



**Universidad de Especialidades Espíritu Santo**

**Facultad “Dr. Enrique Ortega Moreira” de Ciencias Médicas**

**Escuela de Medicina**

**Título de la investigación:**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICAS EN PACIENTES CON  
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN HOSPITALES DE GUAYAQUIL,  
ABRIL- SEPTIEMBRE 2017.

**Título académico**

Trabajo de Investigación que se presenta como requisito para el título de  
Médico

**Autora:** Antonella Castro Cabrera

**Tutor:** Iván Chérrez Ojeda

Samborondón

Samborondón, 05 de octubre del 2018

Sr. Dr.

Pedro Barberán Torres

Decano Facultad de Medicina

Universidad de Especialidades Espíritu Santo

Samborondón

De mis consideraciones:

Por medio de la presente yo, Iván Chérrez Ojeda, PhD (c)., comunico a Ud. que el trabajo de titulación "Características clínico- epidemiológicas en pacientes con trombosis venosa profunda en hospitales de Guayaquil, abril- septiembre 2017" de la Srta. María Antonella Castro Cabrera, estudiante de sexto año de Medicina de la Facultad Enrique Ortega Moreira de Ciencias Médicas de la Universidad Espíritu Santo ha sido revisado y cuenta con mi aprobación para el proceso de sustentación del trabajo de grado.

Manifiesto que el trabajo de titulación ha concluido de acuerdo a lineamientos técnicos, y científicos establecidos, por lo que reúne los requisitos suficientes para presentarse.

Agradezco de antemano la atención brindada al presente,

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Iván Chérrez Ojeda', is written over a horizontal line.

Iván Chérrez Ojeda, PhD (c)

Tutor de Tesis

## **Dedicatoria**

A mi mamá, porque a pesar de que existieron momentos en que pensé que tiraría la toalla con esta tesis, ella me demostraba (sin que ella misma se diera cuenta) que la forma en cómo ella despliega coraje y fortaleza en su trabajo, lo que resultó en ser mi motor para no quedarme atrás y ser mediocre.

Gracias mamá porque si no fueras tú, no tendría a la mejor modelo a seguir, que, sin duda eres y serás siempre tú. Incluso no sabiendo sobre Medicina todo lo que haces en relación a tu vida (familiar, personal, profesional y laboral) es el reflejo de lo que yo aspiro a hacer con la mía.

Te amo, y este trabajo te lo dedico a ti por todo lo que eres y representas en mi vida.

## Tabla de contenidos

<b>CAPÍTULO 1: EL PROBLEMA</b> .....	7
Antecedentes .....	7
Descripción .....	9
Justificación.....	10
Formulación de objetivos.....	12
Formulación de hipótesis o preguntas de investigación.....	12
<b>CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO</b> .....	13
Aspectos teóricos .....	13
Historia de la trombosis venosa profunda .....	13
Epidemiología .....	19
Etiología .....	22
Anatomía .....	23
Fisiología .....	27
Fisiopatología .....	28
Clasificación de la TVP en extremidad inferior .....	30
Prevención primaria.....	31
Cribado (screening) .....	32
Prevención secundaria .....	33
Diagnóstico de trombosis venosa profunda.....	34
Introducción .....	34
Presentación clínica de trombosis venosa profunda: anamnesis y examen físico	35
Modelos predictivos de trombosis venosa profunda (criterios de Wells) .....	40
El Dímero- D plasmático y la enfermedad tromboembólica venosa .....	45
Ecografía dúplex venosa .....	48
Algoritmo diagnóstico para TVP.....	49
Pruebas de laboratorio adicionales .....	50
Diagnóstico diferencial.....	53
Prueba de DD para decidir duración de terapia con anticoagulantes .....	54
Aspectos conceptuales .....	56
<b>CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	58
Diseño de la investigación.....	58
Matriz de operacionalización de variables .....	59
Población y muestra, criterios de inclusión y exclusión .....	61
Criterios de inclusión .....	61

Criterios de exclusión.....	61
Descripción de los instrumentos, herramientas y procedimientos.....	61
Análisis estadístico .....	61
Aspectos éticos .....	62
<b>CAPÍTULO 4: ANÁLISIS .....</b>	<b>63</b>
Resultados .....	63
Características clínicas y demográficas .....	63
Motivo de consulta.....	68
Extremidad afecta.....	68
Cáncer.....	69
Etiología de la TVP .....	70
Utilidad diagnóstica del signo de Homans.....	73
Discusión .....	75
<b>CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES .....</b>	<b>80</b>
<b>CAPÍTULO 6: RECOMENDACIONES .....</b>	<b>82</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>94</b>
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL TRABAJO DE TITULACIÓN .....	94
Formulario usado para la recolección de datos .....	96

## Resumen

**Antecedentes:** la trombosis venosa profunda es una manifestación clínica del tromboembolismo venoso. Es la tercera causa cardiovascular de internación a nivel mundial con altas tasas de morbi- mortalidad. Causa limitación funcional, sobre todo en el adulto mayor. El objetivo de este estudio es determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda sintomática en hospitales de tercer nivel durante abril a septiembre 2017.

**Métodos:** estudio multicéntrico, no experimental, descriptivo, de corte transversal con enfoque cuantitativo. Se extrajeron datos clínicos y demográficos de las bases de datos de los tres hospitales escogidos para el estudio. La población fue de 61, de los cuales 56 pacientes fueron enrolados en el estudio.

**Resultados:** El motivo de consulta más frecuente en pacientes con cuadro de TVP fue dolor y edema en miembro afecto (37.5%), seguido de dolor solamente (26.8%) y edema solamente (25.0%). Los factores de riesgo más frecuentemente asociados a trombosis fueron el antecedente de: cirugía reciente, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo y cáncer. La frecuencia ultrasonográfica de trombosis venosa profunda en la población estudiada fue de 24/56 casos en miembro inferior derecho, y de 34/56 casos en miembro inferior izquierdo. El signo de Homans fue positivo en 19/24 casos en miembro inferior derecho, y en 23/34 casos en miembro inferior izquierdo. En contraste con la ecografía, el signo de Homans presenta alta especificidad, valor predictivo positivo y negativo para con el diagnóstico de TVP, especialmente en miembro inferior derecho.

**Conclusiones:** Este estudio determinó las principales características clínicas y epidemiológicas según el sexo, la edad, y la extremidad inferior afectada por trombosis venosa profunda. Asimismo, identificó factores de riesgo (transitorios, y persistentes), el motivo de consulta más frecuente junto con la utilidad diagnóstica del signo semiológico de Homans.

# CAPÍTULO 1: EL PROBLEMA

## Antecedentes

La historia de la trombosis venosa profunda no solo incluye su descripción histórica como enfermedad per sé, sino también la cronología de los eventos que revolucionaron el manejo diagnóstico y terapéutico que empezó hace más de 700 años atrás. Los avances más significativos se dieron en el último siglo. (1,2)

La trombosis venosa profunda (TVP) es la formación de coágulos de sangre (trombos) comúnmente afectando a la red venosa profunda, sobre todo a venas distales en un 40%, femoral 20%, femoral común 20%, poplítea 16% y venas ilíacas en un 4%. Es una condición que conlleva morbilidad y mortalidad prevenibles. (3)

La TVP es una manifestación dentro del espectro clínico de presentación del tromboembolismo venoso (TEV). Las dos maneras en las que se puede presentar este síndrome son la TVP y el tromboembolismo pulmonar (TEP). (4) La TVP es un problema que se presenta con una incidencia anual de casi 2 casos por cada 1000 habitantes. (5)

Quienes desarrollan TVP tienen comúnmente factores de riesgo tromboembólico como, por ejemplo, cáncer, trauma, cirugía mayor, hospitalización, inmovilización, embarazo, o uso de anticonceptivos orales. Sin embargo, no todos tienen estos riesgos por los que son clasificados como TVP idiopática.

Episodios de TVP pueden ser asintomáticos hasta en un 25% de los casos, y cuando existe sintomatología esta suele ser caracterizada por edema asimétrico de miembros inferiores, dolor en una sola extremidad, dilatación o distensión de red venosa superficial, y descoloración de la piel que puede ser desde azul (cianosis) a roja. (6)

Existen signos clínicos dentro de examen físico que han sido descritos, como el signo de Homans, para descartar la presencia de TVP. Sin embargo,

en la actualidad, la US es necesaria y mejor para confirmar el diagnóstico de TVP. La utilidad de este signo ha ido perdiendo utilidad a través del tiempo.(7)

La complicación más temida por TVP es el TEP, por lo tanto, la TVP es una emergencia médica ya que puede ser fatal en un 5% de los casos. Otra complicación, tardía, es el síndrome posflebítico que se manifiesta como edema, dolor y despigmentación de la piel en el miembro afecto.

El diagnóstico de TVP requiere en primer lugar la estratificación del riesgo del paciente de tener dicha enfermedad (esto en base a la escala de Wells). El paciente se clasifica como probable o no probable para TVP. Posterior a ello, se realiza un algoritmo diagnóstico en donde se identifica directamente el coágulo en el sistema venoso profundo mediante un ultrasonido (US) o tomografía computada (TC).(8)

El rol del dímero-d (DD) dentro del diagnóstico de TVP debe ser racionalizado. El DD posee valor diagnóstico en pacientes con poca probabilidad de TVP, y por lo tanto es considerado como un método para descartar esta patología. No se debe realizar en pacientes que se tiene certeza de tener TVP, ya que el DD puede ser positivo en otras condiciones a más de TVP.

La TVP es tratada con anticoagulantes (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux, anticoagulantes orales de acción directa, y/o warfarina). Generalmente la anticoagulación oral es continuada por 3 a 6 meses. En pacientes seleccionados, con alto riesgo tromboembólico el considerar una pauta de anticoagulación oral de larga data versus los riesgos de sangrado deben ser tomados en cuenta.(9)

En el Ecuador se reporta que las enfermedades tromboembólicas son condicionantes del 10% de muertes intrahospitalarias. Si bien no existen datos precisos sobre la incidencia de TVP de manera general, el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) en su informe anual de camas y egresos hospitalarios informó sobre 1143 casos de TVP en el año 2015.

De estos 1143 casos, aproximadamente el 20% fueron casos confinados a la provincia del Guayas con una tasa de letalidad intrahospitalaria de 2.45%. (10)

### Descripción

La trombosis venosa profunda es una preocupación en términos de salud pública mundial. Las estadísticas muestran que 2 de cada 1000 personas hospitalizadas padecen esta condición. En los Estados Unidos cerca de 900,000 personas se ven afectadas de las cuales, 60,000-100,000 fallecen debido a esta patología.(5,11)

La trombosis venosa profunda constituye una enfermedad muy frecuente en el ámbito hospitalario, sobre todo en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos siendo responsable de una morbi-mortalidad significativa. El INEC reporta una tasa de letalidad del 2.4% en el año 2015, misma que ha ido en aumento ya que en el 2013 registró una tasa de 1.59%.(10)

Del total de casos con diagnóstico de TVP en el 2015, la población con mayor frecuencia de TVP fue la adulta mayor (>65 años de edad). La calidad de vida se ve afectada debido a la limitación funcional que ocasiona la enfermedad, y de posibles secuelas como el síndrome posflebítico que es la principal causa en la reducción de la calidad de vida de estos pacientes.(12)

La TVP constituye un problema para el sistema de salud ecuatoriano ya que siendo una patología no transmisible de causa prevenible de hospitalización se encuentra en aumento, produciendo discapacidad y muerte. La incidencia y la gran carga que representa esta enfermedad a nivel hospitalario (con una media de 1 semana de estancia hospitalaria) poseen impacto en el sistema de salud público, y privado.(13)

Teniendo en cuenta que es la tercera patología cardiovascular más común que ocasiona gran morbilidad y mortalidad a nivel mundial, desde hace más de 10 años no se cuenta con un estudio reciente sobre las características clínico-epidemiológicas de esta enfermedad que va en ascenso a medida que la población envejece.(14,15)

Si bien se han hecho avances en cuanto al diagnóstico, y tratamiento de la TVP, pero no se han descrito características clínicas, y demográficas de la población afectada, cuáles son los factores de riesgo que con mayor frecuencia predisponen a la población al desarrollo de esta enfermedad ni la suficiencia diagnóstica de signos clínicos versus los métodos no invasivos imagenológicos de los cuales se dispone para el diagnóstico de TVP.

### Justificación

En Ecuador, la esperanza de vida media se sitúa por encima del umbral de los 75 años (76.2) según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2016. La TVP según el INEC afecta en su mayoría a personas mayores a 65 años, sin tener en cuenta complicaciones como TEP o síndrome posflebítico.

Los pacientes con diagnóstico de TVP suelen tener altas tasas de admisión hospitalaria, y por lo tanto generan altos gastos a la salud pública del país. El estudio realizado por el departamento *Division of Cardiovascular Diseases* de la Clínica Mayo evidenció que los gastos hospitalarios asumidos por el Estado para el tratamiento de estos pacientes eran 2.5 veces más altos que en pacientes hospitalizados por otras enfermedades crónicas (cáncer). (16)

Está descrito que los pacientes con TVP que requieren cirugía después de su evento inicial generan más gastos hospitalarios que aquellos pacientes que serán sometidos a la misma cirugía, pero que no tienen TVP. La TVP asociada a re- hospitalización es la principal causa de “discapacidad ajustada a los años de vida” (DALY) en países en vías de desarrollo, y la segunda causa más común en países desarrollados. Por lo tanto, el reconocimiento de aquellos pacientes con factores de riesgo para enfermedad tromboembólica es esencial.

En los centros de salud del presente estudio correspondientes a Hospital Luis Vernaza, Hospital Teodoro Maldonado Carbo, y Clínica Guayaquil no existen datos con respecto al tema de TVP, por lo que es imprescindible la realización del estudio para determinar la frecuencia de esta enfermedad, sus factores de riesgo, evaluación diagnóstica, y asimismo conocer qué medidas profilácticas se llevaron a cabo por parte del personal de salud de las instituciones para evitar aquellos eventos.

La realización de este estudio optimizaría recursos, e impactaría de manera positiva en la calidad de investigación del tema de TVP en el Ecuador. Dentro de las prioridades de investigación en salud, la realización de estudios en la especialidad de Hematología, específicamente, el Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador destaca importante que se realicen descripciones del perfil epidemiológico de los pacientes, identificación de factores que predispongan a la aparición de esta enfermedad, estudios de costos y acceso al manejo, y el impacto psicosocial que tiene esta patología en la población ecuatoriana.

Si bien este estudio no pretende cubrir todo lo anteriormente descrito, el trabajo sí ayudaría en la descripción del perfil epidemiológico del paciente que se presenta con trombosis venosa profunda, asimismo como la descripción de factores que influyen en su aparición.

La información recolectada brinda un punto de partida que valora la frecuencia de TVP en pacientes hospitalizados, determinando características clínico- epidemiológicas, los factores de riesgo asociados, y su tratamiento y profilaxis correspondientes.

La formulación de un estudio que recabe información epidemiológica acerca de una entidad clínica debe proporcionar datos actualizados, relevantes y que puedan influenciar en la práctica diagnóstica y de tratamiento de la enfermedad. En el Ecuador no existen tales estudios de manera que solo se cuenta con caracterizaciones realizadas en otros países y que fueron hechas hace más de una década.

El propósito de esta investigación es brindar un apoyo en cuanto a la caracterización de los pacientes afectados por TVP, describir sus características clínicas, y demográficas, así como de poblaciones en riesgo de padecer TVP.

El conocimiento de la epidemiología de TVP en el Ecuador, en especial en la provincia del Guayas conlleva a un mejor entendimiento de la patología y por lo tanto la disminución de desenlaces mortales los cuales son prevenibles.

## Formulación de objetivos

### **General**

- Determinar las características clínicas, y epidemiológicas de la trombosis venosa profunda en los pacientes de hospitales de Guayaquil durante el período abril- septiembre 2017.

### **Específicos**

- Identificar el motivo de consulta más frecuente que produjo la internación del sujeto de estudio.
- Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa profunda en la población estudiada.
- Determinar la suficiencia diagnóstica del signo de Homans para con el diagnóstico de trombosis venosa profunda, según el miembro afecto, considerando la ecografía venosa de miembro inferior.

## Formulación de hipótesis o preguntas de investigación

¿Cuáles son las características clínico- epidemiológicas en los pacientes de hospitales de Guayaquil con diagnóstico de trombosis venosa profunda?

¿Cuál es la suficiencia diagnóstica del signo de Homans para el diagnóstico de trombosis venosa profunda?

## CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

### Aspectos teóricos

#### *Historia de la trombosis venosa profunda*

El cuerpo humano y su fisiología han sido un paradigma para el hombre desde tiempos ancestrales. La sangre, considerada como parte de uno de los cuatro humores que conformaban al ser humano, podía cambiar y ocasionar enfermedad. La generación de un trombo, que es la transformación de la sangre líquida al estado sólido fascinaba a cualquiera y fue objeto de estudio desde tiempos inmemorables.

Hipócrates (460-337 a.C.) señaló que esta transformación era debido a la exposición de la sangre a cambios de temperatura (de caliente, a frío). No hay registros que expliquen que Galeno, uno de los más importantes exponentes de la Medicina antigua, haya expresado opiniones diferentes sobre la coagulación.

A través de la representación artística, las culturas pertenecientes a Grecia, Egipto, Roma, y Sudamérica describieron a este trastorno sanguíneo como un edema de miembro inferior unilateral, junto con várices y úlceras que sí se conocían desde tiempos remotos. Pero no fue hasta el siglo XIII (1271) en que Guillaume de Saint Pathus documenta el primer caso de trombosis venosa en su manuscrito "*La vie et les miracles de Saint Louis*" (1).

Era un joven de 20 años llamado Raoul de Normandía el cual presentó edema en su tobillo derecho el cual ascendió hasta el muslo derecho, mientras que su pierna contralateral se encontraba sana. Su médico, el cirujano Herni di Perche ante esta situación le recomendó ir a rezar a la tumba del santo San Luis en la iglesia Saint Denis.

Con el pasar de los días la pierna se infectó, por lo que Raoul se puso el polvo de la tumba del santo en la úlcera de su pierna, posterior a ello, se recuperó. Y no fue hasta 11 años después que el joven murió. Este es el primer

caso reportado de trombosis venosa profunda distal que progresó a proximal, y además de una posible trombofilia dada la edad del paciente.

Sin embargo, la primera descripción detallada de una trombosis venosa profunda ocurrió en Inglaterra a manos del cirujano Richard Wiseman en 1676 quien atendía un parto en donde la mujer desarrolló edema y dolor de extremidad inferior derecha el cual progresó hasta la cadera (2). Es interesante recalcar que el cirujano no solo describió la trombosis, sino también hipotetizó que este cuadro ocurrió por un problema sistémico en la sangre.

Esto último sería uno de los primeros datos acerca de la hipercoagulabilidad de la sangre. Hasta finales del siglo XVIII se creía que la trombosis era una afección del posparto por retención de los “malos humores”, mientras que otros creían que era por retención de leche conocida como “ingurgitación láctea”. Durante el renacimiento, y hasta el siglo XIX, se popularizó la flebotomía para tratar estos casos de trombosis “diabólicas” (1).

Hasta 1790 se sostenía la hipótesis de que la coagulación se llevaba a cabo por la exposición de la sangre al frío. Sin embargo, con el tiempo se llegaría a pensar que la coagulación sanguínea después de una lesión es un componente fisiológico, mas no patológico.

John Hunter, y sus alumnos Matthew Baillie y William Hewson promulgaron la hipótesis de que la trombosis era debido a una oclusión en los vasos sanguíneos producto de la formación de un trombo. En 1793 Hunter realiza las primeras ligaduras venosas por encima del trombo para prevenir su extensión (1).

Durante la segunda mitad del siglo XVIII (1856) Rudolf Virchow, el padre de la patología moderna, en base a su observación de mujeres posparto con trombosis (término acuñado por él) refuta la teoría de los humores, y propone la siguiente triada: lesión endotelial, estasis venosa, y tendencia a formar coágulos (hipercoagulabilidad) (17). Además, hizo la primera asociación conocida de trombosis venosa profunda con tromboembolismo pulmonar (18).

Por miedo a que el coágulo se pueda extender en manera proximal era mandatorio que estos pacientes tuviesen reposo en cama de manera prolongada, pero como se sabe en la actualidad, esto sería descartado muchos años después.

Los tratamientos disponibles eran dirigidos a prevenir y tratar signos de infección, ya que los primeros casos de trombosis fueron en mujeres con fiebre posparto, sepsis que ameritaba reposo en cama absoluto, y cirugías complicadas (19).

Hasta la década de los 30 se sostenía que el tratamiento de la trombosis era reposo en cama absoluto, elevación de la pierna que favorecía el retorno venoso, y la aplicación de compresas calientes para disminuir el vasoespasmo e incrementar circulación contralateral (20).

Los factores de riesgo conocidos para esta época ya habían ascendido en número. El primero en describirse fue el embarazo y puerperio, después gracias a Armand Trousseau en 1866 presenta la asociación entre el cáncer y la trombosis, pero no fue hasta 1938 que dicha asociación se confirmó con la publicación de Sproul en pacientes fallecidos por cáncer de páncreas.

Spencer Wells en 1886 y Gunnar Bauer en 1942 describen la asociación entre las fracturas de miembros inferiores y trombosis (21). En 1955, Byrne realiza la asociación de estados posoperatorios (particularmente cirugías ortopédicas) con trombosis.

Como se mencionó previamente, los tratamientos disponibles para tratar los casos de trombosis eran limitados. En el año de 1933 Charles y Scott lograron cristalizar el extracto de heparina, para que un año después, sea indicación de tromboprofilaxis en pacientes quirúrgicos (22).

En el estudio comparativo publicado por Bauer se demostró la caída de eventos fatales (tromboembolismo pulmonar) en pacientes con trombosis venosa profunda sintomática de 18% a 0,4%. En 1954 con la comercialización de la warfarina se logró establecer un mejor régimen terapéutico (este último sería usado de manera crónica y ya no la heparina).

Históricamente, la warfarina fue lanzada al mercado en 1948 como el veneno ideal para ratas, sin embargo, debido al fallido intento suicida de un naval con 567mg de warfarina se demostraría que no es tóxica para el ser humano (23).

Gracias al descubrimiento de estos dos fármacos (que interesantemente nunca compitieron en el mercado) los médicos tratantes concluirían que la heparina debía ser dada por vía parenteral por su acción más rápida, y que la warfarina debía ser administrada por vía oral permitiendo un tratamiento más prolongado (24).

En la era moderna de la medicina, los últimos 60 años han sido claves para el desarrollo de técnicas diagnósticas a diferencia de la medicina antigua que se enfocó más en buscar alternativas terapéuticas. Berberich y Hirsch crearon la venografía en 1923 pero no fue hasta 1970 que se empezó a usar de manera estandarizada.

Esto marcaría el punto de partida para entender que la trombosis venosa profunda no solo se trata desde una perspectiva clínica subjetiva, sino más bien desde una confirmación objetiva. Gracias a este paradigma, se concluiría que la trombosis puede ser diagnosticada y tratada incluso cuando cursa de manera asintomática.

El dogma del reposo absoluto fue descartado después de la década de los 30 quizá al efecto analgésico y antiinflamatorio de la heparina, y su asociación con mortalidad disminuida. La deambulacion temprana, y el uso de medias de compresión se empezaron a usar más en el manejo de estos pacientes.

En la década de los 80, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) produjo cambios significativos en el manejo de la trombosis ya que no precisaba monitorización intensiva como la heparina clásica. Levine, en 1996 demostró que la HBPM podía ser usada de manera ambulatoria e intrahospitalaria con tasas de seguridad y efectividad igual a la heparina clásica (25).

El estudio realizado por Partsch demostró que la deambulacion temprana, el uso de medias de compresión, y curso corto de reposo mejoró el dolor y edema

de miembros inferiores sin incrementar el riesgo de tromboembolismo pulmonar; este sería el estudio que permitiría el manejo actual de los pacientes con trombosis (1).

Si se revisan los antecedentes quirúrgicos de esta patología, se encontrará que desde la era de Hipócrates se usó la compresión de la pierna para tratar las úlceras. Cirujanos franceses como Guy de Chauliac recomendaron tratar las venas varicosas con vendajes. Fischer y Lasker, dos flebólogos alemanes fueron los que prescribieron el uso de vendas de compresión a pacientes con trombosis venosa profunda (26).

No obstante, el dogma del reposo absoluto en cama en pacientes con trombosis en aquel entonces era parte del tratamiento angular, y las medias no eran muy usadas por esa razón. La era de los anticoagulantes, cambió ese manejo y las medias fueron prescritas después del curso con heparina una vez que la deambulación era permitida. La utilidad de las medias fue descrita en el estudio de Brandjes en 1997 (27).

Las cirugías como se describió antes en este apartado, eran reservadas para pacientes con trombosis severas, los cuales eran principalmente bilaterales, femorales o con la ligadura de la vena cava inferior; esta última fue asociada a altas tasas de mortalidad (14%). Para reducir la mortalidad relacionada a procesos quirúrgicos se crearon varios dispositivos desde 1950 (1).

Dispositivos que permitían la interrupción temporal o parcial de la vena cava inferior con la ubicación de un clip plástico o metálico removible. La ligadura temporal de la vena cava inferior con catgut absorbible era otra opción. A pesar de ello, ninguno de estos dispositivos logró mejoría clínica substancial y se asociaron a reestenosis en el 30% de los casos.

En 1958 De Weese construyó el primer filtro intraluminal que podía bloquear el tránsito del émbolo sin afectar significativamente la dinámica sanguínea (26). Fue muy prometedor ya que probablemente resultaría en la prevención de tromboembolia pulmonar, pero su colocación ameritaba cirugía mayor y anestesia general.

En 1967, Mobin-Uddin resolvieron este problema, y en 1970 se estandarizó la colocación del filtro de vena cava vía transcatéter y anestesia local. Para prevenir que se obstruyera el filtro, se lo heparinizó (28). En 1981, Greenfield desarrolló el primer filtro percutáneo verdadero que no precisaba venotomía (29).

Se empezó a popularizar el uso de este filtro, pero en 1998 el PREPIC trial mostró que no todos los pacientes con trombosis venosa profunda se beneficiaban de este tratamiento (pacientes sin contraindicaciones a anticoagulantes). Desde aquel momento, las indicaciones de los filtros fueron más específicas.

Otros tratamientos complementarios al anticoagulante han sido desarrollados con el propósito de prevenir morbilidad a largo plazo; esto gracias a la extracción temprana del trombo; más que a disminuir mortalidad. La primera trombectomía, sin ligadura proximal, fue realizada por Låwen en 1938 (1).

Veinte años más tarde, Mahorner y Fontaine mejoraron la técnica siguiendo con un curso de anticoagulantes para disminuir el riesgo de re- trombosis. El mecanismo por el cual el trombo era removido consistía en aplicar presión a nivel abdominal mientras se extraía el trombo con tubos a través de una venotomía femoral y a nivel de la pantorrilla con un masaje o elevando la pierna y comprimiéndola.

En la actualidad, la trombectomía no se recomienda para el tratamiento de trombosis venosa profunda proximal. Hoy por hoy, la remoción temprana del trombo recae en el uso de agente farmacológicos que promueven la trombolisis. *The CaVenT study* publicado en Lancet en el año 2012 por *Enden et al* sugiere que la trombolisis es levemente superior al tratamiento con anticoagulantes y medias de compresión solas en prevenir complicaciones. Estudios confirmatorios se están llevando a cabo (30).

Las propiedades fibrinolíticas de la orina humana se conocían desde 1861, y por Dastre en 1893 sobre los coágulos viejos. No obstante, los trombolíticos estuvieron disponibles un siglo después. La estreptoquinasa fue exitosamente

producida en 1947 por Christensen, sin embargo, fue usada solamente de manera local para tratar afecciones neurológicas (1).

Debieron haber pasado muchos años después para que exista un consenso acerca de las indicaciones de la trombolisis en trombosis venosa profunda (flegmasia cerúlea *dolens* o compromiso masivo íleo-femoral), y las contraindicaciones (5 en Kakkar 1969, versus las 15 existentes en *The Cavent Trial* 2012).

Esto permitió una correcta identificación y selección de los pacientes con alto riesgo de complicaciones, presentación clínica <14 días, y bajo riesgo de sangrado. Aún se encuentran en estudio los resultados a largo plazo, y se piensa que no cambiaría dramáticamente el manejo rutinario de la trombosis venosa profunda.

### *Epidemiología*

La incidencia reportada para TVP sola (sin TEP) se encuentra entre 45- 117 casos por 100,000 anual. La TVP es predominantemente una enfermedad de la edad avanzada, y rara en la adolescencia tardía. Los rangos de incidencia varían marcadamente acorde a la edad para hombres y mujeres. (31)

Hasta los 55 años hombres y mujeres tienen las mismas tasas de incidencia de TVP, sin embargo, una vez alcanzados los 65 años, empieza a aparecer una tendencia mayor a favor de los hombres para TVP, sobre todo a la edad de 80- 84 años, y después se igualan ambos géneros.(16)

La recurrencia de TVP ocurre en un 30% dentro de los primeros 10 años después del primer evento. El riesgo del primer episodio recurrente varía según el tiempo, siendo el más alto en los primeros 6- 12 meses. Cifras presentadas en la literatura estiman que, de cada 1000 personas afectadas por TVP, al menos 170 de ellas experimentarán recurrencia de su enfermedad en la primera semana, 130 al mes, 30 a los 90 días, y 20 al año. (16,32)

A pesar de que la profilaxis secundaria es efectiva en prevenir episodios recurrentes, la duración del tratamiento agudo no afecta la tasa de recurrencia más allá de los primeros tres meses de profilaxis con anticoagulantes. Estas

observaciones sugieren que la TVP es una enfermedad crónica con episodios de recurrencia.

Existen predictores independientes de recurrencia incluyendo la edad del paciente (tasa de envejecimiento), aumento del IMC, sexo masculino, patología oncológica activa, y enfermedad neurológica con parálisis de miembros inferiores.

Otros predictores de recurrencia incluyen la TVP idiopática, deficiencia de antitrombina, proteína C, y/o proteína S, hiperhomocisteinemia, aumento en los títulos de anticuerpo lúpico o anticuerpo antifosfolípido, aumento persistente del DD en pacientes con TVP idiopática, y posiblemente, trombosis venosa residual. (33)

El riesgo de recurrencia es modestamente alto en pacientes portadores del factor V Leiden o con mutaciones en la protrombina (2021G>A), y en pacientes con tipo de sangre diferente al O. En pacientes con cáncer, factores asociados con el aumento del riesgo de recurrencia de TVP son el sitio de la neoplasia (páncreas, cerebro, pulmón, ovarios, y desórdenes mieloproliferativos o mielodisplásicos), estadio IV del cáncer, progresión de la enfermedad neoplásica, y parálisis de miembros inferiores.(34)

Otros factores de riesgo, cuando están presentes al tiempo del incidente de TVP, están asociados ya sea con disminución del riesgo de recurrencia o no son predictivos de recurrencia. En las mujeres, el embarazo o el puerperio, el uso de anticonceptivos orales, hormonoterapia, y cirugía ginecológica al momento del evento de TVP, tienen una disminución del riesgo de recurrencia. (35,36)

Pacientes que toman inhibidores de la HMG- coenzima A reductasa (estatinas) después de un episodio de TVP tienen un menor riesgo de recurrencia. La cirugía reciente, o trauma, o fractura no han sido predictores en la reducción del riesgo de recurrencia.(34)

Otras características basales que no son predictoras de recurrencia de TEP incluyen inmovilización reciente, terapia con tamoxifeno, y falla en la profilaxis.

Para estos pacientes, que no tienen riesgo aumentado de recurrencia, y aquellos con trombosis aislada de la pantorrilla, un tratamiento de corta duración es probablemente la adecuada (heparina no fraccionada, HBPM, Warfarina).

Diversos algoritmos predictores han sido derivados de la estratificación del riesgo de recurrencia de TVP en pacientes con TVP idiopático, o asociado a cáncer. Uno de ellos "Men continue and HERDOO2" identificaron que en los hombres no hay factores predictores de riesgo de recurrencia en ataques idiopáticos. Por otro lado, mujeres con ataque idiopático de TVP que tuvieron <1 en el set de factores de riesgo tuvieron un riesgo bajo significativo en comparación a las que tenían >1.

Los factores de riesgo fueron edad avanzada (>65 años), obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), aumento del DD al momento de dejar la terapia anticoagulante, y signos de síndrome posflebítico. En el estudio de Viena, el sexo masculino, TVP aislada a la pantorrilla, o TVP proximal, aumento niveles DD fueron predictores de recurrencia.

En el modelo predictor DASH los niveles de DD una vez más, edad <50 años, sexo masculino, hormonoterapia fueron para riesgo alto de recurrencia. El único factor de riesgo inconsistente fue la edad en estos modelos, es conocido que la edad avanzada está asociada con un aumento en el riesgo de recurrencia en hombres y mujeres tal y como lo describe el modelo DASH, y no en el modelo de Viena.

Si estas tasas de recurrencia son aceptables, alrededor del 50% de los pacientes con TVP idiopática y un bajo riesgo de recurrencia según las escalas predictoras, estos pacientes podrían evitar la profilaxis secundaria, y los riesgos y complicaciones asociadas al riesgo de sangrado.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en su guía de diagnóstico y manejo de la TVP manifiesta que la incidencia aumenta conjuntamente con la edad, esta tendencia se ha mantenido a lo largo de los últimos 25 años a pesar de una extensa gama de estrategias preventivas. Las mujeres son las más afectadas a edades tempranas.

Esta proporción se invierte en la vejez. La incidencia es similar en personas afrodescendientes, pero menor en asiáticos. Casi 2/3 de los casos de TEV están confinados a TVP, y el 80% son de origen proximal. Estudios europeos recientes indican una incidencia de 70- 140 casos por cada 100,000 personas al año. (14)

Los episodios de TVP en su mayoría son secundarios a la existencia de factores predisponentes a TEP. Las TVP distales (por debajo de la rodilla) son más frecuentes en situaciones de transición, mientras que las proximales se deben a condiciones crónicas. En un 25%- 50% de los casos de primer episodio de TVP no se identifica ningún factor asociado.

En pacientes con TVP sin TEP, las tasas de mortalidad a corto plazo indicaron un 2%- 5% de letalidad, más frecuente en proximal que TVP distal. El riesgo de recurrencia es alto, especialmente los primeros 6 meses. Las complicaciones tempranas e intermedias incluyen extensión del trombo, TEP, y recurrencia de TVP.

Las complicaciones a largo plazo incluyen el síndrome posflebítico que se define como síntomas crónicos venosos con o sin signos de TVP. Este síndrome representa la complicación crónica más frecuente en TVP, ocurriendo en un 30%- 50% de los casos dentro de los dos primeros años después de un episodio de TVP proximal. En un 10% de los casos el síndrome posflebítico es severo.

Factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación incluyen TVP ipsilateral previa, localización proximal (íleon- femoral- poplítea), y obstrucción venosa residual. La obesidad, y un control pobre del INR durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante son factores de riesgo adicionales.(37)

### *Etiología*

El sistema de coagulación de la sangre es complejo y altamente regulado. Pequeñas perturbaciones que regulan la cascada de la coagulación pueden llevar a procesos de sangrado o de trombosis. Los 3 factores que, individualmente o conjuntamente, pueden formar coágulos de sangre son la

injurias endoteliales, estasis venosa, y activación de la cascada de coagulación (conocida como la triada de Virchow).

Con esto en mente, quienes desarrollan la condición tienen un *trigger* que conlleva a la formación de coágulos (ej. Neoplasias que segregan micropartículas de factor tisular positivo son agentes procoagulantes, y estimulan la coagulación, o trauma en la extremidad inferior que se asocia a injuria vascular), como también pudieran tener un desequilibrio leve en sus sistemas de coagulación (ej. Mutación genética del factor V llamado factor V de Leiden) que inclina la balanza hacia la coagulación cuando una provocación modesta ocurre.

Existe una clara asociación entre TVP y las siguientes:

- Neoplasia activa
- Cirugía mayor reciente (especialmente las ortopédicas de rodilla)
- Hospitalización reciente
- Trauma reciente
- Enfermedad clínica

La ausencia de alguno de estos factores de riesgo se traduce en una TVP idiopática o no provocada. Las TVP idiopáticas representan el 26% al 47% del primer episodio de TVP. Esta caracterización de la TVP asociada con factores de riesgo tromboembólicos o como ser idiopática son sin duda los mayores determinantes en términos de duración del tratamiento de TVP.(38) La TVP adquirida durante el curso de la hospitalización o dentro de los primeros 90 días después del alta es común.

### *Anatomía*

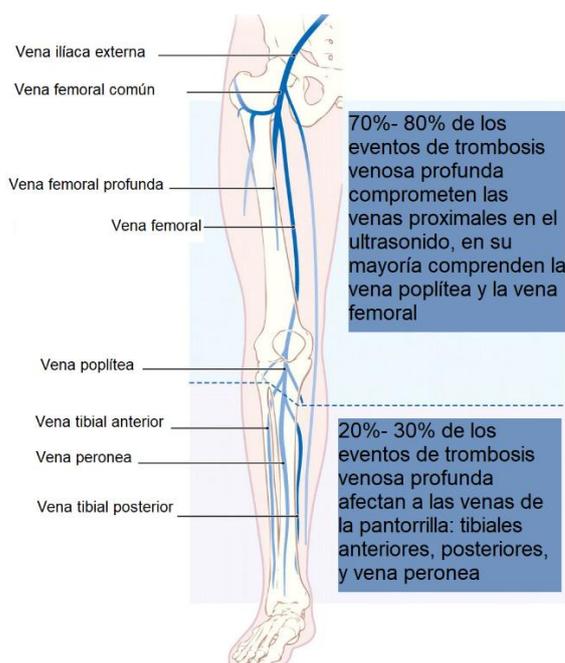
La red venosa del miembro inferior se divide en tres grupos. El sistema venoso profundo aquel que drena el 80% de sangre venosa proveniente del músculo, las del sistema venoso superficial, y las perforantes que conectan ambas redes venosas.(39) El sistema venoso profundo está situado dentro del manguito aponeurótico, aquel que envuelve al músculo en su totalidad. Si se

realiza un mapa mental de la red venosa de la extremidad inferior sería más o menos así:

Venas tibiales anteriores (continuación de las pedias), ascienden anteriormente, posteriormente encontramos las venas tibiales posteriores que también ascienden hacia la rodilla solo que lo hacen por la cara interna entre los músculos de la pantorrilla. De la cara externa del pie nacen las venas peroneas que se unen a las tibiales posteriores y forman el tronco tibioperoneo (TTP).

Una vez unidos en TTP atraviesan el sóleo y se unen con las tibiales anteriores. Esta unión drena en la vena poplítea (que sería la unión de las tres venas antes descritas, las tibiales anterior, posterior y peronea). Las venas soleares y gemelares se encuentran inmersas en el espesor de los músculos a los que drenan, esta red desemboca en la tibial posterior y poplítea.

Las poplíteas se continúan con la femoral superficial la cual asciende por el canal de Hunter, atraviesa el triángulo de Scarpa y recibe a la femoral profunda para en conjunto formar la vena femoral común que desemboca en la safena interna, y una vez que pasa por debajo de la arcada crural toma el nombre de vena ilíaca externa. La siguiente imagen permite graficar la anatomía *grosso modo* del sistema venoso profundo (40).



### **Ilustración 1. Anatomía del sistema venoso profundo de la extremidad inferior.**

Tomado y traducido de Deusterman Barbara. *High level overview: Venous anatomy of lower extremities. American College of Phlebology. 2015.*

La vena femoral y la vena ilíaca son las venas principales del sistema venoso profundo. La vena femoral común, a nivel de la ingle por debajo del ligamento inguinal es la gran vena de esta red venosa que drena a la vena ilíaca que conduce la sangre venosa a través de la pelvis hacia la vena cava inferior y posteriormente a la aurícula derecha para ser oxigenada en los pulmones.

La femoral común se bifurca en dos ramas, la femoral profunda y la femoral superficial. La primera recoge toda la sangre de la parte posterior del muslo mientras que la segunda recibe sangre de la vena poplítea. Esta última vena recoge sangre de todo el territorio distal (venas tibiales anteriores, posteriores y peroneas).

Las venas gemelares funcionan como esponjas que se encuentran dentro del músculo gastrocnemio (o gemelo) y por lo tanto forman parte del sistema venoso profundo. En la siguiente tabla (41) se expone la terminología antigua y la nueva que define al sistema venoso profundo de la extremidad inferior.

Tabla 1. Terminología del sistema venoso profundo del miembro inferior.

<b>Terminología antigua</b>	<b>Terminología nueva</b>
Vena femoral	Vena femoral común
Vena femoral superficial	Vena femoral
Vena femoral profunda	Vena femoral profunda
Vena circunfleja medial femoral	Vena circunfleja medial femoral
Venas perforantes	Venas comunicantes femorales profundas Vena ciática
Vena poplítea	Venas poplíteas
Venas surales Venas del sóleo Venas gemelares	Venas musculares
Venas geniculares	Plexo venoso genicular
Venas tibiales anteriores	Vena tibial anterior
Venas tibiales posteriores	Venas tibiales posteriores

Venas fibulares o peroneas	Venas fibulares o peroneas
Venas plantares	Venas plantares mediales, laterales Arco venoso plantar profundo Venas metatarsianas profundas Venas digitales profundas y vena pedia

*Tomado y modificado de Gómez C, Jiménez H, Ulloa J. Nomenclatura de las venas de los miembros inferiores y términos en Flebología: los consensos internacionales. [Artículo de revisión]. Rev. Colomb. Circ. 2012; 27:139-145.*

### *Válvulas y bomba muscular*

A diferencia del resto de venas en el cuerpo, las venas que comprenden el territorio inferior del cuerpo tienen la particularidad de tener un sistema valvular que, a modo de compartimientos, aseguran que el flujo venoso siempre vaya en sentido ascendente hacia el corazón. Aquí la importancia de que el flujo siempre sea en un solo sentido para evitar el estancamiento de sangre.

Las válvulas suelen ser bigeminadas (como puertas), en su cara superior existe un espacio llamado seno de Valsalva. El número de válvulas que posea una vena dependerá de las presiones a las cuales esta está sometida. A mayor presión, mayor número de válvulas; y a mayor calibre menor número de válvulas. Las venas del sistema venoso profundo tienen entre 12 y 15 válvulas.(42)

La bomba muscular es otro mecanismo que coopera en el drenaje venoso de las extremidades inferiores. Este mecanismo consiste en la compresión, contracción o “masaje” que ejerce el mismo músculo durante su contracción a la vena que lo drena.

El músculo gastrocnemio o músculo gemelo tiene este sistema de venas que funcionan a manera de esponja que durante la sístole muscular se llenan de sangre y la drenan en dirección ascendente. Si el mecanismo falla, por

ejemplo, se entra en largos períodos de encamamiento, el músculo se atrofia, no hay deambulación, y por lo tanto la contracción muscular es débil y la sangre se estanca provocando edema a nivel de la extremidad afecta.

### *Fisiología*

Las venas son diez veces más elásticas que las arterias, por lo tanto, oponen menos resistencia al flujo sanguíneo al ser una tubería que funciona a baja presión. El mayor volumen sanguíneo (65%) se encuentra contenido en la red venosa. La aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y aorta son los sistemas que mayor presión ejercen, mientras que su contraparte, el ventrículo derecho y aurícula derecha manejan bajas presiones sobre el aparato circulatorio.

El retorno venoso desde las extremidades inferiores hasta el corazón sucede gracias al *vis a tergo*. Este mecanismo se define como el impulso remanente de la acción sistólica cardíaca. En otras palabras, la sangre venosa es impulsada a través de los capilares a las venas como fuerza residual sistólica. Otro parámetro que ayuda en el retorno venoso es el mecanismo de *vis a fronte*, que actúa como mecanismo de aspiración en relación a la presión negativa del tórax.

Cuando se está en bipedestación, la presión hidrostática corresponde a la columna venosa sanguínea, y mientras se camina se ponen a funcionar estos dos mecanismos influyendo así en el retorno venoso. La compresión venosa plantar, y la bomba muscular de la pantorrilla mantienen el flujo del retorno venoso durante la marcha.

Durante la marcha, existe una “esponja” que se contrae con cada paso, conocida como corazón plantar o suela venosa de *Lejars*. El corazón venoso periférico de *Bauer*, conocido como bomba muscular de la pantorrilla es más importante todavía ya que se forma por la masa muscular de aquel músculo y se encierra en un compartimiento inextensible.

La contracción muscular hace que exista un aumento de la presión en las venas profundas, mientras que el sistema de válvulas orienta el flujo en sentido

centrípeto de manera que impide el reflujo de la sangre a la circulación superficial. La relajación muscular provoca una aspiración de la sangre de las venas superficiales mediante las venas perforantes.

Las válvulas del sistema venoso profundo funcionan como una barrera a los impulsos retrógrados que se ocasionan por la misma sístole muscular. En condiciones fisiológicas, el corazón recibe el 90% del retorno venoso mediante las venas profundas, mientras que solo un 10% se lo realiza por medio del sistema venoso superficial.

Los cambios de presión son extraordinariamente variables. Cuando se está en posición decúbito supino las venas tienen una presión menor a 25 centímetros de agua. Durante la bipedestación la presión suele llegar hasta 150 centímetros de agua.

En la marcha, las contracciones y relajaciones musculares suceden de manera alternante de manera que la presión venosa disminuye con relación a la posición del pie (se recupera cuando se detiene la marcha).(42)

### *Fisiopatología*

El sistema venoso superficial, profundo y perforante forman en conjunto una sola unidad funcional en donde la circulación se realiza en un solo sentido: de proximal a distal, y de la superficie a la profundidad. De manera que el sistema venoso profundo es el que recoge toda la sangre drenada de la extremidad inferior.

En la fase aguda de la TVP existe una fuerza ejercida a nivel distal de la obstrucción que, al forzar a las válvulas de las venas perforantes, establece una conexión o derivación de la sangre hacia la circulación superficial. Esta sobrecarga provoca su dilatación e insuficiencia de la valva dando como resultado várices.

La mayoría de los coágulos que se desarrollan en el sistema venoso profundo de la extremidad inferior empiezan a formarse justo por encima y atrás de la valva venosa. Las características anatómicas de las venas soleares

(antes llamadas surales) juegan un papel muy importante en la ocurrencia, propagación y riesgo embólico de la extremidad inferior. (43)

Evidencia de múltiples estudios observacionales han establecido asociación entre TEP y trombosis de la vena solear.(44,44) La vena solear no tiene valvas funcionales, y en contraste al trombo venoso proximal, que se forma en los bolsillos de la valva, el trombo de la vena solear se forma circunferencialmente dentro de la vena dilatada, y se pega a la pared de la vena mediante una capa fina de fibrina. Esto hace que sea más probable su rápida propagación y embolia.

A más de eso, en el contexto de inmovilidad aguda, las venas soleares que drenan de aquel músculo son más propensas a acumular y a estancar sangre (estasis venosa). El músculo cuando se contrae depende enteramente de la funcionalidad de la articulación del tobillo durante la ambulación por lo que en períodos de inmovilización la función “sistólica muscular” se ve afectada.

Los coágulos suelen resolver espontáneamente. Cuando la propagación de un trombo ocurre, se expande y crece proximalmente y a través del lumen de la vena. Un coágulo puede ocluir enteramente el lumen, pero es más comúnmente localizado en el aspecto periférico del lumen. Incluso cuando todo el lumen pareciera estar ocluido, una pequeña parte del flujo puede continuar hacia el extremo periférico del coágulo.

Algunos coágulos empiezan en las venas de la pantorrilla y se propagan de manera proximal. Sin embargo, en algunos casos, como en el embarazo o después de una artroplastia de cadera, el coágulo puede formarse inicialmente en la ingle, o vena ilíaca.(45) La trombosis aguda no necesariamente conlleva a la formación de un coágulo grande. Varios trombos se pueden formar en segmentos venosos separados al mismo tiempo.

El trombo se disuelve en el cuerpo gracias al sistema fibrinolítico tan pronto como el coágulo se empieza a formar. Así, niveles elevados de productos de degradación de la fibrina, particularmente el fragmento Dímero-D, aparecen en la sangre poco después de que el coágulo se empieza a formar. Un nivel normal de DD provee de fuerte evidencia en contra de TVP aguda.

## *Clasificación de la TVP en extremidad inferior*

### (a) Superficial versus profunda

El trombo en las venas subcutáneas, justo por debajo de la piel que son palpables (venas varicosas) son clasificados como trombos venosos superficiales, comúnmente referidos como tromboflebitis superficial.

Adicionalmente, los coágulos en la vena safena menor y mayor también se clasifican como superficial. Coágulos en la porción proximal de la vena safena mayor (especialmente si están en los pocos centímetros de la unión safeno-femoral) pueden poseer algún riesgo de propagación y el TEP es probable ya que la vena safena mayor se une a la vena femoral común en la región inguinal.

### (b) Proximal versus distal

#### Trombosis de venas distales o de la pantorrilla

TVP aguda en las tres mayores venas de la pantorrilla (tibial posterior, tibial anterior, peronea), por debajo de la vena poplítea. Los coágulos en las ramas musculares de los músculos sóleo y gastrocnemio (popularmente conocido como gemelos) son considerados trombos de la vena profunda de la pantorrilla.

#### Trombosis venosa proximal

Episodios agudos de TVP en la región poplítea o más altas a ella (vena femoral, vena femoral profunda, vena femoral común, vena ilíaca, y vena cava).

### (c) Subagudo o crónico versus agudo

Los trombos subagudos o crónicos están asociados a cierto grado de obstrucción de la vena, compresión incompleta del vaso, y un coágulo denso hiperecogénico al US, pero la vena envuelta es de tamaño normal o se

encuentra contraída. Los coágulos crónicos pueden obstruir el flujo venoso total o parcialmente.

La trombosis venosa aguda confirmada mediante US- Duplex tiene las siguientes características: el ancho de la vena en el sitio del trombo es más ancho que la vena no afectada del lado contralateral (vena dilatada), los ecos en el US no son prominentes (el trombo no es denso). La TVP aguda suele correlacionarse con la aparición de nueva sintomatología. Los coágulos agudos pueden obstruir el flujo total o parcialmente.

#### *Prevención primaria*

La evidencia muestra que la incidencia de TVP puede ser reducida en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos. Modelos de estratificación de riesgo han sido propuestos para clasificar la probabilidad de TVP (46). En pacientes que se consideran con alto riesgo para desarrollar TVP y menor riesgo de sangrado, la profilaxis farmacológica es recomendada.

Compresión mecánica, y/o ambulación temprana son de una u otra manera recomendadas en ciertos pacientes que tienen riesgo bajo de TVP o alto riesgo de sangrado.

Las opciones farmacológicas para la profilaxis en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos incluyen dosis bajas de heparina no fraccionada, HBPM, y fondaparinux. La aspirina y antagonistas de la vitamina K también se pueden usar en la profilaxis de pacientes que serán sometidos a procedimientos de reemplazo articular (47).

Basado en los resultados de grandes estudios clínicos aleatorios, rivaroxabán y apixabán (inhibidores orales factor Xa), y dabigatrán (inhibidor oral directo trombina) han sido aprobados para la prevención de TVP en pacientes que son sometidos a procedimientos quirúrgicos (artroplastia). Estos medicamentos, sin embargo, no se encuentran aprobados para su uso en todas partes.

La duración del tratamiento farmacológico es de 4- 6 semanas para aquellos que se someten a cirugías de reemplazo articular, o fractura de cadera,

asimismo en pacientes que se realizan cirugías abdomino- pélvicas por cáncer. El uso rutinario de la profilaxis extendida para TVP en pacientes agudamente enfermos no se recomienda debido al gran riesgo de sangrado mayor.

Entre aquellos pacientes con enfermedad aguda, y un DD elevado, el ensayo clínico APEX no encontró diferencia significativa entre la duración extendida con betrixabán (35- 42 días) y el régimen estándar de enoxaparina (10 +/- 4 días) para evaluar la eficacia en cuanto al desenlace de TVP proximal asintomática, y TEV sintomática. (48)

El betrixabán, un inhibidor directo del factor Xa ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la profilaxis de TEV en adultos (con movilidad restringida y otros factores para TEV) hospitalizados por enfermedad aguda. El betrixabán no ha sido aprobado para la prevención de TEV en Europa.

El uso rutinario de la profilaxis farmacológica en pacientes que viajan por largas distancias no se recomienda, pero debería ser evaluado en cada caso. La compresión con medias elásticas puede reducir el riesgo de TEV en estos pacientes.(46)

#### *Cribado (screening)*

##### Por guía ecográfica

La ecografía por compresión en busca de evidencia de TVP aguda es una prueba excelente en pacientes con alto riesgo de TVP, como aquellos que hayan tenido trauma mayor reciente y pacientes que han sido sometidos recientemente a reemplazo total de cadera o de rodilla. No existe evidencia en concreto, sin embargo, el cribado reduce la incidencia de efectos no deseados, particularmente la incidencia de TEP fatal. El *screening* en pacientes asintomáticos no es claro.(49)

Debido a que menos de la mitad de los pacientes que desarrollan TEP tienen una TVP positiva por ecografía de miembro inferior, el valor al detectar TVP asintomática en la prevención de TEP es incierta. El US- Doppler tiene una menor sensibilidad para TVP de la pantorrilla, y una sensibilidad limitada para TVP de muslo.

#### Cribado de trombofilia

En pacientes que no han tenido TVP no es necesario a menos que exista historia familiar positiva.

#### Cribado de neoplasia

De manera rutinaria en pacientes con TVP idiopática no se recomienda. La prevalencia de cáncer oculto ha sido baja entre los pacientes con un primer episodio de TEV idiopático. El cribado de rutina con TC de abdomen y pelvis no provee beneficio clínico significativo.(50)

#### *Prevención secundaria*

En el caso de la TVP provocada existe el consenso de que los pacientes clasificados en esta categoría por injuria, cirugía, inmovilización, o uso de anticonceptivos orales tienen un riesgo bajo de desarrollar TEV recurrente en los próximos 5 años, con un estimado del 15%. En estos pacientes, la recomendación de la duración de anticoagulación es de 3 meses, sin embargo, algunos pacientes pueden requerir más tiempo debido a otras comorbilidades.

En la TVP idiopática el riesgo de recurrencia en 5 años es al menos del 30%. Debido a esta alta tasa de recurrencia, el *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomienda que se considere la anticoagulación oral indefinida, valorando de manera regular los riesgos y beneficios del tratamiento. El paciente debe ser evaluado cada 3 meses.

En el caso de la TVP asociada al cáncer activo (enfermedad metastásica) se recomienda anticoagulación con HBPM de manera indefinida. En los últimos 10

años se intentó identificar subgrupos de pacientes que no necesitan del tratamiento oral indefinido.

Existe evidencia suficiente para decir que el riesgo de recurrencia de TEV es más alto en el sexo masculino, aquellos con diagnóstico de TEP o TVP proximal, aquellos con evidencia ecográfica de coágulo residual, aquellos con un DD elevado un mes después de haber estado con tratamiento anticoagulante de 2- 6 meses de duración, y aquellos con TVP idiopática.

El tratamiento con warfarina reduce el riesgo de TEV recurrente durante todo el tiempo que se use. El riesgo absoluto de TEV recurrente decrece a medida que pasa el tiempo, sin embargo, el riesgo de sangrado mayor con warfarina permanece igual (51). Con la excepción de TEV idiopática, la anticoagulación indefinida en estos pacientes debe hacerse según cada paciente.

### Diagnóstico de trombosis venosa profunda

#### *Introducción*

El manejo contemporáneo de la TVP se basa en hacer uso de un algoritmo diagnóstico. La anamnesis y examen físico son la parte menos sensible y específica de manera que su valor en la toma de decisiones es limitado. A pesar de que la mayoría de pacientes con TVP son asintomáticos, existen algunas pistas clínicas que aumentan la probabilidad pretest de TVP aguda.

El diagnóstico requiere de la documentación del coágulo en las venas profundas de la pierna, pelvis, o vena cava mediante ecografía dúplex o scan CT con contraste. El primer paso en el diagnóstico de TVP es establecer la probabilidad de TVP en el paciente usando los criterios de Wells, y el nivel de DD.

### *Presentación clínica de trombosis venosa profunda: anamnesis y examen físico*

El espectro clínico de signos y síntomas sugestivos de trombosis venosa profunda son comunes en la población general, forman parte de una larga lista de diagnósticos diferenciales, y son un motivo de consulta frecuente. Con el advenimiento de herramientas imagenológicas como la venografía en 1940 (21), y la angiografía pulmonar en 1963 aclaró que el diagnóstico clínico de esta patología no era preciso, y que su presentación era inespecífica (52).

Haeger en 1969 publicó el primer estudio que resaltó el limitado valor diagnóstico de trombosis venosa profunda en base a los hallazgos clínicos, el cual demostró que solo el 46% de los pacientes tenían un estudio flebográfico positivo (para trombo) (53).

Existe información *clave* que incluye la presencia o ausencia de antecedentes previos de TVP, o TEP, así como de exposición reciente a factores de riesgo que pueden provocar esta patología. La historia familiar de trombosis o TEP puede ser de ayuda.

La TVP tiene un espectro clínico no específico, y puede tener un curso asintomático. Dentro de la historia (anamnesis) la sensibilidad y especificidad de los hallazgos son:

- Edema: 97% y 33%
- Dolor 86% y 19%
- Rubor: 72% y 48%

Los síntomas suelen ser unilaterales, pero también pueden presentarse bilateralmente. Los síntomas confinados a la pantorrilla son en casos de TVP aislada distal, mientras que los pacientes con TVP proximal pueden o no tener síntomas en la pantorrilla o a lo largo de toda la extremidad.

La tumefacción unilateral se puede valorar midiendo la circunferencia de la pierna 10cm por debajo de la tuberosidad tibial, y 10cm- 15cm por encima del

borde superior de la rodilla. Si existe una diferencia >3cm entre las extremidades, la TVP es muy probable.

Puede haber edema y venas superficiales colaterales dilatadas en la pierna afectada. La sensibilidad a lo largo del camino en donde transcurren las venas profundas (compresión pantorrilla, fosa poplíteica, muslo medial anterior desde la ingle hasta el canal aductor) pueden estar presentes.

La sensibilidad a la dorsiflexión del pie (signo de Homans) o dolor de la pantorrilla a la palpación (signo de Pratt) pueden estar presentes; sin embargo, la sensibilidad y especificidad es menor al 50% por lo que su valor diagnóstico es limitado.

Cuando existe tumefacción masiva y se obstruye el sistema venoso superficial y profundo, así como el flujo arterial, esto puede conllevar a la flegmasía cerúlea *dolens*. Aquí, la pierna luce edematizada, muy sensible, y de apariencia isquémica.

Existen otras condiciones que pueden mimetizar estos hallazgos y por lo tanto deben ser excluidos, específicamente la ruptura del quiste poplíteico (quiste de Baker), celulitis, trauma musculoesquelético (hematoma, ruptura tendón de Aquiles o del tendón plantar). Debido a que no existen hallazgos físicos específicos para TVP, la posibilidad de TVP debe ser considerada en el diagnóstico diferencial siempre.

La valoración semiológica de TVP incluye también la determinación de factores de riesgo comunes para TVP que deben ser buscados en la anamnesis y estos son:

- Historia de inmovilización u hospitalización prolongada
- Cirugía o trauma reciente
- Obesidad
- TVP previa
- Cáncer, o síntomas constitucionales sugestivos de cáncer
- Uso de anticonceptivos orales, o terapia de reemplazo hormonal
- Embarazo, o puerperio

- Stroke con hemiplegía, o inmovilidad
- Edad >65 años
- Historia familiar de TVP
- Falla cardíaca
- Enfermedad inflamatoria intestinal

Otros factores de riesgo que incrementan la probabilidad de TVP incluyen: envejecimiento, embarazo, obesidad, mutación factor V Leiden, mutación gen protrombina G20210A, deficiencia de proteína C o S, deficiencia de antitrombina, síndrome antifosfolípido, condiciones médicas asociadas a estados de inflamación, infección e inmovilidad, viajes largos en donde se transurre sentado por mucho tiempo (vuelos transatlánticos), uso de fármacos como anticonceptivos orales, estrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, talidomida o eritropoyetina.(38)

Es importante recalcar que el diagnóstico de trombosis venosa profunda es omitido en la práctica clínica, revelando una alta incidencia de la patología en autopsias (54). Esto es explicado probablemente por la naturaleza asintomática de la trombosis venosa profunda en ciertos casos.

Así, la gama de variedades en trombosis venosa profunda va desde cuadros asintomáticos, hasta flegmasía cerúlea *dolens* que es la presentación clínica más extrema, y mortal. Es por ello, que las estrategias diagnósticas objetivas son de cajón para confirmar o excluir la enfermedad.

Durante las últimas décadas se han realizado numerosos estudios que permitan estratificar a los pacientes, sin embargo, el manejo estratégico de estos pacientes debe iniciarse siempre y cuando exista sospecha clínica de esta patología. Es aquí, el reconocimiento temprano, el que juega un papel vital sobre la mortalidad del paciente.

*Agno et al* en el 2008 estudiaron más de 2000 casos de tromboembolismo venoso, en donde el 20% de la muestra tenían diagnóstico confirmatorio de trombosis venosa profunda 10 días después del inicio de los síntomas. El retraso en la confirmación diagnóstica explicó la gran incidencia de tromboembolismos venosos en autopsias (55).

El uso desenfrenado de herramientas diagnósticas como la angiografía pulmonar ha reducido la prevalencia de la enfermedad en los pacientes testeados. Esto provoca una disminución en los valores predictivos de los métodos diagnósticos utilizados, llevando así al sobre- tratamiento y consecuente aumento del riesgo de sangrado.

Surge la interrogante de qué cuadro clínico debe ser asumido como sospecha de trombosis venosa profunda, y cuándo se debe elaborar un diagnóstico. Es sin duda, un reto para el médico ya que es obligación prevenir la disminución de prevalencia de casos confirmados en pacientes con sospecha clínica.

La situación clínica de esta patología se evidencia por la localización del trombo que causa obstrucción en uno o más venas dentro de la extremidad inferior. Esta obstrucción causa una gran variedad de cambios fisiopatológicos teniendo en cuenta la localización anatómica y extensión del trombo.

Como se mencionó previamente, una gran proporción de pacientes con tromboembolismo pulmonar que pueden cursar con trombosis venosa profunda asintomática, por lo que síntomas respiratorios (disnea súbita, angina, aumento de la frecuencia respiratoria, etc...) pueden ser el cuadro inicial (55).

Este amplio espectro de síntomas hace que la trombosis venosa profunda deba ser considerada dentro del diagnóstico diferencial y, por lo tanto, amerite iniciar un manejo diagnóstico apropiado. Antes de discutir los signos y síntomas es necesario señalar la importancia que tiene el contexto clínico del paciente.

Esto último se refiere a los factores de riesgo asociados que tiene el paciente para presentar tromboembolia venosa. Con esto, se hace referencia a la triada de Virchow previamente descrita en este trabajo. En pacientes inmobilizados, intervenidos quirúrgicamente, hospitalizados, con cáncer, fractura de extremidad inferior, o episodio previo documentado de

tromboembolismo venoso pueden hacer al médico sospechar en trombosis venosa profunda (56).

Enfermedades que predispongan a estados de hipercoagulabilidad como los trastornos inherentes de la sangre: mutación factor V de Leiden, deficiencia de proteína C y/o S, deficiencia de antitrombina III, o anticoagulante lúpico positivo pueden hacer sospechar también.

Los signos y síntomas que se pueden presentar en un paciente con TVP son sensibilidad en la pantorrilla o a lo largo del trayecto de una de las posibles venas involucradas. Las venas mayormente implicadas son la vena poplítea y la vena femoral (70-80%), y por otro lado las venas: tibial anterior, peronea, y tibial posterior (20-30%).

Puede haber también dolor a la dorsiflexión del pie llamado signo de Homans, edema unilateral, una extremidad caliente y con eritema. Asimismo, puede haber formación de venas colaterales por la distensión de las venas superficiales. El dolor de la pantorrilla o muslo es el síntoma más frecuente en estos pacientes (55).

Cabe recalcar que el dolor no es característico, y oscila entre dolor per sé hasta la sensación de calambre, de leve a severo, y de pesadez hasta un dolor agudo. Puede ser constante o intermitente el cual usualmente se agrava por el movimiento de la pierna afectada, y mejora al levantarla. El lugar donde duele no es indicativo de tamaño ni extensión del trombo.

Ciertas patologías pueden cursar con dolor de extremidad inferior, sin embargo, existen ciertas pistas físicas que ayudan a descartarlas. Tal es el caso de la insuficiencia arterial que usualmente se presenta de manera más abrupta, la pierna luce pálida, se encuentra fría y no hay pulsos ni edema a la palpación e inspección.

Dentro de la exploración semiológica existen más signos descritos en la literatura los cuales no son sensibles ni específicos por lo que no tienen valor en el examen físico en la actualidad, a excepción de Homans que se describe

como dolor en la pantorrilla producto de la dorsiflexión del pie, sin embargo, carece de un valor predictivo significativo también.

El edema de la extremidad es producto del aumento del volumen de fluido intersticial, puede estar localizado o ser generalizado. Se asume que es debido a la obstrucción proximal de la vena, e inflamación de tejido perivascular. Por esta obstrucción local en el sistema de drenaje venoso, la presión hidrostática aumenta y el fluido corre hacia el tercer espacio (intersticio).

Usualmente, el edema ocurre distal al sitio de obstrucción, y puede ser no doloroso. Asimismo, edema unilateral tiene otras entidades clínicas posibles, como por ejemplo ruptura del quiste de Baker, linfedema, trauma muscular, compresión tumoral de la vena ilíaca, hematoma, absceso, celulitis y erisipela deben ser considerados como diagnóstico diferencial.

El examen físico a pesar de no ofrecer muchas pistas, se debe observar la presencia de signos clínicos en piernas, abdomen y pelvis que correspondan a:

- Venas superficiales dilatadas
- Edema unilateral con diferencia en el diámetro de la pantorrilla.
- Eritema, sensibilidad o rubor unilateral
- Dolor y sensibilidad a lo largo de la extremidad
- Signos locales o generales de malignidad

De estos, el diámetro aumentado de la pantorrilla es el hallazgo físico más útil. Un meta- análisis reportó que los pacientes con una diferencia en el diámetro de la pantorrilla tuvieron dos veces más probabilidades de padecer TVP. El signo de Homans (dolor en pantorrilla a la dorsiflexión pasiva) no es fidedigno de la presencia de TVP.(57)

Una evaluación en búsqueda de factores de riesgo para TVP y de evidencia de TEP (disnea, dolor pleurítico) deben realizarse.

#### *Modelos predictivos de trombosis venosa profunda (criterios de Wells)*

El espectro del TEV guarda una estrecha relación con altas tasas de mortalidad si no existe un diagnóstico oportuno (58). La TVP es una de las dos

manifestaciones de esta patología, la otra es el TEP el cual puede o no estar asociado a TVP previa.

Debido a los altos riesgos que posee la TVP y el riesgo de su tratamiento, que es la anticoagulación (ej. sangrado que amenaza la vida) la sospecha diagnóstica es vital. El enfoque diagnóstico de esta patología ha cambiado a lo largo de los años. Actualmente toda conducta a realizarse, ya sea imagenológica, o test de DD dependerá de qué tan probable la patología esté presente siguiendo criterios clínicos validados (59).

El score original de Wells surgió de la recolección de datos de 529 pacientes ambulatorios de tres centros hospitalarios, y se estadificó el riesgo de trombosis según su probabilidad pretest. Pacientes con bajo riesgo (3-8%), riesgo intermedio (15-25%), y alto riesgo (40-50%).

La validación de esta escala en el año 2006 permitió que el manejo de los pacientes con sospecha de TVP mejorara, disminuyendo la tasa de mortalidad, la oportunidad de dar tratamiento oportuno, y en combinación con test de DD otorgar una herramienta que descarte TVP de manera segura.

Antes del año 1995 la probabilidad clínica no era cuantificada en el manejo diagnóstico de la enfermedad sino que todos los pacientes con sospecha de TVP (paciente que presentaba una pierna roja, inflamada y dolorosa) eran sometidos a estudios imagenológicos lo cual resultó ser ineficiente ya que no todos presentaban esta condición (10- 25%) (60).

La TVP es una condición seria que amenaza la vida si no se trata debidamente a tiempo. Sin embargo, el tratamiento con anticoagulantes a pesar de ser altamente efectivo, es de manejo complejo (debido a la estrecha ventana terapéutica que tiene, y que requiere de estrecho monitoreo por medio de exámenes de sangre, y reajustes de dosis frecuentemente).

Asimismo, su manejo es a largo plazo, y se acompaña de modificaciones dietéticas, y del estilo de vida. A más de esto, el tratamiento con anticoagulantes tiene serios efectos adversos, principalmente representan un 1- 3% del riesgo anual de sangrado grave de los cuales un 15% son fatales.

Es así que el diagnóstico de esta patología debe ser dado mucho antes de que se de tratamiento anticoagulante; en pocas palabras, nadie quiere dejar pasar un paciente con TVP y no anticoagularlo, o darle tratamiento a un paciente que no tenga esta condición. En ambos escenarios, el desenlace puede ser fatal.

El *gold standard* para TVP es la venografía con contraste, sin embargo, esta prueba es invasiva, altamente costosa, y no está libre de riesgos. Esto ha llevado a que en los últimos veinte años se evite su uso mediante la adopción de pruebas diagnósticas menos invasivas: DD, ultrasonografía de miembros inferiores, scan ventilación- perfusión pulmonar (V/Q), y la TC de tórax.

El estudio PIOPED fue el punto de partida para que el uso de pruebas de probabilidad clínica se convirtiese en la piedra angular del manejo diagnóstico de esta condición. Este estudio comparó la exactitud del scan V/Q pulmonar con el *gold standard* que era la angiografía pulmonar en pacientes con sospecha de TEP.

El test V/Q por sí solo no podía diagnosticar con precisión los casos de TEP ya que el 12% de los pacientes con una probabilidad baja de TEP en V/Q en realidad sí tenían TEP cuando eran testeados con la angiografía. De manera contraria, el 88% de los pacientes con alta probabilidad por V/Q sí tenían TEP por angiografía. De esta manera, todos aquellos pacientes con V/Q alto podían ser considerados en tener TEP.

En la práctica clínica, 1 de cada 9 pacientes era diagnosticado con TEP, y posteriormente tratado con anticoagulantes de manera innecesaria. Sin embargo, el scan V/Q en conjunto con la probabilidad clínica pretest (PCPT) fueron exitosos. A los pacientes con una PCPT baja, y una scan V/Q bajo no tenían presencia de TEP al momento de ser intervenidos por angiografía; de esta manera se podía excluir el diagnóstico en base a las dos primeras pruebas.

Esto se resumió en que en la actualidad el manejo de un paciente con sospecha de TVP debe hacerse en base a el criterio clínico (PCPT), y medios

no invasivos como el DD (este último, se realiza dependiendo del primer test y así poder descartar la presencia de TVP).

Debido a la alta sensibilidad que el DD posee, resulta en un alto valor predictivo negativo. Así, en pacientes con baja probabilidad clínica, un test de DD negativo hace posible que la probabilidad clínica post- test de trombosis venosa profunda sea muy baja como para descartar el diagnóstico de esta condición sin tener que realizar ningún otro test adicional (61).

Para la TVP se posee el score de Wells, el cual es el más usado en la práctica clínica, y el más validado hasta el día de hoy. Esta escala fue externamente validada hace 10 años en pacientes no hospitalizados con sospecha de trombosis venosa profunda.

Al principio incluyó nueve ítems, de los cuales tres eran factores de riesgo para trombosis venosa profunda (enfermedad oncológica activa; parálisis, paresia, o inmovilización reciente para la extremidad inferior; encamamiento por más de tres días o cirugía mayor).

Aparte de esos tres factores de riesgo, también se incluyeron cinco signos de TVP como sensibilidad localizada a lo largo de la distribución del sistema venoso, edema de miembro inferior, edema pantorrilla más allá de tres centímetros cuando se compara con la pierna contralateral asintomática, edema con fóvea, y venas superficiales colaterales. Y finalmente la presencia de un diagnóstico alternativo probable o mayor que el de TVP.

Todos los ítems fueron puntuados con 1 punto, mientras que la presencia de un diagnóstico alternativo era de -2 puntos. En el 2004, una revisión sistemática reportó que el score de Wells es seguro en pacientes hospitalizados para determinar la prevalencia de TVP(62). En base a este score, se clasificaron a los pacientes en tres categorías:

- Baja (<1 punto)
- Intermedia (1- 2 puntos)
- Alta (>2 puntos).

Actualmente, el score fue modificado agregándole una variable más que es el antecedente de un episodio documentado de TVP. Finalmente, esto permitió dicotomizar el score, de manera que un paciente posee una probabilidad clínica de TVP “probable” y “no probable”.(59)

A más de la escala de Wells, la adición de la ecografía de miembros inferiores ha permitido que la certeza de la prueba pretest sea mayor. Combinar Wells con un solo examen ecográfico dúplex es una estrategia de manejo clínico que tiene gran relevancia (63). En aquellos pacientes con un US negativo para TVP, la frecuencia de un evento tromboembólico a los tres meses es poco probable (64)

Existen algunas escalas de predicción clínica disponibles para valorar la probabilidad clínica de TVP; sin embargo, los criterios clínicos de Wells proveen un método que determina de manera validada la probabilidad de TVP, y por lo tanto es la herramienta más aceptada, y usada en el manejo diagnóstico de TVP.

Tabla 2. Criterios clínicos de Wells para Trombosis Venosa Profunda

<b>Características clínicas</b>	<b>Puntaje</b>
Enfermedad oncológica activa (paciente está recibiendo tratamiento para su enfermedad dentro de los 6 meses previos al cuadro, o actualmente está bajo tratamiento paliativo)	+1
Parálisis, paresia, o lleva inmovilización con yeso en miembro inferior	+1
Encamamiento por 3 días o más, o cirugía mayor dentro de las 12 semanas previas que requirió anestesia general o regional	+1
Sensibilidad localizada a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	+1
Edema que cubre en su totalidad la extremidad inferior	+1

Edema de pantorrilla de al menos 3cm más que la pierna contralateral asintomática	+1	
Edema con fovea confinado a la pierna sintomática	+1	
Venas colaterales superficiales (no varicosas)	+1	
Episodio previo documentado de TVP	+1	
Diagnóstico alternativo tan probable como TVP	-2	
<b>Total</b>	<b>Probabilidad pre- test</b>	<b>Prevalencia TVP</b>
<2	Improbable TVP	5.5%
>2	Probable TVP	27.9%

*Adaptado de: Wells PS, Anderson, DR, Rodger M, et al. Evaluation of D- dimer in the diagnosis of suspected deep- vein thrombosis. N Engl J Med 2003; 349:1227.*

Si el resultado es 2 o más, la condición del paciente apunta más a que sea TVP (riesgo absoluto de aproximadamente 40%). (58) Pacientes con una puntuación de Wells menor a 2 es poco probable que tengan TVP (probabilidad menor 15%). (58)

El añadir un US de miembros inferiores a la escala de Wells puede aumentar significativamente la especificidad de los modelos de probabilidad clínica. Combinar Wells con un solo US dúplex de miembros inferiores en la estrategia de manejo es sin duda una gran oportunidad de mejorar la certeza diagnóstica. En pacientes con un US negativo para TVP, la frecuencia de eventos tromboembólicos a los 3 meses es muy baja.(34,64)

#### *El Dímero- D plasmático y la enfermedad tromboembólica venosa*

La sospecha clínica de TVP se evalúa mediante pruebas como la ultrasonografía compresiva o la tomografía computada para confirmar o excluir el diagnóstico de TVP. Debido a su frecuencia, y sospecha de enfermedad, la realización de un marcador plasmático permite al médico poder descartar la enfermedad sin la necesidad de tener que evaluar al paciente con más pruebas diagnósticas. El DD plasmático, es un derivado de la fibrina, el cual permite esta hazaña diagnóstica.

Las unidades de DD se generan gracias a la acción del factor XIIIa sobre los monómeros de fibrina y polímeros, y cuando el sistema fibrinolítico endógeno

degrada dicha fibrina es que se forma este componente. Diferente a la degradación de producto de fibrina/ fibrinógeno, los fragmentos de DD son producto final de la acción de la plasmina sobre aquella fibrina polimerizada.

Debido a que cerca de un 3% del fibrinógeno plasmático es fisiológicamente convertido a fibrina y luego degradado en pequeñas cantidades de DD se pueden encontrar pequeñas concentraciones de dímero-d en el plasma de individuos sanos. A pesar de eso, las concentraciones de DD en sangre pueden elevarse bajo cualquier condición asociada a la formación de fibrina y, por consiguiente, la degradación por plasmina.

El DD representa el marcador más frecuentemente usado para valorar la coagulación, y activación de la fibrinólisis. En pacientes con TVP, el valor de DD se puede elevar hasta 8 veces su valor normal que cae aproximadamente 1/4 del nivel inicial a la primera y segunda semana del evento agudo, especialmente si existe terapia anticoagulante. La vida media del DD es de 8 horas, y se excreta por riñón y sistema reticuloendotelial.

El punto de corte de <500 ng/mL ha reportado 100% de sensibilidad cuando se compara con la venografía con contraste en dos estudios clínicos. En otros tres estudios de pacientes atendidos en consulta externa con sospecha de TVP, la sensibilidad de esta prueba varió entre 98 y 99% en 2239 pacientes sin tomar en cuenta la probabilidad clínica pretest previa.

Esta prueba posee ciertas limitaciones por ejemplo en el contexto del paciente hospitalizado que se presenta con múltiples comorbilidades de manera que presentan niveles por encima del nivel de corte, lo que hace cuestionar su uso en este contexto para descartar TVP. Asimismo, durante el embarazo o posparto, en pacientes con una alta sospecha clínica, o con enfermedad tromboembólica previa, y pacientes de edad avanzada.

Tabla 3. Causas de elevación de Dímero- D

<b>Condiciones</b>
Enfermedad arterial tromboembólica
• Infarto agudo miocardio
• Stroke
• Isquemia aguda de extremidades

• Fibrilación auricular
Enfermedad venosa tromboembólica
• Trombosis venosa profunda
• Embolia pulmonar
Coagulación intravascular diseminada
Preeclampsia, y eclampsia
Fibrinólisis anormal; uso de agentes trombolíticos
Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca
Infección severa, sepsis, inflamación
Cirugía, trauma (isquemia, necrosis)
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
Episodio vaso-oclusivo por anemia falciforme
Disfunción hepática severa
Cáncer
Enfermedad renal
• Síndrome nefrótico (trombosis vena renal)
• Insuficiencia renal aguda
• Falla renal crónica y enfermedad cardiovascular
Embarazo normal
Malformaciones venosas

*Adaptado de: Kearon C, Bauer K. Disorders associated with increased plasma level of fibrin D- dimer. [UpToDate]. 2018*

La prueba cuantitativa de DD está indicada en todos los pacientes que tengan una puntuación en la escala de Wells <2. El DD es un producto de la degradación de la fibrina, por lo tanto, en un estado agudo los niveles de DD probablemente estén elevados. Una prueba cuantitativa de DD es altamente sensible por lo que ayuda en la exclusión diagnóstica si es negativo.

Sin embargo, un nivel elevado de DD no es específico, y puede encontrarse positivo en pacientes ancianos, enfermos, que tengan enfermedad hepática concomitante, que cursen con una infección, o que estén embarazadas. El más sensible es la prueba de ELISA por lo que se recomienda su uso.

Un nivel normal de DD mediante ELISA excluye el diagnóstico de TVP en un paciente que tiene baja probabilidad clínica de tener TVP. Este alto valor predictivo negativo es útil ya que reduce la necesidad de realizar pruebas de imágenes que resultan inútiles en este contexto, así como de precisar anticoagulación.

Una prueba positiva de DD mediante ELISA, cuando se combina con una probabilidad clínica baja de TVP debe propiciar al clínico a pensar en otras pruebas que ayuden a confirmar el diagnóstico, en este caso, pruebas de imagen pertinentes.

Independientemente del tipo de paciente, el DD tiene un bajo valor predictivo positivo. Sin embargo, este valor suele incluso ser más bajo si el paciente tiene otras entidades clínicas de base que pueden elevar los niveles séricos de DD como por ejemplo cáncer, infección, isquemia, enfermedad renal terminal, o enfermedad hepática y, por lo tanto, es en este tipo de pacientes en que la prueba de DD no se recomienda usar(38).

### *Ecografía dúplex venosa*

La ecografía dúplex venosa es aquella ecografía combinada (Doppler y ultrasonido tradicional) que se recomienda como prueba de primera línea en todo paciente con 2 puntos o más en la escala de Wells, o en pacientes con un puntaje de Wells <2 que tienen un DD elevado. Valora el flujo venoso usando efecto Doppler y compresión venosa.

La no compresibilidad es el único signo prospectivamente validado con un alto valor predictivo positivo cuando se compara con la venografía. El diagnóstico de un coágulo en un contexto agudo se basa en la inhabilidad de poder colapsar completamente las paredes de la vena en el plano transversal mediante la compresión de la vena con el transductor, y esto se debe a que el coágulo se opone a la fuerza de compresión.

Otros hallazgos incluyen la reducción o ausencia espontánea de flujo, falta de variación respiratoria, ecos intraluminales, o anomalías en el color del flujo. Esta herramienta diagnóstica es un método seguro para evaluar la TVP proximal sintomática; sin embargo, es menos confiable en el diagnóstico de TVP confinada a la pantorrilla. Por lo tanto, la estrategia aquí es usar ecografías en serie para poder excluir extensión proximal del trombo en las venas poplíteas o más allá de ellas.

La diferencia entre un US de pierna entera, y un US proximal en serie no parece tener relevancia clínica, y las dos estrategias diagnósticas han demostrado ser equivalentes cuando se usan en el manejo ambulatorio de pacientes asintomáticos con sospecha de TVP de extremidades inferiores.(65)

#### *Algoritmo diagnóstico para TVP*

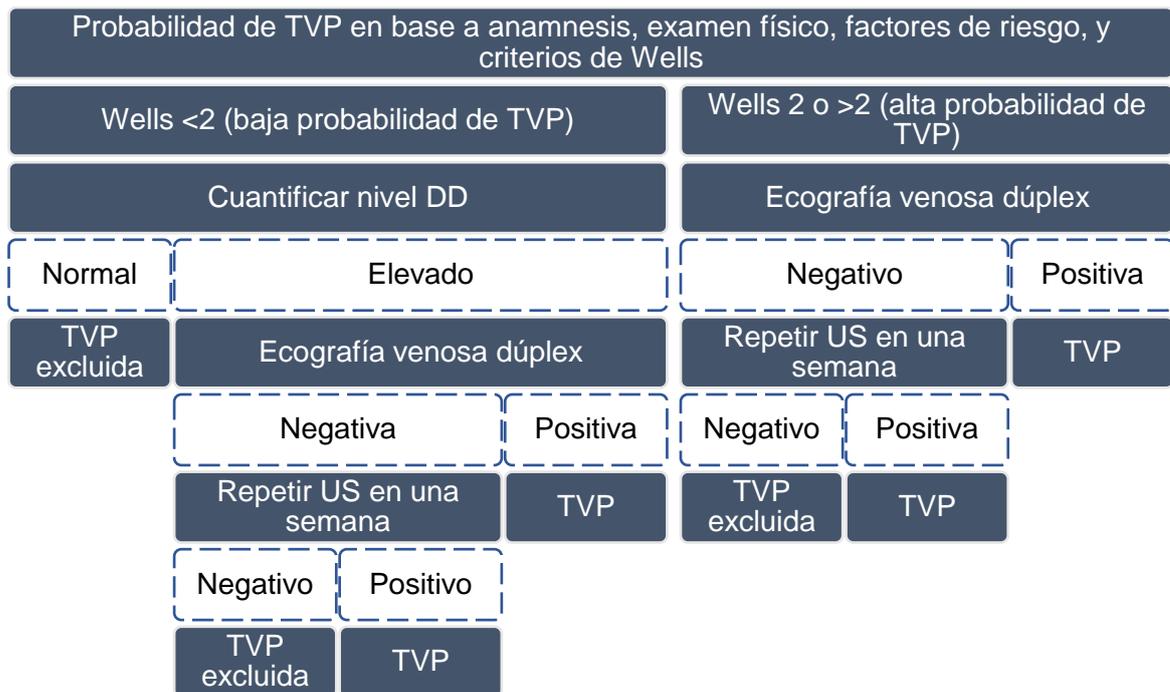
Con todo lo anteriormente expuesto, la mejor manera de excluir TVP es estableciendo la probabilidad clínica de TVP. Si esta es baja, y se combina con un resultado de DD normal que tienen una alta sensibilidad. Los criterios de Wells, un resultado cuantitativo de DD, y la ecografía dúplex son la triada diagnóstica en el algoritmo del manejo de TVP.

Pacientes con 2 puntos o más en el score de Wells tienen una seria garantía de tener TVP, sin embargo, el riesgo absoluto de TVP es todavía un 40% aproximadamente. En estos pacientes:

- La ecografía dúplex es el test diagnóstico de primera línea. Se deben valorar las venas poplíteas, femoral, y femoral común (sistema venoso proximal). A nivel de la pantorrilla se pueden detectar coágulos en las venas tibiales posteriores, tibiales anteriores, peronea, y las musculares correspondientes a las gastrocnemio y solear. Sin embargo, no se realiza en todos los departamentos ecográficos.
- En el caso de que el resultado ecográfico inicial sea negativo, se debe realizar un ultrasonido en serie dentro de una semana ya que mejora el rendimiento diagnóstico de TVP. (66)

Pacientes con un puntaje menor a 2 tienen una probabilidad <15% de tener TVP. En estos pacientes:

- Una prueba cuantitativa de DD se debe ordenar, y si es normal, se excluye TVP.(67)
- Si el DD está elevado, se realiza una ecografía. Si el US es normal, se debe repetir el mismo en una semana para excluir TVP.



**Ilustración 2. Algoritmo para el diagnóstico de TVP**

Adaptado de Merli G, Galanis T, Eraso L, Ouma G. Deep vein thrombosis. The BMJ. 2018  
 TVP: trombosis venosa profunda, DD: dímero- d, US: ultrasonido

*Pruebas de laboratorio adicionales*

Pruebas rutinarias de laboratorio como biometría hemática completa (HBC), panel bioquímico, pruebas de función hepática, y estudios de coagulación no son útiles en el diagnóstico, pero pueden proveer pistas sobre la causa subyacente, y pueden influir en las decisiones al momento de dar tratamiento cuando la TVP sea confirmada.

El laboratorio inicial y evaluación radiográfica en pacientes con TVP pueden otorgar puntos clave para descubrir la causa de la TVP. Cualquier anomalía encontrada en las pruebas de laboratorio iniciales debe ser prontamente investigada.

La HBC y frotis de sangre periférica pueden relevar hematocrito y plaquetas elevadas, especialmente si el paciente cursa con esplenomegalia (considerar desórdenes mieloproliferativos como policitemia vera, y trombocitosis esencial).

Anemia, leucopenia, y trombocitopenia deben asociarse a hemoglobinuria nocturna paroxística.

La trombocitopenia concurrente con tratamiento anticoagulante debe relacionarse posiblemente con trombocitopenia inducida por heparina. Evidencia de esquistocitos en el frotis debe sugerir en coagulación intravascular diseminada (CID), y microangiopatías trombóticas como la púrpura trombocitopénica trombótica, y síndrome hemolítico urémico (68).

En cuanto a pruebas de coagulación, el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede estar prolongado, y no se corrige con la dilución de plasma normal y sugiere la presencia de anticoagulante lúpico. Un INR elevado puede sugerir una enfermedad hepática subyacente.

La velocidad de eritrosedimentación (VES) puede estar elevada y sugerir una neoplasia o enfermedad de tejido conectivo. Sangre oculta en heces sugiere malignidad gastrointestinal. Si se tienen paneles de función hepática y renal anormales se debe pensar en alguna enfermedad subyacente a esos órganos.

Algunos pacientes en los que se ha documentado objetivamente la TVP, es importante estratificarlo como si tuviera una TVP provocada (secundaria), o sin causa aparente (idiopática). Los pacientes con TVP idiopática suelen presentarse sin historia clara de alguna causa (trauma, cirugía reciente, cáncer, inmovilización reciente). Es más fácil definir la TVP secundaria ya que se conocen factores de riesgo en la literatura.

Causas obvias de TVP incluyen trauma de miembro inferior, cirugía reciente en la pierna, fractura con inmovilización reciente o enyesado, encamamiento por 3 o más días, hospitalización médica reciente por 3 o más días, viajes en avión de más de 8 horas de duración en las últimas 2- 3 semanas, uso de anticonceptivos orales, y embarazo.

Siempre se debe sospechar de cáncer en los episodios de TVP aguda. Aproximadamente un 3%- 5% de los pacientes con TVP idiopática sin signos

obvios de cáncer tienen una neoplasia oculta. (69) Sin embargo, extensas investigaciones (más allá del laboratorio de rutina, y cribado apropiado para la edad) para cáncer en pacientes con TVP idiopática no se recomiendan rutinariamente porque no han demostrado mejorar el pronóstico o la mortalidad.(50)

Pruebas de laboratorio para enfermedades por trombofilia también deben ser consideradas en TVP. Estos exámenes se realizan de mejor manera cuando se desea concluir el tratamiento apropiado de anticoagulantes orales. Si se testea la deficiencia de antitrombina, debe recordarse que los niveles de esta proteína estarán bajos por la heparina intravenosa.

El diagnóstico de síndrome antifosfolipídico requiere de dos pruebas separadas por 12 semanas cada una. Los anticuerpos: anticardiolipina, beta-2-glicoproteína 1, o anticoagulante lúpico deben estar positivos. El valor de proteína C y S puede ser falso en pacientes con enfermedad aguda, a más de que la warfarina inhibe la síntesis funcional de estas proteínas.

El uso de anticoagulantes orales directos como el dabigatrán pueden interferir con el testeo para trombofilias. Debe recordarse que todo paciente con TVP idiopática o sin causa aparente que tenga un desorden trombofílico de base tendrá la misma incidencia de recurrencias de TVP que aquel paciente con TVP idiopática que no tiene un defecto trombofílico. (70)

¿Se deben realizar pruebas para descargar TEP en pacientes con TVP? En pacientes con TVP documentada tratados con heparina y warfarina durante 3 a 6 meses según las guías actuales no se recomienda de manera rutinaria. Debe considerarse si existen signos o síntomas que levanten sospecha de TEP como compromiso cardiopulmonar importante, hipotensión, síncope, falla cardíaca derecha, o hipoxia.

Bajo este contexto, la angiotomografía, y scan V/Q pulmonar se pueden realizar. Si el paciente tiene compromiso hemodinámico importante, este puede ser candidato para la terapia trombolítica o trombectomía pulmonar. En estos casos, la documentación objetiva de TEP es garantizada y necesaria.

El electrocardiograma carece de valor diagnóstico en TEP, pero hallazgos como taquicardia, bloqueo de rama derecha, y arritmias son signos no específicos que pueden levantar la sospecha de TEP. Una radiografía de tórax anteroposterior, y gases arteriales se obtienen frecuentemente en la evaluación inicial de pacientes con sospecha de TEP.

### *Diagnóstico diferencial*

De los pacientes evaluados por TVP solo un 25% tendrán la enfermedad. La TVP se caracteriza por dolor y edema de la extremidad, los cuales no son hallazgos específicos. Numerosos pacientes con TVP son asintomáticos. La congestión venosa severa produce una apariencia clínica que es indistinguible de la celulitis.

Pacientes con una extremidad caliente, edematizada, y sensible deben ser evaluados para ambas entidades clínicas, celulitis y TVP, ya que los pacientes con TVP primaria suelen desarrollar celulitis secundaria, mientras que aquellos con celulitis primaria suelen desarrollar TVP secundaria. La tromboflebitis superficial, igualmente, se asocia con una TVP de base que no es aparente clínicamente.

Otros problemas a considerar deben ser:

- Tendinitis Aquiles
- Artritis
- Desgarro muscular
- Hematoma
- Lesión de partes blandas
- Fractura
- Dolor
- Edema de una pierna inmóvil
- Insuficiencia arterial
- Enfermedad periférica oclusiva
- Tromboembolismo
- Tromboflebitis superficial
- Síndrome posflebítico
- Venas varicosas
- Edema dependiente
- Enfermedad hepática

- Falla renal
- Síndrome nefrótico
- Linfedema

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, el diagnóstico diferencial se puede resumir en quiste de Baker, Síndrome de Budd- Chiari, celulitis, falla cardíaca, TEP, tromboflebitis séptica, y tromboflebitis superficial (71).

#### Prueba de DD para decidir duración de terapia con anticoagulantes

La duración óptima de la terapia oral con anticoagulantes para TVP no se conoce debido a que la enfermedad recurre poco después de que el paciente deja de tomar warfarina, independientemente de la duración del tratamiento. El estudio WODIT- DVT demostró un beneficio asociado con la toma de warfarina de manera prolongada no es mantenida después de que la terapia sea descontinuada.(72)

Una estrategia potencial consiste en evaluar el riesgo de recurrencia individual con la estratificación de los pacientes en alto o bajo grado. Actualmente, la duración de la terapia con anticoagulantes está basada meramente en el contexto clínico del primo-evento (TVP provocado versus no provocado y existencia de un factor de riesgo persistente como trombofilia de alto riesgo o cáncer activo).

En el caso de una TVP desencadenada por un factor de riesgo transitorio, se recomienda un tratamiento anticoagulante durante al menos 3 meses, mientras que, en el caso de un primer episodio de TVP no provocada o idiopática, la ACCP recomienda el tratamiento con un antagonista de la vitamina K (warfarina) durante al menos 6-12 meses (Grado 1) con la sugerencia de considerar a estos pacientes para una terapia anticoagulante indefinida (Grado 2) (73).

La medición del DD podría desempeñar un papel en la evaluación de la necesidad individual de anticoagulación prolongada. El DD durante el tratamiento antitrombótico y después de su retirada se ha estudiado en muchos estudios prospectivos de cohortes en relación con la recurrencia tardía.

Estos estudios muestran que alrededor del 15% de los pacientes con TEV tienen niveles persistentemente altos de DD, a pesar de una anticoagulación adecuada. Además, DD se mantuvo elevado (más de 500 ng/mL con la prueba ELISA de Vidas) en una proporción significativamente mayor de pacientes con TVP idiopática (24%) que los pacientes con un factor de riesgo permanente (15%) y sujetos con un factor de riesgo transitorio (8%).

Finalmente, se ha demostrado que los niveles elevados de DD durante la anticoagulación se asocian con un mayor riesgo de recurrencias después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, medir el DD durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K sería clínicamente relevante.

Hay una literatura impresionante en el tema del DD que destaca claramente la importancia percibida del examen. Se han realizado muchos estudios de precisión y gestión, en particular en pacientes ambulatorios. Estos estudios demuestran que las pruebas ELISA DD y las pruebas turbidimétricas de látex se asocian con la mayor sensibilidad y prácticamente sin diferencias entre observadores.

Las pruebas de látex y las pruebas de sangre total son menos sensibles, pero tienen otras ventajas, incluida la realización rápida a la cabecera del paciente y la falta de intensidad de trabajo. Se han demostrado algunos ensayos ELISA DD para descartar de forma confiable la TVP, independientemente de la evaluación clínica.

Sin embargo, la preocupación teórica de un valor predictivo negativo más bajo en pacientes con una alta probabilidad clínica, y por lo tanto una alta prevalencia de la enfermedad, explique por qué las pautas recientes sugieren que estas pruebas se deben usar para descartar TVP solo en pacientes con probabilidad clínica no alta.

Se pueden usar pruebas menos sensibles, pero deberían restringirse a descartar TVP en pacientes con baja probabilidad clínica e incluso, por lo tanto, siempre que la verdadera prevalencia de TVP en esa categoría de probabilidad clínica no exceda el 5%.

La principal limitación de las pruebas de DD para fines de diagnóstico es su reducida utilidad en categorías específicas de pacientes o situaciones clínicas que se correlacionan con aumento de los niveles en plasma de DD en sí mismos.

De hecho, una disminución importante de la especificidad y, por lo tanto, de la utilidad clínica se ha informado en pacientes de edad avanzada, en pacientes con cáncer, en pacientes con TVP previo y en mujeres embarazadas y posparto, aunque la prueba conserva su alta sensibilidad en aquellas situaciones.

Recientemente, muchos estudios han evaluado varias pruebas de DD para predecir el riesgo de recurrencia después de un primer evento de TVP y mostró que la medida del DD tiene un valor predictivo negativo alto (> 92%) para recurrencia de TVP.

Un estudio aleatorizado de intervención confirmó que en pacientes que suspendieron la anticoagulación terapia, la razón de riesgo ajustada para un evento recurrente entre aquellos con una prueba de DD en comparación con aquellos con una prueba normal se duplicó, un hallazgo que requiere un cuidadoso análisis antes de ser utilizado en la práctica clínica.

Sin embargo, estos recientes y altamente interesantes los datos sugieren que las indicaciones clínicas para el DD aún no se han investigado por completo y sugieren otros usos clínicos para el DD en el futuro cercano.

#### Aspectos conceptuales

- *Motivo de consulta:* expresión del paciente por la cual solicita atención sanitaria de un profesional de salud. (74)
- *Factor de riesgo:* en Epidemiología es la característica, exposición o rasgo de un individuo que hace que aumente su probabilidad de padecer enfermedades o lesiones. (75)
- *Trombosis venosa profunda:* es el desarrollo de un coágulo de sangre dentro del sistema venoso profundo de la pierna, muslo, pelvis o abdomen lo cual puede afectar el flujo de sangre venosa, y como

consecuencia la extremidad se edematiza y duele. La TVP puede ocurrir también en las extremidades superiores, y el cerebro. El TEV incluye TVP y TEP. Esta investigación se centra en la TVP de la extremidad inferior.

- *Probabilidad clínica pretest*: hipótesis diagnóstica que se origina de un proceso de análisis clínico.(76) Es un predictor que define la probabilidad de una enfermedad llevando a umbral diagnóstico o curso de acción terapéutica que se obtiene mediante el juicio médico, escalas de predicción clínica estandarizadas valorando, seleccionando, y combinando variables independientes, factores de riesgo, síntomas, signos clínicos, y resultados de pruebas diagnósticas simples. Es preciso, reproducible, simple y fácil de aplicar. (77)
- *Criterios de Wells*: sistema de predicción clínica para TVP, y TEP validada en 2006 por Wells y Scarvelis. Da valores de -2 o 1 punto a cada criterio con un puntaje máximo posible de 9 puntos.(58,78)
- *Ecografía dúplex venosa*: herramienta diagnóstica en la que se capta el espectro de ondas Doppler más la visualización en tiempo real de la estructura anatómica que se está estudiando en bidimensional.(79)
- *Dímero- D*: producto de la degradación de la fibrina, contiene dos fragmentos D de fibrina entrelazados. Usado en el diagnóstico de TVP con alto valor predictivo negativo (91%).(80)
- *Venografía*: también llamada flebografía es un procedimiento en donde se inyecta contraste endovenoso y se obtienen imágenes por medio de rayos X. Es un procedimiento invasivo ya que se realizan venopunciones constantes. Es la prueba imagenológica diagnóstica de oro para la TVP. (81)

## **CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### Diseño de la investigación

El presente trabajo fue diseñado como un estudio multicéntrico, no experimental, descriptivo, de corte transversal con enfoque cuantitativo para identificar datos epidemiológicos de pacientes con trombosis venosa profunda a nivel de distintos centros de salud de la ciudad de Guayaquil- Ecuador, durante el período comprendido entre abril y septiembre del año 2017. Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), el Hospital Luis Vernaza (HLV), y la Clínica Guayaquil (HCG), todos centros de referencia a nivel nacional.

En cuanto a la temporalidad del estudio, este se basó en la recolección de datos pertenecientes a los pacientes con diagnóstico de trombosis venosa

profunda dentro del período abril- septiembre 2017 de los centros sanitarios participantes. Los datos fueron extraídos de las historias clínicas con diagnóstico confirmado de trombosis venosa profunda (presentación clínica, realización de exámenes serológicos e imagenológicos). Se usó un formulario para optimizar la recolección de los datos (ver Anexos).

Matriz de operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo	Dimensión
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Cuantitativa discreta	Años
<b>Género</b>	Características antropomórficas dadas por los cromosomas sexuales.	Cualitativa dicotómica	Femenino, Masculino
<b>Hospital</b>	Establecimiento destinado a proporcionar asistencia sanitaria.	Cuantitativa politómica nominal	HTMC, HLV, HCG
<b>Motivo de ingreso</b>	Razón que suscita la internación hospitalaria de un individuo.	Cuantitativa politómica nominal	Cianosis Dolor Dolor y edema Edema Parestesia
<b>Extremidad afectada</b>	Miembro inferior que presenta sintomatología de trombosis.	Cuantitativa politómica nominal	Izquierda Derecha Ambas
<b>Presión arterial sistólica</b>	Presión ejercida de la sangre sobre los vasos sanguíneos después de ser expulsada del corazón durante la sístole cardíaca.	Cuantitativa discreta	mmHg
<b>Presión arterial diastólica</b>	Presión ejercida de la sangre sobre los vasos sanguíneos durante la diástole cardíaca.	Cuantitativa discreta	mmHg
<b>Presión arterial media</b>	Presión promedio en las arterias durante un ciclo cardíaco. Indica qué tanto se están perfundiendo los tejidos. Se calcula a partir de la suma de la presión sistólica con la presión diastólica duplicada, y se divide para tres.	Cuantitativa discreta	mmHg
<b>Frecuencia cardíaca</b>	Número de veces por minuto que el corazón se	Cuantitativa discreta	Latidos por minuto

	contrae.		
<b>Frecuencia respiratoria</b>	Número de veces por minuto que una persona respira en reposo.	Cuantitativa discreta	Respiraciones por minuto
<b>Saturación de oxígeno</b>	Cantidad de oxígeno disponible en la sangre.	Cuantitativa discreta	%
<b>Antecedentes clínicos</b>	Información sobre alergias, enfermedades, cirugías, vacunas, medicamentos y hábitos anteriores a la hospitalización.	Cuantitativa politómica nominal	Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, Insuficiencia Renal Crónica, Cirrosis, VIH, VHC, PTI, Asma, Embarazo, Neumonía, SAF, Cirugía previa, Tabaquismo.
<b>Antecedentes oncológicos</b>	Información sobre enfermedades oncológicas	Cuantitativa politómica nominal	Órgano afecto
<b>Signo de Homans miembro inferior derecho</b>	Signo semiológico que consiste en la aparición de dolor a nivel de la pantorrilla cuando se dorsiflexiona el pie derecho.	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
<b>Signo de Homans miembro inferior izquierdo</b>	Signo semiológico que consiste en la aparición de dolor a nivel de la pantorrilla cuando se dorsiflexiona el pie izquierdo.	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
<b>Ecografía venosa miembro inferior derecho</b>	Herramienta imagenológica diagnóstica que muestra de modo bidimensional los vasos afectados de la extremidad inferior derecha por la trombosis en tiempo real.	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
<b>Ecografía venosa miembro inferior izquierdo</b>	Herramienta imagenológica diagnóstica que muestra de modo bidimensional los vasos afectados de la extremidad inferior izquierda por la trombosis en tiempo real.	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo

## Población y muestra, criterios de inclusión y exclusión

La población de estudio fueron todos los pacientes con diagnóstico confirmado de trombosis venosa profunda, significando que fueron diagnosticados en base al uso de ultrasonografía y criterio clínico, en los hospitales de Guayaquil (HTMC, HLV, y HCG) durante abril a septiembre del 2017. La población estudiada fueron hombres y mujeres que constataban como pacientes atendidos en uno de estos tres centros sanitarios por trombosis venosa profunda sintomática.

La población seleccionada fue de 56 individuos, no todos eran oriundos de Guayaquil ya que algunos fueron atendidos por transferencias desde otros centros de salud a los pertenecientes del estudio. No se realizó muestreo ya que se decidió usar a toda la población.

### *Criterios de inclusión*

- Datos clínicos y epidemiológicos completos y disponibles
- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Resultados de Ultrasonografía positivos para trombosis venosa profunda
- Pacientes identificados con sospecha alta de trombosis venosa profunda

### *Criterios de exclusión*

- Celulitis
- Quiste poplíteo de Baker
- Trauma de miembro inferior
- Obstrucción linfática

## Descripción de los instrumentos, herramientas y procedimientos

### *Análisis estadístico*

Las variables cuantitativas fueron descritas en media (desviación estándar) o mediana (rango mínimo-máximo) según correspondía su distribución

estadística (prueba de Kolmogorov- Smirnov). La suficiencia diagnóstica del signo de Homans para TVP, considerando la ecografía venosa de miembro inferior, fue realizada mediante estimación de su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

El análisis de la base de datos fue valorado por un médico Biometrista con experticia en estudios observacionales. Se empleó el programa estadístico R v.3.4.2 (R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria) para el análisis de la base de datos. En el caso del cálculo de la suficiencia diagnóstica, se empleó la librería epiR.

### Aspectos éticos

El estudio contó con la aprobación del Consejo Directivo de la facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, la aprobación del departamento estadístico de la Clínica Guayaquil, del Comité Científico del Hospital Luis Vernaza, y la Coordinación General de Investigación del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. No se necesitó consentimiento del paciente.

La información que se obtuvo a partir de las bases de datos fue manejada con absoluta confidencialidad, y se dieron códigos para cada uno de los pacientes según su historia clínica. Se obtuvieron datos demográficos, así como de comorbilidades de cada historia clínica usada en el estudio.

## **CAPÍTULO 4: ANÁLISIS**

### Resultados

#### *Características clínicas y demográficas*

Existieron 61 pacientes con trombosis venosa profunda durante el período de estudio, pero solo 56 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Los 5 pacientes fueron excluidos del estudio porque dos no tenían datos completos (sin resultados de ecografía de miembro inferior), uno de ellos presentó trombosis venosa profunda de miembro superior, y los dos pacientes restantes eran menores de 18 años. Los pacientes fueron seleccionados de tres hospitales diferentes siendo estos: HTMC 36/56, HLV 11/56, y HCG 9/56. Las características clínicas de los pacientes al ingreso se muestran en la tabla 1.

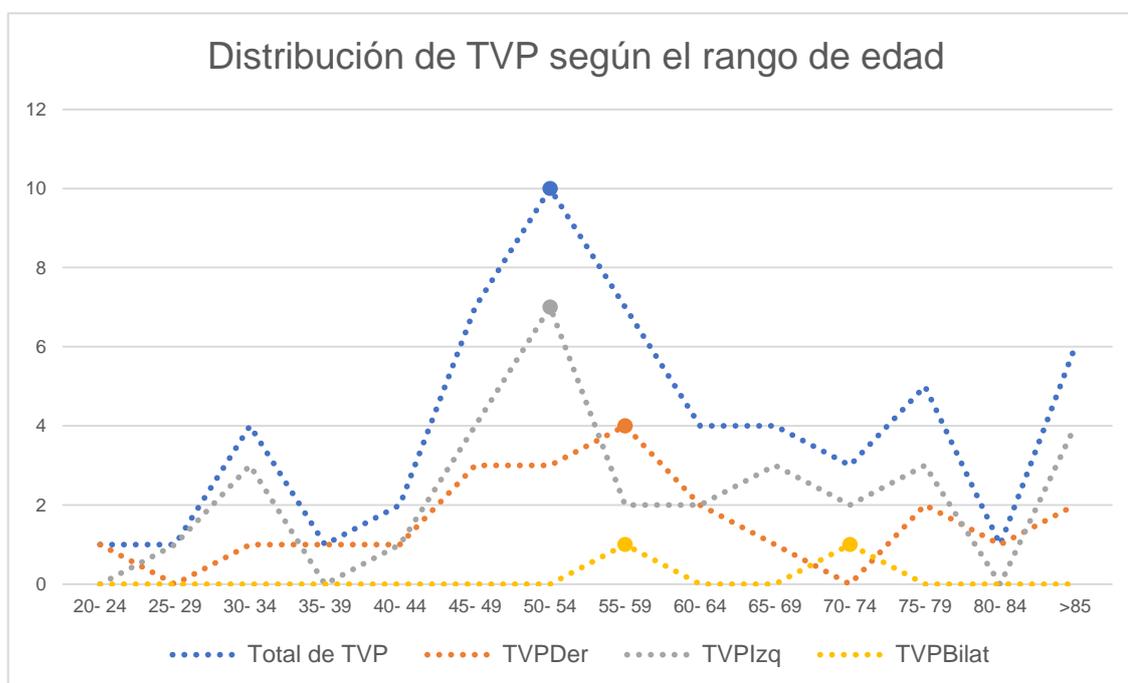
De estos pacientes, 27/56 (48.2%) fueron de género femenino, con una mediana de edad de 59 (22 – 93) años y 55 años (30 – 90) para el género masculino. La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue indicativo de obesidad grado 1. Los trastornos relacionados al peso no mostraron tendencia alguna con respecto al sexo.

**Tabla 1. Características clínicas de la población de estudio al momento del ingreso.**

	(n = 56)
<b>Edad</b>	55
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	29 (51.8%)
<b>IMC</b>	31 (27- 36)
<b>Motivo de ingreso, n (%)</b>	
Dolor y edema	21 (37.5)
Dolor	15 (26.8)
Edema	14 (25.0)
Cianosis	3 (5.4)
Parestesia	3 (5.4)
<b>Extremidad afectada, (%)</b>	
Derecha	22 (39.3)
Izquierda	32 (57.1)
Bilateral	2 (3.6)
<b>Constantes vitales</b>	
Presión arterial media	90 (60 – 160)
Frecuencia cardiaca	93 (55 – 140)
Saturación de oxígeno	95 (84 – 99)
<b>Antecedentes clínicos, n (%)</b>	
Hipertensión arterial	19 (33.9)
Cirugía reciente	16 (28.6)
Diabetes mellitus	12 (21.4)
Tabaquismo	9 (16.1)
Cáncer	8 (14.3)
Coagulopatía	6 (10.7)
Insuficiencia renal crónica	4 (7.1)
Viajero frecuente	4 (7.1)
Uso de anticonceptivos orales	3 (5.4)
Cirrosis	2 (3.6)
Antecedente TVP	2 (3.6)
Virus Inmunodeficiencia Humana	2 (3.6)
Virus Hepatitis C	1 (1.8)

Antecedente de cáncer, n (%)	8 (14.3)
Hepatocarcinoma	2/8
Páncreas	1/8
Colon	1/8
Renal	1/8
Útero	1/8
Ovario	1/8
Cérvix	1/8
Próstata	1/8
Tiroides	1/8

La edad de los pacientes varió desde 22 hasta los 93 años de edad, con una mediana de 55 para la población en general. En la Figura 1, la distribución de TVP (número total de casos) según el rango de edad muestra picos importantes: el primero en el rango de 30- 34 años en donde el 80% fueron mujeres con TVP. A esta edad la cirugía uterina (cesárea en un 60%) y el consumo de anticonceptivos orales (40%) junto con la afectación del miembro inferior izquierdo (80%) fueron las características más llamativas.

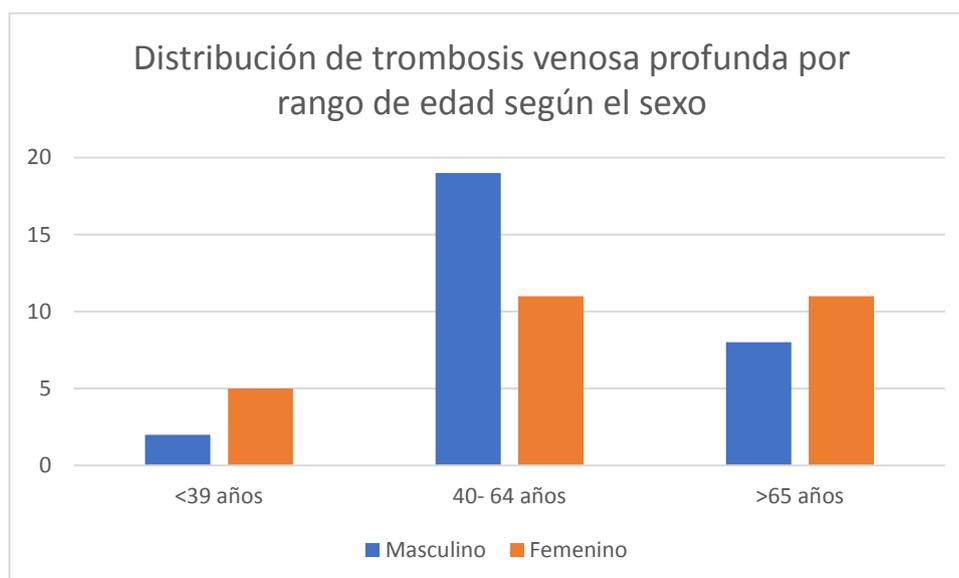


**Figura 1. Distribución según el rango de edad para el total de casos de trombosis venosa profunda, trombosis venosa profunda de lado izquierdo, derecho y bilateral. TVP: trombosis venosa profunda, TVPDer: trombosis venosa profunda derecha, TVPlzq: trombosis venosa profunda izquierda, TVPBilat: trombosis venosa profunda bilateral.**

El pico más alto, sin embargo, se registra a la edad de 50- 54 años del total de trombosis venosas profundas junto con la tendencia del miembro izquierdo a estar afectado. No existió predilección por ninguno de los dos sexos (n= 5:5). A partir de los 54 años la tendencia para TVP va descendiendo, pero vuelve a incrementar a los 75 años y mantenerse así hasta más allá de los 85 años.

Para estudiar las diferencias de las características de base de la población se decidió dividirla en tres grupos: jóvenes (<39 años), edad media (40- 64 años), y adulto mayor (>65 años).

En la figura 2 se aprecia que la frecuencia de TVP a la edad de <39 años es baja en comparación al resto, sin embargo, se destaca que el grupo está conformado en un 71% por pacientes de sexo femenino. El sexo femenino marca tendencia por TVP nuevamente a partir de los 65 años en un 58%. La extremidad afecta en el caso de las pacientes adultas mayores fue el miembro izquierdo en un 64%.



**Figura 2. Distribución por rangos de edad según el sexo.**

En la edad comprendida entre los 40 a 64 años la frecuencia con la que el género masculino presenta TVP es de un 63%. En un 53% la extremidad afectada es la izquierda y en un 42% la pierna contralateral. En el caso del género femenino la extremidad inferior izquierda también es la que más presenta trombosis, en un 55%.

En la categoría de adulto mayor (>65 años) es el segundo grupo bajo esta división de rangos por edad que padece de TVP en un 33.9% (<39 años 12.7%, 40- 64 años 53.6%). En este grupo etario, la adulta mayor posee la mayor tasa de frecuencia de TVP en un 58% aproximadamente que en un 64% poseen la extremidad inferior izquierda afectada por trombosis. A esta edad se nota en la población general hipertensión arterial en un 54%, y diabetes mellitus tipo 2 en un 34% aproximadamente.

Los antecedentes clínicos más relevantes fueron la hipertensión arterial en un 34% aproximadamente. La proporción según el sexo y el rango de edad para hombre y mujer a los <39 años, 40- 64 años y >65años fue de (0:2), (5:2) y (6:4) respectivamente. De manera general, la hipertensión mostró mayor frecuencia en el género masculino (58%).

La cirugía reciente (definida como aquel procedimiento quirúrgico realizado no más allá de 1 mes antes del ingreso hospitalario del paciente) fue la segunda comorbilidad clínica que se tomó en cuenta para caracterizar al paciente con TVP. Fue la segunda causa (29%) que se presentó en el paciente estudiado.

Dentro de estos procedimientos con un 29% de frecuencia, la cirugía ginecológica (cesáreas, e histerectomías) fue la que obtuvo mayor representación (43.8%), seguida de las cirugías urológicas (prostatectomías radicales y nefrectomía) en un 25%, y colecistectomías en un 19% por igual. Otras intervenciones quirúrgicas recientes fueron ortopédica (reemplazo de cadera), tiroidectomía en un 6% cada una.

Otras características clínicas relevantes al estudio fueron la presencia de coagulopatías, entre ellas se hallaron trombofilias, deficiencia de proteína S y síndrome antifosfolipídico a razón de 3:2:1 respectivamente. La TVP izquierda fue la de mayor predominio en este subgrupo de pacientes (5:1). Cabe recalcar que dentro de la descripción de los pacientes con deficiencia de la proteína S, todos eran hombres con antecedentes de atopia (asma y sinusitis).

Patologías autoinmunes como hipotiroidismo (3/56), y psoriasis (2/56) también se apreciaron en el estudio. El viajero frecuente (inmovilidad >3 horas) fue otro hallazgo con un 7.2% de presentación. El sexo que con más frecuencia viajó, y presentó TVP fue el sexo masculino con 66 años en promedio, mientras que en el caso del sexo femenino el único caso reportado fue de una señora de 85 años. La TVP en este subgrupo de viajeros tuvo predilección por el miembro inferior izquierdo (3:1).

#### *Motivo de consulta*

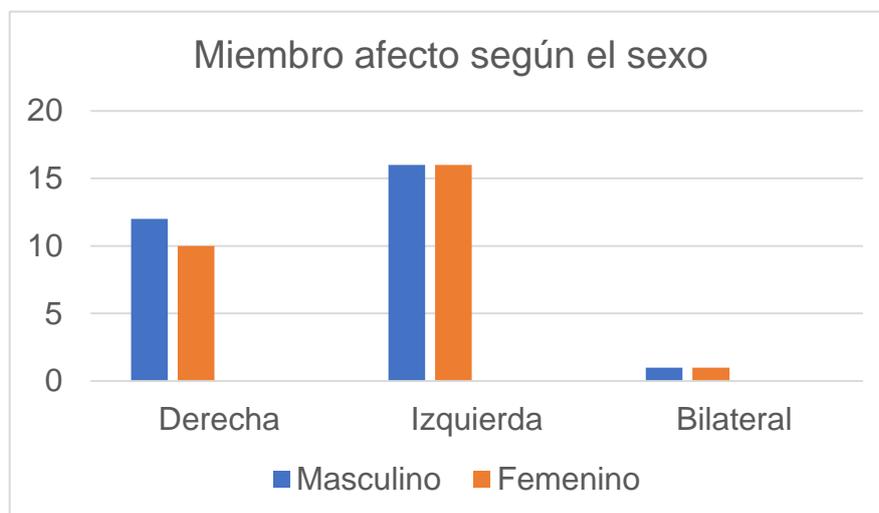
Siguiendo con la descripción clínica de la población, las constantes vitales no mostraron a un paciente hemodinámicamente inestable en promedio. El motivo de consulta más frecuente fue dolor y edema, seguido de solo dolor, y en tercer lugar solo edema. Otros motivos menos frecuentes fueron cianosis en miembro inferior y parestesias. La cianosis se presentó en uno de los dos casos en que la trombosis fue bilateral y este paciente masculino de 59 años de edad con hipotensión, taquicardia e hipoxemia falleció en el transcurso de la hospitalización.

#### *Extremidad afectada*

La extremidad más afectada en la población estudiada fue la izquierda en un 57% (exceptuando los casos bilaterales que se contabilizaron como otro porcentaje). La extremidad derecha presentó trombosis en el 39% de los casos, y en un 4% fue bilateral la afectación.

Según el sexo, no hubo distinción entre mujeres y hombres con respecto a la trombosis venosa profunda izquierda, ambos fueron afectados en un 50%

respectivamente. De igual manera la trombosis venosa bilateral. Sin embargo, en el caso de la trombosis venosa profunda derecha, esta mostró una ligera tendencia hacia el sexo masculino (55%) con respecto al sexo femenino.



**Figura 3. Extremidad inferior afectada en trombosis venosa profunda según el sexo.**

### *Cáncer*

Otro aspecto clínico fue el antecedente de cáncer siendo el más común entre los pacientes con TVP el carcinoma hepatocelular en un 25% de los casos. Las otras neoplasias se describen en la tabla 1. La extremidad que presentó mayor compromiso por TVP en los pacientes con cáncer fue la extremidad izquierda en un 63%.

Los pacientes con carcinoma hepatocelular presentaron TVP del lado izquierdo en un 100%. La extremidad izquierda se vio afectada en las neoplasias de colon, cérvix, riñón, tiroides y próstata. En el cáncer de páncreas, y útero la TVP fue derecha en un 25% de todos los casos de TVP y cáncer. Hubo un caso que fue TVP bilateral y fue una paciente con cáncer de ovario.

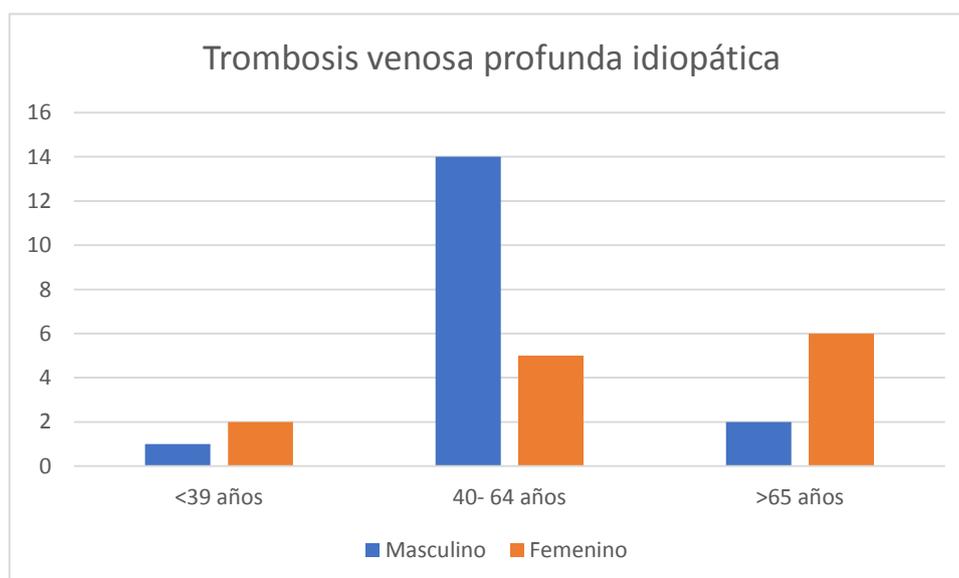
En cuanto al sexo no se mostraron diferencias significativas. El cáncer afectó a ambos sexos por igual sin embargo se mostró una ligera tendencia por el género masculino (60%) a tener TVP izquierda junto con HTA (67%). La media de edad para este grupo con TVP izquierda y antecedentes de cáncer en hombres fue de 64 años (50- 73).

En el caso de la pierna derecha no mostró distinción de sexo siendo igual para ambos. La media de edad fue de 51 años para este grupo. Cabe recalcar que los pacientes en esta categoría presentaron dos comorbilidades adicionales no vistas en el caso de la TVP izquierda y TVP bilateral con respecto al cáncer, la característica especial en este grupo fue que estos pacientes tuvieron cirugías recientes (colecistectomía e hysterectomía) y tenían el hábito de fumar hasta la internación.

### *Etiología de la TVP*

#### Idiopática

Todos los eventos de TVP fueron clasificados según el miembro afecto (derecho, izquierdo, bilateral) siendo un 57% más común del lado izquierdo. El número de pacientes de sexo masculino y femenino fue similar (n= 29:27). En el caso de TVP derecha, la predilección por el género masculino fue evidente (55%). Sin embargo, en el caso de la TVP izquierda y bilateral, el resultado no obtuvo diferencias en cuanto al sexo.



**Figura 4. Distribución de la trombosis venosa profunda idiopática según el rango de edad y sexo.**

De los 56 pacientes, 19 pacientes (33.9%) no presentaron factores de riesgo que provoquen trombosis por lo que se los catalogó como TVP idiopática. La mediana de edad fue de 50 años para este grupo que estuvo conformado por un 79% de pacientes de sexo masculino (n= 15), y 21% de sexo femenino (n= 4). La TVP idiopática es más común en varones, y con respecto a la extremidad afecta la pierna izquierda es la más frecuente (80% vs 20% en las mujeres).

Como se aprecia en la gráfica 4, el género femenino es el que posee mayor frecuencia de TVP idiopática en los dos extremos de la vida (jóvenes, y ancianas). Mientras que el género masculino es evidentemente el género con mayor frecuencia de TVP idiopática en el adulto de edad media.

### Secundaria

De los 56 pacientes, el 66% (n= 37) se lo clasificó con TVP provocada o secundaria a los factores de riesgo precipitantes que se describen en la tabla 2. El 62,2% correspondió al sexo femenino (n= 23), y en un 37.8% para el sexo masculino. La extremidad afecta en TVP secundaria de manera general en ambos sexos fue la izquierda en un 60% (64% sexo femenino y 36% sexo masculino). La TVP derecha fue más frecuente en mujeres que en hombres (57% y 43%).

**Tabla 2.** Clasificación etiológica de la trombosis venosa profunda

<b>Tipo TVP</b>	<b>(n = 56)</b>
<b>Idiopática</b>	19 (33.9%)
<b>Secundaria FR transitorios</b>	10 (17.9%)
<i>FR mayores</i>	
• Cesárea	3
• Cirugía > 30 minutos	4
<i>FR menores</i>	
• Uso de anticonceptivos orales	2
• Inmovilización < 3 días	1
<b>Secundaria FR persistentes</b>	27 (48.2%)
• >65 años	19
• Cáncer	8
• Trombofilias	6
• Cirrosis	2

Las trombosis venosas secundarias se subclasificaron en dos grupos. El primer grupo incluyó pacientes con factor de riesgo transitorio para TVP (27%) que se define como aquel factor de riesgo que resuelve dentro de un período de dos semanas. Estos a su vez se subclasificaron en mayores y menores.

Los factores de riesgo transitorios mayores (70%) fueron cirugía >30 minutos de duración, hospitalización o inmovilización >3 días y <14 días, y cesárea. Los transitorios menores (30%) cualquier cirugía < 30 minutos de duración, hospitalización o inmovilización < 3 días, embarazo, y consumo de anticonceptivos orales.

De mayor a menor frecuencia se obtuvo que la cesárea, seguida de la histerectomía y colecistectomía fueron los factores de riesgo transitorio más comunes (43%, 29% y 29% respectivamente). Se omitieron los casos de pacientes > 65 años ya que la edad entra en otra categoría, asimismo como pacientes con cáncer concomitante, trombofilias y/o falla hepática ya que etiológicamente estas tienen más significancia clínica con respecto a la temporalidad.

En el caso de los pacientes con factores de riesgo transitorios menores se obtuvo que el uso de anticonceptivos orales fue el factor con mayor frecuencia seguido de la inmovilización por menos de tres días. En otros términos, se puede apreciar que los factores de riesgo transitorios afectaron en mayor medida al sexo femenino (cirugías gineco- obstétricas y anticonceptivos orales fueron las dos causas principales de manera general).

Por otro lado, el 73% de los pacientes con TVP secundaria se los clasificó con factores de riesgo continuos o persistentes que se definen como todo factor de riesgo que existe por más de 14 días, o que se considere irreversible. Los factores de riesgo para esta categoría fueron ser mayor de 65 años, cáncer, enfermedad hipercoagulable, y cirrosis.

Cabe recalcar que ciertos pacientes fueron incluidos en este último grupo debido a que presentaban ambos factores de riesgo por temporalidad (transitorio y continuo), pero se los ubicó como continuo ya que a pesar de que la patología transitoria resolvió, el riesgo de trombosis seguía existiendo por la

comorbilidad adicional. Un ejemplo es un paciente con cáncer (continuo) que presentó TVP en el posoperatorio del reemplazo de cadera (transitorio).

En la categoría de TVP idiopática se decidió omitir a los pacientes mayores de 65 años con nuevo episodio de TVP ya que la edad sí representa un factor de riesgo asociado al desarrollo de TVP, y por lo tanto no se la consideró idiopática sino secundaria. Sin embargo, no hay literatura concluyente respecto a este tema.

En total, un 70.4% de pacientes mayores de 65 años se consideraron en la categoría de TVP secundaria por factor de riesgo persistente. El cáncer fue el segundo factor de riesgo persistente con un 29.6%, seguido de trombofilias con un 22.2% y finalmente cirrosis con un 7.4%. Los pacientes en esta categoría podían tener más de un factor de riesgo persistente. Fue muy común apreciar pacientes > 65 años con una patología neoplásica de base (carcinoma hepatocelular, cérvix, ovario, próstata, renal, tiroides).

#### *Utilidad diagnóstica del signo de Homans*

Un total de 44/56 pacientes presentaban algún grado de limitación funcional, llegando a permanecer bajo encamamiento por una mediana de 5 (3 – 49) días. La ecografía venosa fue positiva para trombosis en 24/56 (42.9%) de los casos en miembro inferior derecho, y en 34/56 (60.7%) de los casos en miembro inferior izquierdo.

El signo Homans fue positivo en 42/56 (75%) casos. En la tabla 3 y 4 se detalla la suficiencia diagnóstica del signo de Homans para con el diagnóstico de TVP, según el miembro afecto, tomando como patrón oro la ecografía venosa.

**Tabla 3.** Relación entre el signo de Homans (positivo/negativo) vs. la ecografía venosa, tanto en miembro inferior derecho e izquierdo.

<b>MM. II. derecho</b>		
	<b>Eco-positivo (n = 24)</b>	<b>Eco-negativo (n = 32)</b>
<b>Homans +</b>	19	0
<b>Homans -</b>	5	32
<b>MM. II. izquierdo</b>		
	<b>Eco-positivo (n = 34)</b>	<b>Eco-negativo (n = 22)</b>
<b>Homans +</b>	24	1
<b>Homans -</b>	10	21

**Tabla 4.** Suficiencia diagnóstica del signo de Homans para con el diagnóstico de TVP, según el miembro afecto, tomando como patrón oro la ecografía venosa (%; IC 95%)

	<b>MM. II. Derecho</b>	<b>MM. II. Izquierdo</b>
<b>Sensibilidad</b>	79 (58 – 93)	68 (49 – 83)
<b>Especificidad</b>	100 (89 – 100)	95 (77 – 100)
<b>Valor predictivo positivo</b>	100 (82 – 100)	96 (79 – 100)
<b>Valor predictivo negativo</b>	86 (71 – 95)	66 (47 – 81)

La frecuencia ultrasonográfica de trombosis venosa profunda en la población estudiada fue de 24/56 casos en miembro inferior derecho, y de 34/56 casos en miembro inferior izquierdo. El signo de Homans fue positivo en 19/24 casos en miembro inferior derecho, y en 23/34 casos en miembro inferior izquierdo.

Junto con el empleo de la ecografía, el signo de Homans presenta alta especificidad, valor predictivo positivo y negativo para con el diagnóstico de TVP, especialmente en miembro inferior derecho.

## Discusión

Este estudio refleja las diferentes características clínico- epidemiológicas del paciente con trombosis venosa profunda atendido en centros sanitarios terciarios de la ciudad de Guayaquil. El análisis indicó que la TVP tiene una ligera tendencia por el género masculino en la población general, pero más que nada presenta su pico más representativo en la cuarta década de vida hasta los 65 años en donde se invierte, y el sexo femenino es el que posee una mayor tasa de TVP, así como también durante el primer extremo de la vida (82,83).

Otras investigaciones sugieren que existe una pequeña tendencia por las mujeres de desarrollar TVP, esto se ve reflejado en el *Worcester Venous Thromboembolism Study* que tuvo un mayor número de pacientes enrolados.

La frecuencia de TVP de manera global va aumentando conforme aumenta la edad por lo que esta condición muchas veces se la considera una patología del adulto mayor (84)

Por otra parte, una revisión epidemiológica más actualizada (85) considera que el sexo masculino es el que tiene mayor tendencia a TVP conforme la población envejece. En el caso de las mujeres, durante los años fértiles sin duda alguna tienen más riesgo de desarrollar TVP comparado con los hombres a esa edad, sin embargo, una vez que se alcanza la cuarta década de vida, el sexo masculino es el que presenta una mayor tendencia a desarrollar TVP como se evidencia en el presente trabajo.

Existen estudios que de manera observacional establecieron que la obesidad es probablemente un factor causal del desarrollo de TVP (86). En el presente trabajo, la obesidad fue una característica marcada en la población de estudio. De la mano de otros estudios, la revisión bibliográfica indica que la acumulación de tejido adiposo se relaciona con el depósito de marcadores de daño endotelial lo que predispone a una vasodilatación deficiente y por lo tanto un aumento en la frecuencia de trombosis venosa profunda (87).

La obesidad (IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>) dobla el riesgo de trombosis, e incluso aumenta el riesgo por 10 en mujeres con obesidad y que a su vez toman anticonceptivos orales. En el presente estudio todas las mujeres que se encontraban bajo terapia anticonceptiva tenían un IMC  $>25$  kg/m<sup>2</sup> lo que probablemente aumentó su riesgo de desarrollar TVP, sin embargo, se necesita otro tipo de análisis estadístico para poder establecer esta asociación.

La hipertensión arterial fue una comorbilidad frecuente en el estudio, una revisión sistemática examinó la correlación entre tener hipertensión y TVP, la mayoría de sujetos eran hombres y se demostró que la hipertensión arterial podría promover el desarrollo de TVP, sobre todo después de una cirugía (OR 2.89, 95% CI 2.18- 3.83). El presente estudio que es de carácter retrospectivo podría establecer algún tipo de relación existente entre estas dos patologías sin embargo se necesita de una población más grande. Mundialmente, los pacientes con hipertensión arterial tienen el doble de riesgo de desarrollar TVP (88).

La presentación clínica al momento del ingreso (motivo de consulta) en este estudio fue importante para edema y dolor de miembro inferior. Según la literatura mundial, el motivo de consulta más común es el edema (97%- 33%) seguido del dolor (84).

Todos los eventos de TVP fueron clasificados según el miembro afecto (derecho, izquierdo, bilateral) siendo un 57% más común del lado izquierdo. Esta predilección por la extremidad izquierda con respecto a la formación de coágulos en el sistema venoso profundo se conoce desde que Virchow hipotetizó en 1851 que la compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha podría ser la causa (89)

De hecho, estudios recientes demuestran que la compresión de la vena ilíaca izquierda es un hallazgo común debido a su posición anatómica con respecto a la arteria contralateral. A diferencia de la vena ilíaca derecha que asciende casi verticalmente en su totalidad hasta la vena cava inferior, la vena ilíaca izquierda debe cruzar diagonalmente de izquierda a derecha para poder drenar en la vena cava inferior (90).

En dicho trayecto, la vena ilíaca izquierda cruza por debajo de la arteria ilíaca derecha, que comprime este vaso contra la vértebra lumbar (específicamente la quinta vértebra lumbar) de manera que limita el flujo de sangre drenado de la pierna izquierda. La compresión se vuelve clínicamente significativa cuando existen cambios hemodinámicos apreciables en el sistema venoso (flujo y/o presión) que conllevan al desarrollo de TVP, y en la mayoría de los casos cuando la compresión es mayor al 70% (91).

Adicionalmente a la compresión, la vena ilíaca izquierda desarrolla espolones fibrosos por los efectos pulsátiles crónicos de la fuerza compresiva de la arteria sobre la vena. El canal venoso queda más angosto, y el flujo se vuelve turbulento lo que predispone al paciente a trombosis. La compresión, el tracto angosto que causa estasis (uno de los componentes en la triada de Virchow) sin duda precipita la trombosis venosa profunda.(91)

Así como se clasificó la TVP por el miembro afecto, se la clasificó también según su etiología. El estudio presentó un 33.9% de TVP idiopática que sí guarda relación con la estadística mundial. Estudios epidemiológicos con grandes cohortes de pacientes establecen que el porcentaje de eventos de TVP idiopática van desde un 25% hasta el 40% (F.A Spencer, *short communication*) (85)

El cáncer asociado a TVP es una condición común. Se estima que entre un 20%- 30% en el primer episodio de TVP se asocian con cáncer. En el caso del presente estudio, los pacientes que tuvieron su primer episodio de TVP sin factores de riesgo tromboembólicos aparentes, el 26% de estos pacientes tenían el antecedente de cáncer. En un registro más reciente, el Registro Informatizado de Enfermedad Trombo Embólica (RIETE), que incluyó más de 35,000 pacientes con TVP sintomática, el cáncer activo se reportó en un 17% (n= 6075) (69)

La TVP bilateral suele ser más común en pacientes con cáncer que en los que no tienen cáncer. A pesar de la fuerte asociación entre cáncer y TVP, este tema es todavía un tópico de controversia epidemiológica por lo que se

necesitan estudios o modelos de predicción validados para categorizar el riesgo de TVP según una probabilidad alta o baja (69).

La TVP en el embarazo es una causa importante de mortalidad materna en países industrializados. Existen factores de riesgo importantes para el desarrollo de TVP en este estado principalmente el sobrepeso, trombofilias, hábito tabáquico, y la cesárea sin embargo, este score (LEFT) no ha sido validado (14).

Aquellos pacientes considerados adultos mayores, con cáncer, comorbilidades cardiovasculares, y cirugía reciente deben crear una mayor atención hacia el cuidado para evitar episodios de TVP ya que estos factores se asocian de manera cercana con estados de hipercoagulación, cirugías prolongadas, aumento de la estadía hospitalaria, más pérdida sanguínea que agravan el cuadro de TVP. La frecuencia de TVP después de una cirugía gineco- obstétrica es de 11.6% (92); en el presente estudio la frecuencia fue de 12.5% del total de pacientes con TVP.

La US es la imagen en la primera línea diagnóstica para TVP por su fácil uso, ausencia de radiación, o contraste, y porque posee una alta sensibilidad y especificidad en hospitales terciarios (93). La US compresiva conlleva presentar una imagen de la pantorrilla hasta la ingle en plano axial. La compresión se aplica de manera intermitente para inducir una completa captación de las paredes de las venas del paciente. Si la vena no se comprime, está ocluida.

La utilidad del signo de Homans ha ido disminuyendo gradualmente a través del tiempo en el diagnóstico de TVP. Existen otras patologías que pueden dar un signo de Homans positivo como herniación intervertebral discal, ruptura quiste de Baker, claudicación neurogénica, espasmo del músculo gastrocnemio, y celulitis por lo que el diagnóstico diferencial debe ser enfocado a estas patologías de igual manera.

Existen numerosos estudios que evaluaron el valor predictivo del signo de Homans para TVP. En un estudio de caso- control los pacientes con TVP se diagnosticaron con flebografía y demostró que todos los hallazgos físicos eran

inconsistentes. El signo de Homans fue visto solamente en 1/3 de los pacientes con diagnóstico positivo de TVP. Por otra parte, fue visto que en un 21% de sujetos sin trombosis tenían signo de Homans positivo.

En conclusión, en la actualidad el signo de Homans no es sensible ni específico para el diagnóstico de TVP (94). En el presente estudio el signo de Homans presentó una sensibilidad (IC 95%) de 79% para el miembro derecho, y 68% para el miembro izquierdo afecto. Este resultado se cree que se deba a la limitada población del estudio. En otros estudios, la sensibilidad y especificidad estimada van de 10%- 54% y 39- 89% respectivamente (95,96).

El diagnóstico preciso de TVP es un tema importante en la práctica clínica ya que su omisión puede tener desenlaces fatales. Una evaluación clínica por sí sola es considerada insuficiente para el diagnóstico de TVP; pero útil si se la realiza en conjunto con otros métodos diagnósticos más sensibles y específicos como la ecografía de miembro inferior. El signo de Homans es generalmente no significativo para el diagnóstico de TVP, sin embargo, es un signo histórico en la evaluación semiológica del paciente con sospecha de TVP. (95)

## CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES

El presente estudio concluye que la trombosis venosa profunda es un problema de salud pública a nivel de hospitales terciarios de la ciudad de Guayaquil en donde se destaca que la población afectada casi no difiere significativamente en sexo, sino que más bien hombres y mujeres experimentan episodios de trombosis venosa profunda según su edad y, por lo tanto, este es un factor inherente del paciente a considerar.

Por un lado, las mujeres experimentan más episodios de trombosis venosa en dos etapas importantes de la vida: la edad reproductiva y la vejez- esto, debido a múltiples factores de riesgo como el ambiente estrogénico que es un factor protrombótico como tal, entre ellos el embarazo, y la toma de anticonceptivos orales; así como el antecedente de cirugía gineco- obstétrica que conlleva un riesgo importante.

El INEC registra que personas mayores a 15 años hasta los 60 años son económicamente activas (65.3%) de los cuales un 93.5% tiene empleo. La TVP entre los 22 y 60 años de edad tiene una frecuencia del 60,8% en el actual estudio de manera que podría tener un gran impacto a nivel socio- económico, sin embargo, se necesitan más estudios para poder afirmar este enunciado.

Asimismo, el sistema de salud pública experimenta una mayor necesidad de emplear recursos sanitarios, y económicos debido a un aumento en los días de hospitalización en los casos de TVP (con una media de 5 días en el estudio) lo que se podría traducir en un mayor gasto público. Si se tiene en cuenta que uno de los factores de riesgo adquiridos más frecuentes para TVP es la cirugía reciente, se deben estipular protocolos de manejo en cuanto a profilaxis posoperatoria para TVP en sujetos seleccionados. Si bien este estudio no ha propuesto realizar protocolos de prevención de TVP, ni ha realizado análisis en

cuanto a gastos económicos, queda esto como una brecha de investigación para futuros estudios en el tema de TVP.

Este estudio fue importante no solo para la especialidad de Hematología, que si bien dentro de las prioridades del MSP se destaca la necesidad de descripciones del perfil epidemiológico de los pacientes, identificación de factores que predispongan a la aparición de esta enfermedad, estudios de costos y acceso al manejo, y el impacto psicosocial que tiene esta patología en la población ecuatoriana es también importante para otras especialidades tales como Cirugía (sobre todo obstétrica y urológica), y Oncología.

Como limitación se destaca una población por debajo de los 100 casos, esto debido a que el estudio fue realizado en centros terciarios de salud con una epidemiología hospitalaria particular durante un breve período de tiempo; por lo tanto, se necesitan estudios que incluyan más pacientes en un período de tiempo no tan breve.

Este estudio fue de carácter retrospectivo, de manera que la evaluación de ciertas variables fue complicada (inmovilización). El tipo y duración farmacológica de anticoagulación no fue evaluada en este estudio, y sin duda es un factor importante ya que los factores de riesgo (sobre todo los persistentes) guardan relación con la duración del tratamiento anticoagulante.

## CAPÍTULO 6: RECOMENDACIONES

- Este estudio representa un punto de partida para el desarrollo de investigaciones con respecto a trombosis venosa profunda. Se necesitan de estudios que analicen con una población más numerosa un perfil epidemiológico más representativo.
- La elaboración de estudios de prevalencia e incidencia deben ser considerados ya que en la actualidad ningún centro hospitalario de tercer nivel cuenta con tales cifras.
- Se necesitan investigaciones sobre el impacto que tiene la trombosis venosa profunda en la calidad de vida de los pacientes, ya que como se explicó, la TVP tiene secuelas importantes como el tromboembolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, y síndrome posflebítico que en otros países representa un problema en relación a la calidad de vida del paciente.
- Analizar los gastos económicos en relación a TVP, no solo de costos directos (gasto seguro social), sino también de costos indirectos como por ejemplo la pérdida en la productividad, y salarios por la ausencia en el trabajo.
- Investigar el rol de conductas que pueden ser reversibles (tabaquismo, actividad física, dieta, y peso) y ver su influencia sobre el desarrollo de TVP (si es que el riesgo disminuye).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galanaud J-P, Laroche J-P, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2013;
2. Mannucci P. Venous thrombosis: the history of knowledge. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002;209-12.
3. Stubbs MJ, Mouyis M, Thomas M. Deep vein thrombosis. BMJ. 22 de febrero de 2018;k351.
4. Patel K. Deep Venous Thrombosis (DVT): Practice Essentials, Background, Anatomy [Internet]. Medscape. 2017 [citado 24 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1911303-overview#a2>
5. CDC. Data and Statistics on Venous Thromboembolism [Internet]. Data & Statistics. 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/data.html>
6. Santos- Peña M. The opportunity to diagnose a deep vein thrombosis [Internet]. The BMJ. 2018 [citado 24 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k351/rr>
7. Ambesh P, Obiagwu C, Shetty V. Homan's sign for deep vein thrombosis: A grain of salt? Indian Heart J. 2017;69(3):418-9.
8. NHS. DVT Service Protocols. Oxf Univ Hosp. julio de 2017;23.
9. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest. febrero de 2016;149(2):315-52.
10. INEC. Anuario de camas y egresos hospitalarios 2015 [Internet]. Ecuador: Instituto de Estadística y Censos; 2015. Report No.: 18. Disponible

en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/anuario-de-camas-y-egresos-hospitalarios/>

11. Beckman M, Hooper W, Critchely S. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med.* 2017;(4):495-501.

12. CDC. Key Findings: Blood Clots & Risk of Permanent Work-Related Disability [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2018 [citado 24 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/features/kf-clots-risk-permanent-disability.html>

13. Lainez R. Trombosis [Internet]. EDIFARM. 2016 [citado 24 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.edifarm.com.ec/trombosis/>

14. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* [Internet]. [citado 24 de septiembre de 2018]; Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehx003/3002647>

15. Zostautiene I, Zviniene K, Kiudelis M. MODERN METHODS OF DEEP VEIN THROMBOSIS DIAGNOSIS: LITERATURE REVIEW. *Med Teor Ir Prakt.* 11 de enero de 2016;22(1):51-5.

16. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* agosto de 2015;12(8):464-74.

17. Virchow R. Cellular Pathology as Based upon Physiological and Pathologic Histology: Local Formation of Fibrin. Churchill; 1860.

18. Bagot C, Ayra R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* 2008;(143):180-90.

19. Piorry P. *Traité de Médecine Pratique et de pathologie iatrique ou Médicale.* París: Librairie Pourchet; 1842.

20. Wright I. Thrombophlebitis. *Bull N Y Acad Med.* 1941;348-72.
21. Bauer G. A venographic study of thromboembolic problems. *Acta Chir Scand.* 1940;84.
22. Charles A, Scott D. Studies on heparin: Observations on the chemistry of heparin. *Biochem J.* 1936;30:1927-33.
23. Mueller R, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation.* 1994;89:432-49.
24. Holden W. Treatment of deep venous thrombosis with reference to subcutaneous injection of heparin and use of dicumarol. *Arch Surg.* 1947;54:183-187.
25. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Weitz J, Anderson D. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996;334:677-81.
26. DeWeese J. Treatment of venous disease-the innovators. *J Vasc Surg.* 1994;20:675-83.
27. Brandjes D, Heijboer H, Buller H, Huisman M, de Rijk M, Jagt H. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997;349:759-62.
28. Mobin-Uddin K, Smith P, Martínez L, Lombardo C, Jude J. A vena caval filter for the prevention of pulmonary embolus. *Surg Forum.* 1995;22:341-3.
29. Greenfield L. Historical reminiscence: origin of the Greenfield filter. *Am Surg.* 2010;76:1319-20.
30. Ender T, Haig Y, Kløw N, Sandvik L, Ghanima W, Holme P, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:31-8.

31. Huang W, Goldberg R, Anderson F, Kiefe C, Spencer F. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985- 2009). *Am J Med.* 2014;127:829-39.

32. Wolf SJ, Hahn SA, Nentwich LM, Raja AS, Silvers SM, Brown MD. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Suspected Acute Venous Thromboembolic Disease. *Ann Emerg Med.* mayo de 2018;71(5):e59-109.

33. Margaglione M. Increased Risk for Venous Thrombosis in Carriers of the Prothrombin G→A<sup>20210</sup> Gene Variant. *Ann Intern Med.* 15 de julio de 2015;129(2):89.

34. Bauer KA, Lip GY. Overview of the causes of venous thrombosis - UpToDate [Internet]. Overview of the causes of venous thrombosis. 2018 [citado 24 de julio de 2018]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis?search=deep%20vein%20thrombosis&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H4117531825](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis?search=deep%20vein%20thrombosis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H4117531825)

35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril.* 1 de enero de 2017;107(1):43-51.

36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in Pregnancy. *Am Coll Obstet Gynecol ACOG* [Internet]. 25 de junio de 2018;196. Disponible en: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Bulletins-List>

37. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *J Thromb Haemost JTH.* mayo de 2013;11(5):795-805.

38. Merli G, Galanis T, Eraso L, Ouma G. Deep vein thrombosis [Internet]. *The BMJ.* 2018 [citado 27 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/70/pdf/70.pdf>

39. Salarich DM. Las venas de los miembros inferiores [Internet]. Instituto Vascular Salarich. 2017 [citado 29 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://institutovascularsalarich.es/venas-de-los-miembros-inferiores/>

40. Deusterman B. High level overview: Venous anatomy of lower extremities [Internet]. 2015 nov 5 [citado 29 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.phlebology.org/wp-content/uploads/2015/05/2.-High-Level-Overview-of-the-Venous-Anatomy-of-the-Lower-Extremities-Deusterman.pdf>

41. Gómez C, Jiménez H, Ulloa JH. Nomenclatura de las venas de los miembros inferiores y términos en flebología: los consensos internacionales. Rev Colomb Circ. (27):139-45.

42. Khouri M. Anatomía venosa de los miembros inferiores [Internet]. Biblioteca médica del Hospital General de Culiacán. 2018 [citado 29 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.hgculiacan.com/biblioteca%20medica/clinica/anatomia.htm>

43. Yoshimura N, Hori Y, Horii Y, Takano T, Ishikawa H, Aoyama H. Where is the most common site of DVT? Evaluation by CT venography. Jpn J Radiol. junio de 2012;30(5):393-7.

44. Ro A, Kageyama N. Clinical Significance of the Soleal Vein and Related Drainage Veins, in Calf Vein Thrombosis in Autopsy Cases with Massive Pulmonary Thromboembolism. Ann Vasc Dis. 2016;9(1):15-21.

45. Yun W-S, Lee KK, Cho J, Kim H-K, Kyung H-S, Huh S. Early treatment outcome of isolated calf vein thrombosis after total knee arthroplasty. J Korean Surg Soc. junio de 2012;82(6):374-9.

46. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients. Chest. febrero de 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S.

47. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. Chest. febrero de 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S.

48. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 11 de agosto de 2016;375(6):534-44.

49. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the Evidence on Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Ann Fam Med*. 1 de enero de 2007;5(1):63-73.

50. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 20 de agosto de 2015;373(8):697-704.

51. Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [citado 30 de septiembre de 2018];(8). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001367.pub3/abstract>

52. Williams J, Wilcox C. Angiography in pulmonary embolism. *JAMA*. 1936;(184):473-6.

53. Haeger K. Problems of acute deep vein thrombosis. The interpretations of signs and symptoms. *Angiology*. 1969;(20):219-23.

54. Stein P, Henry J. Prevalence of acute pulmonary embolism among in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995;(108):978-81.

55. Maaiké S, Roel V, Buller HR. Clinical Presentation of Deep Vein Thrombosis. En: *Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism*. Wiley & Sons; 2009.

56. Kahn S. The clinical diagnosis of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1998;(158):2315-23.

57. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 19 de julio de 2015;143(2):129-39.

58. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ*. 24 de octubre de 2006;1087-91.

59. Wells P, Anderson D, Rodger M. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1227-35.

60. Cogo A, Lensing A. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ*. 1998;316:17-20.

61. Wells P, Anderson D, Rodger M, Stiells M. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135:98-107.

62. Tamariz L, Eng J, Segal J, Krishnan J, Bolger D, Streiff M. Usefulness of clinical prediction rules for the diagnosis of venous thromboembolism: a systematic review. *Am J Med*. 2004;117(9):676-84.

63. Kruip MJHA, Slob MJ, Schijen JHEM, Heul C van der, Büller HR. Use of a Clinical Decision Rule in Combination With D-Dimer Concentration in Diagnostic Workup of Patients With Suspected Pulmonary Embolism: A Prospective Management Study. *Arch Intern Med*. 22 de julio de 2002;162(14):1631-5.

64. Prandoni P, Barbar S, Milan M, Vedovetto V, Pesavento R. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: New scenarios and opportunities. *Eur J Intern Med*. 1 de enero de 2014;25(1):25-30.

65. Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A, et al. Serial 2-Point Ultrasonography Plus D-Dimer vs Whole-Leg Color-Coded Doppler Ultrasonography for Diagnosing Suspected Symptomatic Deep Vein Thrombosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 8 de octubre de 2008;300(14):1653-9.

66. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, Lake E, Donadini M, Cheng J, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 3 de febrero de 2010;303(5):438-45.

67. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost JTH*. noviembre de 2005;3(11):2465-70.

68. Bauer KA, Lip GY. Evaluating adult patients with established venous thromboembolism for acquired and inherited risk factors. Date [Internet]. 24 de abril de 2018; Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/evaluating-adult-patients-with-established-venous-thromboembolism-for-acquired-and-inherited-risk-factors?sectionName=Laboratory%20tests%20and%20imaging&topicRef=1351&anchor=H7&source=see\\_link#H7](https://www.uptodate.com/contents/evaluating-adult-patients-with-established-venous-thromboembolism-for-acquired-and-inherited-risk-factors?sectionName=Laboratory%20tests%20and%20imaging&topicRef=1351&anchor=H7&source=see_link#H7)

69. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 5 de septiembre de 2013;122(10):1712-23.

70. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandembroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 18 de mayo de 2005;293(19):2352-61.

71. Patel K. Deep Venous Thrombosis (DVT) Differential Diagnoses [Internet]. Medscape. 2017 [citado 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1911303-differential>

72. Agnelli G, Prandoni P, Santamaría M, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. WODIT DVT: Warfarin Optimal Duration Italian Trial in patients with Deep Vein Thrombosis [Internet]. Anticoagulants trials. 2001 [citado 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.anticoagulant-trials.eu/studies-a-z/detail/study/wodit-dvt.html>

73. Douketis JD. The 2016 American College of Chest Physicians treatment guidelines for venous thromboembolism: a review and critical appraisal. Intern Emerg Med. 1 de diciembre de 2016;11(8):1031-5.

74. Motivo de consulta médica. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2018 [citado 1 de octubre de 2018]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Motivo\\_de\\_consulta\\_m%C3%A9dica&oldid=108446300](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Motivo_de_consulta_m%C3%A9dica&oldid=108446300)

75. World Health Organization. OMS | Factores de riesgo [Internet]. WHO. [citado 1 de octubre de 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/topics/risk\\_factors/es/](http://www.who.int/topics/risk_factors/es/)

76. Silva Fuente-Alba C, Molina Villagra M. Likelihood ratio (razón de verosimilitud): definición y aplicación en Radiología. Rev Argent Radiol. 1 de julio de 2017;81(3):204-8.

77. Le Gal G, Rodger MA. Clinical prediction rules for diagnosis of venous thromboembolism. En: Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Edwin J.R. van Beck, Harry R. Buller and Matthijs Oudkerk. John Wiley & Sons; 2018. p. 72-84.

78. Criterios de Wells. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2017 [citado 1 de octubre de 2018]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Criterios\\_de\\_Wells&oldid=103055793](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Criterios_de_Wells&oldid=103055793)

79. Greatty O. Ultrasonido Doppler, dúplex o triplex [Internet]. Arterias y Venas. 2016 [citado 1 de octubre de 2018]. Disponible en: [http://arteriasyvenas.org/index/ultrasonido\\_doppler/](http://arteriasyvenas.org/index/ultrasonido_doppler/)

80. Dímero D. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2017 [citado 1 de octubre de 2018]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=D%C3%ADmero\\_D&oldid=10130792](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=D%C3%ADmero_D&oldid=10130792)

81. Venography. En: Wikipedia [Internet]. 2018 [citado 1 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Venography&oldid=854735397>

82. Chen F, Xiong JX, Zhou WM. Differences in limb, age and sex of Chinese deep vein thrombosis patients. *Phlebology*. mayo de 2015;30(4):242-8.

83. Brownson KE, Brahmandam A, Huynh N, Reynolds J, Fares WH, Lee AI, et al. Characteristics of provoked deep venous thrombosis in a tertiary care center. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(4):477-84.

84. Kearon, Clive, Bauer, Kenneth A. Clinical presentation and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected deep vein thrombosis of the lower extremity - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2018 [citado 7 de octubre de 2018]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-the-nonpregnant-adult-with-suspected-deep-vein-thrombosis-of-the-lower-extremity?search=deep%20vein%20thrombosis&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H10762932](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-the-nonpregnant-adult-with-suspected-deep-vein-thrombosis-of-the-lower-extremity?search=deep%20vein%20thrombosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H10762932)

85. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. agosto de 2015;12(8):464-74.

86. Klovaite J, Benn M, Nordestgaard BG. Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study. *J Intern Med*. mayo de 2015;277(5):573-84.

87. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2013;89(3):493-8.

88. Huang L, Li J, Jiang Y. Association between hypertension and deep vein thrombosis after orthopedic surgery: a meta-analysis. *Eur J Med Res* [Internet]. 22 de marzo de 2016 [citado 7 de octubre de 2018];21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802612/>

89. Chen F, Den J, Yuan QW, Zhou WM, Xiong JX, Zhou W. Compression of left common iliac vein is independently associated with left-sided deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* octubre de 2013;1(4):364-9.

90. Bikdeli B, Sharif-Kashani B, Bikdeli B, Valle R, Falga C, Riera-Mestre A, et al. Impact of Thrombus Sidedness on Presentation and Outcomes of Patients with Proximal Lower Extremity Deep Vein Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* junio de 2018;44(04):341-7.

91. Narayan A, Eng J, Carmi L, McGrane S, Ahmed M, Sharrett AR, et al. Iliac vein compression as risk factor for left- versus right-sided deep venous thrombosis: case-control study. *Radiology.* diciembre de 2012;265(3):949-57.

92. Zhang L, Liu X, Xue Y. Analysis of deep venous thrombosis after Gynecological surgery: A clinical study of 498 cases. *Pak J Med Sci.* 2015;31(2):453-6.

93. Needleman L. Update on the Lower Extremity Venous Ultrasonography Examination. *Radiol Clin North Am.* noviembre de 2014;52(6):1359-74.

94. Riddle DL, Wells PS. Diagnosis of Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis in Outpatients. *Phys Ther.* 1 de agosto de 2004;84(8):729-35.

95. Urbano FL. Homans' Sign in the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. :3.

96. Homans sign. En: Wikipedia [Internet]. 2017 [citado 7 de octubre de 2018]. Disponible en: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Homans\\_sign&oldid=805120632](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Homans_sign&oldid=805120632)

## ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL TRABAJO DE TITULACIÓN																					
Actividades	2017												2018								
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Taller de elaboración de tesis	■																				
Elaboración y corrección del perfil del anteproyecto del trabajo de titulación	■	■																			
Revisión de ficha técnica (anteproyecto)			■																		
Aprobación de ficha técnica por Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas			■																		
Solicitud a centros hospitalarios pertenecientes al estudio			■	■																	
Elaboración del anteproyecto (I, II, III)			■	■	■																
Entrega del primer borrador de anteproyecto					■																
Revisión de anteproyecto por docentes					■	■															
Ajustes de anteproyecto por estudiante						■															
Entrega anteproyecto							■														
Elaboración final de tesis (IV, V)								■	■	■	■										



### Formulario usado para la recolección de datos

- Código numérico del paciente
- Nombre de la institución
- Sexo
- Género
- Motivo de consulta
- Signos vitales (PA, FC, FR, SpO2%)
- Comorbilidades
  - HTA
  - DM II
  - IRC
  - Cirugía reciente (especificar tipo)
  - Cáncer (especificar tipo)
  - Trauma (especificar tipo)
  - Anticonceptivos orales
  - Viaje > 4 horas reciente
  - Infecciones (especificar tipo)
- Número de días de estancia hospitalaria
- Antecedentes familiares
- Resultados de ultrasonografía (especificar miembro afecto)
- Signo de Homans (positivo o negativo)