



Tromboembolismo Venoso.

Es una entidad frecuente que comprende desde la trombosis venosa profunda (TVP) asintomático al tromboembolismo pulmonar (TEP fatal). Presenta una incidencia 0,1% anual, pero que aumenta a 1% en los mayores de 60 años. Para minimizar los riesgos de TEP fatal, es crucial el diagnóstico apropiado y la terapéutica temprana. Recordemos que el TEP es la principal causa de muerte en algunos grupos de pacientes quirúrgicos. Las complicaciones a largo plazo incluyen el sme post-trombótico y el TEP recurrente.

Patogénesis: involucra 3 factores conocidos como triada de Virchow: daño endotelial, éstasis venosa, e hipercoagulabilidad. La trombosis generalmente es multifactorial y resulta de la combinación de varios factores de riesgo.

En la mayoría de los casos el trombo se inicia el plexo soleo (TVP distal), esta tiene baja capacidad embolígena y la mayoría se disuelven espontáneamente, pero en 25% de los casos el trombo crece por encima de la válvula poplítea (TVP proximal), elevando el riesgo de TEP a 50%. Raramente, la trombosis es masiva, y causa compromiso vascular lo que se conoce como flegmasia cerulea dolens.

Factores de riesgo	RR
Hereditarios (Trombofilias)	
- Deficiencia de ATIII	25
- Deficiencia de Proteína C-	10
- Deficiencia de Proteína S	10
- Factor V de Leiden: Heteroz/Homoz	5/50
- Mutación G20210A del gen de la protrombina (heteroz)	2,5
- Disfibrinogenemia	18
- Hiperhomocisteinemia	3
- Elevación de los Fact VIII, IX, XI (> per 90)	2-3
Adquiridos	
- Cirugía o trauma mayor	5-200
- Historia de TVP	50
- Anticuerpos anti-fosfolípidos	
Títulos elevados de antic anti-cardiolipina	2
Inhibidos no específico (anticoag lúpico)	10
- Cáncer	5
- Enfermedad clínica que requiere interacción (ACV, deshidratación, IAM, sepsis, ICC)	5
- Edad mayor a 50 años	5
mayor de 70 años	10
- Embarazo	7
- Hormonoterapia anticonceptivos	5
TRH	3
Tamoxifeno	5
- Obesidad	1-3
Otros	
Varices en MMII, viajes prolongados, Sme mieloproliferativo, trombocitopenia inducida por heparina, sme nefrótico, EII, hemoglobinuria paroxística nocturna, tabaquismo, inmovilidad, catéter central	

Diagnóstico

Como el diagnóstico clínico no es confiable, ante la sospecha de TVP, se requieren realizar pruebas diagnósticas. El Gold Standard es la venografía, la cual no se realiza de rutina por ser invasiva, requerimientos técnicos y riesgos del contraste. La ultrasonografía (US) por compresión en el método de elección con una sensibilidad y especificidad mayor al 95% para TVP. La sensibilidad cae por debajo del 70% para trombosis infra-poplítea, por lo que no se realiza de rutina ante la sospecha de trombosis a este nivel. Se recomienda el seguimiento con US luego de una semana de un resultado normal, para detectar la posible extensión desde el sistema superficial al profundo. Si la prueba es nuevamente negativa, la progresión es muy poco frecuente. La venografía puede ser útil para confirmar el diagnóstico cuando el US sugiere TVP distal; cuando no puede realizarse el seguimiento por US; o presenta signos y síntomas altamente sugestivos, pero con resultados negativos en US.

Probabilidad	Características clínicas	Correlación con método objetivo
Alta	Presentación clásica, sin diagnóstico diferencial obvio y con al menos 1 factor de riesgo	80%
Intermedia		23%
Baja	Hallazgos clínicos atípicos, con diagnóstico diferencial y sin factores de riesgo	5%

La prueba de dímero D demostró ser segura (alto valor predictivo negativo) para descartar TVP en pacientes ambulatorios y con baja sospecha de TVP, abaratando costos ya que no sería necesario realizar US o US seriados. Su utilidad es limitada en el paciente internado, ya que la mayoría de las condiciones asociadas aumentan su valor.

US	Probabilidad Pre-test	Probabilidad Post-test	Conducta
+	Alta	100%	Tratamiento
+	Intermedia	96%	Tratamiento
+	Baja	63%	Flebografía
--	Baja	1%	No tratar
--	Intermedia	5%	US seriado
--	alta	24%	US seriado o flebografía

Diagnostico de TVP recurrente

Es particularmente difícil, por lo que se recomienda realizar US al término del periodo de anticoagulación para tener como referencia. En caso de quedar con un US positivo, el diagnóstico se hace por la demostración de extensión a otros segmentos venosos o un aumento del diámetro del segmento previamente comprometido. En este caso, el dímero-D positivo puede ayudar a discriminar el episodio como agudo. En caso de duda, el US seriado sin cambios y sin tratamiento, aleja la posibilidad de recurrencia.

La pletismografía por impedancia permite detectar el incremento de la resistencia al flujo. Es difícil de realizar en la práctica. Es de utilidad en la recurrencia dada la rápida normalización luego de un episodio. Como contrapartida presenta alta tasa de falsos negativos y positivos.

La resonancia magnética (RMN) permite estudiar las venas ilíacas y cava. Sería superior a la impedancia en el diagnóstico de recurrencia ya que se producen cambios en el trombo de acuerdo con la concentración de metahemoglobina. Su limitación es el costo.

Diagnósticos diferenciales

- Desgarros y distensiones musculares
- Lingangitis u obstrucción linfática
- Ruptura de quiste de Baker
- Celulitis
- Patología de las rodillas

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es el alivio de los sínto-

mas, prevención de la embolia y recurrencia. Está basado en la anticoagulación inicial con heparinas no fraccionadas (HNF) o de bajo peso molecular (HBPM), seguido por un anticoagulante oral a largo plazo.

Contraindicaciones para anticoagulación
Absolutas
-Sangrado activo
-Diátesis hemorrágica severa o plaquetas $\leq 20.000/mm^3$
-Neurocirugía, cirugía oftalmológica, o sangrado intracranial dentro de los últimos 10 días
-Historia de anafilaxia o trombocitopenia inducida por heparina
Relativas
-Diátesis hemorrágica leve a moderada o trombocitopenia ($\geq 20.000/mm^3$)
-Metastasis cerebrales
-Trauma mayor reciente
-Cirugía abdominal mayor dentro de los 2 días
-Sangrado gastrointestinal o genitourinario dentro de los últimos 14 días
-Endocarditis
-HTA severa (TAS > 200mmHg y/o TAD > 120mmHg)

Heparina no fraccionada

Son glicosaminoglicanos de origen animal que actúan inhibiendo a los factores IIa y X a través de la ATIII.

Se administran generalmente por vía EV:
-bolo de 80U/kg/h
-infusión continua de 18U/kg/h,
-aunque también puede hacerse por vía SC 17.500Uc/12hs.

La composición y unión a diferentes proteínas del plasma hace que la acción anticoagulante sea variable por lo que es necesario el monitoreo del aPTT a las 6 horas para obtener y mantener el objetivo terapéutico que es un aPTT de 1,5 a 2,5 del basal. Para el ajuste de dosis se utilizan nomogramas. En caso de requerimientos mayores a 40.000U/día se debe regular la dosis por heparinemia (0,2-0,4U/ml por técnica de neutralización con Protamina, o 0,3-0,7 por medición de anti-X) y verificar los valores de ATIII. La duración de tratamiento mínimo con heparina es de 5 días, aunque puede prolongarse en las trombosis masivas.

Las complicaciones del tratamiento pueden ser:

- la hemorragia mayor, presente en un 1-7%. Esta relacio-

nada con la dosis, la edad y asociación con drogas antiplaquetarias. (Ver mas adelante)

- osteoporosis: en tratamientos mayores a 30 días.

- trombocitopenia inducida por heparina: es inmuno-mediada en la mitad de los casos. Aparece entre el día 5 y 15 de tratamiento. Se debe sospechar cuando disminuye el recuento un 50% del basal o $<100.000/mm^3$. Se asocia con fenómenos trombóticos. Por lo tanto del realizarse controles de recuento plaquetario durante el tratamiento cada 3 días. Estos pacientes deben recibir agentes anticoagulantes alternativos, anticoagulantes orales o filtros en vena cava inferior.

Dosis inicial	Bolo 80U/kg, luego 18U/kg/h	aPTT en 6hs
Resultado del control	Cambio en la dosis	Nuevo control
aPTT $<35''$ ($<1,2$ basal)	Bolo 80U/kg, aumentar U/kg/h	6hs
aPTT 35-45'' (1,2-1,5 basal)	Bolo 40U/kg, aumetar 2U/kg/h	6hs
aPTT 46-70'' (1,5-2,3 basal)	No cambiar	24hs
aPTT 71-90'' (2,3-3 basal)	Disminuir infusión 2U/kg/h	6hs
aPTT $>90''$	Suspender 1h, luego disminuir 3U/kg/h	6hs

Heparinas de bajo peso molecular

Son iguales de efectivas que la HNF y presentan como ventajas: menor riesgo de sangrado; mejor biodisponibilidad (BD), y por lo tanto respuesta mas predecible, por lo que pueden ser administradas 1 a 2 veces por día en forma subcutánea y no requiere de controles de laboratorio permitiendo el tratamiento ambulatorio en algunos casos.

Los inconvenientes son: si bien presentan con menor frecuencia trombocitopenia inducida por heparina, el anticuerpo tiene reacción cruzada con este tipo de heparinas y no pueden ser utilizadas cuando existe historia de este trastorno; osteoporosis (menor que para HNF); la BD es menos predecible en pacientes obesos ($>130kg$) y en insuficiencia renal con clearance menor a 30ml/min, por lo que sería necesario monitorizar la actividad anti-X.

Dosis

Nombre	dosis
Enoxaparin	1mg/kg c/12hs SC Maximo 180mg/d
Nadroparin	86U/kg o 0,1 ml c/10/kg c/12hs SC Maximo 17100U/d

Pacientes candidatos al tratamiento ambulatorio

Si hay un lugar donde administrar la medicación, o se le enseña al paciente o al familiar, y para control, 80% de las TVP se podrían tratar en forma ambulatoria. Si embargo existen casos en que deben ser internados:

trombosis masiva,

enfermedad grave coexistente,

alto riesgo de hemorragia (ancianos, cirugía reciente, historia de sangrado, enfermedad renal o hepática).

Con el manejo ambulatorio, el alto costo de las HBPM, se abarataría al reducir los costos de interacción, enfermería y laboratorio.

Tratamiento a largo plazo con anticoagulantes orales

Se utilizan antagonistas de la Vitamina k como el acenocumarol y la warfarina titulando la dosis para alcanzar un RIN entre 2 y 3. El efecto anticoagulante tiene un retraso de 3 a 4 días comparado con el resultado del laboratorio, por lo que se debe superponer el tratamiento con el de la heparina. El tratamiento puede iniciarse junto con la heparina y esta debe suspenderse luego de 2 días dentro rango de RIN.

El tratamiento anticoagulante presenta como inconvenientes: el riesgo de hemorragia (3% anual), las interacciones con drogas, y la necesidad de monitorización. El paciente debe ser advertido para minimizar los riesgos.

Características del paciente	Riesgo de recurrencia anual %	Duración del tratamiento
F de R mayor transitorio	3	3 meses
F de R menor, sin trombofilia	<10 >10 si persiste FR	6 meses, o hasta que el F de R resuelva
Idiopático, sin trombofilia o bajo riesgo	<10	6 meses, aunque puede prolongarse
idiopático, alto riesgo de trombofilia	>10	indefinido
$>$ de 1 episodio idiopático	>10	indefinido
cáncer	>10	indefinido

Trombolíticos

Pueden administrarse en forma local o sistémica. Presentan

Interacciones
Aumento de la respuesta anticoagulante:
Paracetamol, amiodarona, cimetidina, fibratos, eritromicina, fluconazol, metrinidazol, fenilbutazona, aspirina (altas dosis), tamoxifeno, H tiroidea, TMS-SMZ
Disminución de la respuesta anticoagulante:
Drogas antitiroideas, barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, sucralfato.

mayor riesgo de hemorragia que la anticoagulación con heparina. Su uso está reservado para casos en que la trombosis amenaza el miembro (flegmasia cerulea dolens).

Filtro de vena cava inferior

Se utilizan en pacientes que presentan contraindicaciones para anticoagulación o recurrencia intra-tratamiento. Existen filtros permanentes (Greenfield, VenaTech, Bird'sNest, SimonNitinol) y transitorios (se extraen a los 20 días). Se colocan de forma percutánea y por un hemodinamista avezado. El tratamiento anticoagulante debe reinstaurarse tan pronto como sea seguro.

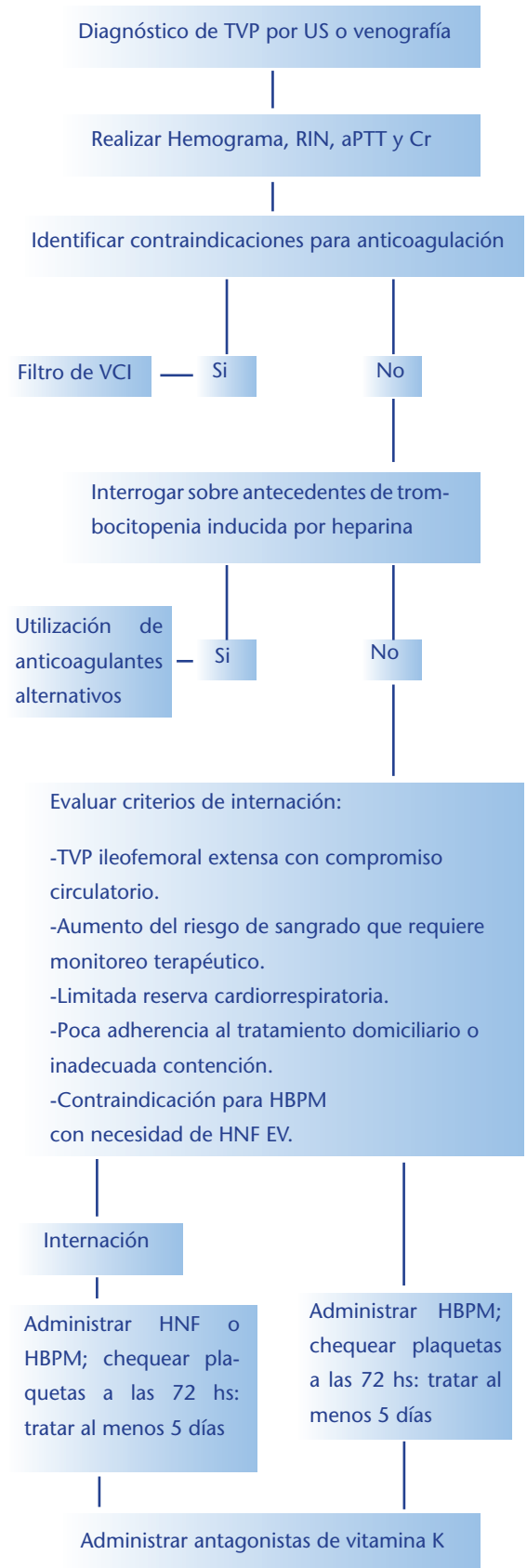
Síndrome port-trombótico

Es la presencia de dolor crónico y edema más allá de los 6 meses posteriores a un episodio de TVP. El rol de las medias de compresión graduada es controvertido.

Cuando estudiar trombofilias

Es controversial. Algunos expertos proponen investigar trombofilia en los siguientes casos: historia familiar de TVP, TVP antes de los 45 años, TVP recurrente, trombosis en un sitio inusual, TVP idiopática, resistencia a la heparina, necrosis epidérmica inducida por warfarina y púrpura neonatal fulminante. Las pruebas realizadas dependen del centro, pero en general incluyen: FV de Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, hiperhomocisteinemia, anticuerpos antifosfolípidos, deficiencia de ATIII, proteína S y C, más otros según el contexto clínico.

Algoritmo de tratamiento:



Hemorragia en el paciente anticoagulado

1) Con heparina

A) HNF cálcica o sódica: Se utiliza el Sulfato de Protamina, 1mg neutralizan 100UI de heparina. La ampolla es de 5ml y contiene 10mg. Se administra vía EV lenta, ya que puede

desencadenar reacciones de hipersensibilidad. Como la vida media de la heparina es de 1 hora, solo debe neutralizarse la administrada en las últimas 4 horas. La neutralización de la heparina administrada SC, debe hacerse con infusión más lenta de protamina.

B) HBPM: la protamina neutraliza solo el 60% de la actividad anti-X de las HBPM. Si el sangrado aparece dentro de las 8 hs de administradas las HBPM, indicar 1mg de protamina por 1mg de enoxaparina, pudiéndose administrar una segunda dosis de 0,5mg si el sangrado persiste. Menores dosis son necesarias si el sangrado aparece luego de las 8 hs de administradas.

2) Con anticoagulantes orales (warfarina y acenocumarol)

-Omitir dosis o suspender anticoagulante

-Vitamina K (VK): Puede administrarse VO, IV o SC. No se recomiendan altas dosis de VK en el paciente sin sangrados, ya que puede ser difícil volver a ponerlos en rango. También es inadecuada en el tratamiento del sangrado activo porque tiene un retraso de 12 a 24hs para su efecto.

-Plasma y concentrados de factores protrombóticos (CFP) (Protromplex®, 1 ampolla = 600U): en la urgencia, la infusión del volumen de plasma necesario para revertir el RIN pueden ser demasiado grande, por lo que es más seguro e igual de efectivo administrar CFP. Los CFP carecen de factores anti-trombóticos por lo que acarrear riesgo de trombosis y están contraindicados en las pacientes con hepatopatías.

Calculo de dosis:

(Objetivo de % de TP - % de TP del paciente) x peso del paciente en kg = ml de plasma o UI de CFP

RIN	Conducta
<5, sin sangrado significativo	Omitir o disminuir la dosis, control de RIN más frecuente, y recomenzar con menor dosis
≥5, pero <9, sin sangrado significativo	Omitir las prox 2 dosis + idem anterior. Alternativamente se puede administrar 2 a 4mg de VK VO si cirugía, esperando que corrija en 24hs
≥9, sin sangrado significativo	Suspender anticoag y dar 5-10mg de VK VO, esperando que corrija en 24-48hs. Controlar frecuentemente. Puede requerir dosis adicional de VK
S a n g r a d o severo	Suspender anticoag y dar 10mg de VK EV lenta + plasma o CFP, según urgencia. La VK puede repetirse cada 12hs
Sangrado que amenaza la vida	Suspender anticoag y dar CFP + 10mg de VK EV lenta. Repetir CFP si necesario, dependiendo del RIN

La aparición de sangrados dentro del rango terapéutico debe hacer sospechar en lesión estructural y puede requerir una disminución temporaria del objetivo terapéutico del RIN

PROFILAXIS DE TVP

La evidencia avala ampliamente la utilización de la tromboprofilaxis. La mayoría de los pacientes internados presentan uno o más factores de riesgo, los cuales son acumulativos. El TEP es una importante causa de muerte (10%) en los pacientes internados

Métodos:

Generales: menor duración del acto quirúrgico, cirugía temprana, reducir el trauma de los tejidos, prolija hemostasia, anestesia peridural o regional, rápida movilización y egreso hospitalario, adecuada hidratación, interrupción de anovulatorios o TRH en el mes previo a cirugía programada.

Mecánicos: aumentan el flujo venoso, reduciendo la estasis en las piernas. Su principal beneficio es

en pacientes con riesgo de sangrado y neurocirugía. Son mucho menos eficaces que los métodos farmacológicos, pero pueden asociarse a estos. Deben utilizarse con precaución en pacientes con arteropatía o neuropatía periférica. Requieren de cuidados de enfermería.

-Medias de compresión graduada (MCG)

-Compresión neumática intermitente (CNI): produce compresiones de 10seg por min. Se coloca previo a la cirugía.

Farmacológicos: están CI indicarla antes de la cirugía en caso de requerir neuroanestesia

-HNF: 5.000U SC c/12 u 8hs hasta completa deambulación, no requiere monitoreo.

-HBPM: para pacientes de alto o muy alto riesgo. No requiere monitoreo.

RIESGO	CARACTERÍSTICAS	PROFILAXIS
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> -Anestesia general < 30min o local -Cx en ptes < 40 años -Cx menor o laparoscópica en ptes <40 años -Cx urológica < 30min, RTU, Cx testículo -Artroscopia sin F de R, Cx ortopédica en miembro superior -Legrado, histeroscopia, cx de mama benigna -Cx de cuello y tejidos blandos -Cx vascular de columna sin F de 	<p>No especifica</p> <p>Movilización temprana y "agresiva"</p>
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> -Anestesia general >30min -Cx en ptes entre 40 y 60 años, sin otros F de R -Cx menor en ptes <40 años con F de R -Cx de pelvis sin F de R -Cx urológica: próstata trasvesical, cx de incontinencia, tx renal -Cx ginecolog abierta: histerectomía, miomectomia, px tubaria, ca mama -IAM, internación en UTI/UCO -F de R + reposo o inmovilidad -Cx laparoscopica en paciente de >40 años y >30min -Quemados 	<p>Opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> -HNF c/12hs -HBPM /dia (\leq3.400U/d) -MCG -CNI
Alto	<ul style="list-style-type: none"> -Cx mayor en ptes >60 años, sin otros F de R -Cx mayor en ptes >40 años con otro F de R -Internación en ptes clinicos con f de R -Ptes obtétricas de riesgo -Cx toracica mayor, -Cx de prolapso de cuello de útero o de vejiga reconstructiva. 	<p>Opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> -HNF c/8hs -HBPM /dia ($>$3.400U/d) -CNI
MUY ALTO	<ul style="list-style-type: none"> -Cx gral mayor en ptes con: neoplasia, antec de TVP/TEP, trombofilia -Cx ortopédica mayor en miembros inferiores: artroplastia de cadera o rodilla, Fx de pelvis o cadera, politrauma mayor -ACV isquémico con hemiplejía o daño medular que provoque paraplejía 	<p>Opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> -HBPM /dia ($>$3.400U/d) -anticoag orales a RIN2-3 -HBPM o HNF + MCG o CNI

RIESGO	TVP distal	TVP proximal	TEP clínico	TEP fatal
Bajo	2%	0,4%	0,2%	0,002%
Moderado	10-20%	2-4%	1-2%	0,1-0,4%
Alto	20-40%	4-8%	2-4%	0,4-1%
Muy Alto	40-80%	10-20%	4-10%	1-5%

LECTURAS SUGERIDAS

-William H. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2006.

-Shannon M. Treatment of deep vein thrombosis. N Engl J Med 2004

-Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. N Engl J Med 2003

Decousus H. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. N Engl J Med 1998

-Wells P. S. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. N Engl J Med 2003