

PROTOSCOLOS

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Actualización 2009

Coordinadora
Raquel Barba Martín

812995/E/ENQ.09.09.06/Septiembre 09

CAPÍTULO XII

Protocolo del tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores

JAVIER TRUJILLO SANTOS

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Santa María del Rosell.
Cartagena. Murcia.*

Objetivos del tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda

El objetivo del tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda (TVP) es múltiple y se define en un sentido preventivo de complicaciones, es decir, prevenir las consecuencias derivadas de una eventual tromboembolia pulmonar (TEP) (complicación ocasionalmente mortal), prevenir la recurrencia de la TVP y prevenir el tan discapacitante síndrome postrombótico (derivado del daño ocasionado a las válvulas venosas de las extremidades inferiores o de la obstrucción persistente del flujo venoso profundo). El método empleado para conseguir estos objetivos generalmente se basa en la administración de un fármaco anticoagulante parenteral, que en realidad evita la progresión del trombo, lo que permite que sea el sistema fibrinolítico del paciente el que se encargue de la disolución del trombo. En escasas ocasiones, es la actuación directa sobre el trombo, mediante trombólisis dirigida con catéter o extracción quirúrgica, la que intenta restaurar la permeabilidad del sistema venoso profundo.

¿Cuándo iniciar el tratamiento anticoagulante en un paciente con TVP?

Obviamente, el tratamiento anticoagulante parenteral debería iniciarse en el momento en que el paciente sea diagnosticado de forma cierta de una TVP y siempre que se excluya una contraindicación para dicho tratamiento. En cualquier caso, si la sospecha clínica de TVP es elevada y el diagnóstico se demora unas horas, se recomienda incluso iniciar el tratamiento anticoagulante en espera de confirmar la TVP en la mayor brevedad posible¹.

Tratamiento con heparina no fraccionada

El primer fármaco anticoagulante que demostró su utilidad en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) fue la heparina no fraccionada (HNF) hace ya casi medio siglo. Inicialmente se administraba de forma intravenosa intermitente, con bolos cada 4 h, pero se demostró que presentaba un mayor riesgo de hemorragias², motivo por el que se sustituyó por la administración intravenosa continua. En algunos países se utiliza también la forma subcutánea, que en España es extraordinariamente infrecuente. Dado que la HNF intravenosa se une de forma inespecífica, sobre todo a diversas proteínas plasmáticas, requiere que se administre una dosis inicial de carga con objeto de saturar estas uniones y con posterioridad una dosis intravenosa continua que realmente es la que ejerce el efecto terapéutico. En este sentido se han preconizado 2 esquemas de administración:

- Uno estándar, con la infusión de 5.000 U intravenosas en forma de bolo seguido de una infusión continua de 30.000 U/24 h (o un ritmo de perfusión de 1.300 U/h).

- Un segundo, ajustado al peso del paciente, con un bolo inicial de 80 U/kg seguido de una infusión continua de 18 U/kg/h.

Debido a la variabilidad interindividual del efecto terapéutico de la HNF, éste debe controlarse de forma tal que su dosis se ajuste a obtener dicho efecto, correspondiendo éste a una heparinemia de 0,3-0,7 U/ml de actividad anti-Xa.

Como medida subrogada de esta heparinemia y con fines más prácticos, se estima que dicha heparinemia presenta una equivalencia con el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA), situándose el intervalo terapéutico de la infusión continua de HNF de 1,5-2,5 veces el valor normal³. La frecuencia del control del TTPA se ajusta a la semivida de la HNF, de forma tal que se recomienda que al menos sea cada 6 h durante el primer día con posteriores controles espaciados según el ajuste terapéutico conseguido.

Se han establecido diferentes esquemas de modificación del ritmo de perfusión de la HNF en función de los valores de TTPA, algunos de los cuales se muestran en la **tabla 1**⁴. De todo lo anterior se desprende la dificultad de conseguir una heparinemia terapéutica óptima, si bien la importancia de mantener al paciente correctamente anticoagulado es de capital importancia, dado que con ello se conseguirá reducir el riesgo de recidivas tromboembólicas⁵.

La duración del tratamiento con HNF en perfusión continua deberá mantenerse al menos 5 días y generalmente no más allá de 10 días, durante los cuales se suele solapar con los fármacos antivitaminas K con objeto de mantenerlos con posterioridad como único tratamiento en la fase de profilaxis secundaria. No se ha demostrado que un tratamiento más prolongado con HNF (10 días) sea más eficaz que uno de 5 días.

Tabla 1. Modificación del ritmo de perfusión de la heparina no fraccionada (HNF) intravenosa en función de los controles de tiempo parcial de tromboplastina activada

Esquema A			
TTPA (s)	Cambios del ritmo de perfusión ml/h* (U/24 h)	Actitud adicional	Próximo medición de TTPA (h)
< 50	+3 (+2.880)	Embolada 5.000	6
50-59	+3 (+2.880)	—	6
60-85	Igual (—)	—	Día siguiente
86-95	-2 (-1.920)	—	Día siguiente
96-120	-2 (-1.920)	Detener media hora	6
> 120	-4 (-3.840)	Detener 1 h	6

Esquema B		
TTPA (s)	Cambios del ritmo de perfusión	Actitud adicional
< 35	+4 U/kg/h	Embolada i.v. de 80 U/kg
35-45	+2 U/kg/h	Embolada i.v. de 40 U/kg
46-70 ^b	Igual	—
71-90	-2 U/kg/h	—
> 90	-3 U/kg/h	Detener la perfusión 1 h

i.v.: intravenoso; TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activada.

*Concentración de la perfusión de HNF: 40 U/ml.

^bCorresponde a una actividad anti-Xa de 0,3-0,7 U/ml.

La HNF dispone de un antídoto, el sulfato de protamina, que es capaz de anular el efecto de la HNF en caso de ser necesario (p. ej., ante una hemorragia activa), de forma que se considera que 1 mg de sulfato de protamina es capaz de inhibir el efecto de 100 U de HNF. Dado que su semivida plasmática es de 7 min y la de la HNF intravenosa continua es de 60-90 min, se necesita calcular la HNF infundida durante varias horas previas, la cual será objeto de neutralización.

Tratamiento con heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), obtenidas por procedimientos químicos a partir de la HNF, presentan una menor unión a las proteínas plasmáticas que la HNF, lo que implica una mayor predictibilidad en su efecto anticoagulante, una superior actividad anti-Xa/anti-IIa que la HNF (entre 2 y 8, en lugar del valor 1 que tiene la HNF), lo que podría determinar un menor riesgo de hemorragias y una semivida más prolongada. Son varias las HBPM investigadas, si bien en España se han comercializado 5, cuyas características más importantes se muestran en la **tabla 2**. Otras ventajas de las HBPM sobre la HNF radican en su administración subcutánea (lo que permitiría el tratamiento domiciliario) y en la ausencia de requerimientos de controles de su efecto anticoagulante. Por otra parte, no se requieren dosis de carga como en la HNF.

El advenimiento de las HBPM obligó a compararse con la HNF en cuanto a eficacia y seguridad en el tratamiento de la TVP. Estas comparaciones (que han implicado hasta a 13 HBPM) se han realizado de forma numerosa, de tal manera que han dado lugar incluso a 17 revisiones sistemáticas en 10 años (desde 1994 hasta 2003). En general, se ha demostrado que las HBPM son superiores a la HNF en la reducción de la mortalidad asociada al tratamiento de la TVP, con un riesgo inferior de hemorragias⁶. La dosificación de las HBPM no es equivalente entre sí, de forma que debe individualizarse para cada principio activo.

La duración de la fase aguda del tratamiento con HBPM se ha obtenido de los estudios en los que se ha comparado con la HNF y ha quedado fijado en al menos 5 días, igual que con la HNF, y habitualmente un máximo de 8-10 días, sobre todo para las TVP más extensas.

Tabla 2. Características de las heparinas de bajo peso molecular

Característica	Bemi-parina	Dalte-parina	Enoxa-parina	Nadro-parina	Tinza-parina
Ratio actividad anti-Xa/anti-IIa	8	2,7	3,8	3,6	1,9
Dosis (U/kg)	115/24 h	100/12 h	100/12 h	85.5/12 h	175/24 h
Dosis ajustadas a peso	(dosis diaria)	(cada 12 h)	(cada 12 h)	(cada 12 h)	(dosis diaria)
< 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
61-70 kg	7.500	5.000-7.500	6.000	6.150	10.000
71-80 kg	10.000	7.500	7.000	7.200	14.000
81-90 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 (U/0,1 ml)	2.500	1.250	1.000	1.000	2.000
(100 U = 1 mg)					
Nombre comercial	Afatinal® Entervit® Hepadren® Hibor® Phivor®	Fragmin®	Clexane® Decipar®	Fraxiparina®	Innohep®

Algunas HBPM que requieren ser administradas 2 veces al día pueden ser dosificadas en relación con el peso del paciente para permitir la administración única diaria. La seguridad y la eficacia de tal medida en relación con la misma HBPM administrada cada 12 h han quedado demostradas en diversos ensayos clínicos, e incluso en un metaanálisis⁷, lo que permitiría una dosificación más cómoda (**tabla 3**).

Tabla 3. Dosificación diaria de las heparinas de bajo peso molecular de hemivida corta administradas una vez al día y de fondaparinux

Característica	Enoxaparina	Nadroparina	Fondaparinux
Dosis (U/kg/24 h)	200	171	-
Dosis diaria (U/24 h)			(mg/24 h)
< 50 kg	8.000	8.200	2,5
50-60 kg	10.000	10.200	5
61-70 kg	12.000	12.300	5
71-80 kg	14.000	14.400	5
81-90 kg	16.000	16.400	5
> 90 kg	18.000	18.000	5,0 (7,5 si >100 kg)
Presentación comercial (U/0,1 ml)	1.500 (150 U = 1 mg)	1.900	2,5; 5,0 y 7,5 mg
Nombre comercial	Clexane Forte®	Fraxiparina Forte®	Arixtra®

El tratamiento de la TVP con HBPM no requiere el control de su efecto anticoagulante, si bien se considera que éste es óptimo en el intervalo de una actividad anti-Xa de 0,6-1,0 U/ml, determinado éste a las 4 h de su administración subcutánea, momento en el que se considera que su efecto anticoagulante es máximo.

Por otra parte, las HBPM con semivida corta que se han redosificado para conseguir una única administración diaria requerirían una heparinemia más elevada, de 1,0-2,0 U/ml, si bien no hay consenso en este sentido.

En cualquier caso, actualmente no se considera necesario el control del efecto anticoagulante de las HBPM de forma sistemática, si bien en algunas situaciones, como en las embarazadas (donde

las HBPM son seguras dado que no atraviesan la barrera placentaria), los pacientes con insuficiencia renal (la eliminación preferentemente renal de las HBPM implica una elevación de sus concentraciones plasmáticas en caso de deterioro grave de la función renal) o pacientes con peso corporal extremo, se recomienda su medición y el ajuste posterior de la dosis.

En el caso de insuficiencia renal avanzada (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), algunos autores recomiendan simplemente reducir la dosis de la HBPM a la mitad, sin que se requiera la medición de la actividad anti-Xa¹.

Tratamiento con fondaparinux

El pentasacárido sintético fondaparinux, que presenta fundamentalmente actividad anti-Xa (incluso superior a las HBPM), debe administrarse por vía subcutánea, al igual que las HBPM, con una periodicidad de 12 h.

Su efecto puede ser controlado mediante la actividad anti-Xa plasmática, si bien no se ha establecido el intervalo terapéutico de una forma fidedigna. Su eliminación renal implica que debe realizarse una reducción de dosis a la mitad en el caso de que el aclaramiento de creatinina sea < 50 ml/min. Su efecto no es neutralizado por el sulfato de protamina y no induce un cuadro similar a la trombopenia inducida por la HNF y, con menos frecuencia, por las HBPM.

Su eficacia y seguridad en el tratamiento agudo de la TVP se demostró comparándose con enoxaparina⁸, de forma que actualmente se considera el mismo nivel de evidencia en dicho tratamiento, junto con las HBPM y la perfusión intravenosa de HNF.

Tratamiento con trombolíticos

Los trombolíticos son fármacos que directamente inducen la lisis del trombo de las extremidades inferiores, a diferencia de las diferentes heparinas, que sólo impiden la progresión del trombo. Los trombolíticos administrados por vía sistémica deberían inducir una lisis temprana del trombo que impidiera la destrucción de las válvulas venosas, con lo que reduciría el riesgo de presentar un síndrome posttrombótico. En los estudios realizados se ha demostrado que la resolución del trombo es más frecuente con los trombolíticos, así como la reducción del síndrome posttrombótico, pero a costa de aumentar el riesgo hemorrágico⁹. Por todo ello, la trombólisis sistémica sólo se recomienda en los casos de TVP iliofemoral extensa, con menos de 2 semanas de evolución y con bajo riesgo de sangrado, siempre que no se pueda realizar la trombólisis dirigida con catéter.

La trombólisis con catéter tendría las mismas indicaciones que la sistémica, si bien los efectos secundarios hemorrágicos son menores, preservándose eficazmente las válvulas venosas y resolviéndose de forma adecuada el trombo en relación con el tratamiento con anticoagulantes. Son varios los tipos de fibrinolíticos empleados, por lo que la extrapolación de resultados de diferentes estudios es controvertida, máxime cuando no se han comparado entre sí.

Se ha descrito una técnica denominada trombólisis farmacomecánica que añade la fragmentación mecánica, con o sin aspiración, a la trombólisis dirigida con catéter. En algunos casos incluso se ha recomendado la colocación simultánea de un filtro de cava inferior que evite la eventual embolia pulmonar que se puede producir durante el procedimiento de fragmentación del trombo. Queda aún por determinar que la trombólisis dirigida

con catéter sea superior al tratamiento anticoagulante, definir adecuadamente los pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento y evaluar de forma más exacta los riesgos de este procedimiento⁶.

Tras realizar la trombólisis con catéter, en cualquiera de sus modalidades, el paciente debe continuar con el tratamiento anticoagulante parenteral habitual e igual pauta de profilaxis secundaria posterior que los pacientes que no han requerido trombólisis.

Tratamiento quirúrgico: trombectomía

No se han realizado ensayos clínicos que comparen la trombectomía quirúrgica (denominada así para diferenciarla de la trombólisis farmacomecánica) con otros tipos de tratamientos, si bien parece que consigue restaurar el flujo venoso y preservar la función valvular venosa en alrededor del 75% de los pacientes. La indicación de esta técnica quedaría limitada a los pacientes con TVP iliofemorales con sintomatología inferior a una semana, aunque sólo en manos de personal con experiencia. Nuevamente, tras el procedimiento se requiere de la misma pauta de tratamiento agudo y profilaxis secundaria que en aquéllos en los que no se realizó este tratamiento quirúrgico.

Tratamiento con filtro de vena cava inferior

El objetivo de la colocación del filtro de vena cava inferior es evitar la eventualidad de una embolia pulmonar en los pacientes con TVP. Por ello, sus indicaciones de utilización son aquellos casos en los que el riesgo hemorrágico es elevado (e impide el empleo de la anticoagulación parenteral) o la necesidad de trata-

miento quirúrgico es inminente, así como en casos de recidiva tromboembólica a pesar de una adecuada anticoagulación (aunque esta indicación puede ser objeto de debate). No hay ensayos clínicos en los que se compare el tratamiento anticoagulante con la colocación de filtro de cava, probablemente por no ser éticamente defendibles. Se ha comparado el tratamiento anticoagulante estándar con la adición de la colocación del filtro de cava a dicho tratamiento y se demostró que reducía la incidencia de TEP sin aumentar las recurrencias de TVP, aunque con un leve aumento de la incidencia de síndrome posttrombótico¹⁰.

El desarrollo de los filtros de cava recuperables ha supuesto un gran avance terapéutico, dado que su retirada es posible durante unas semanas tras su colocación, lo cual permitiría extraerlo cuando el riesgo de hemorragia permita iniciar (o en su caso reiniciar) el tratamiento anticoagulante. Sus indicaciones serían las mismas que en los filtros de cava permanentes. Tras su retirada, el tratamiento anticoagulante seguirá los mismos esquemas que en los pacientes que no han recibido filtro de cava. Cabe destacar que en todos los pacientes en los cuales no sea posible colocar el filtro de cava en situación infrarrenal, éste se podría colocar por encima de las venas renales.

Inmovilización durante el tratamiento agudo

Tradicionalmente se recomendaba el reposo en cama a los pacientes con TVP con objeto de reducir el riesgo de que el trombo pudiera desprenderse y producir la tan temida TEP, eventualmente mortal. Pero diversos estudios de cohortes y ensayos clínicos han demostrado que la deambulación temprana, con vendajes compresivos o medias elásticas, reducen la sintomatología asociada a la TVP (dolor e inflamación) sin aumento de la

incidencia de TEP. Si bien se trata de ensayos clínicos con un diseño levemente diferente y escaso número de pacientes, un metaanálisis de ellos demostró que la deambulación temprana no inducía una mayor incidencia de TEP¹¹. Por ello, en la actualidad se recomienda que el paciente pueda deambular durante la fase aguda del tratamiento de la TVP, siempre limitado por su condición física y la sintomatología derivada de la TVP. La utilidad adyuvante de las medidas de compresión no está plenamente establecida durante este período agudo, en contraposición al beneficio que ha demostrado su utilización durante un período prolongado como medida preventiva del síndrome postrombótico, una vez superada la fase aguda de tratamiento de la TVP.

Bibliografía

1. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 2008;133:S454-545.
2. Glazier RL, Crowell EB. Randomized prospective trial of continuous versus intermittent heparin therapy. *JAMA*. 1976;236:1365-7.
3. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part I. Heparin. *Circulation*. 1994;89:1449-68.
4. Cruickshank M, Levine M, Hirsh J, et al. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med*. 1991;151:333-7.
5. 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;157:2562-8.
6. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007;146:211-22.
7. Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2001;86:980-4.

8. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:867-73.
9. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD002783.
10. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112:416-22.
11. 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)*. 2006;126:165-9.