

Anticoagulación en enfermedad arterial y venosa

Alberto Muñoz Hoyos, MD.

Los medicamentos anticoagulantes son de gran utilidad en el manejo de las enfermedades vasculares ya que permiten alterar los mecanismos de coagulación con fines terapéuticos, de acuerdo con la patología y las necesidades de cada paciente. Cuando estos medicamentos se administran y monitorizan en forma apropiada, permiten salvar la vida del paciente o la extremidad. Sin embargo, cuando se utilizan de manera inadecuada, pueden llevar a complicaciones peligrosas y prolongar la recuperación. En angiología y cirugía vascular se utilizan para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, la obstrucción arterial aguda y la cirugía arterial o venosa.

Trombosis venosa profunda

La enfermedad tromboembólica comprende la trombosis venosa profunda de miembros inferiores y el tromboembolismo pulmonar, patologías que se consideran como una sola, especialmente desde el punto de vista terapéutico. Cuando los pacientes con trombosis venosas proximales extensas son estudiados cuidadosamente con frecuencia se halla embolia pulmonar (1).

La incidencia de esta enfermedad es incierta y se presenta principalmente en pacientes hospitalizados, con cáncer y en postoperatorio. El tromboembolismo pulmonar es la complicación más temida y fatal (2); sin embargo, a menudo se olvidan las secuelas nefastas sobre el sistema venoso profundo de miembros inferiores, que llevan al síndrome postrombótico (3), una enfermedad altamente incapacitante que afecta aproximadamente al 1% de la población general.

Etiología

La estasis sanguínea, las anormalidades de la pared venosa y los cambios en la solubilidad de la sangre son los principales factores que contribuyen a la trombosis venosa profunda de miembros inferiores. Estos factores fueron documentados por Virchow en 1856 y se conocen como la tríada.

Los trombos venosos se generan usualmente en estados de flujo venoso alterado y están compuestos por eritrocitos y fibrina con pocas plaquetas (trombo rojo). La trom-

bosis comienza generalmente en el bolsillo que forman las valvas venosas o en sitios de trauma del endotelio. Estos pequeños trombos se lisan rápidamente por la actividad del plasminógeno. Pese a ellos, cuando existe un aumento en la formación de trombos, el sistema fibrinolítico es insuficiente y se genera una trombosis venosa profunda. La patogénesis es compleja y multifactorial; se han asociado diversos factores: inmovilización prolongada, obesidad, edad avanzada, anticonceptivos orales, trauma, cirugía, cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y estados de hipercoagulabilidad sanguínea.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de pacientes con trombosis venosa profunda se muestran asintomáticos, lo cual dificulta el diagnóstico. Esto se debe a que la vena comprometida, en los estadios iniciales no está ocluida completamente o por la extensa red colateral venosa que permite un adecuado flujo, sin ocasionar trastorno en el retorno venoso (4). La primera manifestación puede ser un embolismo pulmonar (5). Los síntomas clásicos son dolor y edema de la extremidad afectada. El signo de Homans (dolor en la pantorrilla a la dorsiflexión del pie), no es específico de esta enfermedad, ya que puede ser producido por otras entidades que clínicamente son indistinguibles de la trombosis venosa profunda como linfangitis, insuficiencia venosa crónica, aneurismas poplíteos, quiste de Baker, hematoma y desgarro muscular de la pantorrilla.

La trombosis venosa profunda ocurre con más frecuencia en las venas soleares o en las tibiales o peroneas, y se extiende próximamente a la poplítea, la femoral superficial o común, la iliaca y la vena cava inferior. En estos casos de extensión proximal se produce un bloqueo importante al drenaje venoso pudiéndose llegar a la flegmasía. En la «flegmasía alba dolens» la extremidad se encuentra pálida y edematizada, con buen pulso y función neurológica conservada. A medida que la enfermedad y el proceso trombótico progresan, la extremidad se torna cianótica y muy edematizada (flegmasía cerúlea dolens) y puede comprometerse la perfusión llevando a gangrena venosa.

Diagnóstico

Los estudios controlados demuestran con claridad que los signos clínicos son insuficientes para diagnosticar esta enfermedad. Basar el diagnóstico de la trombosis venosa profunda sólo en la clínica, equivale a un diagnóstico equivocado en el 50% de los casos, tan fiable como lanzar una moneda al aire (6). Sin embargo, también se sabe que una alta sospecha clínica de trombosis venosa profunda tiene una probabilidad del 85% de padecerla (7).

En la actualidad se dispone de métodos diagnósticos objetivos para determinar la presencia o ausencia de trombos en las venas de las extremidades inferiores (8). Antes de iniciar el tratamiento se recomienda siempre confirmar el diagnóstico por las implicaciones de una terapéutica que debe prolongarse en el tiempo y con complicaciones potenciales importantes como el sangrado.

El dímero-D es el examen sanguíneo más confiable en el diagnóstico. Cuando es negativo tiene un alto valor predictivo negativo si se determina mediante el método inmunoenzimático (ELISA).

La flebografía constituye el examen más objetivo y el patrón de oro para diagnosticar la trombosis venosa profunda. Se pueden demostrar falta de llenamiento, trombos flotantes u obstrucción completa con circulación colateral. Su principal limitación es que se trata de un examen invasivo, con riesgo de reacciones alérgicas al medio de contraste y con la posibilidad de generar trombosis venosa (9).

Con el fin de sobreponerse a estas limitaciones se desarrollaron los métodos diagnósticos vasculares no invasivos. La pletismografía de aire de oclusión venosa permite medir la capacitancia venosa máxima y el flujo máximo de salida; por ello es útil en trombosis venosas proximales, especialmente del segmento iliofemoral, aunque carece de valor en trombosis infrapatelares (10).

El Doppler continuo es un método práctico de diagnóstico a la cabecera del paciente, especialmente si el cirujano vascular tiene su aparato portátil. Es un método indirecto, que no permite la visualización del vaso en estudio; no obstante, un examinador bien entrenado y

experimentado puede detectar una trombosis oclusiva del segmento poplíteo e iliofemoral. Tiene limitaciones en caso de trombosis infrapatelar, duplicación de la vena poplíteo, trombos en la vena femoral profunda o en trombos flotantes no oclusivos (11).

El duplex scan color utiliza ultrasonido modo B, Doppler pulsado y Doppler color, y permite obtener una imagen e información sobre el flujo sanguíneo de todas las venas de los miembros inferiores. También pueden evaluarse las venas ilíacas y la cava; sin embargo en estos segmentos su precisión es menor. Por tener alta fiabilidad en pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda, se está convirtiendo en el patrón de oro (12). El inconveniente que tiene es ser técnico dependiente, por lo cual se recomienda que el personal que realiza estos estudios conozca ampliamente la enfermedad y los diferentes lugares anatómicos donde se localiza, con el fin de realizar un estudio completo y acertado. Otra ventaja que ofrece es que se puede transportar el equipo para evaluar a los pacientes críticos en la unidad de cuidados intensivos.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la trombosis venosa son prevenir la muerte por embolismo pulmonar, prevenir la recurrencia, extensión o propagación del trombo y evitar el síndrome posttrombótico y la gangrena venosa. Esto debe lograrse al menor costo y con el menor número de efectos colaterales o complicaciones (13).

El tratamiento estándar de la trombosis venosa y del tromboembolismo pulmonar ha sido la anticoagulación con heparina y anticoagulantes orales. Éste es útil en prevenir la muerte por embolismo pulmonar, la recurrencia y la extensión de la enfermedad. Sin embargo la efectividad para prevenir el síndrome posttrombótico es menor, pues a los 15 años el 40% de los pacientes lo sufre y el 25% presenta úlceras.

En los últimos años el advenimiento de los medicamentos trombolíticos ha facilitado su uso en búsqueda de disminuir las secuelas de obstrucción permanente de una trombosis venosa no recanalizada o insuficiencia valvular generada por la recanalización (14,15). Al recanalizar el trombo de manera precoz, se

busca evitar el daño anatómico y funcional de las válvulas y prevenir el trastorno severo sobre la hemodinamia del sistema venoso profundo. Antes de instaurar un tratamiento con estos medicamentos, es indispensable valorar el riesgo-beneficio. La indicación más importante del trombolítico es la flegmasia cerúlea dolens, donde existe riesgo de gangrena venosa, y la pérdida de la extremidad si no se alivia el síndrome obstructivo y el síndrome de compartimiento.

Con este mismo criterio de evitar el síndrome posttrombótico obstructivo por insuficiencia valvular y el manejo de la flegmasia, se ha utilizado la cirugía (trombectomía venosa) (16).

Las heparinas de bajo peso molecular revolucionaron el tratamiento de esta enfermedad (17-19). Actúan potencializando la inhibición del factor Xa por la antitrombina III, teniendo alta afinidad. No inhiben la trombina ni prolongan el PTT, motivo por el cual las complicaciones por sangrado son menores. Tienen una vida media más larga y mayor biodisponibilidad, lo cual facilita el tratamiento pues se puede administrar una dosis diaria subcutánea. Por estas ventajas permite que los pacientes puedan manejarse en forma ambulatoria; esto es posible siempre y cuando el paciente y la familia tengan facilidad para la administración del medicamento subcutáneo y exista compromiso de estar en comunicación con el grupo tratante, ante cualquier cambio.

El reposo en cama con las extremidades elevadas se utiliza con el objetivo de disminuir el edema de la extremidad afectada. Esto es cierto en pacientes con trombosis proximales, especialmente cuando están comprometidas la ilíaca y la femoral común donde existe la posibilidad de edema severo y flegmasia. En caso de no existir síntomas severos de edema y dolor es ilógico inmovilizar al paciente si se sabe que la estasis sanguínea es un factor protrombótico que más bien puede favorecer la extensión de la trombosis y un posible embolismo pulmonar. La ambulancia precoz es de gran valor en el tratamiento ambulatorio con heparinas de bajo peso molecular (20). El uso de soportes elásticos con gradiente de presión es vital en el manejo del paciente con trombosis venosa profunda una vez se inicia la actividad física, con el objetivo de evitar el edema y, a largo plazo, disminuir la progresión de los estigmas de insuficiencia venosa crónica y síndrome posttrombótico (21).

Esquema de anticoagulación

El tratamiento anticoagulante se inicia con heparina o con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), ajustando la dosis para mantener el PTT al doble, preferiblemente en las primeras seis horas. Ésta se mantiene por cinco a siete días. La warfarina se inicia una vez existen niveles anticoagulantes de heparina o de HBPM. La heparina puede discontinuarse en el día quinto o sexto si el INR ha estado en el rango terapéutico por dos días consecutivos. Para embolismo pulmonar masivo o en trombosis iliofemoral severa, se recomienda un período más largo de terapia con heparinas, de aproximadamente diez días.

La terapia de anticoagulación oral se continúa por lo menos durante tres meses, para prolongar el tiempo de protrombina INR a 2,5 (rango de 2 y 3). Cuando la anticoagulación oral está contraindicada, el tratamiento indicado son las HBPM o las heparinas no fraccionadas para prolongar el PTT a un tiempo que corresponde a un nivel terapéutico.

La duración de la terapia continúa siendo individualizada, teniendo en cuenta la causa de la trombosis venosa. Si la causa ya está corregida o no está presente, se puede suspender después de tres meses; sin embargo, cuando es idiopática o existe un trastorno hematológico, ésta se debe mantener por períodos más largos.

Obstrucción arterial aguda

Las principales causas de trombosis arterial aguda son el trauma, la trombosis arterial y la embolia. Las obstrucciones embólicas en el 85% de los casos son de origen cardíaco asociadas a fibrilación auricular, valvulopatías o trombos murales por cardiopatía isquémica (22). Las trombóticas son producidas por aneurismas arteriales o placas ateroscleróticas.

La presentación clínica de una obstrucción arterial aguda oscila entre manifestaciones sutiles a dramáticas, dependiendo del tronco arterial ocluido y el estado de la circulación colateral. Los síntomas producidos por la interrupción súbita del flujo sanguíneo pueden producir un cuadro muy variable, dependiendo del órgano afectado y la extensión de la circulación colateral. En las extre-

midades los síntomas y signos incluyen las seis P: Pain (en inglés dolor), pulso ausente, palidez, parestesias, poiquiloterma (frialdad) y parálisis. El dolor puede ser intenso y es proporcional al grado de isquemia. Las parestesias sugieren disfunción de nervios sensitivos y progresan hasta pérdida de la sensibilidad. La palidez depende del grado de circulación colateral. Entre las cuatro y las seis horas aparecen fenómenos de necrosis del músculo no perfundido; gradualmente, la extremidad se edematiza y se produce parálisis. Pasadas ocho a doce horas los cambios se hacen irreversibles, y los tejidos más susceptibles a la isquemia en su orden son: el nervioso, el muscular y el esquelético, y los más resistentes, la piel y el hueso.

El diagnóstico se hace por medio de la historia y el examen clínico. El interrogatorio permite conocer la existencia de claudicación previa, que sugiere trombosis arterial. El examen clínico del corazón permite evaluar el ritmo cardíaco y la presencia de soplos (estenosis mitral). La palpación de los pulsos es muy importante para localizar la obstrucción y para evaluar la extremidad contralateral para enfermedad arterial. Si están ausentes ambos pulsos femorales el diagnóstico es de embolismo a la bifurcación aórtica en silla de montar. El electrocardiograma descarta un infarto de miocardio. La hematuria en el examen de orina hace sospechar embolia a la arteria renal concomitante. El diagnóstico se confirma con un Doppler de onda continua a la cabecera del paciente, lo cual permite localizar el sitio de la obstrucción arterial y así definir el tratamiento lo más pronto posible. Si el grado de isquemia no es tan severo y hay tiempo para estudiar al paciente, se lleva al laboratorio vascular, donde se practica pletismografía arterial, índices y presiones segmentarias, y dúplex scan color. Estos estudios permiten localizar el lugar, la extensión y la repercusión hemodinámica de la obstrucción. La arteriografía es útil en pacientes con extremidad viable. El ecocardiograma permite evaluar la presencia de trombos intracavitarios, valvulopatía, mixoma o infarto de miocardio.

Generalmente, la isquemia aguda por traumatismos arteriales secundarios a violencia, accidentes o iatrogenias, requiere tratamiento quirúrgico para reperfundir la extremidad en riesgo (23).

El tratamiento del paciente con obstrucción arterial aguda, depende de la severidad de la isquemia, el tiempo transcurrido y la etiología (trombosis o embolia arterial). La severidad de la isquemia de la pierna depende del tiempo y del grado de desarrollo de la circulación colateral. Existen tres posibilidades en cuanto al estado de la extremidad: isquemia mínima, moderada o avanzada.

Los pacientes con isquemia mínima (extremidad viable) son aquellos en quienes existe buena sensibilidad y motilidad de la extremidad, la cual presenta dolor, especialmente con la marcha y no en reposo; hay frialdad, palidez y disminución del llenado capilar, al compararla con la extremidad contralateral. El tratamiento en estos pacientes depende de la causa de la obstrucción y de las condiciones clínicas del paciente. Si el paciente está en buenas condiciones clínicas el tratamiento ideal es la trombectomía, especialmente si es embólica. El empleo del catéter de Fogarty para realizar embolectomía, ha reducido la mortalidad y la incidencia de amputación en un alto porcentaje (24).

Si la causa de la obstrucción es trombosis sobre un terreno aterosclerótico crónico, el tratamiento indicado es la derivación con un puente arterial. En estos pacientes con isquemia y extremidad viable también se puede considerar la trombólisis dirigida con catéter intra-arterial, sobre todo en pacientes con duración de la oclusión menor a catorce días, de alto riesgo o quienes tienen otra enfermedad crítica (25, 26).

Otra modalidad terapéutica es la anticoagulación plena con heparina, y según su evolución la cirugía arterial o la trombólisis se difieren o nunca se requieren en casos de estabilización de la extremidad y de la sintomatología. La principal utilidad de la heparina consiste en prevenir la extensión de la trombosis mientras se opera al paciente y/o prevenir la retrombosis en el postoperatorio (27). El esquema de anticoagulación es igual al expuesto en el tratamiento de la trombosis venosa profunda.

De otra parte, la isquemia moderada (extremidad amenazada) se manifiesta por dolor severo de reposo y algo de disfunción del sensorio, pero no hay necrosis del músculo. Estos pacientes deben ser preparados inmediatamente para tratamiento quirúrgico.

El paciente con isquemia avanzada (extremidad con isquemia irreversible) es aquel en quien ya el daño isquémico está instaurado y es irreversible, hay frialdad severa, lividez cadavérica, ausencia de sensibilidad, rigidez motora y sin motilidad. En estos pacientes el único tratamiento posible es la amputación y por ningún motivo se debe intentar la reperfusión.

El pronóstico de la obstrucción arterial aguda depende del estado de isquemia en que se encuentre la extremidad y de la patología de base. Las trombosis arteriales tienden a tener un mejor pronóstico que las embolias, pues estas últimas generalmente se asocian a infarto de miocardio o enfermedad cardíaca severa.

Cirugía arterial

La anticoagulación se utiliza en cirugía vascular para prevenir la formación de trombos en los vasos sanguíneos durante y después del pinzamiento. Generalmente, se utilizan dosis entre 100 a 200 unidades de heparina por kilogramo en bolo endovenoso, unos minutos antes de pinzar una arteria o vena. Las prótesis vasculares presentan trombosis si entran en contacto con la sangre antes de administrar heparina. Se deben administrar dosis adicionales si el período de pinzamiento del vaso se prolonga, de acuerdo con el resultado de la medición del tiempo activado de coagulación. Una vez se realiza la hemostasis y se restituye el flujo sanguíneo tras retirar la pinza arterial o venosa, se puede revertir la heparina con sulfato de protamina. En pacientes con riesgo de trombosis del injerto arterial o siempre después de una reconstrucción venosa, se debe anticoagular con heparina en el postoperatorio y luego con warfarina, durante el tiempo que sea necesario.

Bibliografía

1. Doketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-462.
2. Brandes DP, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759-752.
3. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1-7.

4. Hull RD, Pineo GF. Clinical features of deep venous thrombosis. In: Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, eds. VTE: Evidence based- atlas. Armonk, NY: Futura Publishing; 1996. p. 87-91.
5. Stein PD. The clinical diagnosis of pulmonary embolism. In: Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, eds. VTE: Evidence based-atlas. Armonk, NY: Futura Publishing; 1996. p. 161-167.
6. Cranley JJ, Canos AJ, Sull WJ. The diagnosis of deep venous thrombosis: fallibility of clinical symptoms and signs. *Arch Surg* 1976; 111: 34-36.
7. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR et al. Accuracy of clinical assessment of deep venous thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326.
8. Comerota AJ, Katz ML, Greenwald LL, et al. Venous duplex imaging: should it replace hemodynamic tests for deep venous thrombosis? *J Vasc Surg* 1990; 9: 251-260.
9. Barnes RW, Barnes CL, et al. Perioperative asymptomatic venous thrombosis: role of duplex scanning versus venography. *J Vasc Surg* 1989; 9: 251-260.
10. Agnelli G, Cosmi B, Ranucci V, et al. Impedance plethysmograph in the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in heep surgery: a venography controlled study. *Arch Med* 1991; 117: 735-738.
11. Kearon C, Julian JA, Newman TE, et al. Non-invasive diagnosis of deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663-677.
12. Comerota AJ, Katz ML. The diagnosis of acute deep venous thrombosis by duplex venous imaging. *Semin Vasc Surg* 1988; 1: 32.
13. Kernohan RJ, Todd C. Heparin therapy in thromboembolic disease. *Lancet* 1966; 1: 621-623.
14. Arnesen H, Hoiseth A. Streptokinase or heparin in the treatment o deep vein thrombosis: follow up results of a prospective trial. *Acta Med Scand* 1982; 211: 65.
15. Comerota AJ, Thromb RC, Mathias S, et al. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep thrombosis improves health-related quality of life. *J Vasc Surg* 2000; 32: 130-137.
16. Plate G, Eklof B, Norgren L, et al. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis: 10 year results of a prospective randomised study. *Eur J Endo Vasc Surg* 1997; 14: 367-374.
17. Simonneau G, Charbonier B, Decousus H, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1541-1546.
18. Prandoni P, Lensing GE, Pineo GF, et al. Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standard heparin in proximal vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441-445.
19. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of proximal- vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-982.
20. Partsch H. Compression therapy of the legs. *J Dermat Surg Oncol* 1991; 17: 799-805.
21. Partsch H, Kechavarz B, Kohn H, et al. The effect of mobilization of patients during treatment of thromboembolic disease with low molecular weight heparin. *Int Angiol* 1997; 16: 189-192.
22. Elliot JP Jr, Hageman JH, Szilagyi E, et al. Arterial embolization: problems of source, multiplicity, recurrence, and delayed treatments. *Surg* 1980; 88: 833-845.
23. Myers SI, Harward TRS, Mahwer DP, et al. Complex upper extremity vascular trauma in an urban population. *J Vasc Surg* 1990; 12: 305-309.
24. Cambria RP, Abbott WM. Acute arterial thrombosis of the lower extremity: its natural history contrasted with arterial embolism. *Arch Surg* 1984; 119: 784-787.
25. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. Thrombolysis or peripheral arterial surgery: phase I results; TOPAS Investigators. *J Vasc Surg* 1996; 23:64-73.
26. STILE Investigators. Results of a prospective randomized trail evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. *Ann Surg* 1994; 220: 251-268.
27. Baxter-Smith D, Ashton F, Slaney G, Peripheral. Arterial embolism a 20-year review. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 453-457.