

CONSENSO

DE PATOLOGÍA VENOSA (TERCERA PARTE)

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA



ABREVIATURAS

AAVAL Ablación ambulatoria selectiva de várices bajo anestesia local
 AEL Ablación endovenosa con láser
 ARF Ablación por radiofrecuencia
 AVVQ Cuestionario de várices de Aberdeen
 CEAP Clasificación clínica, etiológica, anatómica y fisiopatológica
 CHIVA Cura hemodinámica de la insuficiencia venosa en ambulatorio
 CIVC Cuestionario de insuficiencia venosa crónica
 CNI Compresión neumática intermitente
 DOAC Anticoagulante oral directo
 DVA Droga venoactiva
 EEDC Escleroterapia con espuma dirigida por catéter
 EHIT Trombosis inducida por calor
 EP Embolia pulmonar
 ESC Sociedad Europea de Cardiología
 ESVS Sociedad Europea de Cirugía vascular
 ESCHAR Efecto de la cirugía y la compresión en la curación y la recidiva (TRIAL)
 EVC Enfermedad venosa crónica
 FA Flebectomía ambulatoria
 FPMF Fracción purificada micronizada de flavonoides
 HBPM Heparina de bajo peso molecular
 IC Intervalo de confianza
 IMC Índice de masa corporal
 IVC Insuficiencia venosa crónica
 IVP Insuficiencia venosa profunda
 ITB Índice de tobillo braquial
 IVPe Insuficiencia venosa pélvica
 IVUS Ultrasonido vascular
 LAS Ligadura alta y stripping
 LTC Láser transcutáneo
 LVINT Lesión de vena iliaca no trombótica
 MCEE Medias de compresión elástica endotérmicas
 MOCA Ablación mecanoquímica
 PCA Prendas de compresión ajustables
 DPC Dolor pelviano crónico
 RM Resonancia magnética
 r-VCSS Puntuación revisada de la gravedad clínica venosa
 SPT Síndrome posttrombótico
 TVP Trombosis venosa profunda
 TVS Trombosis venosa superficial
 TC Tomografía computada
 TTIRF Terapia térmica inducida por radiofrecuencia
 VCI Vena cava inferior
 VI Vendaje inelástico
 VIC Vena iliaca común
 VII Vena iliaca interna
 VFC Vena femoral común
 VPO Vena poplítea
 VP Vena perforante
 VRM Venografía por resonancia magnética
 VSAA Vena safena accesoria anterior
 VSAP Vena safena accesoria posterior
 VSM Vena safena mayor
 VSm Vena safena menor
 VTC Venografía por tomografía computada
 USD Ultrasonido doppler
 USF Unión safenofemoral
 USP Unión safenopoplítea
 UTV Ultrasonido transvaginal
 UV Úlcera venosa
 VV Vena varicosa

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

DIRECTOR

SEBASTIÁN PERALTA^{MTSAC}

SUB-DIRECTOR

MARIO CÉSAR SPENNATO^{MTSAC}

SECRETARIA

MILAGROS SEIJÓ

VOCAL

LAURA ANTONIETTI^{MTSAC}

ARIEL KRASELNIK

SANTIAGO LYNCH

PAOLA ROJAS

COMITÉ ASESOR

MAXIMILIANO DE ABREU^{MTSAC}

GUSTAVO GIUNTA^{MTSAC}

IGNACIO BLURO^{MTSAC}

CONSENSO DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR VERSIÓN RESUMIDA

DIRECTORA

SANDRA BARRANGÚ

COMITÉ DE REVISIÓN

ANDRÉS IZAGUIRRE^{MTSAC}

LILIANA MARTÍNEZ

GABRIEL PERA^{MTSAC}

COMITÉ DE REDACCIÓN

LUCIANA AUAD

SANDRA BARRANGÚ

RICARDO BEIGELMAN^{MTSAC}

ADRIANA BEL

SEBASTIÁN S. BENITEZ

ALEJANDRO CONDE

FLORENCIA CRESPO

GERMÁN CRESPO

SERGIO GARBARZ

JORGELINA GONZÁLEZ GARCÍA

GASTÓN GUZMÁN

MÓNICA HEINZMANN

IGNACIO ITURRIZA

LILIANA MARTÍNEZ

NICOLAS TARABORELLI

ANTONIO PIETRAVALLO

EZEQUIEL PIETRAVALLO

JORGE PLAQUIN

CARLA VALLEJOS

Por ACN

MARIO CÉSAR SPENNATO^{MTSAC}

COORDINACIÓN EDITORIAL

PATRICIA LÓPEZ DOWLING

VERÓNICA TORRES

5. ÚLCERA VENOSA

Antonio Pietravallo, Ezequiel Pietravallo

Los grados evolutivos de la clasificación CEAP y los cambios histopatológicos progresivos en cada uno de ellos.

5.1 Introducción y conceptos

Se considera que la clasificación CEAP no solo señala un ordenamiento clínico- patológico que marca los grados evolutivos de los trastornos tróficos en ese ordenamiento histopatológico conocido como lipodermatoesclerosis.

La clasificación CEAP es un ordenamiento excelente de los trastornos tróficos evolutivos que marca un contexto preciso de intercambio científico abarcativo a todas las latitudes.

La clasificación CEAP se realizó en la reunión de expertos realizada en Hawái en 1994.

Con posterioridad, una nueva reunión de expertos agregó precisiones en el año 2004.

Se ha advertido, estudiando la histología de los trastornos tróficos evolutivos, que existe una correlación entre el grado de compromiso histopatológico y el avance de las alteraciones clínicas que se observan en los distintos grados evolutivos de la clasificación CEAP.

Resulta importante señalar la correlación entre los cambios clínicos evolutivos, los trastornos tróficos dermosubcutáneos y el avance de estos, en cuanto a extensión de la úlcera y los cambios de la microestructura histológica.

Ha sido observado por nuestro grupo de trabajo una posible correlación entre la gravedad clínica y la evolución de las alteraciones histopatológicas.

A continuación, se enunciarán fundamentos de esta posible correlación. De este modo adquiere solidez en la evidencia que a mayor gravedad y complejidad clínica el aspecto histopatológico muestra algunos componentes que solo se observan en los grados más avanzados. Ello otorga sustento al concepto sostenido en cuanto a tratar los componentes fisiopatológicos flebo-lógicos en los grados menos avanzados como son el grado III o IV en la clasificación CEAP.

Los grados en los que se han constatado mayor densidad de tejido colágeno denso son los grados V y VI de la clasificación CEAP.

Nuestro grupo de trabajo preconiza tratar en el grado IV la insuficiencia venosa vertical y transversal (insuficiencia de safenas y perforantes en el grado IV) porque se ha constatado la mejor evolución en cuanto a la detención del crecimiento de la úlcera e incluso su cierre,

siempre con la coparticipación de un contexto terapéutico interdisciplinario.

1. Terapéutica de la superficie ulcerosa erradicando infección y humedad que contribuyen a mantener la úlcera y a detener el crecimiento del borde epitelial.

2. Tratamiento del límite dermatológico que la circunscribe.

3. Tratamiento de la piel periulcerosa.

4. Activar las bombas musculares de la pantorrilla. Activar el retorno venoso alternando drenaje linfático manual con masajes favorecedores del retorno venoso con períodos diarios de elastocompresión.

5. Tratamiento kinésico de la articulación tibio-peróneo-astragalina con períodos de activación propia para mantener la dinámica muscular y la movilidad articular para evitar la progresión de la limitación articular que en muchos casos llega a determinar la anquilosis de la articulación tibio-perónea-astragalina.

Estas actividades kinésicas deben combinarse con el drenaje linfático manual y la elastocompresión como recursos combinados.

Ello depara al paciente y a su entorno familiar dificultades económicas que los organismos asistenciales provinciales y nacionales deben considerar y a las que deben asistir. La úlcera venosa no es solo una enfermedad personal, involucra al medio familiar, laboral y social.

Nuestro equipo ha advertido, a través de los años de tratamiento de la úlcera venosa en el ámbito hospitalario y sanatorial, que en el grado IV es donde se pueden lograr los mejores resultados. En este grado se insta el tratamiento de los factores hemodinámicos venosos insuficientes.

Es allí donde debe tratarse la safena magna si está insuficiente, como es frecuente que lo esté, y cerrar las perforantes insuficientes, que es uno de los factores etiopatológicos más frecuentes en la experiencia de nuestro grupo, en lo observado desde la década del 80 hasta la actualidad.

Según se ha constatado la insuficiencia del sistema venoso profundo es gravitante en dos patologías, estas son por orden de frecuencia:

1. Síndrome postrombótico.

2. Insuficiencia valvular primaria.

En los grados III y IV están las mejores oportunidades de detención evolutiva, incluso la curación, si se han tratado con éxito los ejes transversales o verticales de insuficiencia venosa.

En caso contrario, la consolidación de la insuficiencia venosa producirá los grados evolutivos de la lipodermatoesclerosis, en los que al

factor vascular se suman los cambios histopatológicos que se describen a continuación.

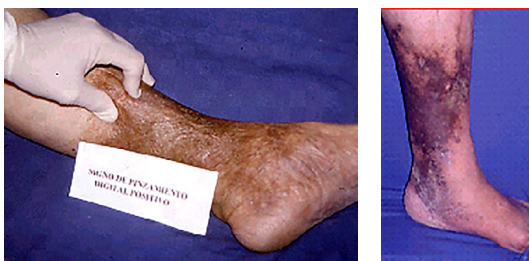
A estos cambios muy bien descriptos en la clasificación CEAP se suman cambios dermatológicos progresivos, venosos y perivenosos, fibrosis paulatina que invade progresivamente el celular subcutáneo y que se profundiza hasta llegar a la aponeurosis, por un lado, y hasta involucrar a la piel circundante, por el otro.

Involucrar a la piel por un lado significa que la piel perivenosa se va comprometiendo a través de meses y años, y termina por presentar cambios en el color y de consistencia, pérdida de barreras biológicas, sequedad, y paulatina inclusión en un proceso dermatológico y subcutáneo, ampliamente descrito en la bibliografía internacional que ha terminado en una indicación precisa e inclusiva.

A continuación, se exponen los cambios histopatológicos que se van produciendo a través de meses o años en las úlceras tratadas en forma parcial, no planificada, con carencias de tratamientos interdisciplinarios debidamente coordinados y concretados.

Estos se producen gradualmente en los grados IV (Figura 1) V (Figura 2) y VI de la clasificación CEAP. (Figura 3). Estas imágenes histopatológicas fueron descriptas por la Dra. Ana Morandi del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Buenos Aires en base a muestras de sectores patológicos obtenidos cuando el grupo realizaba la cirugía de Cockett o Linton.

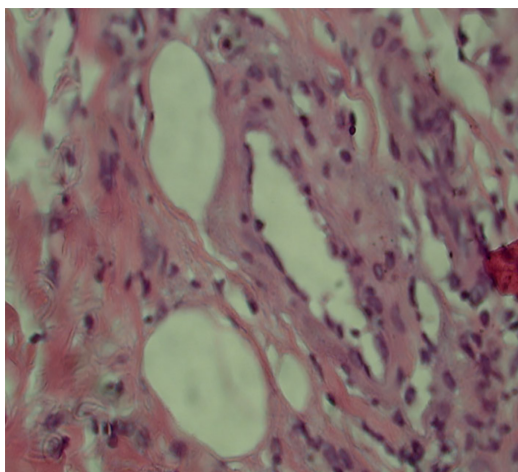
Presentación clínica del grado IV - Fig. 1



Signo del pinzamiento digital positivo

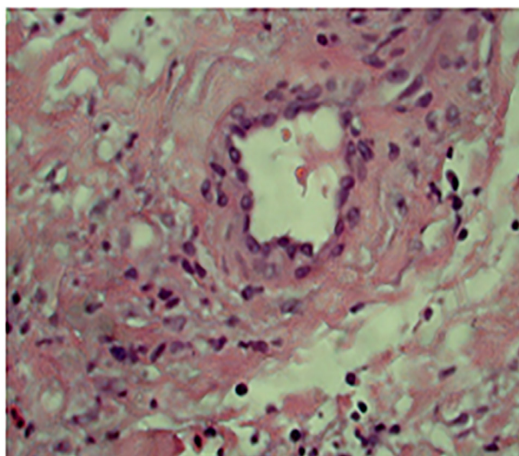


Predominio en cara interna de pierna tercio distal. Pigmentación ocre progresiva. Vénulas y capilares hipertensivos. Induración subcutánea progresiva

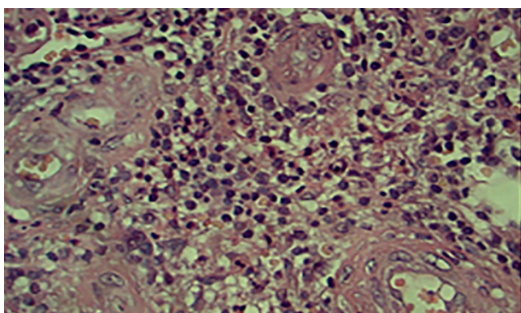


Histología del grado IV

Predominio de tejido conjuntivo laxo intergrado por células fusiformes con núcleo. Se observan perforantes, vénulas, arteriolas y linfáticos. Vasos capilares y vénulas dilatadas con endotelios prominentes, rodeados por tejido fibroso con depósito de colágeno escaso e infiltrado inflamatorio con leucocitos polimorfonucleares. Coloración Hematoxilina eosina.



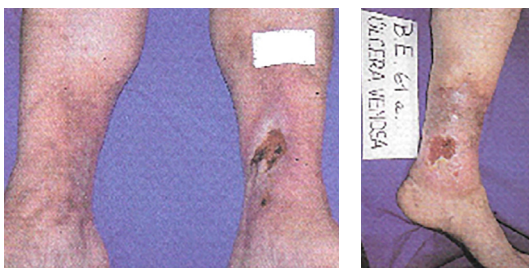
Capilar con endotelio prominente rodeado por tejido fibroso con depósito de colágeno escaso, (linfocitos, plasmocitos) y polimorfo nucleares dispersos.



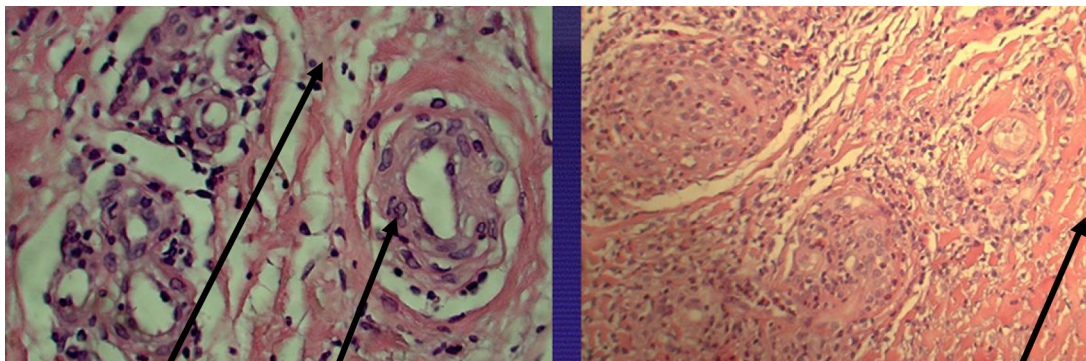
Tejido de granulación con vasos de endotelio prominente, intenso infiltrado mixto mononuclear. Tejido conjuntivo joven compuesto por células fusiformes con núcleo. Sin depósito de colágeno.

Aumento de la población celular en el intersticio. Vénulas, perforantes y arteriolas conservan su luz.

Presentación clínica del grado V - Fig. 2



Aumenta la induración subcutánea. Induración dermoplegable en aumento. Signo del pinzamiento digital positivo. Pigmentación ocre más fuerte y más extendida. Telangiectasias presangrantes

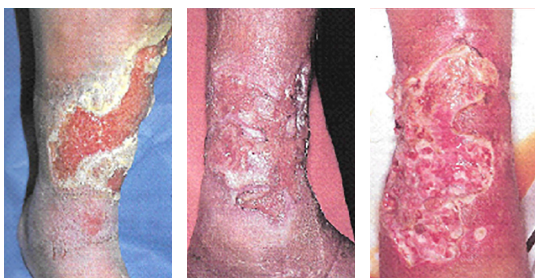


Predominio de tejido conjuntivo laxo	Aparece tejido colágeno
Vasos capilares y vénulas dilatadas con endotelios prominentes a la obstrucción, rodeados por tejido fibroso con depósito de colágeno e inflamatorio con leucocitos polimorfonucleares. Coloración Hematoxilina eosina	Vista panorámica tejido de granulación con vasos capilares y vénulas con abundante infiltrado inflamatorio y área de tejido colágeno denso acelular
Aumento de la población celular del intersticio, aumento de tejido conjuntivo joven. Comienza a aumentar la densidad celular y textural que comprime a vénulas y linfáticos en primer término como lo harán sucesivamente también con arteriolas. Comienzan a aparecer células del colágeno denso. Si los factores hemodinámicos patológicos no han sido eficientemente corregidos el aumento de la densidad textural provocará la úlcera venosa o el incremento de la úlcera no cicatrizada en la etapa anterior.	

Presentación clínica del grado VI - Fig. 3

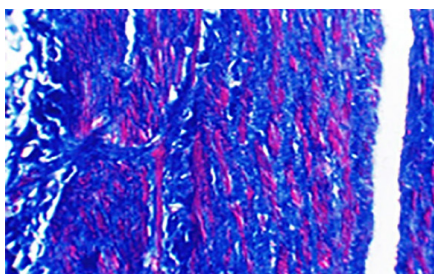


Úlcera venosa del grado VI con obstrucción linfática agregada por efecto de la lipodermatoesclerosis en estado fibrótico denso

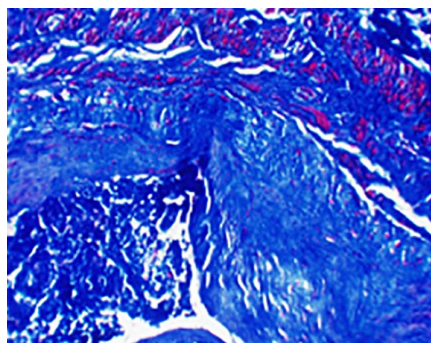


Histología del grado VI - Fig. 3

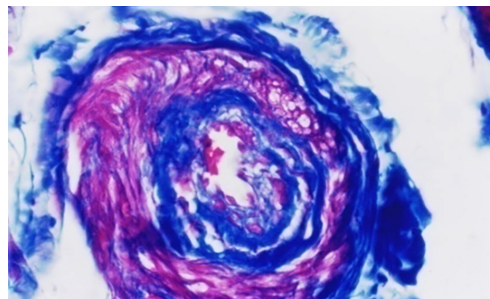
Se observa el predominio del tejido colágeno denso que ahoga perforantes, vénulas y arteriolas.



Microfotografía 200x. Tricrómico de Masson. Marcados depósitos de colágeno intersticial. Fibrosis



Microfotografía 400x. Tricrómico de Masson. Tejido colágeno denso azul, fibras musculares rojas. Fibrosis intersticial y de capa media.



Microfotografía 200x. Tricrómico de Masson. Arteriola con proliferación concéntrica desde su túnica media y obstrucción progresiva.

El compromiso microarteriolar agrega un componente importante al contexto histológico de la úlcera en este grado evolutivo que es el déficit arteriolar, por un lado, y el incremento de la fibrosis textural.

No se pretende relacionar cada cambio histopatológico en la citoarquitectura hallada en cada grado evolutivo con la gravedad paulatina de la úlcera. No obstante, los componentes explícitos de la histopatología en cada grado evolutivo señalan una correlación con el aumento de la fibrosis en el celular subcutáneo entre aponeurosis y piel. El paulatino aumento de la fibrosis conforme al tiempo transcurrido de evolución genera un cuadro histopatológico donde se incrementa en forma evidente el colágeno denso. Este termina involucrando y ocluyendo vénulas, perforantes, trayectos varicosos, linfáticos y arteriolas, hasta llegar a un cuadro histológico conformado por tejido colágeno denso, en el cual ya no es posible identificar vénulas ni linfáticos y en el que las

arteriolas sufren un proceso de incremento de fibrosis en su pared, que llega a ocluir la luz.

Es el estadio donde las úlceras se extienden y llegan al grado VI o incoercible con absoluta prevalencia de la fibrosis constituyendo induración fibrótica densa, úlceras irreductibles y rigidez de la articulación tibio-peroneo-astragalina como se observa en la fotografía adjunta.

Estos son los caracteres microscópicos propios del grado VI donde la úlcera se torna refractaria a las diversas conductas terapéuticas.



Cuando no se logra revertir o mejorar la patología en el grado VI puede avanzar a un grado de mayor invalidez con rigidez de la articulación tibio-peroneo-astragalina en varo que es la forma invalidante descrita en nuestro país por el Dr. Ermenegildo Enrici y el Dr. Héctor Caldevilla.

Esta imagen tomada de la realidad asistencial es elocuente testimonio de la gravedad a la que puede llegar la evolución venosa crónica invalidante.

Es entonces suficiente argumento para prevenir la aparición de úlcera venosa en los grados III o IV de la clasificación CEAP utilizando las terapéuticas ya descritas, debido control del cumplimiento asistencial y debida información al paciente y a su núcleo familiar de las posibles consecuencias de llegar a los grados limitantes como son los ya descritos en el grado VI.

5.2 Tratamiento

El tratamiento de la úlcera venosa debe ser precoz, completo, interdisciplinario.

Se ha mostrado la histología en cada grado evolutivo de sectores que nuestro grupo reseca en las décadas del 80 y del 90 en circunstancias en las que realizaba la operación de Linton o la operación de Cockett. El borde de la incisión correspondiente al block indurativo periulceroso es lo que se envió a estudio. Cuando se comenzó a utilizar la videoscopia subaponeurótica con el aparato de origen alemán de Gerald Hauer, esta investigación concluyó. Este equipamiento se incorporó a la práctica de nuestro equipo en el año 1994 y es utilizando hasta la actualidad ante indicaciones precisas.

A partir del año 2004 el tratamiento de las venas safena y perforantes insuficientes lo hemos efectuado sistemáticamente con láser percutáneo bajo control con ecografía doppler color.

No se pretende circunscribir como causa central del aumento de los trastornos tróficos al aumento de la fibrosis cada vez más densa que la histología que se muestra pone de manifiesto. Pero se debe subrayar que el aumento de la fibrosis, como se ha expuesto, es un factor gravitante en determinar el incremento de la úlcera, su complejidad y su refractariedad.

Esa es una deducción derivada de un hecho evidente: cuanto mayor induración expone la úlcera en su base y periferia histológica, es menor su respuesta al tratamiento y más precarios los resultados. En consecuencia, el aumento de la fibrosis, como se ve en la histopatología, puede considerarse como un efecto evolutivo que le agrega mayor resistencia a la involución de la úlcera y su lecho subulceroso y a su histología periulcerosa.

La fibrosis más densa permite considerar la posibilidad de ser la causa de la progresión de la úlcera o de la refractariedad frente a los tratamientos instituidos.

Se considera a la fibrosis cada vez más densa que se desarrolla debajo de la úlcera como el factor predominante en provocar la rebeldía al tratamiento correctamente indicado y en determinar la limitación funcional de la articulación tibio-peroneo-astragalina. Ésta deteriora gradualmente su movilidad restando eficacia a las bombas musculares impulsoras, en especial la de la pantorrilla.

Si se llega a este nivel de deterioro funcional, se desarrolla rigidez gradual de dicha articulación. Por ello se insiste en que las me-

jores posibilidades de detener este deterioro orgánico y funcional está en el tratamiento efectivo en el grado IV, donde se deben tratar las causas dinámicas funcionales provocadas por la insuficiencia venosa de los reflujos verticales cuales son las venas safenas insuficientes y de los reflujos transversales, en este caso, las venas perforantes insuficientes. Ambas causas perfectamente tratables con tratamientos percutáneos bajo control Eco Doppler color.

Más complejo es el panorama si el factor flebológico insuficiente radica en el sistema venoso profundo: uno de dichos factores más frecuentes es el síndrome postrombótico.

En este caso la prevención es fundamental y un factor esencial en el tratamiento precoz, efectivo en dosis, controles y cumplimiento del tratamiento anticoagulante para preservar al máximo el aparato valvular del sistema venoso profundo.

A continuación, se enumeran las principales recomendaciones para el manejo de pacientes con úlceras activas:

Para los pacientes con úlcera venosa activa en la pierna sin infección, no se recomienda el uso de antibióticos locales o sistémicos para mejorar la cicatrización de la úlcera. (1)

Recomendación

Clase III. Nivel de evidencia: B

Para los pacientes con ulceración activa de la pierna, se recomienda una evaluación arterial objetiva.

Recomendación

Clase I. Nivel de evidencia: C

Para los pacientes con úlcera venosa activa en la pierna, se recomienda la terapia de compresión con vendajes multicapa, inelásticos o prendas de compresión ajustables, ejerciendo una presión objetivo de al menos 40 mmHg en el tobillo, para mejorar la cicatrización de la úlcera. (2,3)

Recomendación

Clase I. Nivel de evidencia: A

Para los pacientes con úlceras venosas activas en las piernas, se recomienda el uso de medias de compresión elásticas superpuestas que ejerzan una presión de hasta 40 mmHg en el tobillo para las úlceras pequeñas y de reciente aparición.

Recomendación

Clase IIa. Nivel de evidencia: B

Para los pacientes con úlcera venosa activa de la pierna, con presión en tobillo inferior a 60 mmHg, o en los dedos del pie inferior a 30

mmHg, o un índice tobillo-brazo inferior a 0,6, no se recomienda la compresión sostenida

Recomendación

Clase III. Nivel de evidencia: C

Para los pacientes con úlcera venosa activa, la compresión neumática intermitente debería considerarse cuando otras opciones de compresión no estén disponibles, no puedan utilizarse o hayan fracasado en la curación de la úlcera. (4)

Recomendación

Clase IIa. Nivel de evidencia: B

Para los pacientes con úlcera mixta causada por una enfermedad arterial y venosa coexistentes, la terapia de compresión bajo estrecha supervisión clínica, con una presión de compresión inferior a 40 mmHg, puede considerarse siempre que la presión del tobillo sea superior a 60 mmHg. (5)

Recomendación

Clase IIb. Nivel de evidencia: C para reducir el riesgo de recidiva de la úlcera. (6)

Recomendación

Clase IIa. Nivel de evidencia: B

En pacientes con úlcera venosa activa e incompetencia venosa superficial, se recomienda la ablación endovenosa para acelerar la cicatrización de la úlcera. (7)

Recomendación

Clase I. Nivel de evidencia: B

En pacientes con incompetencia venosa superficial y úlcera venosa curada, se recomienda el tratamiento de la insuficiencia venosa para reducir el riesgo de recidiva de la úlcera. (8)

Recomendación

Clase I. Nivel de evidencia: A

En pacientes con incompetencia venosa superficial y úlcera venosa activa o cicatrizada, se recomienda el tratamiento de la insuficiencia venosa superficial, incluso en presencia de incompetencia venosa profunda. (9)

Recomendación

Clase I. Nivel de evidencia: A

Para los pacientes con úlcera venosa activa como resultado de incompetencia venosa superficial perforante próxima a la úlcera, puede ser conveniente tratar el reflujo troncular y de las perforantes incompetentes. (10)

Recomendación

Clase IIb. Nivel de evidencia: C

Para los pacientes con úlcera venosa activa o curada y obstrucción del flujo de salida de la vena ilíaca, debe considerarse la colocación de un stent. (11)

Recomendación

Clase IIa. Nivel de evidencia: B

Para los pacientes con úlcera venosa activa, se recomienda el uso de la fracción flavonoide micronizada purificada, hidroxiethylrutósidos, la pen-

toxifilina o la sulodexida, como complemento de la compresión y el cuidado local de la herida para mejorar la cicatrización de la úlcera. (12)

Recomendación

Clase IIa. Nivel de evidencia: A

BIBLIOGRAFÍA

- O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003557. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003557.pub3>.
- O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD000265. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000265.pub3>.
- Mosti G, Mancini S, Bruni S, Serantoni S, Gazzabin L, Bucalossi M, et al. MIRACLE Trial investigators. Adjustable compression wrap devices are cheaper and more effective than inelastic bandages for venous leg ulcer healing. *A Multicentric Italian Randomized Clinical Experience. Phlebology*. 2020; 35:124-33. <https://doi.org/10.1177/0268355519858439>.
- Alvarez OM, Markowitz L, Parker R, Wendelken ME. Faster Healing and a Lower Rate of Recurrence of Venous Ulcers Treated with Intermittent Pneumatic Compression: Results of a Randomized Controlled Trial. *Eplasty*. 2020;20: e6.
- Stansal A, Tella E, Yannoutsos A, Keita I, Attal R, Gautier V, et al. Supervised short-stretch compression therapy in mixed leg ulcers. *J Med Vasc*. 2018; 43:225-30. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2018.05.006>.
- Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Golubovic MD, Lazarevic MV, Lazarevic KK. A randomized trial of class 2 and class 3 elastic compression in the prevention of recurrence of venous ulceration. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018; 6:717-23. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2018.06.009>.
- Gohel MS, Heatley F, Liu X, Bradbury A, Bulbulia R, Cullum N, et al. EVRA Trial Investigators. A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *N Engl J Med*. 2018; 378:2105-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801214>.
- Gohel MS, Heatley F, Liu X, Bradbury A, Bulbulia R, Cullum N, et al. EVRA Trial Investigators. A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020; 155:1113-21. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.3845>.
- Gohel MS, Heatley F, Liu X, Bradbury A, Bulbulia R, Cullum N, et al. EVRA Trial Investigators. A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *N Engl J Med*. 2018; 378:2105-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801214>.
- Gibson K, Elias S, Adelman M, Hager ES, Dexter DJ, Vayuvegula S, et al. A prospective safety and effectiveness study using endovenous laser ablation with a 400-µm optical fiber for the treatment of pathologic perforator veins in patients with advanced venous disease (SeCure trial). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020; 8:805-13. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.01.014>.
- Williams ZF, Dillavou ED. A systematic review of venous stents for iliac and venacaval occlusive disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020; 8:145-53. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.08.015>.
- Williams ZF, Dillavou ED. A systematic review of venous stents for iliac and venacaval occlusive disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020; 8:145-53. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.08.015>.

6. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Luciana Auad, Florencia Crespo, Mónica Heinzmann, Ignacio Iturriza, Carla Vallejos, Gastón Guzman

6.1 Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV) es una enfermedad con dos manifestaciones clínicas: la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). Es la EP la tercera causa más frecuente de mortalidad y enfermedad cardiovascular, después del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. (1)

Estudios epidemiológicos han mostrado aumento de la tasa de incidencia anual de TEV, la cual es ocho veces más frecuente en edad avanzada y en paralelo con una disminución de las tasas de letalidad en los últimos años.

Actualmente existen terapias e intervenciones más efectivas y una mejor adherencia a las

recomendaciones de guías internacionales que posiblemente han ejercido un efecto positivo y significativo en el pronóstico del TEV. (1,2)

6.2 Factores predisponentes

El TEV es consecuencia de la interacción de factores genéticos o del propio paciente, generalmente factores considerados permanentes y factores ambientales u otros generalmente temporarios. La categorización de los factores de riesgo en permanentes o temporarios es importante para tener en cuenta el riesgo de recurrencia y el tratamiento o su duración.

Los mecanismos trombogénicos pueden explicarse con la tríada de Virchow:

- Estasis venosa: inmovilización, viajes prolongados, congestión, insuficiencia venosa, obesidad, embarazo
- Daño vascular: daño durante cirugía, cateterismo, trauma, daño endotelial, TVP previa

– Estados de hipercoagulabilidad: deficiencia de inhibidores, neoplasias, estrógenos, embarazo, cirugías, sepsis, entre otros.

La alteración de dos de estos factores predispone a un evento trombotico, si bien la estasis venosa sería el mecanismo principal.

Las guías de la European Society of Car-

diology (ESC) de 2019 de TEV (1) son uno de los consensos más utilizados junto con los del American College of Chest Physician (ACCP) y los de la American Society of Hematology (5). Las guías de la ESC dividen a los factores predisponentes en: factores de riesgo fuertes, moderados o débiles. (Tabla 1)

Tabla 1. Factores de riesgo predisponentes para TEV

Factores de riesgo fuertes	
• Fractura de miembro inferior • Hospitalización por insuficiencia cardíaca, fibrilación/aleteo auricular (dentro de los 3 meses previos) • Reemplazo de cadera o rodilla	• Trauma mayor • Infarto de miocardio (dentro de los 3 meses previos) • TEV previo • Lesión de médula espinal
Factores de riesgo moderados	
• Cirugía artroscópica de rodilla • Enfermedades autoinmunes • Transfusión de sangre • Vías centrales venosas, catéteres y cables endovenosos • Quimioterapia • Insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia respiratoria • Agentes estimulantes de eritropoyesis • Terapia de reemplazo hormonal (depen-	- diendo de la formulación) • Fertilización in vitro • Terapia anticonceptiva oral • Período posparto • Infección, especialmente neumonía, tracto urinario y VIH • Enfermedad inflamatoria intestinal • Cáncer (mayor riesgo en enfermedad metastásica) • Accidente cerebrovascular con plejía • Trombofilia
Factores de riesgo débiles	
• Reposo en cama por >3 días • Diabetes mellitus • Hipertensión arterial • Inmovilidad por estar sentado (viajes pro-	- longados en coche, avión) • Cirugía laparoscópica • Embarazo • Obesidad • Venas varicosas

6.3 Diagnóstico: Probabilidad pretest y dímero D

Selección de pacientes:

Múltiples guías recomiendan utilizar reglas de estratificación de riesgo para estimar la probabilidad pretest de tener una TVP antes de solicitar la ecografía doppler venosa de miembros inferiores.

Existen diferentes tablas y herramientas, la más utilizada es el “Score de Wells” (Tabla 2).

Recomendación: todos los pacientes deben ser evaluados para probabilidad clínica pretest en TVP. Para aquellos con baja probabilidad pretest está indicado obtener el valor de dímero D. (1,3,4)

Recomendación: la ecografía doppler está indicada en pacientes con probabilidad pretest alto y en aquellos pacientes con baja probabilidad pretest y con dímero D positivo. (3,4)

Con respecto al dímero D, cabe recordar que solo los ensayos de dímero D cuantitativos deben ser utilizados para el algoritmo de exclusión de TEV. El test de dímero D tiene alto valor predictivo negativo, ya que permite excluir TEV en pacientes ambulatorios con probabilidad clínica baja o intermedia y NO debería utilizarse si el paciente tiene posibilidad de un resultado positivo en ausencia de TEV. (6)

Tabla 2. Score de Wells. Modelo clínico para predecir probabilidad de TVP.

Características clínicas	Puntaje
Cáncer activo (paciente en tratamiento por cáncer dentro de los 6 meses previos o en tratamiento actual paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización de miembros inferiores.	1
Reposo o inmovilización en cama durante 3 o más días, o cirugía mayor dentro de 12 semanas previas que requirió anestesia general o regional.	1
Tumefacción o pierna entera hinchada.	1
Asimetría de un miembro: aumento del perímetro de la pantorrilla al menos 3 cm más grande que el lado asintomático (medido a 10 cm de la tuberosidad anterior de la tibia).	1
Edema con fóvea en pierna sintomática.	1
Presencia de circulación colateral de las venas superficiales (no varicosas).	1
Trombosis venosa profunda previamente documentada.	1
Diagnóstico alternativo al menos tan probable como el de TVP.	-2

Puntaje >2: el diagnóstico de TVP es probable

BIBLIOGRAFÍA

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020; 41:543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
- Jiménez D, Bikkeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, Muriel A, Jara-Palomares L, Moores L, Tapson V, Yusen RD, Monreal M; RIE-TE investigators. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2018; 51:1800445. <https://doi.org/10.1183/13993003.00445-2018>.
- Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations from the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation*. 2018; 137:1505-15. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687>.
- Kearon C, Akl EA, Ornella J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149:315-52. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>.
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020; 4:4693-738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>.
- Duboscq C. D dimer assay requirements to be used in the thromboembolic disease exclusion algorithm Duboscq C. *HEMATOLOGÍA*. 2018;265-77.

7. TERAPIA ANTICOAGULANTE EN TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y TROMBOEMBOLISMO

La terapia anticoagulante es el pilar fundamental para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, tanto en el período agudo como en la terapia a largo plazo para disminuir el riesgo de complicaciones y recidivas. En la actualidad y con el desarrollo de nuevas moléculas, contamos con una amplia variedad de fármacos y esquemas terapéuticos para diferentes escenarios clínicos, con fármacos de uso tanto parenteral como las heparinas, como oral, como los anticoagulantes orales. No hablaremos en este caso de la terapia fibrinolítica ni del tratamiento endovascular.

Los ya conocidos cumarínicos como la warfarina y el acenocumarol (introducidos en

la década del 50 en Estados Unidos), han sido el gold standard en terapia de anticoagulación por más de 50 años. En la actualidad han sido paulatinamente reemplazados en muchos escenarios por los anticoagulantes de acción directa (DOAC, por sus siglas en inglés) debido fundamentalmente a la seguridad demostrada por los ensayos clínicos (1) y su practicidad, tanto para el paciente como para el médico, ya que no requieren ajuste de dosis ni medición de parámetros de laboratorio, salvo en casos excepcionales.

Además, tienen la ventaja de presentar menos interacciones alimentarias y farmacológicas, aunque presentan algunas desventajas, como su elevado costo, la ausencia de evidencia contundente y los antidotos, que en los casos que se requieran no solo tienen un costo

muy elevado, sino que pocos centros en nuestro medio, cuentan con disponibilidad.

El paso principal para comenzar un tratamiento farmacológico es un diagnóstico correcto y oportuno y la elección del fármaco dependerá en gran medida de su disponibilidad y accesibilidad, lo que evitará demoras en el inicio de la terapia anticoagulante. Las características, tanto de los pacientes como del medicamento, deben guiarnos en la selección del fármaco. Es necesario aclarar que la mayoría de las guías y consensos internacionales recomiendan el uso de DOAC, tanto en el período agudo como en la terapia extendida, salvo en casos excepcionales. (2)

7.1 Cumarínicos. Antagonistas de la vitamina K (AVK)

Como se mencionara anteriormente, el uso de los AVK sigue siendo habitual para el tratamiento de la trombosis venosa debido a su bajo costo y accesibilidad. En líneas generales es necesario saber que estas drogas tienen un perfil farmacocinético muy variable con un estrecho rango terapéutico y marcada variabilidad interindividual, que depende en gran medida de las variantes alélicas de citocromo CYP2C9 y polimorfismos en el gen de la subunidad 1 del complejo de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1). Como resulta imposible en la práctica diaria predecir el efecto en cada paciente, se hace necesario un ajuste frecuente de dosis y un control periódico del valor de la Re-

lación Internacional Normalizada (RIN). A su vez, el tiempo necesario para alcanzar un efecto anticoagulante pleno es prolongado, usualmente de 24 a 48 horas, y por ello se requiere comenzar simultáneamente con medicación de más rápida acción como la heparina de bajo peso molecular (HBPM). Teniendo en cuenta además que, por efecto de los AVK, se produce una alteración transitoria de las proteínas anticoagulantes naturales C y S, que pueden causar un fenómeno de hipercoagulabilidad inicial. En la Tabla 1 se resumen algunas ventajas y desventajas de los AVK.

El rango de RIN recomendado en pacientes que presentan trombosis venosa es de 2 a 3. Una vez alcanzado este rango en dos controles, la heparina se puede suspender. En cuanto al esquema de inicio de la terapia no existe un único consenso, aunque algunas recomendaciones facilitan alcanzar el rango más rápido y evitar las posibles complicaciones. Un esquema práctico para warfarina es iniciar con 5 mg los dos primeros días y, luego, 2,5 mg diarios, haciendo un control de laboratorio al 4to día. En pacientes ancianos, frágiles, con bajo peso o alteraciones de la función renal y/o hepática se puede comenzar con dosis más bajas como 2,5 mg/día. La anticoagulación con AVK es el tratamiento de elección para pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolipídico, peso >120 kg e insuficiencia renal con clearance (CL Cr) <15 ml/min o en diálisis. (3,4)

Tabla 1. AVK

Ventajas	Desventajas
Amplio rango de indicaciones Indicado en pacientes de alto riesgo trombótico (p. ej.: válvulas mecánicas) Efecto reversible con vitamina K Se puede monitorear el efecto anticoagulante con el RIN Aceptable tolerancia digestiva Única dosis diaria	Necesidad de monitorización periódica Alta variabilidad de dosis Múltiples interacciones farmacológicas y alimentarias Efecto pro-coagulante inicial Vida media prolongada Lento comienzo de acción Riesgo aumentado de sangrado intracranial

7.2 Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Las heparinas de bajo peso molecular son anticoagulantes que actúan mediante la inhibición del factor X activado (Xa) de la cascada de coagulación. Las HBPM tienen una estruc-

tura molecular más pequeña que las heparinas no fraccionadas, lo que les permite tener una menor afinidad por la trombina y una mayor afinidad por el factor Xa.

El mecanismo de acción de las HBPM se basa en su capacidad para unirse a la antitrom-

bina III, lo que aumenta la actividad anticoagulante de esta proteína en aproximadamente 1000 veces. Al aumentar la actividad de la antitrombina III, las HBPM inhiben la actividad del factor Xa, y de este modo previenen la formación de coágulos sanguíneos.

Además de su efecto anticoagulante directo, las HBPM también tienen propiedades antiinflamatorias y pueden inhibir la adhesión y la agregación de plaquetas, lo que contribuye a su eficacia en la prevención y el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

Para el tratamiento de la TVP o el tromboembolismo pulmonar (TEP), la dosis recomendada es de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas. No es necesario el monitoreo habitual de la actividad anti-Xa, aunque puede ser recomendable en pacientes con pesos extremos, embarazadas o con deterioro de la función renal.

7.3 Heparina no fraccionada

Su uso se limita a: a) pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{ClCr} < 20 \text{ ml/min}$), b) pacientes con alto riesgo de sangrado, dado a que el efecto anticoagulante se puede revertir rápidamente y c) pacientes inestables que van a recibir terapia trombolítica. Las principales limitaciones que podemos mencionar y que llevan a que su uso sea limitado son: el estrecho rango terapéutico, la gran variabilidad interindividuos y el mayor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) comparado con la HBPM. Sin embargo, es un fármaco de fácil acceso, disponible en todas las instituciones.

Debe iniciarse una dosis en bolo endovenoso de 5000 UI (u 80 UI/kg) seguido por una infusión continua de 18-20 UI/kg/h ajustada según el objetivo terapéutico medido por el KPTT y definido por protocolo en cada centro.

7.4 Anticoagulantes directos

Actualmente conocidos como anticoagulantes orales directos (DOAC). La FDA los aprobó en el 2010 para su uso en determinados escenarios clínicos cardiovasculares como prevención de tromboembolismo, en fibrilación auricular (FA) y en enfermedad tromboembólica venosa. Han demostrado ser efectivos con objetivos de no inferioridad frente a la anticoagulación con AVK o HBPM y reducir el riesgo de complicaciones tromboembólicas con igual o menor riesgo de sangrado. (5)

Otra ventaja sobre los AVK es que no requieren un monitoreo periódico, tienen dosificación más simple, menos interacciones medicamentosas y alimentarias y un comienzo de acción más rápido.

Actualmente, en guías y consensos tanto internacionales como nacionales se recomienda iniciar con DOAC como primera línea en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica (ETE). (2)

Los DOAC se dividen en dos grupos según su mecanismo de acción: inhibidores directos del factor X (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) y aquellos inhibidores de la trombina (dabigatrán).

La eficacia y seguridad de dabigatrán, rivaroxaban, apixaban y edoxaban comparado con warfarina y HBPM en ETV fue evaluada en los estudios RECOVER, (6) EINSTEIN-DVT, (7) EINSTEIN-PE, (8) AMPLIFY (9) y Hokusai-VTE, (10) respectivamente.

No existe una recomendación de uso de un DOAC sobre otro, pero deberá realizarse la elección apropiada en base al clearance de creatinina, la medicación concomitante (especialmente aquellas drogas metabolizadas por el CYP3A4), el índice de masa corporal, la función hepática, la situación socioeconómica, preferencia del paciente y la presencia de cáncer u otras situaciones clínicas especiales. (2)

Es preciso destacar que, en estos estudios, excepto en el Hokusai-VTE, la información es limitada sobre la afectación del ventrículo derecho y la extensión de la trombosis a nivel de la vasculatura pulmonar, datos que forman parte de la estratificación del riesgo inicial de complicaciones y recurrencia. Por ello, para el tratamiento inicial en pacientes con trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar sintomático con indicación de internación, se sugiere iniciar con heparinas parenterales. La duración del tratamiento con heparinas parenterales dependerá de la condición clínica inicial y de la evolución del paciente.

– Dabigatrán: la dosis recomendada para el inicio del tratamiento es 150 mg cada 12 horas, y se requiere de anticoagulación parenteral de inicio, con HBPM por 5 días. En pacientes mayores de 80 años, consumidores de verapamilo y aquellos con un Cl Cr entre 30-50 ml/min se puede utilizar una dosis reducida de 110 mg cada 12 horas evaluando el riesgo de sangrado y el tromboembólico. La dosis reducida de dabigatrán no está evaluada para el tratamiento extendido en prevención de recurrencia. Está

contraindicado en aquellos que tengan un Cl Cr < 30 ml/min. (11)

– Edoxaban: la dosis tanto inicial como durante todo el tratamiento es de 60 mg/día o 30 mg/día si el Cl Cr es <30-50 ml/min o si se verifica consumo concomitante de inhibidores potentes de glicoproteína-P como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, etc. Como el dabigatran, requiere 5 días de heparina parenteral al inicio del tratamiento. (12)

– Apixaban: la dosis de inicio es 10 mg cada 12 horas por 7 días y, luego, 5 mg cada 12 horas. En la fase inicial del tratamiento no es necesario comenzar con heparina parenteral. El apixaban en el TEV no debe ajustarse en presencia de insuficiencia renal, en cambio sí se recomienda usar dosis ajustada cuando se indica en fibrilación auricular. En pacientes con Cl Cr entre 15-29 ml/min, el apixaban debe ser indicado con precaución y en Cl Cr < 15 ml/min no se lo recomienda. La dosis de 2,5 mg cada

12 horas es utilizada para la fase de terapia extendida, en los casos en que esté indicada. (13)

– Rivaroxaban: se puede iniciar sin la administración inicial de heparina parenteral. La dosis de inicio es 15 mg cada 12 h por 3 semanas, seguido de la dosis estándar de 20 mg/día. No se requiere ajuste de dosis con Cl Cr entre 15 y 49 ml/min. Sin embargo, con Cl Cr entre 30 y 15 ml/min hay que tener precaución. En pacientes con Cl Cr < 15 ml/min no se lo recomienda. Se aconseja ingerir con alimentos para aumentar su biodisponibilidad. (14)

La duración del tratamiento con DOAC es la misma que establecen las guías según la presencia o ausencia de factor/es de riesgo para trombosis.

Los DOAC, se deben evitar en síndrome antifosfolípido, sobre todo en aquellos con “triple positivo” y trombosis arterial según la mayoría de las recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulant's dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 48:565-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.001>.
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4:4693-738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>.
- Zuily S, Cohen H, Isenberg D, Woller SC, Crowther M, Dufrost V, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:2126-37. <https://doi.org/10.1111/jth.14935>.
- Elshafei MN, Mohamed MFH, El-Bardissy A, Ahmed MB, Abdallah I, Elewa H, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 51:388-96. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02179-4>.
- Rudd KM, Phillips EL. New oral anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism: efficacy, bleeding risk, and monitoring. *Thrombosis.* 2013; 2013:973710. <https://doi.org/10.1155/2013/973710>.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361:2342-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>.
- EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363:2499-510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>.
- EINSTEIN-PE Investigators; Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366:1287-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369:799-808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>.
- Hokusai-VTE Investigators; Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369:1406-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638>.
- Boehringer-Ingelheim Canada Ltd. Pradaxa (Dabigatran Etxelate) Product Monograph. Revised 23 March 2020.
- Lixiana (Edoxaban) Product Monograph. Servier Canada. Last updated December 1, 2021.
- Pfizer Canada Inc /Bristol-Myers Squibb Canada. Eliquis (Apixaban) Product Monograph. Revised March 12, 2019.
- Xarelto (rivaroxaban) Product Monograph. Bayer Inc. Mississauga, Ontario. September 20, 2019.

8. SÍNDROME POSTROMBÓTICO

El síndrome postrombótico (SPT) es un trastorno crónico que aparece como complicación frecuente después de una trombosis venosa profunda (TVP). Afecta a cerca del 50 % de los pacientes que padecen una TVP; aunque los casos graves se limitan al 5-10 % de esta población. Se caracteriza por la presencia de dolor, edema, hiperpigmentación de la piel y también pueden desarrollarse úlceras venosas en las extremidades afectadas, síntomas que aparecen entre 3 a 6 meses posteriores al episodio de TVP y hasta los 2 años después del evento. Sus implicancias principales son la disminución de la calidad de vida del paciente, su potencial de producir discapacidad y los altos costos en salud (1,2).

8.1 Fisiopatogenia

La fisiopatogenia del SPT tiene su origen en la presencia de trombos que pueden obstruir el flujo sanguíneo y causar inflamación en la vena. La inflamación resultante (acompañada de posterior fibrosis) puede causar daño en las válvulas venosas, lo que puede llevar a un reflujo venoso anormal y consecuente estasis sanguíneo. Se cree que la lesión endotelial, la inflamación y la obstrucción del flujo sanguíneo son los principales factores involucrados en el desarrollo del SPT. La lesión endotelial puede deberse a una variedad de factores, incluida la liberación de factores proinflamatorios (interleuquinas 6-8-10, ICAM, etc.) y la activación de células inflamatorias (3).

8.2 Factores de riesgo

Los factores de riesgo del SPT se pueden dividir en dos categorías: inherentes al paciente y/o la TVP (4,5,6)

- Los factores de riesgo propios del paciente incluyen:

- Edad avanzada
- Sobrepeso u obesidad (IMC mayor a 35)
- Inactividad física
- Tabaquismo
- Insuficiencia venosa previa

Estos factores de riesgo pueden contribuir a una mayor inflamación y daño vascular (ver apartado de fisiopatología).

- Los factores de riesgo propios de la TVP incluyen:

- Extensión y ubicación del trombo: trombosis más extensas y con coágulos proximales (venas femorales comunes e ilíacas)
- Falta de tratamiento o tratamiento anti-

coagulante inadecuado de la TVP (por debajo del RIN ideal o mala adherencia).

- Recurrencia ipsilateral de TVP es el factor de riesgo más importante con hasta 8 veces más posibilidades de desarrollar SPT.

- Dímero D elevado (mayor a 500 ng/dL) en controles de laboratorio posteriores y/o el hallazgo de trombo residual en ecografías doppler

8.3 Diagnóstico del SPT

El diagnóstico del SPT es principalmente clínico y se basa en la historia clínica del paciente y el examen físico, pudiendo ser útiles también algunas pruebas de diagnóstico. Los pacientes que presentan dolor, edema, pesadez, hiperpigmentación de la piel, aparición de nuevos trayectos varicosos y/o úlceras venosas en las extremidades afectadas después de una TVP deben ser evaluados para SPT. Las pruebas de diagnóstico adicionales para SPT incluyen la ecografía doppler, que se utiliza para evaluar el flujo sanguíneo en las venas afectadas, detectar reflujo de válvulas venosas y descartar la presencia de trombos. La flebografía por contraste también puede ser utilizada para diagnosticar SPT en pacientes seleccionados. Se dispone también de scores de diagnóstico de amplia difusión como el de Villalta o el CEAP (7,8).

8.4 Prevención

La prevención del SPT se basa en la prevención de la TVP. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de TVP, como los pacientes que han tenido una cirugía reciente, inmovilización prolongada, enfermedades oncológicas, trombofilias o que tienen una historia familiar de TVP, deben ser tratados con medidas preventivas, como el uso de medias de compresión y anticoagulantes. Una vez producido el episodio de TVP es importante diagnosticarlo de forma precoz e intentar repermeabilizar la vena de la forma más completa y rápida posible. La trombolisis por catéter o mecánica pueden ser una excelente opción en casos seleccionados de trombosis proximales, reduciendo el riesgo de desarrollar SPT en hasta un 26 % en comparación con el tratamiento con heparina solamente (9,10,11).

8.5 Tratamiento

El tratamiento del SPT se basa en el control de los síntomas y la prevención de complicaciones. Las medidas no farmacológicas incluyen el uso de medias de compresión, eleva-

ción de las extremidades afectadas y cambios en el estilo de vida, como el ejercicio regular y la pérdida de peso en pacientes con obesidad. El tratamiento farmacológico del SPT se basa en el uso de anticoagulantes adecuados para el evento agudo y los recomendados en las situaciones indicadas en las que se requiera prevenir la formación de nuevos coágulos y la progresión de la enfermedad. En los casos en que esté indicado tratamiento a largo plazo del evento trombotico, los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, como warfarina, son efectivos en la prevención de nueva trombosis, aunque el rango de anticoagulación debe ser cuidadosamente observado. También los anticoagulantes directos de acción oral, como el rivaroxabán, dabigatrán, apixabán y edoxabán han demostrado ser efectivos en la prevención de la TVP y el SPT. Además, estos fármacos tienen la ventaja de no requerir monitorización de rutina.

El uso de agentes fibrinolíticos o de trombectomía mecánica, como se mencionó previamente, pueden ser útiles en casos seleccionados (por ejemplo, trombosis de vena ilíaca) y de acuerdo con valoración en conjunto con los intervencionistas (8,9,10). Otras opciones terapéuticas menos frecuentes son la reparación quirúrgica de la válvula venosa afectada, el bypass venoso y la realización de procedimientos endovasculares como angioplastia del vaso afectado con o sin colocación de stent.

También pueden utilizarse en casos seleccionados algunas estrategias farmacológicas con menor grado de evidencia con productos de tipo natural como los flavonoides y saponinas o productos sintéticos (12).

8.6 Conclusiones

- El síndrome posttrombótico es una complicación frecuente después de una TVP y puede ser causa de importante discapacidad para los pacientes.
- Los síntomas pueden variar desde leves hasta graves y pueden afectar significativamente la calidad de vida del paciente.
- El diagnóstico temprano y la prevención son clave para prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico.
- Las medidas preventivas incluyen el uso de anticoagulantes, medias de compresión y cambios en el estilo de vida.
- El tratamiento del SPT se basa en el control de los síntomas y la prevención de complicaciones, y puede incluir medidas no farmacológicas, tratamiento farmacológico y otras opciones de tratamiento, como la terapia quirúrgica o endovascular.
- Es importante que ante un paciente con TVP se tenga presente el potencial riesgo de desarrollar un SPT y que tomemos las medidas terapéuticas adecuadas, de forma oportuna, para evitar su aparición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015; 49:678-737. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.02.007>.
2. Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41:144-53. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1312-5>.
3. Abbad CM, Rial R, Ballesteros Ortega MD, García Madrid C. Practice guidelines in chronic venous disease from the Phlebology and Lymphology Working Group of the Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery. *Angiologia* 2016; 68:55-62. <https://doi.org/10.1016/j.angio.2015.09.011>.
4. Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, Anderson DR, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the REVERSE study. *J Thromb Haemost*. 2012; 10:2039-44. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04872.x>.
5. Cohen JM, Akl EA, Kahn SR. Pharmacologic and compression therapies for post-thrombotic syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Chest*. 2012; 141:308-20.
6. Kahn SR, Elman EA, Bornais C, Blostein M, Wells PS. Post-thrombotic syndrome, functional disability and quality of life after upper extremity deep venous thrombosis in adults. *Thromb Haemost*. 2005;93: 499-502. <https://doi.org/10.1160/TH04-10-0640>.
7. Villalta S, Bagatella P, Piccioli A, Lensing A, Prins M, Prandoni P, et al. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome (abstract). *Haemostasis* 1994;24: 158a.
8. Visonà A, Quere I, Mazzolai L, Amitrano M, Lugli M, Madaric J, et al. Post-Thrombotic Syndrome. *Vasa* 2021; 50:331-40. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000946>.
9. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al; SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 383:880-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61902-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61902-9).
10. Mukhopadhyay S, Johnson TA, Duru N, Buzza MS, Pawar NR, et al. Fibrinolysis and inflammation in venous thrombus resolution. *Front Immunol*. 2019; 10:1-14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01348>.
11. Rabinovich A, Kahn SR. How I treat the postthrombotic syndrome. *Blood*. 2018; 131:2215-22. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-785956>.
12. Vedantham S, Kahn SR, Goldhaber SZ, Comerota AJ, Parpia S, Meleth S, et al. Endovascular therapy for advanced post-thrombotic syndrome: Proceedings from a multidisciplinary consensus panel. *Vasc Med*. 2016; 21:400-7. <https://doi.org/10.1177/1358863X16650747>.