

CAPÍTULO XII

Tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores

JAVIER TRUJILLO SANTOS
*Servicio de Medicina Interna.
Hospital Santa María del Rosell.
Cartegena. Murcia.*

Tratamiento con heparina no fraccionada

Administración intravenosa continua frente a intermitente

Se ha demostrado que la administración intravenosa intermitente de la heparina no fraccionada (HNF) cada 3 ó 4 h se acompañaba de un mayor riesgo hemorrágico comparada con la administración continua¹, si bien se infundía una dosis mayor con la primera forma de administración que con ésta. Aun así, la administración intravenosa continua de la HNF fue durante años el tratamiento más eficiente en la trombosis venosa profunda (TVP).

Dosis inicial y de continuación de la heparina no fraccionada

Se ha de iniciar el tratamiento con HNF infundiendo en embolada 80 U/kg peso corporal, con objeto de que se produzca su unión inespecífica a las proteínas plasmáticas, y posteriormente

PROTOSCOLOS ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

comenzar una perfusión continua a razón de 18 U/kg/h². El ritmo de la perfusión se ha de ajustar cada 6 h (al menos durante el primer día) para conseguir un grado de anticoagulación ajustado al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) entre 1,5 y 2,5 veces el valor normal³ y de acuerdo con las modificaciones indicadas en la **tabla 1**².

La importancia de conseguir de forma temprana una anticoagulación correcta (correlacionada con un rango terapéutico en el TTPa) radica en la demostración de una menor tasa de recurrencias tromboembólicas⁴.

Duración del tratamiento con heparina no fraccionada

El tratamiento con HNF se ha de mantener al menos durante 4 ó 5 días, toda vez que se ha demostrado que esta pauta no es inferior a la administración durante 8 a 10 días⁵, si bien se aconseja una mayor duración del tratamiento en los casos de TVP iliofemorales extensas, debido a la escasa representatividad en dicho

Tabla 1. Modificación del ritmo de perfusión continua de la heparina no fraccionada en función del peso del paciente y de los controles de anticoagulación

TTPa Segundos	TTPa Ratio	Cambio de dosis UI/kg/h	Otras medidas
< 35	< 1,2	4	Embolada de 80 UI/kg
35-45	1,2-1,5	2	Embolada de 40 UI/kg
46-70	1,5-2,3	0	—
71-90	2,3-3,0	-2	—
> 90	> 3,0	-3	Detener una hora la perfusión

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda

estudio y posteriores que demuestren su similitud. Se aconseja suspender la perfusión de HNF tras 2 días consecutivos de la anticoagulación oral y no menos de 3 días de que el TTPa se hayan mantenido en sus respectivos rangos terapéuticos óptimos (INR > 2,0 y TPTa: 1,5-2,5, respectivamente)⁶.

Tratamiento con heparina de bajo peso molecular

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se caracterizan por poseer un peso molecular de aproximadamente un tercio del correspondiente a la HNF, lo que les permite una menor unión inespecífica a proteínas plasmáticas (implica una relación dosis-respuesta más predecible), una actividad anti-Xa/anti-IIa entre 2 y 8 (mayor del valor 1 de la HNF, que podría condicionar una menor tasa de hemorragias), una semivida más prolongada y una mayor biodisponibilidad. Todo ello ha permitido el desarrollo explosivo de múltiples estudios que han comparado el tratamiento de la TVP⁷ con HBPM frente a HNF. Las características más importantes de las HBPM comercializadas en este momento en España son las indicadas en la **tabla 2**. Como contrapartida, la diversidad farmacológica de las HBPM determina cierta precaución en la extrapolación y la generalización de los resultados obtenidos con una HBPM a las restantes.

Estudios comparativos entre heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada

Todas las HBPM se han comparado en ensayos clínicos con HNF en el tratamiento de la TVP, lo que ha conllevado la posterior

PROTOCOLOS ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Tabla 2. Características más importantes de las heparinas de bajo peso molecular comercializadas en España.

	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nadroparina	Tinzaparina
Actividad anti-Xa/anti-IIa	8	2,7	3,8	3,6	1,9
Dosis terapéuticas (UI/kg)	115/día	100/12 h	100/12 h	85.5/12 h	175/día
Dosis terapéuticas					
< 50 kg	5.000	5.000	4.000	4.100	10.000
50-60 kg	7.500	5.000-7.500	5.000	5.100	10.000
60-70 kg	7.500	5.000-7.500	6.000	6.150	10.000
70-80 kg	10.000	7.500	7.000	7.200	14.000
80-90 kg	10.000	7.500	8.000	8.200	14.000
> 90 kg	10.000	7.500	9.000	9.000	14.000
Presentación comercial (UI/0,1 ml)	2.500	2.500	1.000 (100 UI=1 mg)	1.000	2.000
Nombre comercial	Hibor®	Fragmin®	Clexane® Decipar®	Fraxiparina®	Innohep®

aplicación de técnicas metaanalíticas para obtener una respuesta en cuanto a su eficacia y su seguridad. En general, las diferentes HBPM han mostrado ser tan seguras (en términos de tasa de hemorragias y defunciones) como eficaces (en cuanto a recurrencias tromboembólicas y regresión del trombo) como la HNF. En cambio, los resultados de los diferentes metaanálisis han sido

Tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda

dispares, si bien éstos quedan comprometidos, dada la gran heterogeneidad de los estudios incluidos⁹⁻¹⁰.

Dosificación y duración del tratamiento con heparina de bajo peso molecular

La HBPM no requiere dosis inicial “de carga” como la HNF, debido a su escasa unión a proteínas plasmáticas. Por tanto, la dosis terapéutica se mantendrá igual durante todo el período de tratamiento que, por otra parte, se considera igual que para la HNF: al menos 4 días para todas las TVP salvo para las iliofemorales extensas, en las que se puede ampliar a 8-10 días.

Posología diaria frente a cada 12 h de las heparinas de bajo peso molecular

Si bien la semivida de algunas HBPM permite que se administren cada 24 h (bemiparina y tinzaparina), las restantes requieren de su administración cada 12 h. Aun así, los estudios realizados con estas HBPM (comparada con HNF y con su administración cada 12 h) han permitido comprobar la eficacia y la seguridad de su administración diaria, de forma que se han modificado su posología y su formulación comercial para adaptarse a tal circunstancia (tabla 3).

Monitorización del tratamiento con heparina de bajo peso molecular

Actualmente, no existe ningún parámetro de laboratorio útil y de aplicación clínica sistemática para monitorizar la actividad de las HBPM de forma similar a cómo el TTPa se comporta con la HNF.

Circunstancias especiales: modificación del tratamiento

El ajuste de la dosis de HBPM se recomienda en pacientes con peso corporal elevado (considerando como tales aquellos con más de 90 kg) y con insuficiencia renal, si bien no existe ninguna guía al respecto en cuanto a la posología en estos casos. En cuanto a las pacientes embarazadas, la HNF y las diferentes HBPM pueden utilizarse con seguridad, dado que no atraviesan la barrera placentaria.

Tabla 3. Dosificación diaria de las heparinas de bajo peso molecular de semivida corta.

	Enoxaparina forte	Nadroparina forte	Dalteparina
Dosis terapéuticas (UI/kg)	150	171	200
Dosis terapéuticas < 50 kg	8.000	8.200	10.000
50-60 kg	10.000	10.200	12.500
60-70 kg	12.000	12.300	12.500
70-80 kg	14.000	14.400	15.000-18.000
80-90 kg	16.000	16.400	15.000-18.000
> 90 kg	16.000	18.000	15.000-18.000
Presentación comercial (UI/0,1 ml)	1.500 (100 UI = 1 mg)	1.900	2.500
Nombre comercial	Clexane Forte® Decipar Forte®	Fraxiparina Forte®	Fragmin®

Tratamiento con fibrinolíticos

Consideraciones terapéuticas

A diferencia del tratamiento con HNF y con HBPM, cuyas actividades se reducen a impedir la progresión del trombo, facilitando su lisis por el sistema fibrinolítico del paciente, la trombólisis directamente produce la lisis del trombo. Se ha postulado que la precoz lisis farmacológica del trombo en la TVP podría impedir la destrucción de las válvulas venosas y, con ello, prevenir el desarrollo del síndrome posttrombótico. Si bien se ha demostrado venográficamente que la trombólisis logra hasta 3 veces más frecuentemente la lisis del trombo¹¹, esto no se ha traducido en una reducción del riesgo o severidad del síndrome posttrombótico. Por otra parte, la administración del tratamiento trombolítico aumenta el riesgo hemorrágico entre 2 y 4 veces⁶. Aun así, no se ha demostrado un beneficio significativo de ningún agente trombolítico sobre otro ni de la terapia sistémica frente a la regional, y no se ha evaluado de forma adecuada el potencial papel de la trombólisis dirigida con catéter.

Fibrinolíticos: dosis de inicio y continuación

Los estudios comparativos de los diferentes trombolíticos han sugerido que sus dosis sean las siguientes:

- Estreptocinasa: 250.000 UI en bolo intravenoso seguidas por una perfusión de 100.000 UI/h durante varios días.
- Urocinasa: no existe recomendación unánime, si bien se han empleado dosificaciones a razón de 400.000 UI administradas en 4 h diariamente, durante 7 días o dosis de 4.400 UI/kg en 10 min, seguidas de 4.400 UI/kg/h durante 12-24 h.

- rt-PA: 0,5 mg/kg en 8 h, dosis que se puede repetir a las 24 h, si es necesario, o como segunda opción de tratamiento una dosis inicial de 100 mg a profundir en 2 h.

Indicaciones

Ante la falta de estudios diseñados de forma adecuada que valoren la eficacia de la trombólisis en pacientes con TVP, actualmente la única indicación admitida, aunque sin ensayos clínicos que la defiendan, es el tratamiento de la *phlegmasia cerulea dolens*, habitualmente relacionada con TVP iliofemorales extensas, en pacientes jóvenes, preferiblemente aplicada mediante catéter¹².

Tratamiento quirúrgico de la trombosis venosa profunda

La trombectomía quirúrgica no se ha comparado de forma adecuada con otros tratamientos para la TVP. Aun así, sus resultados han sido decepcionantes, toda vez que, si bien aclaran total o parcialmente el sistema venoso iliofemoral en un 62 y en un 38% de los casos de TVP proximales agudas, respectivamente, la reobstrucción secundaria a la lesión endotelial se produce con alta frecuencia. Por tanto, su papel quedaría relegado a las situaciones en que la TVP masiva con isquemia amenaza la viabilidad del miembro afecto (siempre que haya una contraindicación al tratamiento trombolítico) y en la *phlegmasia cerulea dolens*¹³, si bien nuevamente, como por ejemplo, en el caso de la trombólisis, determinado por un nivel de evidencia de recomendaciones de expertos ante la situación de gravedad clínica de la TVP y toda vez que no existen ensayos clínicos que la apoyen indefectiblemente.

Interrupción de la vena cava inferior con filtro

La actual indicación de las técnicas de interrupción de la vena cava inferior (habitualmente mediante la colocación de un filtro de Greenfield) se ha restringido a la contraindicación o imposibilidad de realizar el tratamiento anticoagulante en pacientes con TVP proximal y la recurrencia del tromboembolia venosa a pesar de la realización de una adecuada anticoagulación⁶. Se ha demostrado que su empleo de forma profiláctica en pacientes con TVP proximal flotante aporta los mismos resultados en cuanto a eficacia (tasa de embolias pulmonares a 10 días y 3 meses) y seguridad (mortalidad) que el tratamiento anticoagulante¹⁴. Por otra parte, la colocación de un filtro de cava no está exenta de riesgos, ya que si bien previene la tasa de embolia pulmonar en los primeros 12 días (un 1,1 frente al 4,8% con el tratamiento anticoagulante) conlleva un aumento de la tasa de recurrencia de TVP a los 2 años (20% frente a 11,6%)¹⁵. Esto implicaría que, en el caso de que la indicación de la colocación del filtro fuera la recurrencia de la tromboembolia, a pesar de una adecuada anticoagulación, el paciente debería seguir recibiendo dicha anticoagulación, con objeto de minimizar el riesgo de estas recurrencias.

Deambulación temprana frente a reposo en cama

Aunque los 3 estudios publicados hasta el momento en relación con el tratamiento con reposo en cama frente a deambulación temprana en los pacientes con TVP no han demostrado diferencias en cuanto a la seguridad ni la eficacia, actualmente no existe consenso en cuanto a la adopción de una medida frente a otra, a la espera de resultados de nuevos ensayos clínicos¹⁶.

Medidas de compresión: medias elásticas y/o vendajes compresivos

No se han comparado las diferentes medidas de compresión (medias elásticas y/o vendajes compresivos) durante la fase aguda del tratamiento de la TVP, si bien las cohortes de pacientes a los que se han aplicado estas medidas han determinado una mejoría en la sintomatología¹⁷. Actualmente, no se recomienda realizar ninguna medida de compresión durante la fase aguda del tratamiento de la TVP.

Bibliografía

1. Glazier RL, Crowell EB. Randomized prospective trial of continuous versus intermittent heparin therapy. *JAMA* 1976;236:1365-1367.
2. Raschke RA, Reily BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care nomogram". *Ann Intern Med* 1993;119:874-881.
3. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part I. Heparin. *Circulation* 1994;89:1449-1468.
4. Hull RD, Raskob GE, Brant RG, et al. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:2562-2568.
5. Hull RD, Raskob GE, Rosebloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260-1264.
6. Hyers TM, Agnelli G, Hull R, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114:561S-578S.
7. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-698.
8. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, et al. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated

- heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994;309:299-304.
9. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, et al. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995;155:601-607.
 10. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:890-899.
 11. Hirsh J, Lensing A. Thrombolytic therapy for deep vein thrombosis. *Int Angiol* 1996;5:S22-S25.
 12. Wells PS, Forster AJ. Thrombolysis in deep vein thrombosis: is there still an indication? *Thrombosis Haemostasis* 2001;86:499-508.
 13. Lensing AW, Davis WM. Five-year follow-up study of iliofemoral venous thrombectomy. *Ann Surg* 1968;168:620-626.
 14. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, et al. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med* 1997;157:305-308.
 15. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:409-415.
 16. Trujillo-Santos AJ, Martos-Pérez F, Perea-Milla E. Reposo en cama o deambulación precoz como tratamiento de la fase aguda de la trombosis venosa profunda: Revisión sistemática y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 2004;122(17):641-7.
 17. Partsch H. Compression therapy of the legs. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:799-805.