclinación del filtro, apertura incompleta y penetración en la pared de la VCI. La tasa informada de complicaciones asociadas con la inserción es entre 5-23% (31).

- **Complicaciones tardías:** con frecuencia se descubren incidentalmente en imágenes o en el momento de la recuperación planificada. Los FVCI no recuperados pueden conducir a una variedad de complicaciones como TVP, migración/embolización del filtro, fractura del filtro, perforación de vena cava inferior y trombosis de la vena cava relacionada con el filtro, todos los cuales rara vez ocurren en los primeros 30 días (32).
 - El riesgo de TVP es variable, depende del tipo de filtro VCI (entre 5 y 18%) y aumenta cuanto más tiempo permanece colocado el filtro.
 - La perforación de la vena cava inferior se informa con frecuencia y se la enumera como el 20% de las complicaciones generales, siendo la causa más común cuando el filtro está inclinado >15 grados y en filtros que están en su lugar por períodos de tiempo más largos.
 - La migración del FVCI se informó a una tasa del 1,3% y más del 90% ocurrieron más de 30 días después de la colocación.
 - La fractura del FVC es una complicación frecuente con una tasa de incidencia entre el 2 y el 10% (34).
 - La trombosis de la VCI puede ser una complicación debido a la trombogenicidad del filtro o, de hecho, puede representar un émbolo atrapado con éxito desde un sitio distal.

Conclusiones

Los FVCI son dispositivos frecuentemente implantados que conllevan un riesgo de morbilidad o mortalidad hasta que se retiran. Su uso está disminuyendo después de años de crecimiento constante a medida que se cuestionan las indicaciones en expansión.

Trombectomía

Mecánica Percutánea

El rol de la trombectomía mecánica percutánea cobró interés a partir de las complicaciones que pueden surgir cuando se usan fibrinolíticos y con el mismo objetivo de prevenir la embolia pulmonar y el síndrome postrombótico.

La trombectomía mecánica percutánea incluye técnicas para remover el trombo usando varios tipos de catéteres, los cuales son fabricados específicamente para este propósito. La fragmentación resulta en descomposición del coágulo que luego puede ser aspirado a través del catéter.

Las guías CHEST 2016 solamente nombraba a la trombólisis dirigida por catéter (CDT) con nivel de evidencia 2C; sin embargo, en la actualización CHEST 2021 ya se nombra a la trombectomía percutánea, pero haciendo referencia a que faltan estudios randomizados y controlados que evalúen la trombectomía sin líticos (35).

En las guías 2021 del manejo de la trombosis venosa de la Sociedad Europea de Cirugía Vasculare y Endovascular se establece que se debería considerar en pacientes seleccionados con trombosis venosa iliofemoral sintomática, actuar con estrategias de remoción temprana del trombo, con evidencia 2A. También se considera que la elección de la terapia de remoción del coágulo puede ser a consideración del médico tratante (nivel de evidencia 2A) (36).

Uno de los sistemas más utilizados y reportados en centros de alto volumen de pacientes con trombosis venosa es el dispositivo INDIGO del fabricante Penumbra.

Se trata de un catéter de aspiración que viene en varias medidas; sin embargo, el que se usa en trombosis periférica tanto venosa como arterial se llama CAT8, es de 8Fr (2,67 mm de diámetro y 85 cm de longitud) y está conectado al sistema aspirativo.

Centros especializados reportan tasas de éxito entre el 60 y 90% después de un proceso aspirativo. Entre un 6 y 15% de pacientes requieren terapia lítica adyuvante. La tasa de complicaciones es muy baja, inferior al 5% (37).

De igual manera que en la trombólisis dirigida por catéter, muchas venas con trombo residual necesitan angioplastia con stent, sobre todo en territorio iliaco.

Figura 1: Sistema aspirativo y catéter para trombectomía mecánica percutánea.



Figura 2: Características del catéter de aspiración INDIGO para trombectomía percutánea



*D.R.A.

Mensaje final

Los procedimientos endovasculares son una alternativa válida para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa; sin embargo, la **clave es la selección adecuada del paciente a través de una rigurosa valoración clínica que le permita al médico escoger el método adecuado y que sea efectivo y de bajo riesgo para el paciente**. Los costos elevados y la compleja logística para algunos procedimientos, hace que estos sean de difícil acceso a todos los centros de salud incluso en países desarrollados, por lo que es importante, como se explicó anteriormente, determinar el paciente adecuado para un procedimiento endovascular para trombosis venosa profunda.

Bibliografía:

- Hernández C, Mauricio J, Mu JF, Cadavid G. Consenso colombiano de fibrinólisis selectiva con catéter en enfermedad vascular tromboembólica. 2020;27(1).
- Pikovskiy O, Rabinovich A. Prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res* [Internet]. 2018;164:116–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2017.07.008>
- Magnuson E, Razavi MK, Comerola AJ, Gornik HL, Murphy TP, Lewis L, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. 2017;
- Das M. Does ATTRACT change our DVT management practice? *Br J Radiol*. 2021;94(1120):1–3.
- Lu Y, Chen L, Chen J, Tang T. Catheter-Directed Thrombolysis Versus Standard Anticoagulation for Acute Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(7):1134–43.
- Report EP. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. :315–52.
- Bikdeli B, Gupta A, Mody P, Lampropoulos J, Dharmarajan K. Most important outcomes research papers on anticoagulation for cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):65–74.
- Marron RM, Rali P, Hountras P, Bull TM. Inferior Vena Cava Filters: Past, Present, and Future. *Chest* [Internet]. 2020;158(6):2579–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.002>
- Deso S, Idakoji I, Kuo W. Evidence-based evaluation of inferior vena cava filter complications based on filter type. *Semin Interv Radiol*. 2016;33:93e100.
- Ahmed O, Patel K, Patel M, Al. E. Declining national annual IVC filter utilization: an analysis on the impact of societal and governmental communications. *Chest*. 2017;151:1402e4.
- Wadhwa V, Trivedi P, Chatterjee K, Al. E. Decreasing utilization of inferior vena cava filters in post-FDA warning era: insights from 2005 to 2014 nationwide inpatient sample. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:1144e 50.
- Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, Al. E. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of a. *Eur Respir J*.
- 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(2):315–52.
- Ruiz Y, Iriarte A, Ribas J, Alba E, Pascual-gonz Y, Valc J, et al. European Journal of Internal Medicine Non-retrieved inferior vena cava filters : causes and long-term follow-up f. 2021;86(October 2020):73–8.
- Kaufman J, Barnes G, Chaer R, Al. E. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guideline for Inferior Vena Cava Filters in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolic Disease: Developed in collaboration with the American College of Cardiology, American College of Chest P Press *J Vasc Interv Radiol* 2010.
- Konstantinides S V., Meyer G, Galié N, Simon R Gibbs J, Aboyans V, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* [Internet]. 2019;54(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
- McCormack T, Harrisingh M, Horner D, Bewley S, Guideline. C. Venous thromboembolism in adults: summary of updated NICE guidance on diagnosis, management, and thrombophilia testing. *BMJ*. 2020;369:m1565.
- Bikdeli B, Wang Y, Minges K, Al. E. Vena caval filter utilization and outcomes in pulmonary embolism: Medicare hospitalizations from 1999 to 2010. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1027–1035.
- Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Al. E. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. PREPIC STUDY. *JAMA*. 2015;313(16):1627–35.
- Morris E, Duszak R, Sista A, Al. E. National trends in inferior vena cava filter placement and retrieval procedures in the medicare population over two decades. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(8):1080–6.
- Brown J, Raissi D, Han Q, Adams V, Talbert J. Vena cava filter retrieval rates and factors associated with retrieval in a large US cohort. *J Am Hear Assoc*. 2017;6(e006708.).
- Kayssi A, Neville RF. PT. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2018.06.007>
- Ruohoniemi DM, Sista AK. Interventional Radiology Therapy: Inferior Vena Cava Filter and Catheter-based Therapies. *Crit Care Clin* [Internet]. 2020;36(3):481–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.02.005>
- Stein P, Matta F. Vena cava filters in unstable elderly patients with acute pulmonary embolism. *Am J Med*. 2014;127(3):222–5.
- Stein P, Matta F, Keyes D, Al. E. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med*. 2012;125(5):478–84.
- Jaff M, McMurry M, Archer S, Al. E. 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(16):1788–830.
- Konstantinides S, Meyer G, Becattini, Al. E. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Hear J*. 2019;41(4):543–603.

28. Baglin T, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Brit J Haematol*. 2006;134(6):90-595.
29. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther* [Internet]. 2018;40(6):828–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.001>
30. Gillespie DL, Spies JB, Siami FS, Rectenwald JE, White RA, Johnson MS. Predicting the Safety and Effectiveness of Inferior Vena Cava Filters Study: Design of a unique safety and effectiveness study of inferior vena cava filters in clinical practice. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* [Internet]. 2020;8(2):187-194.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.07.009>
31. Caplin D, Nikolic B, Kalva S, Al. E. Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(11):1499–506.
32. Deso S, Idakoji I, Kuo A. Evidence-based evaluation of inferior vena cava filter complications based on filter type. *Semin Interv Rad*. 2016;33(2):93–100.
33. Angel L, Tapson V, Galgon R, Restrepo M, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol Jvir* 2011;22(11):1522-1530.e3. 2011;22(11):522-1530.e3.
34. Zhou D, Spain J, Moon E, McLennan G, Sands M, Wang W. Retrospective review of 120 Celect inferior vena cava filter retrievals: experience at a single institution. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(12):1557–63.
35. Scott M, Stevens, Scott C, Woller, Lisa Baumann Kreuziger. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2021.
36. Stavros K, Kakkosa, Manjit Gohel, Niels Baekgaard. European Society for Vascular Surgery (ESVS) Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021; 38.
37. Lopez R, DeMartino R, Fleming M, Bjarnason H, Neisen M. Aspiration thrombectomy for acute iliofemoral or central deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019 Mar 7(2) 162- 168.
38. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Aug 24;8(10):1382-1392.

SÍNDROME POSTROMBÓTICO

Gavilanes P., Serralde J., Ruiz M.

Definición

Es una forma de insuficiencia venosa crónica que ocurre a largo término, es causada por uno o más episodios de trombosis venosa profunda, se caracteriza por presentar edema, dolor, pesantez, calambres musculares, ulceración en la extremidad afectada (1,2), por lo que reduce provoca una morbilidad significativa, reduce la calidad de vida del paciente.

Epidemiología

Es la complicación más frecuente de la trombosis venosa profunda, se desarrolla dentro de los dos primeros años post trombosis venosa profunda (TVP). Los pacientes desarrollan este síndrome entre un 20 a 50% y hasta un 10% presenta un cuadro severo. Es el principal determinante de la calidad de vida posterior a una TVP además de los costos (3-4). Los principales factores de riesgo (3) es la trombosis venosa profunda proximal (iliofemoral) y la recurrencia ipsilateral, que incrementan el riesgo de síndrome postrombótico hasta 6 veces (3, 5, 6).

Dentro de los factores de riesgo modificables; se encuentran la obesidad, la inflamación. Entre los factores de riesgo no modificables se encuentra la edad avanzada, obstrucción residual, insuficiencia venosa primaria, extensión proximal de trombosis (7,8).

Cuadro clínico

El diagnóstico del Síndrome Postrombótico (SPT) se basa en signos y síntomas en las extremidades inferiores posterior a uno o varios eventos previos de TVP los cuales llegarán a presentarse hasta en el 70% de los pacientes, considerando que la presentación e intensidad de los síntomas serán distintos entre un paciente y otro (9).

Las manifestaciones clínicas del Síndrome Postrombótico dependen del daño y secuela estructural ligadas fisiopatológicamente a la hipertensión venosa que generan reflujo, obstrucción o ambos mecanismos. El riesgo de desarrollar trombosis recurrente y la gravedad del SPT están relacionados con el número y el sitio anatómico de los segmentos venosos involucrados (10). El peor pronóstico del SPT ocurre cuando el trombo inicial involucra el segmento proximal ilíaco o iliocavo y cuando están involucrados múltiples segmentos (4).

Aunque el diagnóstico por clínica supone un 20 a un 40% de sensibilidad y especificidad para el síndrome postrombótico. Actualmente disponemos de siete escalas de puntaje y cuestionarios validados que ayudan a identificar y estadificar los cambios clínicos que se generan en el sistema venoso profundo en relación al SPT, entre las cuales podemos destacar la Clasificación de Widmer, la Clasificación CEAP, el Venous Clinical Severity Score (VCSS), la escala de Brandjes, la medida de Ginsberg y la muy conocida escala de Villalta publicada desde el 2008 por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, esta permite de manera fácil y precisa identificar los 5 síntomas y los 6 signos del Síndrome-Postrombótico obteniendo un puntaje para su categorización y severidad (10).

Síntomas del SPT

- Dolor en las extremidades
- Calambres
- Pesadez en las piernas
- Parestesias
- Prurito

Signos del Síndrome Postrombótico

- Edema pretibial
- Induración de la piel
- Hiperpigmentación
- Enrojecimiento de la piel
- Ectasia Venosa (várices)
- Dolor a la compresión de la pantorrilla

Tabla 1: Escala de Villalta

Síntomas y signos	Ninguno	Leve	Moderado	Severo
Síntomas:				
• Dolor	0	1	2	3
• Calambres	0	1	2	3
• Pesadez	0	1	2	3
• Parestesia	0	1	2	3
• Prurito	0	1	2	3
Signos:				
• Edema pretibial	0	1	2	3
• Induración de la piel	0	1	2	3
• Hiperpigmentación	0	1	2	3
• Enrojecimiento de la piel	0	1	2	3
• Ectasia Venosa (várices)	0	1	2	3
• Dolor a la compresión de la pantorrilla	0	1	2	3
Úlcera venosa	Ausente			Presente

Tomado del Manual práctico de escalas y algoritmos en hemostasia y trombosis Páramo José A. Servicio de Hematología Clínica de la Universidad de Navarra. Pamplona. Grupo Acción Médica. Madrid; 2013

Interpretación

Se define como SPT cuando la puntuación total (rango: 0-33) es ≥ 5 . A los pacientes con presencia de úlcera se les asigna una puntuación de 15. El SPT se clasifica en tres grados:

- Leve: 5-9
- Moderado: 10-14
- Severo: ≥ 15

Imagen 1: Paciente con síndrome postrombótico severo (15 puntos de Villalta)



Imagen 2: Paciente con síndrome postrombótico moderado (12 puntos de Villalta)



*Cortesía Dr. Juan Benalcázar

Métodos diagnósticos

Una vez que se tienen los hallazgos clínicos mediante la historia clínica, la exploración física y la realización de puntajes mediante cuestionarios y escalas específicas; hay que corroborar la sospecha clínica mediante exámenes paraclínicos invasivos y no invasivos de los cuales explicaremos sus características a continuación:

Ecografía Doppler Venosa

Es considerado como el primer estudio paraclínico no invasivo que debemos realizar en pacientes con enfermedad venosa crónica y ante la sospecha de SPT (14), este estudio debe realizarse bajo las recomendaciones internacionales con el paciente de pie, empleando la maniobra de compresión/descompresión, maniobra de Valsalva en modo B o escala de grises, Doppler Color, Doppler Pulsado y Doppler espectral considerando los criterios universales de reflujo es decir la persistencia e inversión de la onda >0.5 segundos a nivel de sistema venoso superficial y más de 1 segundo a nivel de sistema venoso profundo (15). La ecografía venosa es fácil de realizar, carece de radiación o medio de contraste, y tiene alta sensibilidad y especificidad en instituciones con personal entrenado (25). Otra de las ventajas es que sirve como auxiliar en la predicción de futuros eventos tromboembólicos venosos.

Hallazgos ecográficos:

- Ausencia de Compresibilidad o Compresibilidad Parcial de cara a un evento agudo
- Hetero ecogenicidad en la totalidad de la vena o segmento afectado
- Contenido ecogénico en la luz del vaso compatible con trombo antiguo
- Reflujo venoso mayor a 0.50 segundos
- Retracción de la pared de la vena
- Disminución o ausencia de la saturación del Color (Doppler Color y Power)
- Hallazgos ecográficos de hipertensión venosa distal (incremento en los diámetros de las venas tibiales posteriores) (11,15)

Recientemente se han identificado 4 factores pronósticos de riesgo de SPT: a) trombo extendido en su presentación; b) una regresión del trombo inferior al 50%; c) un índice de llenado venoso mayor de 2,5 ml/s; y, d) una tasa anormal de flujo sanguíneo ($<60\%$ del volumen deplecionado a los 2 s). A cada uno de los 4 ítems se les da un punto, de tal forma que los pacientes con 2 o menos no presentarán un SPT en los 5 años siguientes, mientras que los que alcanzan una puntuación superior a 2 tienen un riesgo significativo de desarrollarlo con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 83% (26).

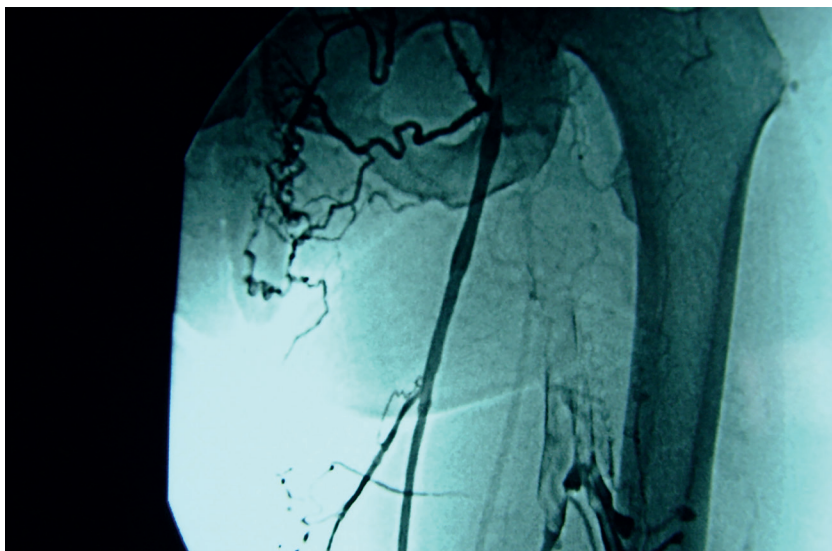
Flebografía

Considerado como el estudio de elección de tipo invasivo, el cual consiste en la aplicación de un medio de contraste en la luz intravenosa mediante acceso retrógrado o anterógrado. Permite evaluar mediante diversas proyecciones el libre tránsito, oclusión y/o reflujo en los segmentos venosos afectados.

Hallazgos flebográficos:

- Obstrucción de la luz del vaso (ausencia del paso del medio de contraste).
- Estrechamiento del segmento afectado mayor al 50% en 2 proyecciones.
- Red venosa colateral.
- Datos de recanalización parcial o segmentaria (11,16).

Imagen 3: Paciente masculino de 56 años con edema crónico de 1 año de evolución. En la flebografía se observa no paso del medio de contraste en vena femoral, femoral común e iliaca izquierda, presencia de red colateral suprapúbica y retorno venoso se realiza a través de safena mayor.



*Cortesía Dr Juan Benalcázar

Tomografía Computarizada en Fase venosa (FleboTAC)

Estudio invasivo radiológico que permite la reconstrucción de imágenes multiplanares determinando el nivel de la obstrucción y sus características empleando el suministro de un medio de contraste intravenoso.

Hallazgos FleboTACs:

- Disminución del calibre venoso
- Nivel de obstrucción
- Vasos colaterales (11,17)

Resonancia Magnética Nuclear en Fase Venosa (Fleboresonancia)

Catalogado hoy en día en los países de primer mundo como el mejor método de diagnóstico paraclínico para el síndrome postrombótico por su alta fidelidad y especificidad, en secuencias obtenidas permitiendo hacer una exploración venosa de manera estática y dinámica. No obstante presenta algunas desventajas como el tiempo de procesamiento, su costo elevado y dificultades en pacientes con problemas de claustrofobia o trastornos psiquiátricos

Hallazgos por Fleboresonancia:

- Disminución del calibre venoso.
- Nivel de obstrucción y estrechamientos parietales.
- Evaluación de la Íntima venosa.
- Recanalización detallada.
- Vasos colaterales (11,17).

Si bien en la actualidad disponemos de múltiples métodos que apoyan el diagnóstico de los pacientes con síndrome postrombótico, mismos que debemos emplear en base a la disponibilidad del medio donde nos encontremos sin olvidar que aun contamos con pruebas no invasivas como la pletismografía, la cual evalúa las presiones venosas o bien llegar a técnicas de última generación como el ultrasonido intravascular ofreciendo una medición muy específica en diámetro, porcentaje de obstrucción y longitud (18).

Lo más importante de este segmento es dejar claro que la sospecha diagnóstica obtenida gracias al correcto interrogatorio y exploración física minuciosa, serán nuestra mejor herramienta diagnóstica recordando que los exámenes paraclínicos corroboran la presunción diagnóstica.

Tratamiento

El síndrome postrombótico es una forma de insuficiencia venosa crónica (IVC) que se presenta como complicación crónica de la trombosis venosa profunda (TVP), provoca una morbilidad significativa, reduce la calidad de vida del paciente y representa altos costos para la salud pública.

El SPT puede seguir a una TVP aguda a pesar de una terapia de anticoagulación de primera línea adecuada de acuerdo con las guías estándar. Se estima que del 20% al 50% de los pacientes desarrollarán SPT y hasta el 5% desarrollarán SPT grave. Después del tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda, no solo se subestima el riesgo, sino también los efectos secundarios asociados del síndrome posttrombótico (19).

La probabilidad de desarrollar síndrome posttrombótico posterior a una TVP debe ser analizada con los pacientes, para controlar los síntomas y signos de SPT durante el manejo clínico. Se requiere seguimiento para identificar la fisiopatología del SPT y dilucidar los factores de riesgo clínicos/biológicos y para probar nuevos enfoques preventivos y terapéuticos, con el fin de mejorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes (20).

Elastocompresión

La efectividad de la elastocompresión (ECS) para prevenir el SPT es incierta. Presentamos una descripción general de los estudios publicados que evalúan la eficacia de ECS para prevenir el SPT (20).

Los resultados de una ECS según, el ensayo SOX (Medias de compresión para prevenir el síndrome posttrombótico), no proporcionaron pruebas claras de la eficacia de este tratamiento sencillo e inocuo versus SEC de placebo (23).

La justificación fisiopatológica que respalda la eficacia de la ECS para prevenir el SPT es menos clara, respecto a los estudios que han demostrado su beneficio en los pacientes con TVP o trombosis venosa superficial que la usaron evidenciando tasas de recanalización mejores o más rápidas. Además, se descubrió que el ECS reduce los marcadores de inflamación en pacientes con úlceras venosas lo que ayuda a la resolución del trombo, previniendo también la fibrosis de la pared de la vena con lo que se preservan las válvulas venosas. Por lo tanto, en teoría, la ECS podría actuar sobre los tres principales mecanismos fisiopatológicos del SPT: inflamación, obstrucción y reflujo venosos. Sin embargo, es importante recordar la presencia potencial de sus limitaciones (*RECOMENDACIÓN MODERADA, CON EVIDENCIA MODERADA*) (23).

En el caso de TVP aguda con edema, importante, recomendamos vendaje de compresión inicial para la descongestión primaria. Una vez que se pueda observar una clara reducción del edema recomendamos cambiar a medias de compresión lo antes posible, ya que esto conduce a mejores resultados del tratamiento debido a un mejor cumplimiento. Si el edema inicial es solo leve o moderado las medias se pueden usar de inmediato (19).

La compresión exclusiva de la parte inferior de la pierna con medias de compresión es fisiopatológicamente suficiente, ya que la bomba del músculo de la pantorrilla y su soporte son responsables de aproximadamente el 90% del retorno venoso (19).

Se puede considerar una prueba de ECS en pacientes con SPT que no tienen contraindicaciones (p. ej., insuficiencia arterial) (24).

Para pacientes con SPT moderado o severo y edema significativo, es razonable probar un dispositivo de compresión intermitente, (*RECOMENDACIÓN MODERADA, CON EVIDENCIA MODERADA*) (24).

Anticoagulación

La complicación más severa de un SPT es un nuevo evento de trombosis; sin embargo, hasta el momento la anticoagulación prescrita principalmente para prevenir la extensión y recurrencia de la TVP parece ser el único tratamiento incuestionablemente eficaz para la prevención del SPT (*RECOMENDACIÓN FUERTE, CON EVIDENCIA FUERTE*) (25).

Fibrinólisis

En tanto que la trombólisis podría estar asociada a la conservación valvular (25). Sobre la base de la experiencia histórica con la trombólisis sistémica y la trombectomía quirúrgica, así como las primeras experiencias de la terapéutica endovenosa han planteado la hipótesis de que la eliminación temprana del trombo endovascular puede prevenir o reducir el SPT y, ayudar a preservar el sistema valvular funcional. No obstante, el riesgo hemorrágico se ve incrementado (26).

El propósito de este análisis es actualizar al lector sobre el uso contemporáneo de trombólisis y trombectomía para la prevención y el tratamiento del SPT, incluida la trombólisis farmacomecánica dirigida por catéter (es decir, con inclusión de la fragmentación y/o aspiración del trombo), se encuentran actualmente en evaluación, en estudios controlados aleatorios rigurosamente diseñados (*RECOMENDACIÓN MODERADA, CON EVIDENCIA MODERADA*) (26).

La trombólisis dirigida por catéter no es eficaz para prevenir el SPT en general, pero puede prevenir formas más graves de SPT y debe reservarse para pacientes selectos con trombosis extensa, aparición reciente de síntomas y bajo riesgo de hemorragia (19).

El uso de la terapia trombolítica sistémica para tratar la TVP proximal aguda se ha evaluado cuidadosamente en ensayos clínicos aleatorizados. Aunque se demostró la eficacia de la eliminación parcial del coágulo, y 2 pequeños estudios de seguimiento con importantes limitaciones metodológicas sugirieron una reducción del SPT, el sangrado mayor aumentó de 3 a 4 veces con respecto a la anticoagulación sola. Por lo tanto, no se recomienda la terapia trombolítica sistémica para el tratamiento de la TVP (*RECOMENDACIÓN BAJA, CON EVIDENCIA BAJA*) (26).

En tanto que la administración intratrombo directa de un fármaco fibrinolítico por vía endovascular tiene las siguientes ventajas teóricas: 1) eficacia en la eliminación de coágulos logrando una alta concentración intratrombo del fármaco al evitar su perfusión en venas contiguas; 2) reducción de la dosis del fármaco trombolítico, el tiempo de tratamiento, el uso de recursos hospitalarios y las complicaciones hemorrágicas; y

3) el acceso del catéter al sistema venoso puede permitir el tratamiento de anomalías anatómicas venosas subyacentes (p. ej., síndrome de May-Thurner), lo que puede ayudar a reducir el riesgo de TVP recurrente (*RECOMENDACIÓN FUERTE, CON EVIDENCIA MODERADA*) (26).

Se debe administrar anticoagulación sistémica antes, durante y después de la trombolisis (*RECOMENDACIÓN BAJA, CON EVIDENCIA BAJA*) (5).

Flavonoides

La utilización de flavonoides (fracción flavonoide purificada y micronizada) promueve la recanalización venosa después de la TVP favorece la remodelación venosa, inhibe los procesos inflamatorios, mejora el tono venoso, la estasis, la circulación linfática, la hiperpermeabilidad capilar y disminuye la hipoxia tisular y los consecuentes cambios tróficos del SPT. Con lo que aporta una mejora de las manifestaciones clínicas, la calidad de vida y los parámetros venosos objetivos de SPT, siendo fármacos de fácil uso, buena aceptabilidad y tolerabilidad por parte del paciente (*RECOMENDACIÓN BAJA, CON EVIDENCIA BAJA*) (23).

Entrenamiento físico

En pacientes con SPT, un programa de entrenamiento físico supervisado que consiste en entrenamiento de fuerza de piernas y actividad aeróbica durante al menos 6 meses es razonable para los pacientes que pueden tolerarlo (*RECOMENDACIÓN BAJA, CON EVIDENCIA BAJA*) (24)

Recomendaciones para el manejo de úlceras venosas

La compresión se debe usar para tratar las úlceras venosas en lugar del apósito primario solo, el vendaje sin compresión o ninguna compresión. Los sistemas de compresión multicomponente son más efectivos que los sistemas de un solo componente (24).

Los apósitos para la curación avanzada de heridas deben ser adaptados a la etapa de la enfermedad y al manejo del exudado. En el caso de signos sistémicos agudos de infección, se recomienda el uso de antibioticoterapia sistémica. Es posible reducir la colonización de gérmenes con el único uso de la terapia antiséptica, donde las polihexanidas o biguanidas (*RECOMENDACIÓN MODERADA, CON EVIDENCIA MODERADA*) (19).

Imagen 4: Paciente femenina de 57 años, con úlcera venosa de larga data que recibió tratamiento con vendaje de alta compresión (30 a 40 mmHg), cuidado de la herida con hidrocoloide y fracción flavonoide purificada y micronizada 1 gramo VO cada día en 6 semanas se consigue su cicatrización.



*Cortesía: Dr. Juan Benalcázar

Estrategias de tratamiento

Existe escasa evidencia del manejo del síndrome posttrombótico; sin embargo, se sugiere un enfoque multidisciplinario en lugar del enfoque simple.

Enfoque simple:

Uso de compresión elásticas para el tratamiento y prevención del síndrome Posttrombótico

Enfoque complejo o multicomponente :

1. Elección del anticoagulante posterior al diagnóstico de trombosis venosa profunda
2. Tratamiento individualizado.
 - a. Aplicación del score de Villalta.
3. Enfoque multicomponente.
 - a. Compresión elástica.
 - b. Farmacoterapia.
 - c. Intervenciones.
 - Cirugía endovascular (trombólisis guiada por catéter, stent).
 - Ejercicio.

Modificado por P Gavilanes (25,26)

Puntos claves

a) Prevención (25, 26).

1. Elección del anticoagulante.

Los anticoagulantes orales directos han sido recomendados en el manejo ambulatorio de la trombosis venosa profunda. Con el tratamiento con rivaroxabán los pacientes raramente desarrollan síndrome posttrombótico severo y recurrencias en comparación con warfarina.

2. Terapia compresiva, con una compresión de 30- 40 mm Hg, ha demostrado ser útil.

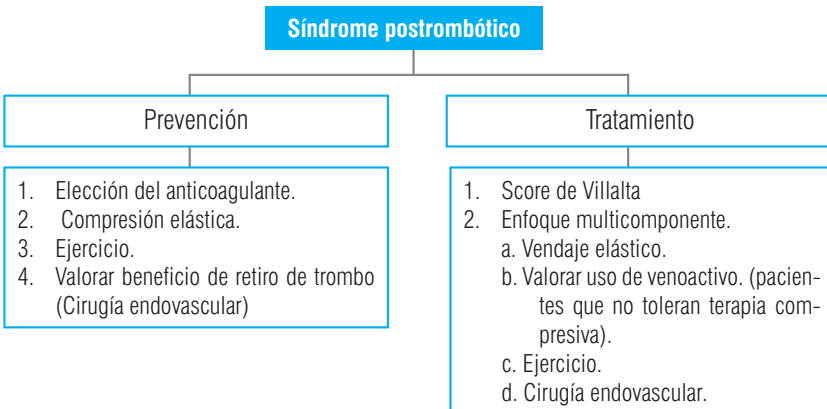
3. Ejercicio, un programa supervisado de ejercicio ha demostrado ser útil en la prevención.

4. Retiro del Trombo, con cirugía endovascular será abordado en otro capítulo.

b) Tratamiento.

1. Primero debemos definir el diagnóstico y el grado con el score de Villalta.
2. Aplicar el enfoque multicomponente según las características de cada paciente (Figura 2)
 - a. Todos los pacientes se benefician de la terapia compresiva.
 - b. El uso de terapia de drogas venoactivos (fracción flavonoide purificada y micronizada, hidrosmina), podría ser útil en pacientes que no toleran la terapia compresiva con insuficiencia venosa crónica previa, ya que la evidencia es limitada e insuficiente para una recomendación de manera sistemática.
 - c. Ejercicio, posterior a un programa supervisado de 6 meses se ha visto mejoría.
 - d. Cirugía endovascular será abordado en otro capítulo.

Figura 2: Enfoques de tratamiento



Modificado por P Gavilanes (25,26).

Bibliografía:

1. Iliia Makedonov,1,* Susan R. Kahn,2 and Jean-Philippe Galanaud3, Prevention and Management of the Post-Thrombotic Syndrome, *J Clin Med.* 2020 Apr; 9(4): 923. Published online 2020 Mar 27. doi: 10.3390/jcm9040923
2. Ahmed Kayssi, MD MSc and Graham Roche-Nagle, MD MBA, Postthrombotic syndrome, *CMAJ.* 2014 Jan 7; 186(1): 62. doi: 10.1503/cmaj.130085
3. Jean-Philippe Galanaud, Manuel Monreal, Susan R. Kahn PII, Epidemiology of the post-thrombotic syndrome , S0049-3848(17)30436-X DOI: doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.026 Reference: TR 6745 To appear in: *Thrombosis Research* Received date: 21 April 2017
4. Galanaud JP, Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: a 2012 therapeutic update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2013; 15: 153-63
5. Rabinovich A, Ducruet T, Kahn SR; SOX Trial investigators. Development of a clinical prediction model for the postthrombotic syndrome in a prospective cohort of patients with proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2018;16:262-70
6. Pfister, MD,d Jeanette Noppene, MD,a Kathrin Tripal, PA,a Thomas Korff, apl Prof Dr rer physiol,e Florian Zeman, MSc,f Michael Koller, PhD,f and Thomas Noppene, MD,Risk and protective factors for post-thrombotic syndrome after deep venous thrombosis *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* ---- 2019
7. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, American Heart Association. *Circulation.* 2014; 130: 1636-61.
8. Galanaud JP, Monreal M, Kahn SR. Predictors of the post-thrombotic syndrome and their effect on the therapeutic management of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016; 4: 531-4.
9. Busuttill A, Sim Lim C, Davies A. *Post Thrombotic Syndrome. Thrombosis and Embolism: from research to Clinical Practice.* Springer, 2016; 906: 363-375. DOI: 10.1007/5584_2016_126
10. Skuterud H, Enden T, Ghanima W, Engeseth M, Kahn S, Sandset P Diagnostic scales for the post-thrombotic syndrome. *Thrombosis Research* 2017; 164: 110-115.
11. Serralde Gallegos J. Post-Thrombotic Syndrome; Sequelae and Treatment. *Hungarian Journal of Vascular Diseases.* 2016/1; 23: 19-20.
12. Visona A, Quere I, Mazzolai L, Amitrano M, Lugli M, Madaric J, Prandoni O. Post-thrombotic syndrome. A position paper from European Society of Vascular Medicine. *Vasa* (2021); 50 (5): 331-340.
13. Kahn S. The post-thrombotic syndrome. Managing Severe Thrombosis and Sequelae. *Journal of Hematology. American Society of Hematology.* 2016: 413-418.
14. Gloviczki P,Comerota A, Dalsing M, Eklof B, Gillespie D, Gloviczki M, Lohr J, and cols. Te care of patients with varicose veins and associated chronich venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery.* 2011; 53 (16): 2-48.
15. Vega F, Escalante E, Cavazos M, Lira O, Serralde J. Consenso para el Diagnóstico Ultrasonográfico Venoso de Miembros Inferiores. *Academia Mexicana de Flebología y Linfología. Revista Iberoamericana de Cirugía Vascul.* 2014; 2 (3): 127-134.
16. Hinojosa C, Lozano R, Anaya-Ayala J. *Patología Venosa.* Editores Intersistemas. 2022; 1: 247-264.
17. Águila R, Ochoa L. Tratamiento endovascular del síndrome postrombótico. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2016; 14 (4): 261-265.
18. Miquel C, Rial R, Ballesteros M, García C. Practice guidelines in chronic venous diseases from the Phlebology and Lymphology Working Group of the Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery. 2015; 68 (1): 55-62.
19. Makedonov I, Kahn SR, Galanaud JP. Prevention and Management of the Post-Thrombotic Syndrome. *J Clin Med.* 27 de marzo de 2020;9(4):923.
20. Rabinovich A, Kahn SR. How I treat the postthrombotic syndrome. *Blood.* 17 de mayo de 2018;131(20):2215-22.
21. Galanaud J, Genty-Vermorel C, Rolland C, Comte A, Ouvry P, Bertaina I, et al. Compression stockings to prevent postthrombotic syndrome: Literature overview and presentation of the CELEST trial. *Res Pract Thromb Haemost.* noviembre de 2020;4(8):1239-50.
22. Li KX, Dienderé G, Galanaud J, Mahjoub N, Kahn SR. Micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous insufficiency, with a focus on postthrombotic syndrome: A narrative review. *Res Pract Thromb Haemost [Internet].* mayo de 2021 [citado 18 de abril de 2022];5(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rth2.12527>
23. Makedonov I, Kahn SR, Abdulrehman J, Schulman S, Delluc A, Gross P, et al. Prevention of the Postthrombotic Syndrome with Anticoagulation: A Narrative Review. *Thromb Haemost.* 1 de diciembre de 2021;a-1711-1263.
24. Vedantham S. Thrombectomy and thrombolysis for the prevention and treatment of postthrombotic syndrome. *Hematology.* 8 de diciembre de 2017;2017(1):681-5.
25. Oleg Pikovskiy, Prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome, *Thromb Res* (2017).
26. Arina J, ten Cate-Hoek, MD, PhD, Prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome, *Res Pract Thromb Haemost.* 2018 Apr; 2(2): 209–219. Published online 2018 Mar 10. doi: 10.1002/rth2.12085

TROMBOFILIAS UNA VISIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DEL CIRUJANO VASCULAR

¿A quién?, ¿cómo? y ¿cuándo?

Carrasco P., Vasquez I., Silva M.

Introducción

Los estados de hipercoagulabilidad o trombofilia son defectos identificables, en la mayoría de los casos, que causan alteración en el proceso de la coagulación (protrombosis) y/o su recurrencia. Estos estados protrombóticos pueden clasificarse en dos subgrupos de acuerdo con su etiología: *congénitos* y *adquiridos* (1).

La presencia de un estado trombofílico está asociada a diversas enfermedades como el cáncer, estados fisiológicos como el embarazo o el postparto y hasta la utilización de ciertos medicamentos como los anticonceptivos hormonales (2).

En algunos casos, los pacientes con estados de hipercoagulabilidad manifiestan procesos trombóticos extensos con una severidad desproporcionada, pero diversas investigaciones han demostrado que la presencia de trombofilia (como único factor de riesgo) en una persona no necesariamente implica la aparición de un evento trombótico; pero se ha demostrado también que la presencia de los estados de hipercoagulabilidad tienen especial importancia en las trombosis recurrentes; se estima que hasta el 26% de los pacientes a quienes se diagnostica enfermedad tromboembólica venosa, tienen un antecedente de trombosis venosa previo (3).

Actualmente, el tamizaje regular a poblaciones con riesgo de desarrollar enfermedades o complicaciones por trombofilia es controversial debido a que la etiología genética pura es baja. Además, el riesgo heredable por una historia familiar de trombofilia incrementa la probabilidad, pero la ausencia de dichos antecedentes familiares no exonera de riesgo a la población en general, pues hay muchos otros factores de riesgo trombótico que se adquiere durante el desarrollo de la vida (5,6).

Sin embargo, la determinación del origen de un evento trombótico con presencia de una trombofilia, especialmente de una trombofilia severa, puede determinar la necesidad de anticoagulación de por vida en un paciente (7). Además, realizar estudios de hipercoagulabilidad durante el manejo anticoagulante de los pacientes con trombosis puede alterar los resultados de la prueba (4).

A continuación, se determinarán y clasificarán los diferentes tipos de trombofilias y se describirán brevemente las más comunes y severas. Además, se dará una especial importancia en ¿a quién?, ¿cómo? y ¿cuándo?, se deben realizar los estudios para determinar o descartar la presencia de trombofilias en los pacientes que presenten historia familiar de la patología o enfermedad trombotica venosa no provocada.

Definición

La trombofilia es la alteración del mecanismo de la coagulación, congénita o adquirida, que aumenta el riesgo de desarrollar trombosis, pudiendo manifestarse como un evento espontáneo o de severidad desproporcionada, en el territorio venoso o arterial, con una tendencia variable a la recurrencia (1,4). La presencia de esta anomalía por sí sola no predispone inevitablemente a la formación de un trombo debido a que la enfermedad tromboembólica es multifactorial (4).

El primer factor de riesgo hereditario de trombosis reportado fue la deficiencia de antitrombina. Después fueron descritas las deficiencias de las proteínas C y S; la mutación del factor V de Leiden y la mutación F2G20210A del gen de la protrombina que también han demostrado aumento significativo del riesgo de trombosis (2).

Epidemiología

La trombofilia es un problema prevalente que afecta en hasta el 10% de la población (9); además, al menos un defecto trombofílico puede ser identificado en el 50-60% de los pacientes con tromboembolismo venoso (10). Entre los pacientes menores de 20 años se detectó una prevalencia de trombofilia hereditaria en el 49%, la cual disminuye significativamente con la edad; esto podría atribuirse principalmente a las frecuencias más bajas de la mutación del F5 R506Q y la deficiencia de la proteína C y proteína S con el aumento de la edad; así también, la deficiencia de antitrombina (AT) tiene su pico máximo en pacientes menores de 20 años en el momento de su primer evento tromboembólico venoso (EDEV); de esta manera, la probabilidad de diagnosticar una trombofilia hereditaria es de 1,9 veces mayor entre los pacientes menores de 40 años en su primer EDEV diagnosticado. Se ha observado que entre el 25 y 50% de los pacientes que presentan su primer evento trombotico de tipo venoso no se encuentran características heredadas o adquiridas de forma clara. De estos pacientes se reporta recurrencia de trombosis hasta en un 10% dentro de los dos primeros años y un riesgo anual posterior de hasta un 3% si no reciben terapia anticoagulante a largo plazo (14).

La presencia de los factores hereditarios y adquiridos, contribuyen al desarrollo de la enfermedad tromboembólica venosa teniendo implicación tanto en el riesgo de desarrollo como en la elección y duración del tratamiento.

Clasificación

Aunque, inicialmente, los estados de hipercoagulabilidad se clasificaron en congénitos y adquiridos; también, se puede realizar otro tipo de clasificación tomando en consideración la severidad del riesgo trombótico asociado. Hay que tener en cuenta que las enfermedades sistémicas como: neoplasias hematológicas y no hematológicas, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, etc; pueden asociarse y predisponer a eventos trombóticos. También, algunos tratamientos específicos pueden predisponer a los pacientes a trombosis: l-asparaginasa, talidomida, hormonoterapia, entre los más importantes (4).

Tabla 1: Clasificación de las trombofilias según su origen (2,4).

CONGÉNITAS	ADQUIRIDAS
Deficiencia de antitrombina	Síndrome antifosfolípido
Deficiencia de proteína C	Hiperhomocisteinemia (HHcy)
Deficiencia de proteína S	Neoplasias mieloproliferativas
Factor V Leiden (FVL)	Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
Protrombina G20210A (PT20210)	Tratamiento hormonal y quimioterapia
Hiperhomocisteinemia (HHcy) / homocistinuria	Embarazo, incremento de edad, obesidad, hábito de fumar

Tabla 2: Clasificación de las trombofilias de acuerdo al riesgo trombótico: alto y bajo riesgo (4):

Trombofilias de alto riesgo	Trombofilias de bajo riesgo
Síndrome antifosfolípido	FVL heterocigota
Deficiencia de antitrombina	PT20210 heterocigota
Deficiencia de proteína C	Hiperhomocisteinemia (HHcy)
Deficiencia de proteína S	
FVL homocigótica	
PT20210 homocigótica	
Dobles heterocigotas (FVL / PT20210) y otras trombofilias combinadas	

Trombofilias hereditarias

Son las que se presentan por mutaciones genéticas que causan alteración de la cantidad o la función de una proteína del sistema de coagulación (2). En este tipo de trombofilias, existen mutaciones que ocasionan la **pérdida de la función** como por ejemplo de la antitrombina, proteína C, proteína S. También existen mutaciones que **incrementan la función** como ocurre en la mutación del factor V de Leiden y la mutación 20210A del gen de la protrombina (2,3).

Estas trombofilias hereditarias sufren interacciones genético – ambientales como ocurre en el caso de la mutación del factor V de Leiden con la exposición a estrógenos u obesidad ocasionando que el riesgo de trombosis en estos pacientes aumente considerablemente (se estima que estos pacientes presentan 6 veces más probabilidad de trombosis que los pacientes con terapia hormonal y obesidad sin la presencia de la mutación FVL) (2).

Del mismo modo, la deficiencia hereditaria de la proteína C y S, más la exposición e interacción con los factores ambientales, aumenta 10 veces el riesgo de sufrir un evento trombotico (2).

Estas consideraciones y las características de cada paciente son especialmente importantes en el cribaje de los pacientes que hayan presentado un evento trombotico de cualquier tipo, y que serán seleccionados para el tamizaje y estudios de hipercoagulabilidad.

Tipos frecuentes de trombofilias hereditarias:

- Deficiencia de antitrombina
- Deficiencia de proteína C (PC)
- Deficiencia de proteína S (PS)
- Factor V Leiden (FVL rs6025; proteína C activada resistencia)
- Protrombina G20210A (F2 rs1799963)
- Grupo sanguíneo ABO no O (ABO rs8176719)
- Fibrinógeno gamma (FGG rs2066865)
- Factor XI (F11 rs2036914)
- Homocistinuria
- Aumento de los factores plasmáticos I (fibrinógeno), II (protrombina), VIII, IX, XI
- Disfibrinogenemia
- Anemia drepanocítica
- Hipofibrinolisis
- Hipoplasminogenemia y displasminogenemia
- Activador de plasminógeno tisular reducido (tPA)

- Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)
- Proteína Z reducida y proteasa dependiente de Z
- inhibidor [ZPI]
- Inhibidor de la vía del factor tisular reducido (TFPI)
- Polimorfismos del factor XIII
- Aumento de la fibrinólisis activable por trombina
- inhibidor (TAFI) (10).

Deficiencia de antitrombina

Es una trombofilia muy poco prevalente (0.02- 0.2%); sin embargo, es una de las trombofilias genéticas más potentes porque eleva hasta 16 veces el riesgo de tener una TVP de primera vez y hasta 3.6 veces el riesgo de recurrencia. La antitrombina es un inhibidor de la trombina, al factor Xa y a otros factores, como el IXa, XIa y XIIa. La deficiencia de antitrombina se hereda de forma autosómica dominante y se clasifica en dos tipos: **tipo 1** que consiste en la reducción cuantitativa (baja cantidad) junto con una disminución de su función inhibitoria; **tipo 2** se produce por una afectación de la secuencia de la proteína (baja calidad) y afecta la capacidad de inhibir a la trombina y al factor Xa. La deficiencia de antitrombina se relaciona con trombosis venosas en cualquier sitio, incluso los sitios inusuales y con resistencia a la heparina (1).

Deficiencia de proteína C y de proteína S

Son trombofilias muy raras, con prevalencia de 0.14 a 0.5% y confieren riesgo de trombosis venosa de incluso 7.5 veces mayor para un primer evento y 2.9 veces para trombosis recurrente, aunque el riesgo de deficiencia de proteína S parece ser menor. Suelen relacionarse, además, con trombosis en sitios inusuales y con necrosis cutánea inducida por cumarínicos (2).

El sistema de la proteína C tiene como finalidad inhibir a los cofactores solubles de la coagulación, el factor V y el factor VIII y es iniciado por el efecto de la trombina sobre la trombomodulina del endotelio sano que rodea al área de lesión (1,6).

La proteína S es un factor dependiente de vitamina K que funciona como cofactor de la proteína C activada. La proteína C activada (PCa) por el complejo trombina-trombomodulina es la serinproteasa que inhibe a los factores VIIIa y Va. La deficiencia de proteína C y la de proteína S se heredan en forma autosómica dominante. Los pacientes homocigotos tienen la deficiencia más grave y en la **edad neonatal manifiestan púrpura fulminante**. Los adultos suelen ser heterocigotos y la deficiencia puede ser de *tipo 1* (cuantitativa) o *tipo 2* (déficit funcional). En el caso de la deficiencia de proteína S existe, además, un tipo 3 caracterizado por deficiencia solo de la fracción libre de proteína S (1,2).

Mutación del factor V Leiden

Se trata del factor V de la coagulación que muestra una mutación en la posición 506 del aminoácido, en donde la arginina normal es sustituida por una glutamina. La proteína C activada, al no encontrar a la arginina en la posición 506, tiene que buscar otros sitios de corte, lo que hace que el factor Va sea inactivado en forma lenta y permite la generación de trombina por más tiempo. Esta inactivación lenta se debe a que el factor V de Leiden muestra resistencia a la inactivación por la proteína C activada. Es una trombofilia genética frecuente que afecta a la población en general entre el 1 – 20%; se ha visto una mayor presencia en la etnia blanca (1).

El 95% de quienes la padecen tienen la mutación en el estado heterocigoto, lo que aumenta el riesgo de tener trombosis venosa de primera vez en 2 a 4 veces. Los homocigotos tienen riesgo incluso 10-11 veces más alto de tener trombosis de primera vez. Los individuos que son heterocigotos para factor V Leiden y a la vez también para mutación del gen de la protrombina se denominan heterocigotos compuestos y tienen riesgo de trombosis venosa de primera vez 3-4 veces más alto (11).

Se considera una trombofilia de riesgo bajo, en el estado heterocigoto, 90% de los individuos portadores nunca tendrán trombosis en su vida. La trombosis venosa afecta fundamentalmente el sistema venoso profundo, pero puede afectar el territorio pulmonar, el territorio venoso cerebral o el esplácnico (1,2).

Mutación del gen de la protrombina (F2G20210A)

No afecta a la molécula de protrombina, afecta la transcripción de ARN mensajero para la protrombina incrementando 30% las concentraciones de protrombina en plasma. La mutación ocurre en la región 3' no codificante, en la posición 20210, donde una adenina es sustituida por una guanina. Es una mutación frecuente que afecta del 2 y 8% de la población general. Los individuos heterocigotos representan 95% de los que tienen la mutación y esto incrementa el riesgo de trombosis venosa por 3. Solo los homocigotos tienen riesgo 6 a 7 veces mayor. Los heterocigotos compuestos que comparten esta mutación y la del factor V Leiden tienen riesgo 3 a 4 veces mayor. No es una mutación que incremente el riesgo de recurrencia y se considera al igual que la mutación del factor V Leiden, una trombofilia de riesgo bajo que expone fundamentalmente a trombosis venosa profunda, trombosis portal y trombosis venosa cerebral (1,10,11)

Trombofilias adquiridas

Son características que los pacientes adquieren con el paso del tiempo, en ocasiones están relacionadas con enfermedades sistémicas. Por ejemplo, el *síndrome antifosfolipídico*, es el prototipo ideal de una enfermedad sistémica que causa una trombofilia adquirida y su estudio, en eventos trombóticos no provocados, es uno de los pocos que

están establecidos de forma rutinaria (2). Algunos medicamentos y terapias hormonales, además de la quimioterapia están relacionadas con el aumento del riesgo de un evento trombótico o su recurrencia. Entre otras trombofilias adquiridas podemos mencionar al hábito de fumar, la obesidad, el aumento de la edad y el embarazo (2).

Trombofilias adquiridas más comunes.

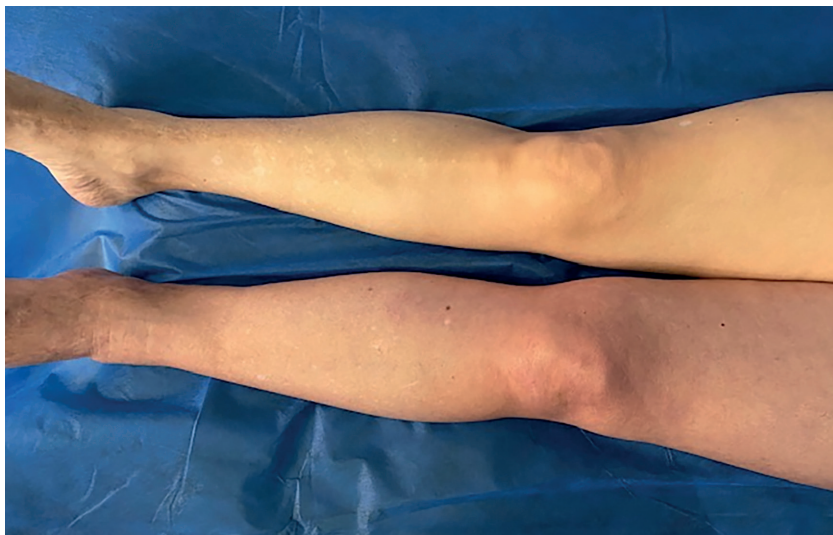
- Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina, anti- β 2-anticuerpo glicoproteína-1)
- Cáncer activo (incluidos los trastornos mieloproliferativos y mielodisplásicos, cáncer sólido).
- Trastornos autoinmunes (síndrome de Behçet, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, púrpura trombocitopenia idiopática, múltiples esclerosis, miastenia gravis, anemia perniciosa, polimialgia reumática, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger), esclerosis sistémica, tiroiditis, púrpura trombocitopénica trombótica, vasculitis, granulomatoso de Wegener)
- Quimioterapia (l-asparaginasa, terapia antiangiogénesis, inhibidores de la aromataasa, citotóxicos y terapia inmunosupresora, terapia con factor de crecimiento [p. ej., eritropoyetina], terapia inmunomoduladora)
- Estrógeno
- Tamoxifeno y raloxifeno (modulador selectivo del receptor de estrógeno [SERM])
- Deshidratación
- Dislipidemia
- Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)
- Hiperhomocisteinemia
- Infección (VIH, sepsis, infección del tracto urinario)
- Coagulación intravascular y fibrinólisis/coagulación intravascular diseminada
- Microalbuminuria, síndrome nefrótico y posiblemente enfermedad renal crónica
- Obesidad
- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
- Progestina
- Estado de embarazo/postparto (10).

Síndrome antifosfolípido (SAF)

Es el más frecuente, con alrededor de 28% de los casos de trombofilias adquiridas. Se caracteriza por manifestaciones clínicas asociadas a fenómenos trombóticos, morbilidad en el embarazo, pérdidas fetales recurrentes y presencia de anticuerpos antifosfolípidos

(aFL), el cual va a menudo acompañado de trombocitopenia moderada. Suele asociarse a otras patologías, principalmente lupus eritematoso sistémico (LES), otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, vasculitis, enfermedad de Crohn), infecciosas (sífilis, Lyme, VIH, VHC, CMV, parvovirus B19, adenovirus, etcétera), neoplasias [sólidas (pulmón, colon, cérvix) o hematológicas (leucemias linfoides y mieloides, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, etcétera)] y uso de drogas (hidralazina, procainamida, quinina, fenitoína, interferón) o puede presentarse de forma aislada, en este caso se le conoce como síndrome antifosfolípido primario. Cuando la presencia de aFL está asociada a infecciones o drogas estos se encuentran temporalmente elevados y de manera excepcional presentarán clínica de la enfermedad. Clínicamente afecta la circulación arterial y venosa; los dos sitios más afectados son las venas profundas de los miembros pélvicos (trombosis venosa profunda, 38.9%, tromboflebitis superficial, 11.7%), la circulación arterial cerebral (enfermedad vascular cerebral, 19.8%) y vasos pulmonares (trombosis pulmonar, 14.1%); no obstante, cualquier órgano puede ser vulnerable; las complicaciones obstétricas asociadas se presentan como pérdida temprana del producto. En los casos graves, aunque poco comunes (1% de los casos), se presenta el síndrome antifosfolípido catastrófico en el cual se producen múltiples coágulos en la microvasculatura ocasionando falla orgánica múltiple (13).

Imagen 1: Paciente femenina de 36 años, AGO: de 2 partos prematuros de 30 y 32 semanas por eclampsia. Presenta al momento cuadro clínico de trombosis iliaco-femoral izquierda confirmado ecografía. "SAF sospechoso".



*Cortesía: Dr. Juan Benalcázar

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

Es un trastorno poco común adquirido de la médula ósea que causa la disminución de la producción de los anclajes de glicosilfosfatidilinositol, ocasionando que los glóbulos rojos sean objetivo y presenten especial susceptibilidad a su destrucción por medio del complemento. La hemólisis resultante puede conducir a una mayor activación del complemento, propagando la activación plaquetaria y aumentando la inflamación vascular, lo que hace que la enfermedad tromboembólica venosa sea la causa más común de mortalidad en la HPN (2).

El estudio de las trombofilias

El tamizaje de las trombofilias hereditarias y adquiridas está envuelto en controversia por distintos factores. Por ejemplo, para detectar las trombofilias hereditarias se realizan estudios moleculares lo cual representa un gasto en salud alto, privado o público; esto en función de que solo se estudian 5 o 6 mutaciones específicas dejando de lado a más de 200 trastornos hereditarios, deja hasta el 97% de las mutaciones genéticas sin cobertura. También, se tiene reporte de que solo un 50% de los trastornos estudiados son detectados ocasionando la necesidad de un presupuesto elevado dedicado a las trombofilias que no representa una ventaja que logre disminuir el riesgo de la recurrencia del evento trombótico.

Además, la frecuencia de eventos tromboembólicos causados únicamente por estados trombofílicos puros es baja ya que, como se ha mencionado, la enfermedad tromboembólica venosa es multifactorial (2, 6).

Al momento no se ha desarrollado un método de profilaxis que sea seguro y costo – efectivo a largo plazo para disminuir el riesgo, especialmente de recurrencia, en los pacientes que sean encontrados positivos para la presencia de estados trombofílicos.

Todos estos factores han contribuido a que las diversas sociedades que trabajan en el desarrollo de guías clínicas para el diagnóstico y manejo de estas patologías, formulen y propongan diversas directrices logrando así optimizar la utilización de recursos en beneficio de los sistemas de salud y especialmente de los pacientes. Estas directrices toman a consideración una visión integral del paciente y sus características personales e interacciones ambientales para determinar los mejores candidatos para el proceso de screening.

Tabla 3: Recomendaciones (2)

Recomendación	Explicación
No realizar el test en el momento del evento trombótico	Realizar el test al finalizar el tratamiento anticoagulante en los casos de ETEV provocados. En los casos no provocados, el estudio se realizará después del tratamiento del evento agudo, si la finalización de la anticoagulación está contemplada y los resultados pudieran cambiar la estrategia de manejo.
No realizar el estudio mientras el paciente está recibiendo el anticoagulante	Realizar el estudio cuando se han suspendido los AVK al menos dos semanas, los ACODs al menos 2 días (preferiblemente más), y la HNF o la HBPM para el estudio de antitrombina más de 24 h.
Considerar el estudio	Considerar el estudio en pacientes en los que el evento de ETEV ocurre en edad joven en asociación con factores desencadenantes débiles o una historia familiar fuerte de ETEV, o en pacientes que han tenido ETEV de repetición.
Identificar los objetivos del estudio de trombofilia	Identificar los objetivos para ayudar a tomar la decisión sobre la posibilidad de profilaxis, para guiar en el estudio de miembros de la familia (especialmente atendiendo el riesgo asociado a ACHO o gestación), y para determinar la causa (sobre todo en ETEV grave, ETEV fatal de miembros de la familia o ETEV en localizaciones inusuales). Los resultados del estudio, solos, no deberían usarse para decidir la duración del tratamiento anticoagulante.

¿A qué pacientes debo someterlos a estudios de trombofilia? (4)

Basados en las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología, a continuación, se enumeran las características de los pacientes a quienes es conveniente tamizar los estados de hipercoagulabilidad:

- Primer episodio de ETEV espontáneo en un individuo menor de 50 años (Grado 2A).
- Primer episodio de ETEV asociado a factores de riesgo transitorio de magnitud desproporcionada al factor desencadenante en personas menores de 50 años (Grado 1).
- ETEV asociado a terapia hormonal, embarazo o puerperio (Grado 1)
- ETEV recurrente espontáneo o provocado por factores de riesgo bajo trombopprofilaxis adecuada (Grado 2A).
- ETEV a cualquier edad con fuerte historia de ETEV en familiares de primer grado (Grado 2A).
- Pacientes menores de 50 años con trombosis venosa superficial recurrente sin causa desencadenante (Grado 2B).
- Pacientes menores de 45 años sin factores de riesgo cardiovasculares, con ETEV espontánea en vena central o ramas de la retina. (Grado 2B).

- Trombosis venosa esplácnica en ausencia de factores precipitantes (Grado 2A).
- Trombosis de senos venosos cerebrales sin factores de riesgo como infecciosos, traumáticos o tumorales (Grado 2A).
- Pacientes con trombosis venosa espontánea de miembros superiores o cuello, menores de 50 años, no asociado a uso de catéter o mecanismos compresivos (Grado 2A).
- Pacientes con 2 o más abortos consecutivos tempranos (antes de las 10 semanas) de embarazo embrionario, sin causas genéticas (Grado 2B).
- Pacientes con un aborto de más de 10 semanas de feto sin malformaciones y sin causa gineco-obstétrica que lo explique, o insuficiencia vascular placentaria (Grado 1).
- Pacientes con un evento trombótico arterial antes de los 50 años en ausencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente con historia de tromboembolismo venoso (Grado 2A).
- Antecedente de necrosis cutánea al uso de fármacos antagonistas de la vitamina K (Grado 2A).
- En pacientes pediátricos:
 - Neonatos con púrpura fulminans (Grado 2A).
 - Neonatos con trombosis venosas espontáneas extensas (Grado 2A).
 - Niños y adolescentes con trombosis espontánea (Grado 2A).
 - Niños y adolescentes con trombosis recurrente (Grado 2A).
 - Niños y adolescentes con trombosis asociadas a factores de riesgos transitorios (Grado 2A).

¿Qué estudios de trombofilia debemos realizar? (4)

Después de seleccionar adecuadamente a los pacientes en los que vamos a realizar un estudio debemos establecer que es lo que queremos encontrar de acuerdo con la epidemiología descrita en la bibliografía disponible.

Tabla 4: ¿Qué y a quién estudiar? (4)

A quién estudiamos:	Qué estudiamos:
ETEV antes de los 50 años Factor desencadenante espontáneo o desproporcionado Que ocurre bajo tromboprofilaxis adecuada ETEV con fuerte historia familiar ETEV asociado a estrogenoterapia o embarazo/ puerperio	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy

A quién estudiamos:	Qué estudiamos:
Trombosis venosa superficial recurrente sin causa antes de los 50 años	AT – PC – PS
Trombosis de vena central o ramas de la retina sin factores de riesgo vascular en menores de 45 años	IL, ACL, anti-β2GPI – HHcy
Trombosis venosa esplácnica en ausencia de factores locales	AT – PC – PS; IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – Chequeo de HPN y mutación Jak2 V617F
Trombosis senos venosos cerebrales en ausencia de factores locales – regionales	AT – PC – PS, IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy, Che- queo de HPN y mutación Jak2 V617F
TVP de miembro superior o cuello antes de los 50, no asociada a catéter o compresión	L, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy
2 o más abortos antes de las 10 semanas de embarazo (embrionarias), en ausencia de causa genética	IL, ACL, Antiβ2GPI
Un aborto de más de 10 semanas de feto sin malformaciones y sin causa gineco-obstétrica que lo explique, o insuficiencia vascular placentaria	IL, ACL, Antiβ2GPI RPCA / FVL – PT20210
Pacientes con trombosis arterial antes de los 50 años, en ausencia de factores de riesgo cardiovascular	L, ACL, Antiβ2GPI – HHcy
Necrosis cutánea asociada al uso de antagonistas de vitamina K	PC – PS – RPCA / FVL
Neonatos con púrpura fulminans	PC – PS – RPCA / FVL
Neonatos con trombosis espontánea	PC – PS – AT
Niños y adolescentes con trombosis espontánea Niños y adolescentes con trombosis recurrente	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210 De ser negativos los estudios anteriores: HHcy – lipoproteína (a)

¿Cuándo se debe realizar los estudios de trombofilia? (4)

Hay que prestar especial importancia a la consideración del tiempo en que se deben solicitar y realizar los estudios, ya que como se mencionó previamente, realizar estudios al inicio de la enfermedad tromboembólica o mientras persista el tratamiento anticoagulante, independientemente del fármaco y su vía de administración, pueden alterar los resultados de las pruebas. Los estudios se deben realizar:

- Al menos 3 meses después del evento trombótico.
- Todo resultado anormal deberá confirmarse en una nueva muestra (excepto estudios de biología molecular).
- En población pediátrica, los resultados deberán ser confirmados con el niño en buen estado.
- Para la interpretación de los estudios de trombofilia en pediatría deberá tenerse en cuenta *el concepto de desarrollo de la hemostasia*, especialmente en menores de 6 meses (la anormalidad de los resultados deberá tener en cuenta los valores medios para cada edad).
- En caso de un resultado positivo de trombofilia hereditaria en población pediátrica, se debe considerar estudiar a los padres antes de afirmar el diagnóstico.

- No se debe estudiar durante la anticoagulación con dicumarínicos, heparina o anticoagulantes directos (excepto determinaciones por biología molecular).
- No se debe estudiar hasta al menos 2 días de suspendida la heparina; 15 días de suspensión del dicumarínico; 2 a 5 días posterior a la suspensión del anticoagulante directo (según su edad y función renal).
- No antes de los 90 días postparto.
- No antes de los 30 días desde la suspensión de la terapia hormonal.
- Se deberá considerar el riesgo/beneficio de un resultado positivo versus el riesgo/beneficio de suspender el tratamiento anticoagulante (4).

Bibliografía

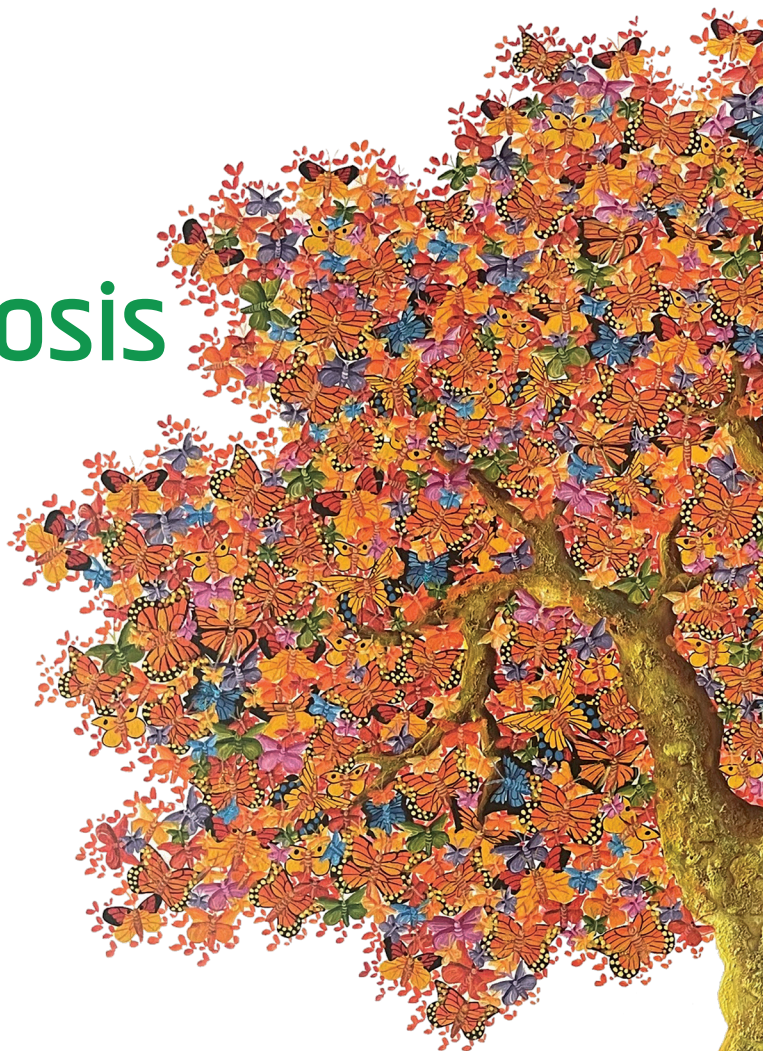
1. Gabriel Vargas-Ruiz Á, Gabriel Vargas Ruiz Á. Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias* Hereditary thrombophilias: The profile of necessary tests. Correspondencia. Rev Hematol Mex 2019 abril-junio [Internet]. 2019;20(2):79–85. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/rhematol>.
2. Valderrama, S; Salazar, V, Trujillo, J. Compendio de enfermedad tromboembólica venosa. Elsevier. Primera edición. Barcelona, España 2020.
3. Sidawy, A; Perler, B. Rutherford´s Vascular Surgery and Endovascular Therapy. Elsevier. 9th edition. 2019.
4. Gallo, M; Sánchez, A. Hemostasia y Trombosis: Guía de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. Buenos aires 2019.
5. Guillermo C; Blanco A; Echenagucia M; García D; Steffano B; Mérola V; Grille S; Turcatti P; Stevenazzi M; Días L; Martínez M. Estudio de trombofilia en Latinoamérica. Rev. Hematología. Volúmen 21 N1: 22-30; 2017.
6. Méndez-López M; Salazar-Sánchez L; Porras J. Trombofilia Primaria: Mejorando el diagnóstico basado en evidencia. Re. Costarr. Cardiología. Julio - Diciembre, volúmen 15, N2. 2013
7. Hunt, B. Venous thromboembolism and thrombophilia testing. Thrombosis (Elsevier). Medicine 49:4. 2021
8. Vagdatli E, Serafimidou O, Pantziarella E, Tsikopoulou F, Mitsopoulou K, Papoutsis A. Prevalence of thrombophilia in asymptomatic individuals with a family history of thrombosis. Hippokratia. 2013;17(4):359–62.
9. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, Hecking C, Wolf Z, Erbe M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: Results from the MAISTHRO registry. Br J Haematol. 2013;163(5):655–65.
10. Cohoon KP, Heit JA. Inherited and secondary thrombophilia. Circulation. 2014;129(2):254–7.
11. Parra-ortega I, López-valladares KE, Angeles-floriano T, Moreno-gonzález AM. La existencia de las mutaciones Leiden del factor V y G20210A de la protrombina es infrecuente en pacientes pediátricos mexicanos con hemofilia A grave The existence of the mutations Leiden of factor V and G20210A of prothrombin is infrequent in Mexican pediatric patients with severe hemophilia A . 2019;20(3):198–203.
12. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med. 2017;377(12):1177–87.
13. Rubio-Jurado B, Nava-Zavala AH. Conceptos de hemostasia, trombofilia y síndrome antifosfolípido. El Resid. 2015;10(3):142–53.
14. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest [Internet]. 2021;160(6):e545–608. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055>
15. Ashraf N; Visweshwar N; Jaglal M; Sokol L; Laber D. Evolving paradigm in thrombophilia screening. Blood Coagulation and Fibrinolysis. Vol 30, N5. 2019. DOI:10.1097/MBC.0000000000000809

Trombosis

ISBN: 978-9942-42-676-5



9 789942 426765



CON EL AUSPICIO DE



Somos bienestar

