

XVIII TROMBOEMBOLIA VENOSA

DR. JACK HIRSH

Epidemiología y fisiopatología

La tromboembolia venosa, que incluye a las trombosis venosas y a las embolias pulmonares, es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados¹ y se observa con cada vez más frecuencia en pacientes ambulatorios. Este aumento en la incidencia de tromboembolia venosa en pacientes ambulatorios puede atribuirse a la tendencia a dar de alta pronto a los pacientes posoperados, a la mayor atención de los médicos hacia este problema en pacientes sintomáticos y a la disponibilidad de pruebas diagnósticas confiables no invasoras.

La mayoría de los pacientes con tromboembolia venosa tienen uno o más factores de riesgo clínico bien reconocidos. Los más comunes son la cirugía reciente, los traumatismos, la inmovilización, las enfermedades graves, como la insuficiencia cardíaca congestiva, los padecimientos cerebrovasculares, las neoplasias y la enfermedad inflamatoria del intestino.² Los factores de riesgo frecuentes en pacientes externos incluyen antecedente de ingreso hospitalario en los 6 meses previos,¹ neoplasias, presencia de anticuerpo antifosfolípido y trombofilia familiar. Son asociaciones menos frecuentes la hemoglobinuria paroxística nocturna, el síndrome nefrótico y la policitemia vera.

Aunque puede ocurrir una trombosis en cualquier vena del organismo, lo frecuente es la afección de las venas superficiales o profundas de las extremidades inferiores. Aunque suelen ser benignas y autolimitadas, las trombosis en las venas superficiales de la extremidad pueden ser graves si se extienden de la vena safena hacia la vena femoral común o si se asocian con trombosis venosa profunda clínicamente asintomática. La tromboflebitis superficial se detecta con facilidad por la presencia de dolor en el trayecto venoso rodeado de eritema, calor y edema. Con frecuencia puede palparse el trombo en la vena afectada. La tromboflebitis superficial puede asociarse con trombosis venosa profunda. En la mayoría de los casos la enfermedad superficial puede tratarse en forma conservadora elevando el miembro afectado, aplicando calor local y administrando medicamentos antiinflamatorios y, en caso de sospecha de infección, antibióticos.

Los pacientes con SIDA pueden presentar edema doloroso de las extremidades inferiores asociado con eritema cutáneo suprayacente. Esta condición semeja a la trombosis venosa, pero los venogramas muestran resultados normales.

La trombosis que afecta las venas profundas de las extremidades puede limitarse a las venas de las pantorrillas o extenderse hacia la poplítea o venas más proximales. Los trombos de las venas de la pantorrilla suelen ser pequeños y rara vez se asocian con embolia pulmonar.³ Sin embargo, alrededor del 20 por ciento de estos trombos se extienden hacia la poplítea y más allá, y pueden ocasionar complicaciones serias.³ Alrededor del 50 por ciento de los pacientes con trombosis sintomática de las venas proximales tienen también embolia pulmonar silenciosa, y hasta el 70 por ciento de los pacientes con embolia pulmonar sintomática tienen trombosis venosa profunda clínicamente silenciosa.⁴

La embolia pulmonar es la complicación más grave y temida de la trombosis venosa, pero el síndrome posttrombótico, que ocurre como complicación a largo plazo en el 30 a 60 por ciento de los pacientes con trombosis sintomática de las venas proximales después de 8 años de seguimiento,^{5,6} es responsable de mucha mayor morbilidad. La mayoría de los casos de síndrome posttrombótico ocurren en los primeros 2 años después del evento trombótico agudo.^{5,6} Desde el punto de vista clínico, el síndrome posttrombótico puede simular a la trombosis venosa aguda, o puede manifestarse como dolor crónico en las extremidades que se asocia con edema y empeora hacia el final del día. Algunos pacientes tienen pigmentación por estasis, induración y ulceración de la piel; un pequeño número de pacientes tiene claudicación venosa al caminar. Un estudio reportó que la incidencia de síndrome posttrombótico se redujo en un 50 por ciento al usar medias de compresión en forma rutinaria.⁷

Los trombos venosos están compuestos sobre todo de fibrina y eritrocitos. Suelen iniciarse en sitios de daño vascular, en los amplios senos venosos de las pantorrillas, o en las concavidades de las valvas de las venas profundas. La trombosis ocurre cuando la coagulación sanguínea sobrepasa a los mecanismos de anticoagulación natural y al sistema fibrinolítico. Por lo general se desencadena cuando la sangre es expuesta a factor tisular en la superficie de los monocitos o células endoteliales que se han activado en respuesta al daño tisular o al traumatismo vascular. Los factores de riesgo clínico que activan la coagulación sanguínea incluyen cirugía extensa, traumatismo, quemaduras, neoplasias, infarto al miocardio, quimioterapia contra el cáncer,² e hipoxia local producida por estasis venosa.⁸ Las células malignas contienen una proteinasa de serina que activa al factor X, indispensable para la coagulación.⁹ La estasis venosa y el daño a la pared de los vasos aumentan el efecto trombogénico de la coagulación sanguínea. La estasis venosa es producida por inmovilización, obstrucción o dilatación de las venas, aumento en la presión venosa y en la viscosidad sanguínea. El papel crítico de la estasis en la patogenia de la trombosis venosa está ejemplificado por la observación de que la trombosis ocurre con igual frecuencia en las dos extremidades en los pacientes parapléjicos, pero con mayor frecuencia en el miembro paralizado en comparación con el normal en los pacientes con enfermedad cerebrovascular.

El daño tisular, al estimular la liberación de citocinas inflamatorias, causa también deterioro de la fibrinólisis. Las citocinas inducen la síntesis en las células endoteliales del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (IAP-1)¹⁰ y, al disminuir la actividad de la trombomodulina anticoagulante unida al endotelio,² eliminan el efecto protector del endotelio vascular.

El aumento en la presión venosa central, que produce estasis venosa en las extremidades, puede explicar la alta incidencia de trombosis venosa en pacientes con insuficiencia cardíaca. En los ancianos ocurre estasis por dilatación venosa, lo mismo que en pacientes con venas varicosas y en mujeres embarazadas o que usan suplementos de estrógeno. Esto parece contribuir a la mayor incidencia de trombosis en estas personas. La obstrucción venosa contribuye al mayor riesgo de trombosis en pacientes con tumores pélvicos y al riesgo de trombosis venosa recurrente en pacientes con obstrucción por trombosis previa de las venas proximales. El aumento en la viscosidad sanguínea, que causa también estasis, puede explicar el riesgo de trombosis en los pacientes con policitemia vera, hipergamaglobulinemia o trastornos inflamatorios crónicos. El daño directo a la vena puede causar trombosis en pacientes sometidos a cirugía de cadera, de rodilla o a extirpación de venas varicosas, y en enfermos con quemaduras o traumatismos severos de las extremidades inferiores.

La coagulación sanguínea está modulada por inhibidores circulantes o por inhibidores unidos a células endoteliales. Los inhibidores circulantes más importantes de la coagulación son la antitrombina III (AT-III), la proteína C y la proteína S.^{11,12} Se encuentra una deficiencia hereditaria de una de estas tres proteínas en alrededor del 20 por ciento de los enfermos que tienen historia familiar de trombosis venosa y en los que ocurre un primer episodio de trombosis venosa antes de los 41 años de edad.¹³ Algunos tipos de disfibrinogenemias congénitas pueden predisponer también hacia una trombosis, lo mismo que la deficiencia congénita de plasminógeno.¹⁴ Un defecto hereditario trombofílico, conocido como resistencia a la proteína C activada (PCA) o factor V de Leiden, se ha establecido actualmente como la causa más común de trombofilia hereditaria, y ocurre en el 20 a 40 por ciento de los pacientes con trombosis venosa idiopática. El riesgo de trombosis en personas con resistencia a la proteína C activada aumenta por los anticonceptivos orales que contienen estrógenos.¹⁵ Evidencias recientes sugieren también que la administración de estrógenos en las dosis usadas para sustitución posmenopáusica puede producir un pequeño aumento en el riesgo de tromboembolismo.¹⁶ La sustitución estrogénica tiene varios beneficios y no está absolutamente contraindicada en pacientes posmenopáusicas con historia de trombosis venosa. Sin embargo, si está indicada la sustitución estrogénica, deben analizarse con la paciente sus riesgos y beneficios.

Historia natural y pronóstico

La mayoría de los trombos venosos no producen síntomas y se limitan a las venas intramusculares de las pantorrillas. Muchos trombos en estas venas sufren lisis espontánea, pero algunos se extienden hacia las venas poplíteas y más proximales. Es rara la lisis completa de los trombos de las venas proximales.^{3,17} La mayoría de las embolias pulmonares sintomáticas y casi todas las embolias fatales se originan de trombos en las venas proximales de las extremidades. Las trombosis venosas extensas causan daño vascular, con síndrome posttrombótico secundario. Los pacientes con antecedente de trombosis venosa tienen más probabilidad de sufrir episodios recurrentes, en especial si están expuestos a factores de riesgo.⁴

La trombosis venosa no tratada o tratada en forma inadecuada se asocia con un alto porcentaje de complicaciones, que pueden disminuirse en forma considerable por medio del tratamiento anticoagulante adecuado. Alrededor del 20 a 30 por ciento de los

trombos venosos de las pantorrillas no tratados se extienden hacia la vena poplítea, y hasta el 40 a 50 por ciento de los trombos venosos proximales no tratados causan embolia pulmonar. Los pacientes con trombosis venosa proximal que son tratados en forma inadecuada tienen un porcentaje de recurrencia de alrededor del 40 por ciento,¹⁸ y los enfermos con trombosis sintomática de las venas de las pantorrillas que reciben tratamiento con heparina intravenosa intermitente durante 5 días sin anticoagulación oral posterior tienen una tasa de recurrencia mayor del 20 por ciento en los siguientes 3 meses.¹⁹

Por el contrario, menos del 5 por ciento de los pacientes con trombosis venosa proximal sufren recurrencias detectables por clínica durante el periodo inicial de tratamiento con dosis altas de heparina o heparina de bajo peso molecular (HBPM),⁷ y menos del 4 por ciento de los pacientes sufren recurrencia durante los 3 meses subsecuentes de tratamiento con anticoagulación oral moderada-intensa o con dosis moderadas de heparina subcutánea.¹⁹ Después de 3 meses de tratamiento anticoagulante los pacientes tienen una tasa anual de recurrencia de alrededor del 3 por ciento si la trombosis se desarrolló por un factor de riesgo reversible, como cirugía,²⁰ o de hasta 15 por ciento si su trombosis es idiopática o asociada a condiciones persistentes, como inmovilización prolongada o cáncer.²¹ La tasa de recurrencia es significativamente mayor después de un periodo de tratamiento de 6 semanas comparado a 6 meses.²² En pacientes con más de un episodio demostrado de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, la tasa de recurrencia durante el primer año después de 6 meses de tratamiento anticoagulante es de alrededor del 10 por ciento.²²

El síndrome posttrombótico es causado por la hipertensión venosa secundaria a la destrucción valvular y ocasiona aumento en la presión ambulatoria en las venas profundas de la pantorrilla. La mayor presión produce edema, dolor e inflamación crónicos. En los pacientes con trombosis extensa que afecta las venas iliofemorales, el edema y el dolor pueden nunca desaparecer o pueden disminuir después de un periodo de semanas a meses, aunque regresan años después. Las primeras manifestaciones incluyen dolor en la pantorrilla y edema después de estar de pie por tiempo prolongado o realizando ejercicio, que cede con el reposo y elevación de la extremidad. En los casos más severos se presenta pigmentación progresiva de la piel e induración de los tejidos subcutáneos alrededor del tobillo y de la porción distal de la pierna. Estas condiciones pueden provocar celulitis y ulceración venosa. Una complicación rara es la transformación maligna de las úlceras crónicas. Debido a que estas neoplasias son potencialmente curables si se diagnostican en forma temprana, debe considerarse realizar biopsia de las lesiones sospechosas. La incidencia y severidad de las manifestaciones del síndrome posttrombótico se reducen por medio del tratamiento temprano y continuo con medias de compresión.²²

Características clínicas y diagnóstico

TROMBOSIS VENOSA

Las características clínicas de las trombosis venosas, como la inflamación localizada, el eritema, el dolor y el edema distal, son inespecíficas⁴ y siempre deben confirmarse por pruebas objetivas.

Alrededor del 70 por ciento de los pacientes ambulatorios con probable trombosis venosa por clínica tienen otra causa que explica sus síntomas. Los trastornos que simulan con más frecuencia una trombosis venosa son la ruptura de un quiste de Baker, la celulitis, el desgarró muscular, los calambres musculares, el hematoma muscular, la compresión venosa externa, la tromboflebitis superficial y el síndrome posttrombótico. Del 30 por ciento de los pacientes que tienen trombosis venosa, el 85 por ciento tiene trombosis de las venas proximales y el resto trombosis limitadas a la pantorrilla.⁴

Aunque los datos clínicos no pueden usarse para confirmar o excluir el diagnóstico de trombosis venosa, la historia clínica cuidadosa y el registro de los signos y síntomas al inicio del padecimiento pueden ser útiles en el diagnóstico [ver *tabla 1*]. Las evidencias sugieren que los pacientes pueden clasificarse como con alta, intermedia o baja probabilidad de tener una trombosis venosa de acuerdo con la presencia o ausencia de factores de riesgo, como inmovilización reciente, hospitalización en los 6 meses previos o neoplasias, así como por las manifestaciones clínicas iniciales.²³

Tabla 1 Sistema de calificación para evaluar el riesgo de trombosis venosa profunda

<i>Datos clínicos</i>	<i>Puntos*</i>	<i>Comentarios</i>
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso de una extremidad inferior	1	
Reposo en cama reciente por más de 3 días o cirugía mayor en los últimos 4 días	1	
Dolor localizado en el sistema venoso profundo	1	
Edema en toda la pierna	1	
Edema de la pantorrilla de más de 3 cm comparado con la pierna asintomática	1	Medir la pierna del paciente 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial, en pacientes con síntomas en ambas piernas debe medirse la pierna más sintomática
Edema con godete (mayor en la pierna sintomática)	1	
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	1	
Cáncer activo	1	El paciente está en tratamiento, ha sido tratado por los últimos 6 meses o está recibiendo manejo paliativo
Diagnóstico alternativo tan probable o más que el de trombosis venosa profunda	-2	Estos diagnósticos incluyen rupturas de quiste de Baker, celulitis, desgarro muscular, calambres musculares, hematomas musculares, compresión venosa externa, linfadenopatía inguinal, tromboflebitis superficial y síndrome posflebítico

* Probabilidad alta: calificación total de 3 o más, mederada: calificación total de 1 o 2, baja: calificación total de 0 o menos.

La clasificación de los pacientes según la probabilidad de sufrir trombosis venosas puede usarse en combinación con los resultados de las pruebas no invasoras objetivas para determinar el diagnóstico en alrededor del 60 por ciento de los pacientes sintomáticos.

Pruebas diagnósticas

Tres pruebas objetivas (venografía, pletismografía de impedancia [PGI] y ultrasonido venoso) son válidas para el diagnóstico de las trombosis venosas.⁴ De estas, la venografía y el ultrasonido son las más empleadas.

Venografía La venografía, que consiste en la inyección de un agente de contraste en una vena distal, es el estándar de referencia para el diagnóstico de las trombosis venosas [ver figura 1]. La venografía detecta trombosis en las venas tanto proximales como de la pantorrilla. Sin embargo, es difícil desde el punto de vista técnico y costosa, puede ser dolorosa, puede causar flebitis superficial y se complica con trombosis venosa profunda en el 1 a 2 por ciento de los pacientes.⁴ Por estos motivos la prueba ha sido remplazada por la PGI y el ultrasonido venoso en la mayor parte de los casos de sospecha de este padecimiento.

Figura 1

Venografía: defectos de llenado

Ultrasonido venoso El ultrasonido venoso es el método no invasivo de elección para el diagnóstico de la trombosis venosa. Es menos doloroso y más cómodo de practicar que la venografía. Se realiza empleando un equipo de tiempo real y de alta resolución con un transductor lineal con enfoque electrónico de 5-MHz. Se comprimen con la sonda del transductor la vena femoral común, la vena femoral superficial, la vena poplítea y las venas proximales profundas de la pantorrilla y se observan los resultados en el monitor, reproduciendo las imágenes. La ultrasonografía Duplex, que combina la imagen de tiempo real con el Doppler y la tecnología de Doppler en color, facilitan la identificación de las venas.

El ultrasonido venoso es muy exacto para la detección de trombosis venosas proximales en los pacientes sintomáticos, y la sensibilidad y especificidad reportadas alcanzan el 95 por ciento. La sensibilidad para las trombosis sintomáticas a nivel de las pantorrillas alcanza un 50 por ciento,²⁴ y su eficacia depende mucho de la habilidad del operador. Aunque el ultrasonido venoso no detecta un número importante de trombos en las venas de las pantorrillas y de trombos pequeños en las venas poplíteas, esta limitación puede superarse. Si el resultado inicial es normal, la prueba puede repetirse en 7 días para detectar al pequeño número de trombos que se hayan extendido.^{25,26} Si la prueba sigue siendo negativa después de 7 días, el riesgo de extensión del trombo a las venas proximales es mínimo y puede no darse tratamiento.^{25,26}

En pacientes sometidos a cirugía de cadera o remplazo de rodilla la sensibilidad del ultrasonido de tiempo real o del Doppler con color para detectar trombosis de las venas proximales profundas es de menos del 60 por ciento.²⁷

EMBOLIA PULMONAR

Las características clínicas de la embolia pulmonar, como las de la trombosis venosa, son inespecíficas y menos del 50 por ciento de los pacientes sintomáticos tienen un diagnóstico confirmado por pruebas objetivas.⁴ Aunque la embolia pulmonar puede tener una presentación sutil y fácilmente pasa desapercibida, en especial en los ancianos, es importante evaluar las características clínicas en forma cuidadosa en los pacientes con sospecha de este padecimiento. Cuando se combina con los datos del gammagrama pulmonar, las manifestaciones clínicas pueden ser especialmente útiles.

La disnea es el síntoma más frecuente en los pacientes con embolia pulmonar.²⁸ También es común el dolor torácico, que suele ser pleurítico pero puede ser subesternal y compresivo. La hemoptisis es un dato menos frecuente de embolia pulmonar.^{4,28} Solo una minoría de los pacientes con embolia pulmonar sintomática tiene datos clínicos de trombosis venosa.^{4,29} La embolia pulmonar masiva puede producir síncope, taquipnea, taquicardia, cianosis e hipotensión, y el examen cardiaco puede revelar incremento en el impulso del ventrículo derecho, aumento del segundo ruido pulmonar y ritmo de galope. Los resultados del examen físico del tórax pueden ser normales o inespecíficos. Las manifestaciones clínicas inespecíficas de la embolia pulmonar submasiva incluyen disnea, dolor torácico pleurítico por infarto pulmonar o atelectasias congestivas, menor movimiento de la porción afectada del tórax, consolidación pulmonar, frote de fricción pleural, estertores, derrame pleural y fiebre.

El diagnóstico diferencial de la embolia pulmonar submasiva incluye atelectasias, neumonía, bronquitis aguda, obstrucción bronquial aguda, pleuresía viral, dolor en la pared torácica por traumatismo o infección viral, pericarditis e inflamación pleural causada por un trastorno autoinmune. El diagnóstico diferencial de la embolia pulmonar masiva incluye infarto agudo del miocardio, edema pulmonar agudo, choque séptico, tamponade pericárdico y hemorragia importante de origen indeterminado.

Los pacientes tienen una probabilidad alta de embolia pulmonar si tienen factores de riesgo y síntomas clínicos típicos en ausencia de otro diagnóstico alternativo obvio. Los pacientes tienen baja probabilidad de embolia pulmonar cuando no tienen factores de riesgo y sus manifestaciones clínicas son atípicas. El resto de los enfermos tiene una probabilidad intermedia de sufrir embolia pulmonar.

Pruebas diagnósticas

Radiografía de tórax En los pacientes con embolia pulmonar la radiografía de tórax muestra datos normales o inespecíficos. Sin embargo, se requiere de este estudio para interpretar los datos del gammagrama pulmonar y es útil para excluir neumotórax y otras condiciones que pueden simular embolia pulmonar. Con frecuencia el electrocardiograma muestra datos normales o inespecíficos, pero puede ser diagnóstico de infarto agudo al miocardio. En las circunstancias clínicas apropiadas, la evidencia por ECG de

sobrecarga del ventrículo derecho sugiere embolia pulmonar.

Gamagrama pulmonar de ventilación-perfusión Una de las principales pruebas diagnósticas para la embolia pulmonar es el gamagrama de ventilación-perfusión. Este estudio tiene dos componentes, el gamagrama perfusorio se realiza después de la inyección intravenosa de microagregados de albúmina humana marcados con isótopos [ver figura 2]. Estas partículas son atrapadas en el lecho capilar pulmonar y su distribución refleja la circulación sanguínea pulmonar, que se registra en un fotoescanner externo. El gamagrama perfusorio es la prueba pivote en el proceso diagnóstico porque un resultado normal excluye el diagnóstico de embolia pulmonar, aunque un resultado anormal es inespecífico.^{4,28}

Figura 2
Gamagrama ventilatorio y perfusorio

Durante el gamagrama ventilatorio el paciente inhala y exhala gases o aerosoles radioactivos mientras una cámara gama registra la distribución de la radioactividad dentro de las unidades alveolares de intercambio gaseoso. La imagen de ventilación mejora la especificidad del gamagrama de perfusión para el diagnóstico de la embolia pulmonar, en especial si existe un defecto grande o segmentario que no equivale a un defecto ventilatorio.^{4,28}

Por desgracia, solo el 30 por ciento de los pacientes con embolia pulmonar tienen gamagramas anormales de alta probabilidad.^{4,28} El 70 por ciento restante tiene gamagramas de perfusión anormales que se clasifican como no de alta probabilidad. Los pacientes con este tipo de resultados requieren de una angiografía pulmonar o de pruebas objetivas en busca de trombosis venosa. Estas últimas son útiles porque alrededor del 70 por ciento de los pacientes con embolia pulmonar demostrada tienen trombosis venosa profunda en las extremidades inferiores.¹⁰

Angiografía pulmonar La angiografía pulmonar es el estándar de referencia para establecer la presencia o ausencia de embolia pulmonar [ver figura 3].⁴ Por desgracia, es un estudio invasor, técnicamente difícil y no disponible en muchos hospitales. La angiografía selectiva y la magnificación de las imágenes mejoran la resolución y disminuye el riesgo del procedimiento.⁴ Si la prueba se realiza de modo adecuado, una angiografía pulmonar normal excluye el diagnóstico de embolia pulmonar.⁴ Sin embargo, en un paciente con un defecto de perfusión pequeño el diagnóstico no puede excluirse por angiografía, a menos que se observen las arterias pulmonares terciarias.

Figura 3
Angiografía pulmonar

Ocurren arritmias, perforación cardíaca, paro cardíaco e hipersensibilidad al medio de contraste en el 3 a 4 por ciento de los pacientes sometidos a angiografía pulmonar. Los pacientes con alergia conocida al medio de contraste no deben someterse a este estudio.

Ultrasonografía con compresión y prueba con dímero D Pueden usarse dos pruebas no invasivas, relativamente económicas y complementarias para simplificar el diagnóstico de la embolia pulmonar en pacientes con gamagramas pulmonares no diagnósticos. Estos incluyen el uso de ultrasonografía con compresión y la prueba con dímero D. Debido a que la embolia pulmonar suele originarse de trombos asintomáticos en la porción proximal de las venas de las extremidades inferiores, una prueba positiva de ultrasonido por compresión puede servir como evidencia indirecta para hacer el diagnóstico de embolia pulmonar. Sin embargo, la prueba es positiva en solo el 5 a 10 por ciento de los pacientes con gamagramas no diagnósticos. Además, el resultado negativo no excluye el diagnóstico de embolia pulmonar en estos pacientes, quizá porque el trombo original haya embolizado en su totalidad o porque el trombo residual sea demasiado pequeño para detectarse por este método. Sin embargo, el resultado negativo en la prueba de ultrasonido puede eliminar la posibilidad de una trombosis asociada de una vena proximal grande; en la mayoría de

los pacientes con un resultado negativo en el ultrasonido puede suspenderse el tratamiento mientras se realizan más investigaciones. Dos estudios prospectivos, uno utilizando pletismografía^{29a} y el otro ultrasonografía por compresión ^{29b}, en pacientes con buena reserva cardiopulmonar, han reportado que los pacientes con gamagramas pulmonares de baja probabilidad para tromboembolia y un estudio o no invasivo negativo para trombosis de venas profundas pueden manejarse con seguridad con pruebas no invasivas para trombosis de venas profundas durante 14 días. Ambos estudios reportaron una tasa muy baja de embolia pulmonar confirmada durante el periodo de seguimiento de 6 meses, siempre y cuando la prueba no invasiva continuara negativa.

Alrededor del 90 por ciento de los pacientes con un gamagrama pulmonar de baja probabilidad para tromboembolia tienen un resultado de ultrasonido con compresión normal; de estos, alrededor del 80 por ciento no tienen embolia pulmonar. Por lo tanto, el uso de ultrasonografía seriada en todos los pacientes con gamagramas de baja probabilidad y un ultrasonido por compresión normal causaría el estudio de gran número de pacientes para identificar muy pocos con riesgo de embolia pulmonar recurrente. Los procesos diagnósticos no invasivos se han simplificado introduciendo dos componentes adicionales, la probabilidad previa a la prueba y la prueba con dímero D.

En un estudio prospectivo de 1,177 pacientes con sospecha de embolia pulmonar, la prueba con dímero D (usando el ensayo en sangre simpliRED) mostró una sensibilidad de 84 por ciento y una especificidad del 68 por ciento. De 698 pacientes con un gamagrama pulmonar no diagnóstico, 668 (96 por ciento) tuvieron una probabilidad previa a la prueba moderada y una prueba de ultrasonido con compresión negativa al inicio. En este grupo el ensayo con dímero D tuvo un valor predictivo negativo de 99.7 por ciento. De todos los pacientes, el 44 por ciento con gamagrama no diagnóstico tuvo una probabilidad previa a la prueba baja y una prueba con dímero D negativa, en este grupo el valor predictivo negativo de la prueba de dímero D fue de 99 por ciento, independientemente de los datos del ultrasonido con compresión.^{29b}

La clasificación de probabilidad previa a la prueba se basa en tres criterios: (1) síntomas y signos iniciales, (2) factores de riesgo para tromboembolia venosa y (3) presencia o ausencia de un diagnóstico alternativo como embolia pulmonar.^{29c} El diagnóstico de embolia pulmonar puede excluirse con seguridad en pacientes con gamagramas pulmonares no diagnósticos y probabilidad baja o moderada previa a la prueba si el resultado del ultrasonido por compresión bilateral es normal y la prueba con dímero D resulta negativa. Es probable que pueda excluirse también el diagnóstico de embolia pulmonar en los pacientes con probabilidad previa baja y gamagrama pulmonar no diagnóstico si la prueba de dímero D es negativa, aunque esto requiere de confirmación antes de poder recomendarse en forma general.

En resumen, es posible evitar la angiografía pulmonar en la mayoría de los pacientes con sospecha de embolia pulmonar y un gamagrama pulmonar no diagnóstico por medio del uso de una combinación de probabilidad previa a la prueba y ultrasonido con compresión seriado o usando la prueba de ultrasonido con compresión y el ensayo de dímero D (simpliRED). Este último método es más conveniente y menos costoso. Debe señalarse que estas medidas pueden no ser aplicables a pacientes con mala reserva cardiopulmonar porque si no se tratan estos pacientes podrían fallecer como resultado de la embolia pulmonar actual o de una segunda aún pequeña.

Estrategia diagnóstica

El enfoque diagnóstico de la embolia pulmonar debe tener en cuenta las probabilidades clínicas y los datos del gamagrama pulmonar [ver figura 4]. Puede descartarse el diagnóstico de embolia pulmonar en pacientes con gamagrama perfusorio normal. En los enfermos con probabilidad clínica alta o intermedia el diagnóstico se establece cuando existen defectos grandes de perfusión (que incluyen uno o más segmentos) que no aparecen con el gamagrama ventilatorio; estos pacientes tienen una probabilidad del 90 por ciento de tener embolia pulmonar. La probabilidad es menor al 5 por ciento en los pacientes con baja probabilidad clínica y defectos pequeños de perfusión; en estos pacientes el diagnóstico de embolia pulmonar puede descartarse si las pruebas no invasivas de trombosis venosa son normales.

Figura 4
Enfoque diagnóstico de embolia pulmonar

Para los pacientes con otras combinaciones en los datos clínicos y del gamagrama pulmonar, incluyendo pacientes con desequilibrio importante ventilación-perfusión y los que tienen defectos pequeños de perfusión con probabilidad clínica alta o intermedia, la frecuencia de la embolia pulmonar no es tan baja como para excluir el diagnóstico.^{4,28} Estos pacientes requieren más investigación por medio de angiografía pulmonar o pruebas objetivas de trombosis venosa. Puede usarse una venografía positiva o ultrasonido de compresión para hacer el diagnóstico de tromboembolia venosa,^{4,28} iniciándose el tratamiento con anticoagulantes sin realizar una angiografía pulmonar. Sin embargo, si las pruebas para trombosis venosa son negativas, se requerirá la angiografía pulmonar cuando la probabilidad clínica es alta o el defecto de perfusión es importante. En pacientes con baja probabilidad de embolia pulmonar y defectos pequeños puede no administrarse tratamiento anticoagulante y realizar ultrasonidos o PGI seriados para detectar propagación de la trombosis venosa.

TROMBOSIS VENOSA RECURRENTE Y SINDROME POSTROMBOTICO

El diagnóstico de trombosis venosa profunda recurrente aguda puede ser difícil. Un abordaje común consiste en realizar ultrasonido venoso. Si el resultado es positivo y el de la prueba previa era negativo, se diagnostica una recurrencia. Este diagnóstico también puede hacerse si el ultrasonido venoso muestra trombosis más extensa de la observada en el examen inicial en el que se realizó el diagnóstico original de trombosis venosa profunda. Si el ultrasonido venoso continúa mostrando datos anormales después del examen inicial, debe realizarse una venografía. Si la venografía evidencia un defecto de llenado nuevo o extensión del trombo en relación con la venografía previa, se diagnostica recurrencia. Sin embargo, si no se encuentra un defecto nuevo, el diagnóstico debe basarse en los datos clínicos. Si el ultrasonido venoso es normal al inicio, la prueba debe repetirse tres veces en los siguientes 7 a 10 días.

El diagnóstico de síndrome postrombótico se realiza si existe antecedente de trombosis venosa profunda demostrada, si los datos clínicos son compatibles y si hay evidencia de reflujo venoso u obstrucción al retorno venoso.

Profilaxis y tratamiento

FARMACOLOGIA DE LOS AGENTES ANTITROMBOTICOS

Anticoagulantes

Se requiere un efecto anticoagulante menos intenso para la prevención de la trombosis venosa que el requerido para su tratamiento. Los anticoagulantes de uso clínico son la heparina y la HBPM, que se administran por vía subcutánea o intravenosa, y los cumarínicos, que se administran por vía oral. Los agentes trombolíticos en uso son la estreptocinasa, la urocinasa y el activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA, por sus siglas en inglés, n. del t.).

Heparina La heparina es un glucosaminoglucano muy sulfatado que produce su efecto anticoagulante al unirse a la antitrombina III, acelerando en forma importante la capacidad de este anticoagulante natural para inactivar a la trombina, al factor X activado (factor Xa) y al factor IX activado (factor IXa).³⁰ En concentraciones terapéuticas la heparina tiene una vida media de alrededor de 60 minutos. Su depuración es dependiente de la dosis. La heparina tiene menor biodisponibilidad cuando se administra por vía subcutánea en dosis bajas, y una biodisponibilidad de alrededor del 90 por ciento cuando se administra en dosis terapéuticas más altas.

La heparina se une a diversas proteínas plasmáticas, fenómeno que reduce el efecto anticoagulante de la heparina al limitar su accesibilidad a la antitrombina-III. La concentración de las proteínas fijadoras de heparina aumenta durante la enfermedad, contribuyendo a la variabilidad en la respuesta anticoagulante en pacientes con tromboembolia.³⁰ Debido a que la eficacia clínica de la heparina se relaciona con su efecto anticoagulante, la dosis de heparina administrada a los pacientes debe vigilarse por medio del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) y ajustarse para alcanzar un rango terapéutico, que para muchos reactivos corresponde a una relación de TPTA de 1.5 a 2.5.³⁰

Las HBPM son eficaces en la prevención y el tratamiento de las trombosis venosas. Derivan de la heparina comercial estándar y se producen por despolimerización química para originar fragmentos de alrededor de la tercera parte del tamaño de la heparina.³¹

La despolimerización de la heparina causa un cambio en su perfil anticoagulante, de biodisponibilidad, de farmacocinética y en una menor incidencia de trombocitopenia y osteopenia inducidas por heparina.^{32,33}

Las concentraciones en plasma y la farmacocinética de las HBPM difieren de las de la heparina porque las HBPM se fijan con mucho menos avidéz a las proteínas fijadoras de heparina. Esta propiedad de las HBPM contribuye a su mayor biodisponibilidad a dosis más bajas y a su respuesta anticoagulante más predecible. Las HBPM también se unen menos a los macrófagos y a las células endoteliales, propiedad que aumenta su vida media en plasma, que es de alrededor de 3 horas, y que explica su depuración dependiente de la dosis. Estas ventajas potenciales sobre la heparina permiten administrar las HBPM una vez al día sin vigilancia de laboratorio. Recientemente las ventajas de las HBPM se han explotado en forma exitosa para tratar pacientes con trombosis venosa profunda en forma extrahospitalaria^{34,35} y a pacientes con embolia pulmonar en el hospital con un esquema de administración subcutánea una o dos veces al día con preparaciones de tres diferentes HBPM.^{29,36} En conjunto, estos estudios, que incluyen a más de 1,000 pacientes tratados con dosis subcutáneas de HBPM una o dos veces al día, establecen que esta clase de anticoagulantes es segura, eficaz y conveniente para tratar trombosis venosas profundas y embolia pulmonar.

Anticoagulantes orales Los anticoagulantes orales son compuestos cumarínicos (el más común es la warfarina) que producen su efecto anticoagulante al producir proteínas coagulantes dependientes de vitamina K (protrombrina, factor VII, factor IX y factor X) hemostáticamente defectuosas.

La dosis de warfarina debe vigilarse en forma estrecha porque la respuesta anticoagulante varía mucho entre los individuos. Se realiza vigilancia de laboratorio al medir el tiempo de protrombina (TP), una prueba que responde a la depresión de tres de los cuatro factores de la coagulación dependientes de vitamina K (protrombina y los factores VII y X). Los reactivos comerciales de TP varían mucho en su respuesta a la reducción de factores de la coagulación inducida por warfarina, dependiendo de su método de preparación. Por lo tanto, los resultados de TP obtenidos por diferentes laboratorios no son intercambiables entre sí. Este problema de variabilidad en la respuesta de los reactivos del TP se ha superado por la introducción de la relación internacional normalizada (INR).

En el pasado la dosis inicial era de 10 mg y la de mantenimiento de alrededor de 5 mg, pero la respuesta varía mucho entre los individuos. Se ha demostrado que los ancianos suelen requerir dosis menores.³⁵ Evidencias recientes sugieren que puede ser más seguro usar una dosis inicial de 5 mg de warfarina, que esta dosis inicial no retrasa el tiempo necesario para alcanzar un INR terapéutico y que se asocia con una menor incidencia de valores supratrapéuticos de INR durante los primeros cinco días de tratamiento.³⁷

Algunos pacientes que reciben warfarina son difíciles de manejar porque presentan fluctuaciones inesperadas en la respuesta a la dosis, que pueden ser causadas por cambios en la dieta, inexactitud de la prueba de TP, uso de otros medicamentos, falta de cumplimiento, automedicación o consumo intermitente de alcohol. El uso simultáneo de medicamentos, prescritos o no, puede aumentar o inhibir el efecto anticoagulante de los cumarínicos sobre la hemostasia o interferir con la función plaquetaria [ver tabla 2].

Tabla 2 Interacciones de medicamentos con la warfarina, según el nivel⁺ de evidencia interacción y su mecanismo⁸¹

Nombre de la enfermedad	Antibióticos	Cardiovasculares	Antiinflamatorios	Sistema nervioso central	Gastrointestinales	Diversos
Potenciación Nivel 1	Trimetoprim sulfametoxazol, sulfametoxazol, eritromicina, isoniazida, fluconazol, miconazol	Amiodarona, clofibrato, propafenona, propranolol, sulfipirazona ⁺	Fenibutazona ⁺ , piroxicam	Alcohol (con enfermedad hepática)	Cimetidina ⁺⁺ , omeprazol	-
Nivel 2	Ciprofloxacina, itraconazol, tetraciclina	Aspirina, quinidina, simvastatina	Aspirina, acetaminofén, dextropropoxifeno	Hidrato de cloral, disulfiram, fenitoína	-	Esteroides anabólicos, vacuna de la influenza tamoxifen
Nivel 3	Acido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina	Disopiramida, lovastatina, metolazona	Salicilatos tópicos, sulindaco tolmetin	-	-	Fluorouracilo, ifosfamida
Nivel 4	Cefamandol, cefazolina, sulfisoxazol	Gemfibrozil, heparina	Indometacina	-	-	-
Inhibición Nivel 1	Girseofulvina, [*] nafcilina, rifampicina	Colestiramina	-	Barbitúricos carbamacepina, clordiacépoído	Sucralfato	Alimentos con alto contenido de vitamina K, apoyo nutricional enteral, grandes cantidades de aguacate
Nivel 2	Dicloxacilina	-	-	-	-	-
Nivel 3	-	-	Azatioprina	Trazodona	-	Azatioprina, ciclosporina, etretinato, grandes cantidades de brocoli
Sin efecto Nivel 1	Enoxacina	Atenolol, bumetadina, felodipina, metoprolol, moricizina	Diflunisal, ketorolaco, naproxen	Alcohol, fluoxetina, nitracepam	Antiácidos, famotidina, nizatidina, psillum, ranitidina ⁺⁺	
Nive 2	Ketoconazol	-	Ibuprofen, ketoprofen	-	-	-
Nive 4	Vancomicina	Diltiacem	-	-	-	Tabaco

La evidencia nivel 1 indica que la posibilidad de una asociación es muy intensa, la evidencia nivel 2 indica que es probable que exista una verdadera asociación, la evidencia nivel 3 sugiere una probable asociación y la evidencia nivel 4 sugiere que la asociación real es posible.

+ La evidencia de nivel 1 se obtuvo en pacientes y voluntarios.

++ En un pequeño número de voluntarios ocurrió una interacción inhibitoria.

Los pacientes que reciben cumarínicos son también sensibles a los niveles fluctuantes de la vitamina K en la dieta, que se obtiene sobre todo de los vegetales con hojas verdes. El efecto de los cumarínicos puede potenciarse en pacientes enfermos con escasa ingesta de vitamina K, en especial si reciben antibióticos y líquidos intravenosos sin suplemento de vitamina K, y en estados de malabsorción de grasas.

Agentes trombolíticos

Puede lograrse trombolisis farmacológica por medio de estreptocinasa, activador tisular del plasminógeno (t-PA) y urocinasa, que convierten a la proenzima plasminógeno en la enzima fibrinolítica plasmina.

Estreptocinasa La estreptocinasa es una proteína producida por el estreptococo β -hemolítico. A diferencia de otros activadores del plasminógeno, la estreptocinasa no es una enzima y no convierte el plasminógeno en forma directa a plasmina por acción proteolítica. En lugar de ello, la estreptocinasa se une en forma no covalente al plasminógeno, formando un complejo activador de plasminógeno que actúa sobre otras moléculas de plasminógeno para generar plasmina. La estreptocinasa tiene una vida media en plasma de 30 minutos.

Debido a que la estreptocinasa es un producto bacteriano, estimula la producción de anticuerpos y puede causar reacciones alérgicas. Los anticuerpos antiestreptocócicos, que se presentan en títulos variables en la mayoría de los pacientes sometidos a tratamiento con estreptocinasa, inducen una respuesta anamnésica que hace imposible o muy difícil repetir el tratamiento con estreptocinasa durante un periodo de meses o años después del tratamiento inicial. La vigilancia de laboratorio de la acción de la estreptocinasa se limita al tiempo de trombina, que se usa como marcador del estado lítico eficaz. Si el tiempo de trombina no está prolongado en las primeras horas después de iniciado el tratamiento, debe sospecharse resistencia a la estreptocinasa por anticuerpos antiestreptocócicos y deberá aumentarse la dosis de estreptocinasa.

Urocinasa La urocinasa, que es sintetizada por células endoteliales y mononucleares, es un activador directo del plasminógeno. Al igual que la estreptocinasa, no es específica para la fibrina. Tiene una vida media en plasma de 10 minutos.

Activador del plasminógeno tisular recombinante El rt-PA, que es específico para la fibrina, se sintetiza en las células endoteliales como un polipéptido de una sola cadena. Por acción proteolítica la cadena única se convierte en dos cadenas, aunque ambas formas son enzimáticamente activas. El rt-PA tiene una vida media de alrededor de cinco minutos.

Complicaciones de los agentes antitrombóticos

La hemorragia es la principal complicación del tratamiento antitrombótico.³⁸ Con todos los agentes antitrombóticos el riesgo de hemorragia depende de la dosis y de factores relacionados con el paciente, entre los que resalta la cirugía reciente y los traumatismos. Otras características del paciente que aumentan el riesgo de hemorragia son la edad, los episodios cerebrovasculares recientes, los defectos hemostáticos generalizados, la historia de hemorragia gastrointestinal y los padecimientos simultáneos serios. La hemorragia es más frecuente y severa con los agentes trombolíticos que con los anticoagulantes. El riesgo de hemorragia con el tratamiento trombolítico es semejante si se usa rt-PA, que es específico para fibrina, o estreptocinasa y urocinasa, que no lo son. El riesgo de hemorragia aumenta con la duración del tratamiento.

Con la heparina la incidencia de hemorragia está determinada por la dosis y la vía de administración, siendo mayor con el tratamiento intermitente que con el continuo por vía intravenosa.³⁸ Estudios recientes muestran que las tasas de hemorragia son semejantes con heparina y con HBPM.^{29,34-36} La hemorragia asociada con cumarínicos está influenciada por la intensidad del tratamiento anticoagulante. El riesgo de hemorragia disminuye si se reduce el INR de un rango de 3.0-4.5 a entre 2.0 y 3.0. Tanto la hemorragia inducida por heparina como la inducida por warfarina aumentan por el uso concomitante de ácido acetilsalicílico, que altera la función plaquetaria y produce erosiones gástricas. Cuando el INR es menor de 3.0, la hemorragia asociada a cumarina debe tener alguna causa obvia o es ocasionada por una lesión gastrointestinal o renal oculta.

Los efectos colaterales no hemorrágicos del tratamiento trombolítico consisten principalmente en las reacciones alérgicas a la

estreptocinasa. Los de la heparina incluyen urticaria en los sitios de inyección subcutánea, trombocitopenia, que ocurre en el 2 a 4 por ciento de los pacientes tratados con dosis altas de heparina y que se complica por trombosis arterial o venosa en el 0.2 por ciento de los casos, osteoporosis, que ocurre con el uso prolongado de dosis altas y, en raras ocasiones, alopecia, insuficiencia suprarrenal y necrosis cutánea.³⁰ La incidencia de trombocitopenia es menor con las HBPM que con la heparina.³¹ En forma semejante, existe evidencia de que el riesgo de osteopenia es menor con HBPM que con heparina.^{33,39}

El efecto adverso no hemorrágico más importante de los cumarínicos es la necrosis cutánea, una complicación que se observa con poca frecuencia entre el tercero y el octavo día de tratamiento. Esta necrosis es causada por trombosis extensa de las vénulas y capilares dentro de la grasa subcutánea. Se ha reportado una asociación entre la necrosis cutánea inducida por cumarínicos y la deficiencia de proteína C (y con menos frecuencia de proteína S), pero esta complicación puede ocurrir en individuos sin estas deficiencias proteicas.

PROFILAXIS

La manera más eficaz para reducir la mortalidad asociada con la embolia pulmonar y la morbilidad asociada con el síndrome posttrombótico consiste en instituir profilaxis primaria en los pacientes con riesgo de tromboembolia venosa. Con base en criterios clínicos bien definidos,⁴⁰ los pacientes pueden clasificarse como con riesgo bajo, moderado o alto de tromboembolia y el tipo de profilaxis puede adecuarse con el riesgo del paciente [ver tabla 3]. En ausencia de profilaxis, la frecuencia de embolia pulmonar fatal varía de 0.1 a 0.8 por ciento en pacientes sometidos a cirugía general electiva, de 0.3 a 1.7 por ciento en enfermos sometidos a cirugía electiva de cadera y de 4 a 7 por ciento en pacientes sometidos a cirugía de cadera urgente.⁴⁰ La profilaxis eficaz disponible para la mayoría de los grupos de alto riesgo tiene una buena relación costo-beneficio.⁴¹

Tabla 3 Categorías de riesgo de tromboembolia venosa y recomendaciones de profilaxis		
Datos clínicos	Riesgo alto	Riesgo moderado
Trombosis de venas de la pantorrilla	30-50%	10-30%
Trombosis de venas proximales	10-20%	2-8%
Embolia pulmonar fatal	1-5%	0.2-0.7%
Profilaxis recomendada	Heparina de bajo peso molecular, anticoagulantes orales o heparina en dosis ajustadas	Heparina en dosis bajas o compresión neumática externa

La profilaxis se logra modulando la activación de la coagulación sanguínea o evitando la estasis venosa por medio del uso de las siguientes medidas: heparina subcutánea en dosis bajas,⁴¹ compresión neumática intermitente de las extremidades inferiores,^{40,41} anticoagulantes orales,^{40,41} dosis ajustadas de heparina subcutánea,⁴³ medias de compresión graduada,⁴¹ o HBPM.³¹ La administración de agentes antiplaquetarios, como la aspirina, constituye un medio menos eficaz para prevenir la tromboembolia venosa.⁴⁰

La heparina en dosis bajas se administra por vía subcutánea, 5,000 unidades 2 horas antes de la cirugía y 5,000 unidades a las 8 a 12 horas posoperatorias. En pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos mayores,^{31,43} la heparina en dosis bajas es menos eficaz que la warfarina,⁴⁰ las dosis ajustadas de heparina⁴² y la HBPM. La compresión neumática intermitente de las extremidades aumenta la circulación en las venas profundas e incrementa la actividad fibrinolítica.⁴⁰ Este método de profilaxis no tiene efectos colaterales clínicamente importantes y es especialmente útil en pacientes que tienen alto riesgo de hemorragia severa. Constituye el

método de elección para prevenir trombosis venosas en pacientes sometidos a neurocirugía,⁴¹ es eficaz en pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, y es tan útil como la heparina en dosis bajas en pacientes sometidos a cirugía abdominal.⁴⁰

Las medias de compresión graduada reducen la estasis venosa y evitan la trombosis venosa posoperatoria en los pacientes sometidos a cirugía general⁴⁰ y en los pacientes médicos o quirúrgicos con trastornos neurológicos, incluyendo parálisis de las extremidades inferiores.⁴¹ En los pacientes quirúrgicos el uso combinado de medias de compresión graduada y heparina en dosis bajas es significativamente más eficaz que el uso de heparina en dosis bajas solo. Las medias de compresión graduada son económicas y deben usarse en todos los pacientes quirúrgicos de alto riesgo, incluso si se emplea otra forma de profilaxis.

La warfarina en dosis moderada (INR de 2.0) es eficaz para evitar las tromboembolias venosas posoperatorias en pacientes con todos los grados de riesgo.⁴⁰ Puede iniciarse en el preoperatorio, en el momento de la cirugía o pronto en el posoperatorio. Aunque el efecto anticoagulante no se alcanza hasta el tercero o cuarto día posoperatorio, el tratamiento con warfarina que se inicia en el momento de la cirugía o en el periodo posoperatorio inmediato es eficaz en los grupos de pacientes de riesgo muy alto, incluyendo pacientes con fracturas de cadera.⁴¹ Sin embargo, la profilaxis con warfarina es menos conveniente que la heparina a dosis bajas o las HBPM porque requiere de vigilancia cuidadosa por laboratorio.

La heparina en dosis ajustadas se administra por vía subcutánea en forma de 3,500 unidades tres veces al día, iniciando dos días antes de la cirugía y después ajustando la dosis para mantener el TPTa en el límite superior normal. La heparina en dosis ajustadas es más eficaz que la heparina en dosis fijas en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera, pero menos eficaz que la HBPM, para prevenir la trombosis de la vena proximal.⁴¹ Aunque es eficaz, el uso de heparina en dosis ajustadas es incómodo porque requiere vigilancia cuidadosa con laboratorio.

La HBPM constituye una forma segura y eficaz de profilaxis en los pacientes de alto riesgo³¹ sometidos a cirugía electiva de cadera, cirugía general mayor o de rodilla, que sufren fracturas de cadera, lesiones de columna o episodios cerebrovasculares. La HBPM es más eficaz que la heparina estándar en dosis bajas en pacientes sometidos a cirugía general,³¹ electiva de cadera^{31,43} y pacientes con eventos cerebrovasculares³¹ o lesión medular.³¹

En diversos estudios, la HBPM fue más eficaz que la warfarina en pacientes sometidos a cirugía de cadera⁴³ o de rodilla^{31,44} y también que la heparina en dosis ajustadas para prevenir la trombosis de las venas proximales después de la cirugía electiva de cadera.⁴¹

Indicaciones de profilaxis

Cirugía general y medicina La profilaxis con heparina en dosis bajas es el método de elección para los pacientes quirúrgicos o médicos con riesgo moderado.⁴⁰ Reduce el riesgo de tromboembolia venosa en un 50 a 70 por ciento⁴¹ y es simple, económica, conveniente y segura. Debido a la posibilidad de hemorragias leves, no debe emplearse en pacientes sometidos a cirugía cerebral, ocular o de columna. Si los anticoagulantes están contraindicados por un riesgo alto de hemorragia, debe emplearse compresión neumática intermitente de las extremidades.

Cirugía de cadera La HBPM, los anticoagulantes orales y la heparina en dosis ajustadas constituyen métodos eficaces de profilaxis contra la trombosis venosa en pacientes sometidos a cirugía de cadera.

Cirugía mayor de rodilla Tanto la HBPM como la compresión neumática intermitente son eficaces para evitar trombosis venosas en pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla. La heparina de bajo peso molecular es más conveniente y quizá sea el tratamiento de elección.

Cirugía genitourinaria, neurocirugía y cirugía ocular La compresión neumática intermitente, con o sin medias de compresión graduada, es un método eficaz de profilaxis contra las trombosis venosas y no aumenta el riesgo de hemorragia.

TRATAMIENTO

Generalidades

Los objetivos de tratar al paciente con tromboembolia venosa consisten en evitar una embolia pulmonar fatal, el síndrome postrombótico y la hipertensión pulmonar tromboembólica, así como aliviar las molestias del evento agudo.

Los anticoagulantes reducen en forma eficaz la morbimortalidad causada por la embolia pulmonar.⁴ La interrupción de la vena cava, que suele realizarse por medio de un filtro en la vena cava inferior, también es eficaz, pero más complicada, costosa e invasora. Por estos motivos se usa solamente cuando el tratamiento anticoagulante ha fracasado o está contraindicado por el riesgo de hemorragia severa.⁴

El tratamiento trombolítico con estreptocinasa, urocinasa o rt-PA es más eficaz que la heparina para lograr la lisis temprana del trombo venoso,⁴ y es probable que sea mejor que la heparina para evitar la muerte en pacientes con embolia pulmonar masiva asociada con estado de choque.⁴⁵ Por lo tanto, el tratamiento trombolítico es el tratamiento de elección en casos seleccionados de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica que incluye obstrucción proximal de la arteria pulmonar. La tromboendarterectomía es un tratamiento eficaz en casos seleccionados de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica por obstrucción proximal de la arteria pulmonar.⁴⁶ Es raro que esté indicado realizar una embolectomía pulmonar urgente, que se reserva para los pacientes con embolia en silla de montar en la arteria pulmonar principal o en los que tienen embolia masiva y cuya presión arterial no puede mantenerse a pesar de la administración de tratamiento trombolítico y agentes vasopresores.⁴

Normas de administración y dosis

Tratamiento anticoagulante Los anticoagulantes son la base del tratamiento para la mayoría de los pacientes con tromboembolia venosa. En el pasado el tratamiento de elección consistía en heparina administrada por infusión intravenosa continua o inyección subcutánea en dosis suficiente para producir una respuesta de anticoagulación adecuada.^{4,47,48} Los resultados de estudios recientes indican que la HBPM administrada por vía subcutánea sin vigilancia de laboratorio es tan eficaz y segura como la heparina.⁷

El efecto anticoagulante de la heparina o de la HBPM intravenosa es inmediato. Con la inyección subcutánea el efecto se retrasa alrededor de 1 hora, la concentración máxima ocurre en 2 a 3 horas y se mantienen dosis terapéuticas durante 12 horas. La HBPM es eficaz cuando se administra por vía subcutánea una vez al día.²⁹

El tratamiento con heparina suele vigilarse por medio de TPTa y con menos frecuencia con ensayos de heparina, que miden la capacidad de la heparina para acelerar la inactivación del factor Xa o de la trombina por la AT-III. El efecto anticoagulante debe vigilarse con cuidado y las dosis se ajustarán para lograr un efecto anticoagulante adecuado porque existe un mayor riesgo de tromboembolia venosa recurrente si el efecto anticoagulante es subóptimo.⁴ El rango terapéutico del TPTa debe mantenerse por arriba de una relación equivalente a una concentración de heparina entre 0.35 y 7.0 U/ml medido por una prueba de anti-factor Xa.⁴⁹ Para muchos reactivos de TPTa, esto equivale a una relación del TPTa de 1.8 a 2.5 veces el valor normal promedio del control de laboratorio.^{30,49}

La HBPM se administra por vía subcutánea en dosis ajustada al peso de 100 U anti-factor Xa/kg cada 12 horas o 175 U anti-factor Xa/kg una vez al día²⁹ por vía subcutánea. No requiere vigilancia de laboratorio.

El tratamiento con heparina o HBPM suele continuarse durante 5 a 6 días, se inicia warfarina el primero y segundo día, con lo que se traslapan ambos medicamentos durante 4 a 5 días.⁵⁰ En los pacientes con embolia pulmonar importante o trombosis venosa profunda extensa debe administrarse heparina por lo menos durante 7 días. Se requiere de un periodo de 4 a 5 días de administración simultánea de la warfarina porque el efecto antitrombótico de los anticoagulantes orales es más tardío. El tratamiento inicial con heparina debe ser seguido de tratamiento con warfarina durante por lo menos 3 a 6 meses para evitar recurrencias.^{18,19} El tratamiento con warfarina menos intenso (INR de 2.0 a 3.0) es tan eficaz como el esquema más intenso (INR de 3.0 a 4.5), y produce significativamente menos hemorragias.¹⁹ También puede usarse heparina subcutánea en dosis ajustadas en pacientes ambulatorios,¹⁹ pero es más costoso y menos conveniente que la warfarina en dosis bajas.

Tratamiento trombolítico El tratamiento trombolítico produce lisis completa del trombo venoso agudo en el 30 a 40 por ciento de los casos y causa lisis parcial en un 30 por ciento adicional.^{4,17} Por el contrario, ocurre lisis completa del trombo venoso en menos

del 10 por ciento de los pacientes tratados con heparina.^{4,17} Sin embargo, el riesgo de hemorragia grave es de alrededor de tres veces mayor con el tratamiento trombolítico que con la heparina. El riesgo de hemorragia aumenta con la duración de la infusión trombolítica y suele ocurrir en un sitio de cirugía o traumatismo previos. Ocurre hemorragia intracraneal en el 0.5 a 1 por ciento de los pacientes tratados con agentes trombolíticos, alrededor del doble de frecuencia que con el tratamiento con heparina. Ciertas evidencias sugieren que la incidencia de síndrome posttrombótico se reduce con el tratamiento trombolítico con estreptocinasa,⁴ pero faltan estudios adecuados al respecto. La incidencia de síndrome posttrombótico disminuye con el uso temprano de medias de compresión graduada.^{4,17} Por ello, los pacientes con trombosis de venas proximales deben ser instruidos para usarlas al primer signo de edema en miembros inferiores.

El papel potencial del tratamiento trombolítico para prevenir las secuelas tardías de la embolia pulmonar se desconoce. Pacientes seleccionados con hipertensión pulmonar tromboembólica, que se calcula ocurre en menos del 1 por ciento de los pacientes con embolia pulmonar, se beneficiaron por la endarterectomía pulmonar quirúrgica.⁴⁶

Indicaciones de tratamiento

Tratamiento anticoagulante La mayoría de los pacientes con trombosis de venas proximales, trombosis de venas de las pantorrillas o embolia pulmonar deben ser tratados primero con heparina en dosis altas o HBPM y después con tratamiento anticoagulante oral de intensidad moderada (INR de 2.0 a 3.0) durante 3 a 6 meses. La heparina en dosis altas puede administrarse por infusión intravenosa continua o dos veces al día en forma subcutánea. Para el tratamiento en infusión intravenosa se administra un bolo de 5,000 U seguido de infusión continua en dosis de 1,300 U/h. La dosis inicial de heparina subcutánea debe ser de 35,000 U/h, administrada en dos dosis divididas. La HBPM debe administrarse por vía subcutánea en dosis de 100 U anti-factor Xa/kg dos veces al día o 175 U/kg una vez al día. La heparina o la HBPM se administran por un total de 5 a 7 días y la warfarina debe comenzarse 24 horas después de que comience el tratamiento con heparina. La dosis de heparina debe ajustarse para mantener el TPTa en 1.8 a 2.5 veces el valor control. El TPTa debe medirse 6 horas después de la dosis en bolo para que refleje los efectos anticoagulantes de la infusión, y la dosis debe ajustarse por medio de un nomograma expofeso. Si se administra heparina subcutánea dos veces al día el TPTa debe medirse 6 horas después de la inyección. Para vigilar el tratamiento anticoagulante oral se usa el INR y la dosis de warfarina se ajusta para alcanzar una cifra entre 2.0 y 3.0.

Debe considerarse el tratamiento anticoagulante a largo plazo para los pacientes con tromboembolia venosa recurrente y para los que tienen factores de riesgo persistentes, como trombofilia hereditaria, neoplasias o síndrome de anticuerpos antifosfolípido.³⁰

Tratamiento trombolítico El tratamiento trombolítico está indicado en pacientes con embolia pulmonar importante, en especial si tienen compromiso hemodinámico o si padecen enfermedad cardíaca o respiratoria concomitante. Al parecer, el esquema de 100 mg de rt-PA durante dos horas es el método de elección, ya que produce mayor lisis a las dos horas que un tratamiento convencional de 24 horas con urocinasa⁵¹ y, comparado con la heparina, produce mejoría más rápida en la resistencia vascular pulmonar y en la función del ventrículo derecho.⁴⁵ Las evidencias sugieren también que el esquema acelerado de urocinasa, que consiste en la administración de 3 millones de unidades durante 2 horas es tan eficaz como el de rt-PA.⁵² Para los pacientes con embolia pulmonar importante que tienen riesgo alto de hemorragia, debe considerarse la administración de un esquema breve de rt-PA (0.6 mg/kg durante 10 minutos), que acelera la lisis de la embolia pulmonar.⁵³

El uso del tratamiento trombolítico en pacientes con trombosis venosa es motivo de controversia. La estreptocinasa (250,000 unidades durante 30 minutos y 100,000 U/hr durante alrededor de 48 horas) es más eficaz que la heparina para lograr la lisis, pero puede ocurrir mayor sangrado.¹⁷ Debido a que parece que el tratamiento trombolítico, si se administra pronto a los pacientes con trombosis de la vena proximal, reduce la incidencia de síndrome posttrombótico,¹⁷ debe considerarse como adecuado en pacientes con trombosis de la vena proximal de inicio reciente (72 horas o menos) en los que no existen contraindicaciones. Los agentes trombolíticos y la heparina no deben administrarse en forma simultánea, pero la heparina debe comenzarse después de que se ha suspendido el tratamiento trombolítico. El tratamiento con heparina puede iniciarse cuando el tiempo de trombina o TPTa ha regresado a menos del valor control normal.

Las contraindicaciones absolutas para el tratamiento trombolítico incluyen cirugía importante los 10 días previos, hemorragia interna activa, episodio cerebrovascular los 3 meses previos y enfermedad intracraneana. Las contraindicaciones relativas incluyen biopsia reciente de órganos, punción reciente de un vaso no compresible, hemorragia gastrointestinal reciente, enfermedad

hepática o renal, hipertensión arterial severa y retinopatía diabética severa. Antes de que se inicie el tratamiento trombolítico el paciente debe someterse a un escrutinio hemostático que consiste en TPTa, TP y cuenta de plaquetas.

Tromboembolia venosa durante el embarazo

El manejo de la tromboembolia venosa durante el embarazo se complica porque el diagnóstico clínico es poco confiable, algunas de las pruebas diagnósticas objetivas son potencialmente peligrosas para el feto y el tratamiento es más difícil que en las pacientes no embarazadas. El diagnóstico clínico de trombosis venosa no es confiable durante el embarazo porque el edema de las extremidades inferiores puede ser causado por compresión de la vena iliaca común externa por el útero grávido. A menos que se tomen precauciones especiales, la venografía expone al feto a la radiación, y la pletismografía de impedancia puede dar resultados falsos positivos en la última parte del tercer trimestre del embarazo.

En las pacientes con sospecha de trombosis venosa, debe emplearse el ultrasonido como prueba inicial. Si el resultado es anormal, se realiza diagnóstico de trombosis venosa profunda y el paciente se trata con anticoagulantes. Si el ultrasonido venoso es normal, el autor realiza una PGI para excluir la trombosis aislada de la vena iliaca. Si ambas pruebas son normales, puede realizarse una venografía limitada para excluir trombosis aislada de la vena de la pantorrilla, o puede realizarse ultrasonido con compresión en cuatro o cinco ocasiones durante los siguientes 14 días.

El enfoque diagnóstico de la embolia pulmonar en el embarazo es semejante al usado en pacientes no embarazadas. Pueden realizarse gamagrama y angiografía pulmonar, pero las técnicas deben modificarse para disminuir la exposición del feto a la radiación. Aunque existe poca exposición a radiación durante los gamagramas ventilatorio y perfusorio, ésta puede reducirse aún más sin pérdida seria de la resolución al administrar el 50 por ciento de la dosis estándar de partículas radioactivas para el gamagrama pulmonar perfusorio y realizando el gamagrama ventilatorio solo a las pacientes con un gamagrama perfusorio anormal. La exposición a radiación por la angiografía pulmonar puede disminuirse usando la vía braquial y cubriendo el abdomen con un delantal de plomo.

El tratamiento de la tromboembolia venosa es mucho más complicado en las pacientes embarazadas que no embarazadas porque los anticoagulantes orales cruzan la placenta y, si se administran durante el primer trimestre, pueden causar embriopatía por warfarina, que se caracteriza por hipoplasia nasal y alteraciones esqueléticas.⁵⁴⁻⁵⁶ Si se administra warfarina durante el segundo y tercer trimestres pueden aparecer defectos congénitos, que incluyen displasia dorsal de la línea media, alteraciones del sistema ventricular y atrofia óptica.^{55,56}

La heparina, que no cruza la placenta, es mucho más segura que los anticoagulantes orales durante el embarazo.⁵⁶ Aunque existen notificaciones que asocian el tratamiento con heparina durante el embarazo a alta incidencia de mortinatos o prematuros,⁵⁵ el escrutinio cuidadoso de los reportes muestra que la mayoría de las complicaciones fetales ocurrieron en madres que recibieron la heparina para trastornos que se sabe se asocian con alto porcentaje de pérdida fetal.⁵⁶ Otros estudios han demostrado que la heparina es segura para el feto⁵⁶ pero cuando se usa por tiempo prolongado durante el embarazo puede causar osteoporosis en la madre.⁵⁷ La incidencia de osteopenia inducida por heparina diagnosticada por absorción dual de fotones o por radiografía convencional puede ser hasta del 15 por ciento,⁵⁷ pero las fracturas son poco frecuentes, ocurriendo en menos del 5 por ciento de las pacientes. La hemorragia inducida por heparina no es un problema frecuente durante el embarazo, siempre y cuando se vigile el tratamiento en forma cuidadosa. La respuesta de anticoagulación a la heparina puede prolongarse si se administra ésta en dosis altas justo antes del parto, lo que causa la posibilidad de hemorragia local durante e inmediatamente después del mismo.⁵⁸ Este problema puede evitarse induciendo la labor de parto cerca del término y suspendiendo el tratamiento con heparina 24 horas antes de la inducción.⁵⁸

En las pacientes embarazadas con tromboembolia venosa aguda debe administrarse heparina intravenosa continua durante 4 a 7 días, seguido de dosis altas de heparina subcutánea, que puede administrarse en dosis terapéuticas ajustadas para el resto del embarazo. La heparina por vía subcutánea se administra cada 12 horas en una dosis que prolonga el intervalo medio del TPTa dentro del rango terapéutico. El sitio de inyección debe rotarse dentro del tejido graso de la porción inferior del abdomen y los muslos, y se comprimirá durante 5 minutos después de la inyección para evitar los hematomas locales. Para minimizar el volumen deben administrarse soluciones concentradas de heparina (25,000 U/ml) por medio de una aguja fina. Los efectos anticoagulantes indeseables durante el parto pueden evitarse suspendiendo la heparina subcutánea 24 horas antes de la inducción electiva del

trabajo de parto.

Si no existe evidencia de hemorragia excesiva posparto, el tratamiento con heparina puede reanudarse alrededor de dos horas después del alumbramiento por medio de un bolo de 2,000 unidades seguido de infusión intravenosa continua de alrededor de 1,200 U/h. La dosis se ajusta para mantener el TPTa en el rango terapéutico y el tratamiento continúa durante 4 días. Se inicia tratamiento con warfarina al mismo tiempo que la heparina, continuándolo durante un mínimo de 3 a 6 semanas para asegurarse que los pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar reciben un mínimo de 3 meses de anticoagulación. Contrario a los reportes iniciales, la warfarina no penetra en la leche materna y puede administrarse a madres lactando.

Trastornos tromboembólicos diversos

TROMBOSIS EN SITIOS POCO USUALES

Pared torácica

En ocasiones ocurre trombosis en las venas de las extremidades superiores, la pared anterior del tórax o las mamas (enfermedad de Mondor). Puede existir estasis o un traumatismo responsable, pero por lo general no se detecta una causa. El pronóstico suele ser bueno y lo único que se requiere en la mayoría de los casos es tratamiento sintomático.

Venas subclavias o axilares

La trombosis de las venas subclavias o axilares puede ser idiopática u ocurrir como complicación del daño vascular local. En la actualidad se observa con más frecuencia como una complicación del uso crónico de catéteres, pero también puede ocurrir como complicación de la mastectomía y de la radioterapia local por cáncer de mama. Con frecuencia ocurre trombosis idiopática de la vena subclavia o axilar en individuos jóvenes y musculosos, que puede ser precedida por actividad repetitiva y extenuante en el brazo afectado. Algunas de estas personas tienen una estenosis fija de la vena subclavia que se piensa es causada por compresión externa de la misma a su paso por detrás de la clavícula. En ocasiones la trombosis de la vena subclavia o axilar puede ocurrir en pacientes con deficiencia congénita de antitrombina III, proteína C o proteína S o en pacientes con anticuerpos antifosfolípido. La trombosis de la vena axilar o subclavia o de la vena cava superior es una complicación poco frecuente en la implantación de los sistemas de marcapasos endocárdicos perivenosos.

La trombosis subclavia o axilar causa dolor en la axila, edema y cianosis del brazo. En casos raros la trombosis se extiende hacia la vena cava superior y provoca edema y cianosis de la cara, cuello y brazos. El diagnóstico definitivo se realiza por venografía o ultrasonido venoso. Por lo general, la trombosis venosa subclavia o axilar se trata con anticoagulantes. Debe considerarse el tratamiento trombolítico, que también es eficaz, para los pacientes jóvenes sin contraindicaciones, porque un número importante de estos enfermos desarrolla dolor y edema al realizar ejercicio con la extremidad afectada.

Vena mesentérica

La trombosis de la vena mesentérica, trastorno poco frecuente, ocurre durante la sexta y séptima décadas de la vida. Por lo general afecta segmentos del intestino delgado, causando infarto hemorrágico. Los pacientes suelen tener enfermedades asociadas, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, neoplasias, hipertensión portal, trombofilia familiar o policitemia vera, o pueden tener antecedente de cirugía abdominal reciente. En alrededor del 20 por ciento de los casos no se encuentra la causa subyacente.

Las manifestaciones clínicas de la trombosis de la vena mesentérica incluyen dolor abdominal intermitente, distensión abdominal, vómito, diarrea y melena. El diagnóstico de trombosis de la vena mesentérica suele ser difícil, pero es característico encontrar líquido de ascitis con sangre durante la paracentesis abdominal o evidencia por peritoneoscopia de infarto hemorrágico del intestino. El tratamiento incluye manejo de sostén, resección quirúrgica y después tratamiento anticoagulante. La mortalidad es de alrededor del 20 por ciento, y es probable que se presente recurrencia en hasta el 20 por ciento de los pacientes.

Vena renal

La trombosis de la vena renal puede ser idiopática o una complicación del síndrome nefrótico. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar dolor abdominal, lumbalgia, dolor en el flanco y a la palpación de la región. La embolia pulmonar es una complicación relativamente frecuente de la trombosis de la vena renal. El tratamiento anticoagulante permite la recuperación gradual de la función renal, pero los pacientes pueden tener proteinuria persistente. Se han usado agentes trombolíticos, pero los datos al respecto aún son inadecuados para evaluar su eficacia en este padecimiento.

TROMBOFILIA

El término trombofilia implica la mayor tendencia a la trombosis, sea hereditaria o adquirida. La trombofilia suele diagnosticarse con base en los datos clínicos porque el paciente presenta una o más de las siguientes características:¹² historia familiar de trombosis, trombosis a edad temprana, trombosis idiopática, trombosis recurrentes, trombosis que ocurre después de una provocación trivial, en un sitio poco habitual o a pesar de tratamiento anticoagulante, combinación de trombosis venosa y arterial y tromboflebitis migratoria.

La mayoría de los pacientes con manifestaciones clínicas de trombofilia no tienen un padecimiento heredado o adquirido detectable.^{12,13} Las causas de la trombofilia hereditaria consisten en alteraciones o deficiencias de AT-III, proteína C, proteína S y, con menos frecuencia, plasminógeno y fibrinógeno.¹² Las evidencias actuales no apoyan el punto de vista de que las deficiencias heredadas de la fibrinólisis causen trombosis venosas o recurrentes,¹⁰ ni tampoco existen evidencias de que las deficiencias o incrementos de los factores de la coagulación, incluyendo al factor XII, V, VIII y VII, predispongan a trombosis venosas.

Las principales causas de la trombofilia adquirida son el síndrome de anticuerpos antifosfolípido, los trastornos vasculares del tejido conjuntivo, la hiperhomocistinemia asociada a neoplasias y la quimioterapia por cáncer.¹² Son causas menos frecuentes la hemoglobinuria paroxística nocturna, los trastornos mieloproliferativos, el síndrome nefrótico y la enfermedad de Buerger (tromboangeítis obliterante).

Trombofilia hereditaria

La prevalencia reportada de las trombofilias hereditarias es alta en pacientes referidos a laboratorios especializados para estudios de escrutinio, y menor en población no seleccionada de pacientes con trombosis. En un estudio de pacientes externos no seleccionados referidos por síntomas de trombosis venosa y cuyo diagnóstico se confirmó por venografía, 23 de 277 (8.3 por ciento) tuvo deficiencias heredadas de AT-III, proteína C, proteína S o plasminógeno.¹³ La prevalencia de las deficiencias fue de 22 por ciento (6 de 27) en pacientes menores de 41 años que tenían historia familiar de trombosis y de 30 por ciento en pacientes jóvenes con historia familiar de trombosis y un episodio previo de tromboembolia venosa. El riesgo relativo de sufrir la deficiencia fue de 3.2 cuando los pacientes que tuvieron trombosis e historia familiar de trombosis se compararon con pacientes con trombosis pero sin antecedente familiar. El estudio se realizó antes de descubrir la resistencia a la PCA. Después de su descubrimiento, más del 50 por ciento de los pacientes jóvenes con trombosis venosa idiopática (incluyendo trombosis idiopáticas durante el embarazo) tuvieron un defecto trombofílico hereditario.

Las deficiencias de antitrombina III, de proteína S y la resistencia a la PCA son padecimientos autosómico dominantes, la deficiencia de proteína C puede expresarse clínicamente como autosómico dominante o autosómico recesivo. La trombosis venosa y la embolia pulmonar son las manifestaciones más frecuentes de las trombofilias hereditarias. Alrededor del 50 por ciento de los episodios ocurren sin una provocación clínica obvia.¹² También ocurre tromboflebitis superficial, en especial en las deficiencias de proteína C o S. Se ha descrito la trombosis arterial en las tres deficiencias,⁵⁹ pero no es claro si la asociación es causal o coincidental. También se han observado trombosis de las arterias cerebrales en series de pacientes con deficiencia de proteína S.⁶⁰ La trombosis venosa durante el embarazo parece ser especialmente frecuente en la deficiencia de AT-III, pero la trombosis venosa posparto es común en las tres deficiencias.⁶¹ Los pacientes con deficiencia de AT-III pueden tener resistencia a la heparina, los que tienen deficiencia de proteína C o S sufren más necrosis cutánea inducida por warfarina,⁶² y los que tienen deficiencias homocigotas recesivas de proteína C y S padecen púrpura neonatal fulminante.^{63,64}

Se ha calculado que el riesgo de trombosis espontánea en las deficiencias de AT-III, proteína C y proteína S es de 0.6 a 1.6 por ciento por año. El riesgo de trombosis en portadores asintomáticos es muy bajo en la primera década de la vida, aumenta en la segunda y ocurre con una tasa de 2 a 3 por ciento por año después. Se desarrolla trombosis venosa profunda o embolia pulmonar en alrededor

del 50 a 70 por ciento de los portadores durante su vida. Debido a que más del 50 por ciento de los episodios tromboembólicos en individuos deficientes ocurren durante o después de un factor provocativo, como la cirugía, estos episodios pueden prevenirse con la profilaxis adecuada.

La prevalencia de resistencia a PCA en la población normal es de más de 50 veces que la prevalencia combinada de deficiencias de AT-III, proteína C y proteína S. Sin embargo, el riesgo de trombosis en los pacientes con resistencia a la PCA es cinco veces menor que con las otras tres deficiencias.⁶⁵ El riesgo de trombosis en los pacientes con resistencia a la PCA aumenta por el uso de anticonceptivos orales que contienen estrógenos.¹⁵

Debido a que la mayoría de los episodios no provocados no son fatales, el tratamiento antitrombótico no está justificado en la mayoría de los portadores asintomáticos. Los pacientes con trombofilia familiar suelen responder bien al tratamiento anticoagulante. Debe usarse profilaxis con heparina en dosis ajustadas o anticoagulantes orales antes y después de una cirugía o durante las enfermedades serias en los portadores asintomáticos.

Es necesario considerar el tratamiento anticoagulante a largo plazo para los pacientes con padecimientos trombofílicos heredados o adquiridos que tengan uno o más episodios de tromboembolia venosa. Debido a que la AT-III es un cofactor para la heparina, los pacientes con deficiencia de AT-III pueden tener resistencia a la misma, que suele superarse aumentando la dosis de heparina. Por lo general no se requieren infusiones de concentrados de AT-III. Los pacientes con deficiencia de proteína C tienen riesgo, en teoría, de sufrir hipercoagulación durante el tratamiento inicial con warfarina porque la proteína C tiene una vida media mucho más corta que tres de los cuatro procoagulantes dependientes de vitamina K. El riesgo trombogénico puede disminuirse evitando la dosis de impregnación de warfarina y asegurándose de que se ha iniciado tratamiento con heparina antes del tratamiento con warfarina.

Las mujeres con trombofilia hereditaria deben evitar los anticonceptivos orales que contienen estrógenos. Debido a que el tratamiento de remplazo estrogénico en las pacientes posmenopáusicas emplea dosis mucho más bajas que las dosis anticonceptivas, la trombofilia no es una contraindicación absoluta para el remplazo posmenopáusico. Sin embargo, reportes recientes de estudios observacionales sugieren que existe un incremento del doble en el riesgo de trombosis con la sustitución hormonal.¹⁶ Por lo tanto, debe considerarse el suplemento con estrógenos solo cuando esté muy indicado. El embarazo constituye un factor de riesgo de trombosis en las pacientes con trombofilia, incluyendo las portadoras asintomáticas de deficiencia de AT-III, proteína C o proteína S, y las pacientes con anticuerpos antifosfolípidos. Si están indicados los anticoagulantes, estas pacientes deben ser tratadas con heparina porque la warfarina tiene efectos nocivos para el feto.

Pueden usarse dos enfoques para tratar a la paciente con trombofilia durante el embarazo. Uno consiste en la inyección subcutánea de una dosis completa de heparina cada 12 horas, ajustando el TPTa dentro del rango terapéutico, y el otro se basa en la administración de dosis bajas de heparina (5,000 unidades) cada 12 horas durante todo el embarazo. El primer esquema debe emplearse en pacientes con trombosis venosas previas y deficiencia de AT-III, proteína C y proteína S, o en pacientes con anticoagulante lúpico. La heparina en dosis bajas debe considerarse en las mujeres con trombofilia asintomática, excepto las que tienen deficiencia de AT-III, que deben recibir heparina en dosis ajustadas.

Trombofilia adquirida

Neoplasias Desde hace más de un siglo se detectó la asociación entre el cáncer y la trombosis.⁶⁶ Los pacientes con cáncer (sobre todo con carcinoma de páncreas, ovario, pulmón y gastrointestinal) pueden desarrollar formas poco usuales de trombosis, incluyendo tromboflebitis superficial migratoria, endocarditis trombótica no bacteriana y trombosis en sitios poco habituales, como en las venas renales, la vena cava inferior y las venas hepática y porta. La trombosis venosa puede progresar en los pacientes con cáncer a pesar del tratamiento anticoagulante por vía oral adecuado o, con menos frecuencia, del tratamiento con heparina. La tromboflebitis migratoria, que se caracteriza por trombosis recurrentes en las venas profundas, es frecuente en los tumores secretores de mucina. Los síntomas pueden ser resistentes al tratamiento con anticoagulantes orales e incluso a la heparina. La trombosis de la vena hepática puede asociarse con trastornos mieloproliferativos, con hepatoma y con cáncinomas de células renales y suprarrenales.

Las evidencias sugieren que los pacientes con trombosis venosa idiopática tienen riesgo de una neoplasia oculta asociada, que suele expresarse desde el punto de vista clínico durante los siguientes 12 meses.^{21,67} En un estudio,²¹ alrededor del 70 por ciento de estas

neoplasias fueron en el tubo digestivo, las vías genitourinarias masculinas o femeninas y el pulmón.

No es claro si las investigaciones extensas detectan las neoplasias ocultas en pacientes con trombosis venosa idiopática y, en caso afirmativo, si la identificación y tratamiento temprano de estas neoplasias ocultas mejora el pronóstico. Es probable que no esté indicado realizar investigaciones costosas e invasoras en pacientes con un primer episodio de trombosis venosa profunda típica.⁶⁷ Los estudios iniciales deben incluir una biometría hemática completa, radiografía de tórax y prueba de sangre oculta en heces. Si se sospecha una neoplasia con bases clínicas, por alteraciones de laboratorio o por la presencia de trombosis venosa idiopática recurrente o trombosis refractaria al tratamiento con warfarina, deberá realizarse tomografía computada de abdomen y tórax y ultrasonido de abdomen y pelvis. Si existe evidencia de anemia por deficiencia de hierro o sangre oculta en heces, se practicará endoscopia, estudio con bario, o ambos, del tubo digestivo superior e inferior. El riesgo de trombosis también aumenta cuando se administra quimioterapia por cáncer.⁶⁸ En un estudio de pacientes con cáncer de mama en estadio II que fueron tratadas con quimioterapia, la incidencia de trombosis fue de 6.8 por ciento durante los primeros 3 meses de tratamiento y de 4.9 por ciento durante los siguientes 6 meses (entre las pacientes asignadas en forma aleatoria para recibir 6 meses más de quimioterapia). En el segundo periodo de 6 meses, la incidencia de trombosis fue de 0 por ciento entre las pacientes que no recibieron quimioterapia adicional. Con base en éste y otros estudios, los pacientes que reciben quimioterapia para una neoplasia deben ser considerados como candidatos a profilaxis.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípido El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAFL) consiste en la presencia de anticuerpos contra los fosfolípidos más una o varias de las siguientes manifestaciones clínicas: trombosis venosa y arterial, pérdida fetal y trombocitopenia. Los anticuerpos son de clase IgG o IgM y están dirigidos contra varias moléculas fosfolípicas, incluyendo la cardiolipina.⁶⁹ Algunos anticuerpos tienen propiedades anticoagulantes porque se fijan a epítopes sobre la porción fosfolípida de la protrombina y, como resultado, prolongan las pruebas de coagulación como el TPTa y el tiempo de coagulación con caolín. Estos anticoagulantes fueron descritos por primera vez en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) y se denominaron anticoagulantes lúpicos. En forma paradójica, estos anticoagulantes lúpicos no producen hemorragia anormal, sino que se asocian con trombosis. Posteriormente fue evidente que los anticuerpos antifosfolípido ocurren en personas con otros padecimientos, incluyendo diferentes enfermedades autoinmunes y lupus inducido por medicamentos, así como en personas por lo demás sanas.

Los anticuerpos antifosfolípido, con o sin propiedades de anticoagulante lúpico, ocurren en pacientes con trombosis venosa y arterial idiopática y son un marcador importante de trombofilia adquirida. En un estudio transversal de pacientes con LEG, la presencia de estos anticuerpos se asoció con un incremento de cuatro veces en el riesgo de trombosis venosa y un incremento del doble en el riesgo de trombosis arterial.⁷⁰ El mecanismo por el que ocurre trombosis en los pacientes con anticuerpos antifosfolípido se desconoce. Se han descrito varias alteraciones hemostáticas asociadas en los pacientes con SAFL,⁷¹ pero su significado causal es incierto. El título de anticuerpos y el patrón de positividad a las pruebas puede cambiar con el tiempo en un individuo, y la prueba puede ser positiva solo durante un tiempo.^{70,72} Ninguna prueba aislada ha demostrado ser el mejor predictor de trombosis,⁷⁰ y no es claro si el nivel de los títulos de anticuerpos debe considerarse como un marcador de la trombofilia adquirida y emplearse como guía para tratar al paciente.

La manifestación trombótica más frecuente del SAFL es la trombosis venosa idiopática que afecta a las venas profundas de las extremidades inferiores. Otras asociaciones con el SAFL son las trombosis en la niñez, la combinación de trombosis arterial y venosa y las trombosis de sitios poco habituales (incluyendo la vena cava inferior o las venas hepática, porta, esplénica, axilar, mesentérica o renal). Se ha descrito la asociación entre SAFL y enfermedad arterial trombótica cerebral.⁷³ Los anticuerpos antifosfolípido se relacionan con mayor riesgo de infertilidad, preeclampsia, retraso en el crecimiento fetal y pérdida fetal.⁷² Se ha reportado pérdida fetal recurrente, asociada con trombosis e infartos extensos en los vasos placentarios,⁷¹ en el 15 a 40 por ciento de las pacientes embarazadas con SAFL. Las evidencias sugieren que la heparina en dosis completa puede ser eficaz para prevenir la pérdida fetal, al parecer por limitar los infartos placentarios.⁷⁴ No se sabe si también son necesarios los esteroides o la aspirina.

El manejo de las pacientes no embarazadas con SAFL no se ha definido, pero las siguientes normas parecen razonables en función de los conocimientos actuales sobre el padecimiento. Si se encuentra el anticuerpo en ausencia de síntomas o antecedente de trombosis, no está indicado el tratamiento anticoagulante a largo plazo. Debe usarse profilaxis agresiva en situaciones de alto riesgo, incluyendo viajes prolongados en avión, reposo en cama por enfermedades, cirugía o traumatismos. Los pacientes con anticuerpos antifosfolípido y tromboembolia venosa deben ser tratados con warfarina mientras persista el anticuerpo. Si el anticuerpo desaparece y permanece no detectable, puede suspenderse el tratamiento a largo plazo.

ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA HEPATICA

Los alcaloides pirrolizidina, que se encuentran en muchas plantas, pueden causar enfermedad hepática veno-oclusiva.⁷⁵ Este síndrome se caracteriza por ictericia, hepatomegalia dolorosa, ascitis y aumento de peso. Además de las pirrozilidinas de las especies *Helioropium*, *Senecio* y *Crotalaria*, existen muchos alcaloides pirrozilidina hepatotóxicos en las hojas y raíces de la consuelda. El té de consuelda, que se vende en almacenes de alimentos naturistas en los Estados Unidos, ha sido implicado como causa de fibrosis perivenular severa.

Las dosis altas de quimioterapia, en especial de busulfán, pueden causar enfermedad veno-oclusiva del hígado en el 1 a 20 por ciento de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.⁷⁶ Otros agentes sospechosos son la ciclofosfamida, la carmustina (BCNU) y el mitoxantrone. El ultrasonido Doppler puede proporcionar información diagnóstica útil en este padecimiento.⁷⁷

TROMBOANGELITIS OBLITERANTE

Una forma rara de vasculitis denominada tromboangéitis obliterante (enfermedad de Buerger) afecta a las arterias y venas, en especial de las extremidades inferiores. La incidencia de este padecimiento, que suele ocurrir en varones jóvenes que son fumadores intensos, es mucho más alta en Israel, Europa Oriental y el Lejano Oriente que en los Estados Unidos. Al parecer un mecanismo inmunológico es responsable de algunas de las características patológicas.⁷⁸ En ocasiones existe tromboflebitis migratoria, asociada con áreas de eritema doloroso. La insuficiencia arterial provoca claudicación de los pies, fenómeno de Raynaud y cambios tróficos. Pueden afectarse vasos cerebrales, coronarios y viscerales. Los pacientes deben suspender el tabaquismo, con lo que se ralentiza o incluso detiene la progresión de la enfermedad.

EMBOLIA GRASA

El síndrome de embolia grasa aparece 12 a 48 horas después de una fractura de un hueso largo, en especial el fémur o la tibia. También se han encontrado gotas de grasa intravascular en los pulmones de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.⁷⁹ La embolia puede ser subclínica o manifestarse solo por desaturación arterial. Por el contrario, puede ser fulminante y progresar de taquipnea al cuadro clínico de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.⁸⁰

En ocasiones existe disfunción del sistema nervioso central, en especial asociado a insuficiencia respiratoria grave, y que consiste en inquietud, irritabilidad, confusión e incluso estado de coma. Pueden ocurrir signos neurológicos focales y crisis convulsivas.⁸⁰ La incontinencia urinaria es frecuente, incluso en pacientes alerta. Puede ocurrir también diabetes insípida transitoria.

Ocurren petequias en por lo menos la mitad de los pacientes con enfermedad evidente por clínica, en especial en la región anterior del cuello, los hombros y el tórax. También se presentan hemorragias retinianas en estrías y exudados cotonosos, al parecer por microinfartos. Son frecuentes la hipertermia de hasta 42 °C (107.6°F) y la taquicardia. Es probable que las coagulopatías, la trombocitopenia y las úlceras pépticas agudas se relacionen con otras complicaciones del traumatismo severo, incluyendo la coagulación intravascular diseminada.

Los mecanismos responsables de la formación de las embolias grasas no se conocen del todo.⁸⁰ El aumento en la presión intramedular por hemorragia y edema en el sitio de fractura puede causar embolización del contenido de la médula ósea lesionada. La lipólisis intrapulmonar puede liberar ácidos grasos libres tóxicos que dañan el endotelio.

El diagnóstico no es sencillo, y debe basarse en los datos clínicos. En ocasiones ni la autopsia permite confirmar el diagnóstico. La detección de cambios histológicos, incluyendo la presencia de grasa en los tejidos, depende de la evolución del padecimiento y de un procesamiento y tinción adecuados de los cortes. La biopsia de las petequias puede usarse para realizar el diagnóstico premortem de la embolia grasa.

El manejo del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto y la inmovilización de las fracturas son las únicas medidas que han demostrado ser eficaces en el síndrome de embolia grasa. En un estudio prospectivo, el uso profiláctico de esteroides fue eficaz para los pacientes con riesgo alto. Se desconoce si los esteroides son eficaces para el tratamiento de los

pacientes con el síndrome establecido.⁸⁰

LIVEDO RETICULARIS Y LIVEDO VASCULITIS

El livedo reticularis es un trastorno vascular caracterizado por moteado rojo-azuloso de la piel. Este cambio en la coloración tiene un patrón de red de pescar, suele encontrarse en las extremidades, aunque también en los glúteos o el tronco. Probablemente el patrón refleje la geometría de la circulación arterial y del drenaje venoso de la piel.

La forma idiopática del livedo reticularis ocurre sobre todo en adultos jóvenes y mujeres de edad media, en quienes la imagen moteada tiende a precipitarse por estasis o exposición al frío y puede asociarse con picazón leve o hipotestesia. En ocasiones el livedo reticularis es una manifestación de otros padecimientos, incluyendo síndromes de hiperviscosidad, vasculitis autoinmunes, endocarditis, trombocitemia, oclusión vascular por embolias de colesterol o cristales de oxalato, sífilis crónica o tuberculosis.

Por lo general el livedo reticularis causa síntomas y molestias mínimos, y no se requiere tratamiento. El livedo vasculitis, un trastorno vascular relacionado pero más serio, es crónico y recidivante, y se asocia con oclusiones microvasculares, dolor intenso y ulceraciones cutáneas, sobre todo en pies y tobillos. Existe alta incidencia de enfermedad cerebrovascular prematura y severa en algunos pacientes. Se ha empleado el tratamiento antitrombótico, pero su eficacia es difícil de evaluar.

Bibliografía

1. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al: The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. Arch Intern Med 152:1660, 1992
2. Hirsh J, Salzman EW, Marder VJ, et al: Overview of the thrombotic process and its therapy. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, 3rd ed. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1994, p 1151
3. Hirsh J, Lensing AWA: Natural history of minimal calf deep vein thrombosis. Vascular Diagnosis, 4th ed. Bernstein EF, Ed. Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, p 779
4. Ginsberg JS: Management of venous thromboembolism. N Engl J Med 335:1816, 1996
5. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al: The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 125:1, 1996
6. Brandjes DPM, Buller HR, Heijboer H, et al: Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet 349:759, 1997
7. Kuijter PMM, Prins MH, Buller HR: Low-molecular-weight heparins: treatment of venous thromboembolism. Advances in Therapeutic Agents in Thrombosis and Thrombolysis. Sasahara AA, Loscalzo J, Eds. Marcel Dekker, New York, 1997, p 129
8. Ogawa S, Gerlach H, Esposito C, et al: Hypoxia modulates the barrier and coagulant function of cultured bovine endothelium: increased monolayer permeability and induction of procoagulant properties. J Clin Invest 85:1090, 1990

9. Gordon SG, Franks JJ, Lewis B: Cancer procoagulant A: a factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thromb Res* 6:127, 1975
10. Prins MH, Hirsh J: A critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolytic activity and venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 151:1721, 1991
11. Esmon CT: The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 235:1348, 1987
12. Hirsh J, Prins MH, Samama M: Approach to the thrombophilic patient. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, 3rd ed. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1994, p 1543
13. Heijboer H, Brandjes DPM, Buller HR, et al: Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 323:1512, 1990
14. van den Belt AGM, Prins MH, Huisman MV, et al: Familial thrombophilia: a review analysis. *Clinics in Applied Thrombosis/Hemostasis* 2:227, 1996
15. Vandenbrouke JP, Koster E, Briet E, et al: Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 344:1453, 1994
16. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al: Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 348:977, 1996
17. Hirsh J, Lensing AWA: Rationale and results of thrombolytic therapy for deep vein thrombosis. *Vascular Diagnosis*, 4th ed. Bernstein EF, Ed. Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, p 875
18. Hull R, Delmore T, Genton E, et al: Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 301:855, 1979
19. Hirsh J: The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 332:1710, 1995
20. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 340:873, 1992
21. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, et al: Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 327:1128, 1992
22. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al: A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 332:1661, 1995

23. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al: Accuracy of clinical assessment of deep vein thrombosis. *Lancet* 345:1326, 1995
24. Comerota AJ, Katz ML, Greenwald LL, et al: Venous duplex imaging: should it replace hemodynamic tests for deep venous thrombosis? *J Vasc Surg* 11:53, 1990
25. Heijboer H, Jongbloets LMM, Buller HR, et al: Clinical utility of real-time compression ultrasonography for diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. *Acta Radiol* 33:297, 1992
26. Heijboer H, Buller HR, Lensing AWA, et al: A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 329:1365, 1993
27. Davidson BL, Elliott CG, Lensing AWA: Low accuracy of color Doppler ultrasound in the detection of proximal leg vein thrombosis in asymptomatic high-risk patients. *RD Heparin Arthroplasty Group. Ann Intern Med* 117:735, 1992
28. Kearon C, Hirsh J: The diagnosis of pulmonary embolism. *Haemostasis* 25:72, 1995
29. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 337:663, 1997
 - a. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al: A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 154:289, 1994
 - b. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al: Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 129:1006, 1998
 - c. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al: Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 129:997, 1998
30. Hirsh J: Heparin. *N Engl J Med* 324:1565, 1991
31. Weitz JI: Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 337:688, 1997
32. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332:1330, 1995
33. Muir JM, Hirsh J, Weitz JI, et al: A histomorphometric comparison of the effects of heparin and low-molecular-weight heparin on cancellous bone in rats. *Blood* 89:3236, 1997
34. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al: A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 334:677, 1996

35. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al: Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 334:682, 1996
36. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 337:657, 1997
37. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al: Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 126:133, 1997
38. Levine MN, Goldhaber SZ, Califf RM, et al: Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest* 102(suppl 4):364S, 1992
39. Monreal M, Lafoz E, Navarro A, et al: A prospective double-blind trial of a low-molecular-weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *J Trauma* 29:873, 1989
40. Gallus AS, Salzman EW, Hirsh J, et al: Prevention of venous thromboembolism. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, 3rd ed. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1994, p 1331
41. Hirsh J, Hoak J: Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals. *Circulation* 93:2212, 1996
42. Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al: Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 309:954, 1983
43. Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN, et al: Efficacy and cost of low-molecular-weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 119:1105, 1993
44. Hull R, Raskob G, Pineo G, et al: A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 329:1370, 1993
45. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al: Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 341:507, 1993
46. Moser KM, Daily PO, Peterson K, et al: Thromboendarterectomy for chronic, major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension: immediate and long-term results in 42 patients. *Ann Intern Med* 107:560, 1987
47. Pini M, Pattachini C, Quintavalla R, et al: Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis—a randomized clinical trial. *Thromb Haemost* 64:222, 1990

48. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, et al: Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 116:279, 1992
49. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, et al: Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 119:104, 1993
50. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, et al: Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 102(suppl 4):337S, 1992
51. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, et al: Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 2:293, 1988
52. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, et al: Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 20:24, 1992
53. Levine MN, Hirsh J, Weitz JI, et al: A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 98:1473, 1990
54. Ginsberg JS, Hirsh J: Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 108: 305S, 1995
55. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 68:122, 1980
56. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, et al: Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 61:197, 1989
57. Dahlman T, Lindvall N, Hellgren M: Osteopenia in pregnancy during long-term heparin treatment: a radiological study post partum. *Br J Obstet Gynaecol* 97:221, 1990
58. Anderson DR, Ginsberg JS, Burrows R, et al: Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: a need for concern at the time of delivery. *Thromb Haemost* 65:248, 1991
59. Collier BS, Owen J, Jesty J, et al: Deficiency of plasma protein S, protein C, or antithrombin III and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis* 7:456, 1987
60. Davous P, Horellou MH, Conard J, et al: Cerebral infarction and familial protein S deficiency (letter). *Stroke* 21:1760, 1990
61. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, et al: Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 63:319, 1990
62. Friedman KD, Marlar RA, Houston JG, et al: Warfarin-induced skin necrosis in a patient with protein S deficiency. *Blood* 68(suppl):333a, 1986

63. Seligsohn U, Berger A, Abend M, et al: Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 310:559, 1984
64. Marciniak E, Wilson HD, Marlar RA: Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence of protein C in blood. *Blood* 65:15, 1985
65. Middeldorp S, Henkens CMA, Koopman MMW, et al: The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with the FV:Q⁵⁰⁶ mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 128:15, 1998
66. Trousseau A: Phlegmasia alba dolens. *Clin Med H(tm)tel Dieu de Paris* 3:94, 1865
67. Prins MH, Lensing AWA, Hirsh J: Idiopathic deep venous thrombosis: is a search for malignant disease justified? *Arch Intern Med* 154:1310, 1994
68. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al: The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 318:404, 1988
69. Lockshin MD: Antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA* 268:1451, 1992
70. Long AA, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, et al: The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Thromb Haemost* 66:520, 1991
71. Parke AL, Weinstein RE, Bona RD, et al: The thrombotic diathesis associated with the presence of phospholipid antibodies may be due to low levels of free protein S. *Am J Med* 93:49, 1992
72. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M, et al: Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Blood* 80:975, 1992
73. Pope JM, Canny CL, Bell DA: Cerebral ischemic events associated with endocarditis, retinal vascular disease, and lupus anticoagulant. *Am J Med* 90:299, 1991
74. Rosove MH, Tabsh K, Wasserstrum N, et al: Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 75:630, 1990
75. Bach N, Thung SN, Schaffner F: Comfrey herb tea-induced hepatic veno-occlusive disease. *Am J Med* 87:97, 1989
76. Vassal G, Hartmann O, Benhamou E: Busulfan and veno-occlusive disease of the liver (letter). *Ann Intern Med* 112:881, 1990

77. Brown BP, Abu-Yousef M, Farner R, et al: Doppler sonography: a noninvasive method for evaluation of hepatic venocclusive disease. *Am J Roentgenol* 154:721, 1990
78. Adar R, Papa MZ, Halpern Z, et al: Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. *N Engl J Med* 308:1113, 1983
79. Paradinas FJ, Sloane JP, Depledge MH, et al: Pulmonary fat embolization after bone marrow transplantation (letter). *Lancet* 1:715, 1983
80. Pell ACH, Hughes D, Keating J, et al: Brief report: fulminating fat embolism syndrome caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *N Engl J Med* 329:926, 1993
81. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, et al: The interaction of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 121:676, 1994

Figuras



Figura 1 Venografía: defectos de llenado Los defectos de llenado que se observan en esta venografía en la vena iliaca izquierda representan trombos.

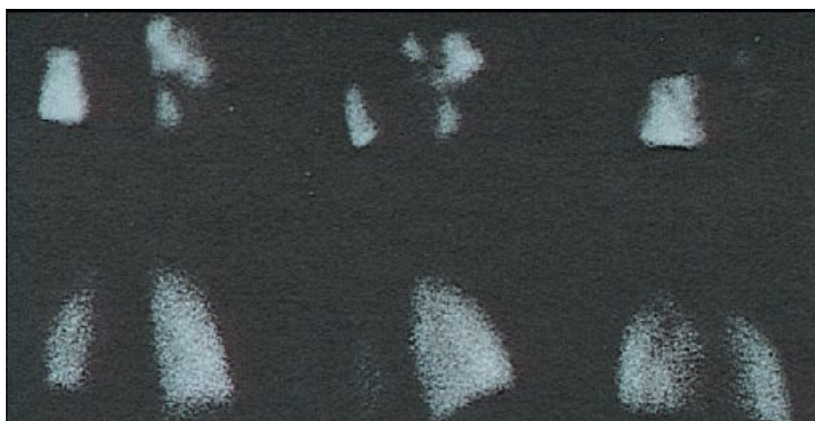


Figura 2 Gamagrama ventilatorio y perfusorio Gamagrama perfusorio (arriba) en vistas posterior, oblicua posterior derecha y oblicua posterior izquierda, que se realizó usando microesferas de albúmina radiomarcadas con tecnecio-99m (Tc 99m), y que muestra múltiples defectos de perfusión, algunos relativamente grandes, en ambos pulmones. Tres imágenes de gamagrama ventilatorio (abajo) se realizaron en forma simultánea mientras el paciente respiraba kriptón-81m (Kr 81m). Los gamagramas se interpretaron como con un gran desequilibrio ventilatorio-perfusorio, muy sugestivo de embolia pulmonar. El diagnóstico se confirmó por arteriografía pulmonar.

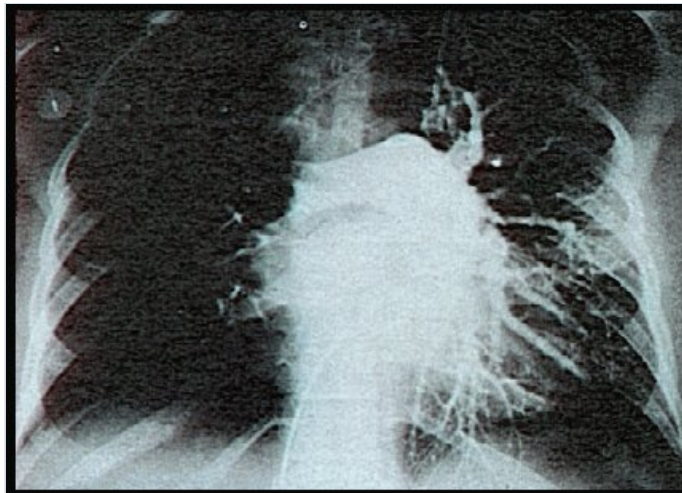


Figura 3 Angiografía pulmonar La angiografía pulmonar demuestra ausencia de llenado de las ramas de la arteria pulmonar en el pulmón derecho, indicando oclusión masiva.

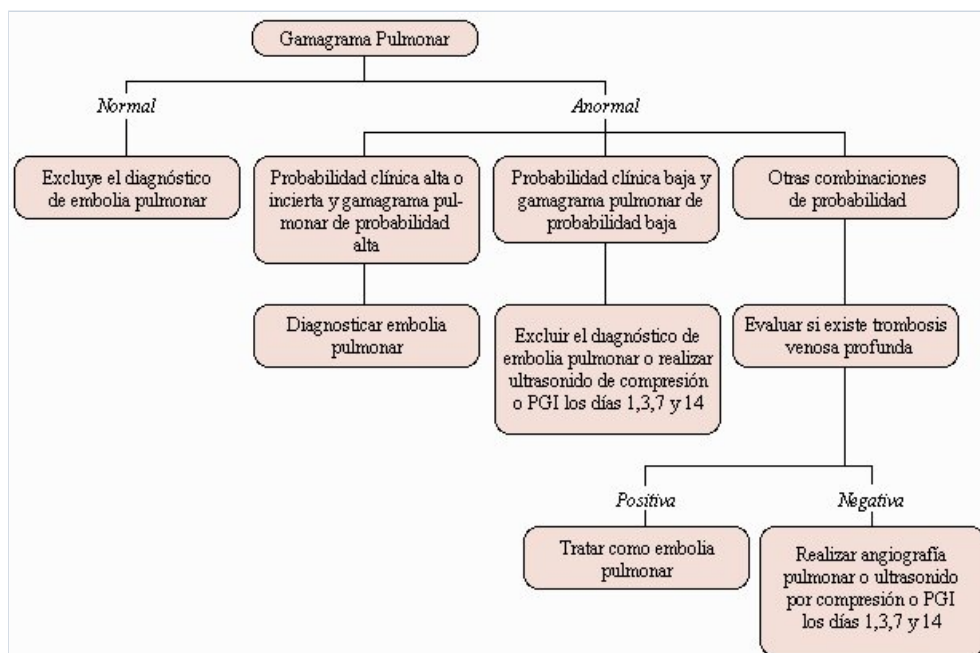


Figura 4 Enfoque diagnóstico de embolia pulmonar Se muestra el enfoque diagnóstico ante la sospecha de embolia pulmonar. (PGI- pletismografía de impedancia)