



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER I.A.P**

**"TROMBOLISIS FARMACO MECÁNICA ACELERADA CON ULTRASONIDO COMO
TRATAMIENTO PARA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DEL SEGMENTO ILIO-FEMORAL,
EXPERIENCIA EN EL CMABC "**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA
DR JAVIER RAMOS ARANDA

PROFESOR TITULAR
DR JORGE ALEJANDRO ORTIZ DE LA PEÑA

ASESOR
DR JAIME ALBERTO VALDÉS FLORES

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR RAFAEL AQUILES AYALA RUIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA CENTRO MÉDICO ABC

DR JORGE ALEJANDRO ORTIZ DE LA PEÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR ENRIQUE RICARDO JEAN SILVER

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO

DR RAUL ALVARADO BACHMANN

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO

DR JAIME ALBERTO VALDÉS FLORES

ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

Resumen	4
Introducción.....	5
Antecedentes.....	6
Justificación.....	23
Hipótesis.....	24
Objetivos.....	24
Materiales y Métodos.....	24
Resultados.....	27
Discusión.....	30
Conclusión.....	32
Referencias.....	33

RESUMEN

El síndrome post trombótico es la complicación crónica más frecuente de la trombosis venosa profunda. Este síndrome se caracteriza por la presencia de síntomas de insuficiencia venosa que van desde edema y dolor hasta úlceras venosas, condicionando al paciente a una muy mala calidad de vida, pudiendo compararla a la de un paciente con insuficiencia cardíaca o con cáncer. Los pacientes con trombosis venosa profunda del segmento ilio-femoral son los más susceptibles a desarrollar dicho síndrome. Este es secundario al daño valvular y endotelial que casusa el trombo y la respuesta inflamatoria que conlleva el proceso de trombosis en la vena.

Existe evidencia que apoya la teoría que sugiere que entre más rápido se disuelva el trombo, menos grave será el daño valvular, evitando así el reflujo venoso a largo plazo. Múltiples modalidades de tratamientos endovasculares se han desarrollado con este fin. La trombolisis fármaco-mecánica acelerada con ultrasonido, con o sin angioplastia adyuvante, es una opción segura y eficaz para el tratamiento de trombosis venosa del segmento ilio-femoral.

Desde el 2014 en el CMABC se han tratado a 25 pacientes con dicho diagnóstico, el 100% de los casos con éxito técnico y con 0% de riesgo de sangrado, utilizando una dosis promedio de 20 mg de *alteplase*. Con seguimiento hasta los ----- meses, se observó una incidencia de síndrome post trombótico del -----.

Palabras Clave

Trombosis venosa profunda, trombolisis fármaco-mecánica acelerada con ultrasonido, síndrome post-trombótico.

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores es la manifestación más frecuente de la trombosis venosa aguda. Ésta se define como la formación de trombo en una o más venas profundas en uno o ambos miembros inferiores. (1)

Representa la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, con una incidencia de 1 en 1000 al año en la población general y hasta 25% en pacientes hospitalizados, convirtiéndose en una gran carga económica, con una alta morbi-mortalidad. (2)

La TVP se asocia a complicaciones potencialmente mortales que afectan sustancialmente la calidad de vida de los pacientes. La tromboembolia pulmonar (TEP) es la complicación aguda más común. En un 90% de los casos, la TEP es secundaria a TVP de miembros inferiores y se acompaña de una mortalidad del 10%. La complicación crónica más temida y frecuente de la TVP es el síndrome post trombótico (SPT), presentándose hasta en un 80%-90% de los casos de TVP sin tratamiento.(3) Aún con tratamiento óptimo de anticoagulación, la incidencia es de 20-50% a 2 años. (1)(4) Este síndrome se caracteriza por síntomas de insuficiencia venosa que van desde: pesantez, edema, dolor (claudicación venosa) y en casos severos, úlceras venosas de el o los miembros afectados, impactando de forma importante en la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento estándar para pacientes con TVP es la anticoagulación por un mínimo de tres meses hasta un año, dependiendo de la presencia de TEP. (5) Con este tratamiento conseguimos detener de manera muy efectiva la propagación del trombo, así como la prevención TEP. Como ya se mencionó, hasta un 50% de estos pacientes desarrollarán SPT por el daño generado a nivel valvular y endotelial del segmento afectado. La probabilidad de presentar un SPT aumenta entre más proximal sea el territorio afectado (segmento ilio-femoral).

La trombosis venosa del segmento ilio- femoral representa del 20 al 25% de todos los casos de TVP.(6) Este sub grupo de pacientes representa un reto, ya que la carga de trombo es mucho mayor que en pacientes con afección de segmentos distales, aumentando el riesgo de desarrollar SPT hasta en un 60% a los 24 meses. (7) Con el propósito de evitar el daño endotelial y valvular, y de esta manera minimizar el riesgo de desarrollar síntomas de

insuficiencia venosa a largo plazo, se han desarrollado múltiples técnicas que tienen como fin último disminuir la carga trombótica en el menor tiempo posible.

El primer método en describirse con esta finalidad fue la trombectomía quirúrgica, seguida de la trombolisis sistémica. Posteriormente surgieron los métodos endovasculares: la trombolisis dirigida por catéter, así como los métodos de trombolisis fármaco-mecánica y, por último, ésta misma pero acelerada con ultrasonido.

Se han realizado múltiples estudios, tanto retrospectivos como prospectivos con el fin de determinar cuál de todas las opciones terapéuticas es la que tiene la mayor efectividad y eficiencia para tratar la trombosis y evitar el SPT con la menor incidencia de complicaciones.

ANTECEDENTES

TROMBOEMBOLISMO VENOSO AGUDO

El tromboembolismo venoso agudo (TVA) se refiere a una entidad única que se puede manifestar de dos formas: (i) TVP, que se refiere a la presencia de trombo en una vena profunda del cuerpo y que se puede observar en algún estudio de imagen; y (ii) TEP, que se refiere a la migración de un trombo venoso a la circulación pulmonar arterial, y se puede documentar con algún estudio de imagen. (8)

Por más de un siglo se han atribuido tres factores diferentes al desarrollo de TVA: daño endotelial, alteración en la circulación venosa y estado de hipercoagulabilidad, conocidos como la Triada de Virchow. (9) Descritas por Rudolf Virchow en el año de 1856, han sido la base para la investigación y entendimiento de la TVA. Hoy en día existe mucho mayor conocimiento acerca del sistema de coagulación y fibrinólisis, así como del papel del endotelio vascular y de la respuesta inflamatoria.(10)

Es una enfermedad que no solo tiene un gran impacto en la calidad de vida y productividad de los pacientes, sino también en el gasto económico que representa, aunado a la importante incidencia que se observa en la población general. Si se llega a presentar alguna complicación, ya sea aguda como TEP o crónica como SPT, el costo del tratamiento y la pérdida de funcionalidad del paciente, incrementará de manera sustancial. Se ha calculado

un incremento del 50% en el costo de un paciente con SPT, comparado a un paciente con TVP sin SPT.(10)

La TVP por si sola puede poner en riesgo la vida o la extremidad del paciente, como es el caso de la flegmasia alba/cerúlea dolens y trombosis progresiva de la vena cava inferior (VCI), la cual aumenta significativamente el riesgo de TEP y falla renal aguda.(11)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual en la población adulta de TVA es de 122 por cada 100,000. Existe diferencia incidental entre razas, afectando particularmente a la raza negra, seguida de la blanca y al final, hispana y asiática (134 por 100,000 vs 21 por 100,000). (4) La mortalidad de los pacientes con TVP es de 6% y de 10% para TEP, (10) aunque puede estar subestimada, ya que resultados de autopsias la han calculado hasta un 30%.(4)

El síndrome post trombótico representa la complicación tardía más frecuente de la TVP, ésta, como ya se mencionó, se presenta en un 20% a 50% de los pacientes con TVP. Aún con anticoagulación óptima, la incidencia varía dependiendo del segmento afectado, así como de otros factores de riesgo, (1) de la misma forma también variará la severidad del SPT, de un 40% a 50% de los pacientes con SPT presentarán únicamente claudicación venosa, mientras que un 15% presentará úlceras venosas. (12) Se ha observado que hasta un 30% de los pacientes con TVA reinciden con TVP o TEP en un lapso de 10 años. Es más frecuente que la recurrencia sea la misma que el primer incidente, si el paciente debutó con TEP, es esperable que vuelva a presentar TEP y no TVP. (10)

Dependiendo de la población estudiada, variará la incidencia general de TVA. Por ejemplo, en pacientes con lesión de médula espinal se ha demostrado una incidencia de TVP de hasta un 81%. En pacientes en unidad de terapia intensiva se ha documentado por USG TVP en un 32% sin profilaxis, comparado a un 10-18% con profilaxis. (10) Estos porcentajes también variarán dependiendo si se presenta uno o varios factores de riesgo.

FACTORES DE RIESGO TVA

La TVA puede presentarse en el contexto de un factor de riesgo (FR) reconocible, estos casos se clasifican como secundarios, en caso de no reconocerse un FR, el episodio se clasifica como primario o idiopático. (13)

El objetivo principal en la identificación de estos factores de riesgo es la prevención. Al momento de señalar quiénes son los pacientes en riesgo, se puede actuar en la prevención de la TVA.

Heit Ja et al reportó un estudio retrospectivo que incluyó 625 pacientes con primer episodio de TVA, identificando los siguientes factores de riesgo independientes para su desarrollo: cirugía, trauma, paciente hospitalizado/casa hogar, neoplasia maligna con o sin quimioterapia, cateterización previa, colocación de marcapasos, antecedente de trombosis superficial, venas varicosas, para/hemiplegia, insuficiencia cardiaca congestiva, edad y sexo masculino.(13) En la población femenina existen factores de riesgo como el embarazo, uso de anticonceptivos hormonales (ACH) y terapia hormonal sustitutiva. Los factores de riesgo independientes para recurrencia de TVA son edad, obesidad, malignidad y paresia de extremidades. (10)(13)

EDAD

La TVA puede ocurrir a cualquier edad, pero existe una clara diferencia entre pacientes jóvenes y ancianos. La incidencia es progresiva mientras avanza la edad, desde casi 0 en la infancia hasta 8.22 por cada 1000 en pacientes >80 años. (14)

La causa de ese aumento notable en la incidencia es multifactorial. Encontrando hasta 3 factores de riesgo en el 3% de los pacientes hospitalizados menores de 40 años, mientras que en los pacientes mayores de 40 años, este porcentaje aumenta hasta 40%. (15)

INMOVILIZACIÓN

Varios factores de riesgo tienen en común la inmovilización, presentando pérdida de la bomba de los músculos sóleo y gastrocnemios, propiciando de esta manera la estasis venosa. Estudios de autopsia han descrito una prevalencia del 15% de TVP en pacientes

con inmovilización de 0 a 7 días, comparado con un 74% a 94% con inmovilización de 2 a 12 semanas.(16)

MALIGNIDAD

Aproximadamente un 20% de los pacientes que debutan con TVA tienen una asociación clara con algún proceso maligno. Los tumores malignos con mayor asociación a TVA son los tumores pancreáticos, seguidos por los de riñón, ovario, pulmón y estómago. (10) En esta población existe un ambiente pro coagulante en la sangre, secundario a citosinas (factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento endotelial entre otros), pro coagulantes e inhibidores de la fibrinólisis. Las células tumorales pueden desencadenar la coagulación por la pura expresión de factor tisular. Además, se puede encontrar con mucha frecuencia compresión venosa extrínseca por actividad tumoral, catéteres centrales, quimioterapia y/o radioterapia, todos estos siendo factores de riesgo para TVA. (17)

CIRUGÍA

El mismo estudio de Heit Ja et al. demostró que la población de mayor riesgo es aquella hospitalizada con cirugía previa, siendo 22 veces más vulnerable que la población general. Todos los componentes de la Triada de Virchow se pueden encontrar en pacientes postoperados.

La siguiente población en riesgo está representada por los pacientes de trauma, sumando un riesgo 13 veces mayor comparada con la población general. (13) Estos factores de riesgo nos permiten clasificar a nuestros pacientes quirúrgicos para el desarrollo de TVA, como lo muestra la siguiente tabla:

TABLA 1. RIESGO DE TVP EN PACIENTES POSTOPERADOS

Categoría	Características
Bajo	Edad <40 años, cirugía abdominal/torácica no complicada, sin otro FR Edad >40 años, cirugía menor, <30min, sin otro FR
Moderado	Edad >40 años, cirugía abdominal/torácica >30min
Alto	TVA reciente, cirugía oncológica de abdomen/pelvis, cirugía ortopédica mayor de extremidad inferior

Wheeler HB, Anderson FA, Anderson A. Diagnostic Approaches for Deep Vein Thrombosis Diagnostic Approaches Thrombosis * for Deep Vein. Chest. 1986;89(5):434S-437S.

TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

Mutación del gen II de protrombina causa un aumento en la cantidad de protrombina en la sangre, favoreciendo un estado de hipercoagulabilidad. Este puede estar presente hasta en un 16% de la población con TVP. (18)

Factor V de Leiden es un factor V resistente a la proteína C activada que favorece al acortamiento del tiempo parcial de tromboplastina. Se hereda de forma autosómica dominante y es 10 veces más común que cualquier otra trombofilia.(19) Presenta una prevalencia del 5% a 8% de la población, pudiendo escalar hasta un 15% en poblaciones de Grecia y Líbano. Se ha descrito una prevalencia de un 20% a 50% en pacientes que debutan con TVA por primera vez. (20)

Deficiencia de Proteína C puede ser adquirida o heredada de forma autosómica dominante. Se puede clasificar como tipo I, donde se encuentra una disminución en la cantidad y deficiencia en la función, o tipo II, en donde se encuentra una deficiencia en la función. (21)

Existen otras varias trombofilias que son parte de los diagnósticos a descartar, como son: deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, hiperhomocisteinemia. Todas ellas con una incidencia baja, pero de la misma forma, estamos obligados a descartarlas.

EMBARAZO

El TVA es responsable de aproximadamente el 10% de las muertes maternas.

El riesgo de TVA aumenta durante el embarazo y aún más en el puerperio, siendo responsable en este último de hasta un 23% de la mortalidad. La principal causa atribuible es la compresión extrínseca de la vena cava inferior por el útero grávido, disminuyendo de forma importante el flujo venoso, encontrando que el 97% de las TVP en mujeres embarazadas se limita al miembro pélvico izquierdo. (22) Otra causa importante es el estado de hipercoagulabilidad en mujeres embarazadas por el aumento temporal de niveles de fibrinógeno, Factor de VW, Factor II, Factor VII, VIII y X.(22) Al mismo tiempo ocurre una resistencia funcional a la Proteína C activada y una deficiencia de la Proteína S. Estudios han demostrado que de un 30% a 50% de embarazadas con TVA son portadoras de una o más trombofilias hereditarias. (23)

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Desde la década de los sesenta se tiene conocimiento del aumento de riesgo de TVA en pacientes que utilizan ACH. Este riesgo se atribuye a un aumento en los niveles de PAI-1, en la viscosidad de la sangre, del fibrinógeno, de los niveles plasmáticos de factor VII y X así como de la agregación y adhesión plaquetaria. Cuando se combina el uso de anticonceptivos orales con alguna trombofilia, especialmente el Factor V de Leyden, el riesgo aumenta significativamente, encontrándose hasta en un 30% de las TVA relacionadas a anticonceptivos. El riesgo desaparece el momento en el que se suspende el tratamiento, independientemente de la duración del mismo. (10)

ANOMALÍAS ANATÓMICAS

La asociación de TVA con anomalías anatómicas o síndromes representa un factor de riesgo congénito para el desarrollo de TVP, tanto en miembros superiores como inferiores. Por ejemplo, la TVP del miembro inferior izquierdo es 5 veces más común que la de lado derecho. La compresión extrínseca de la vena iliaca común izquierda por la arteria iliaca común derecha y la quinta vértebra lumbar se describió por primera vez en cadáveres por

May y Thurner, quienes atribuyeron la hipertrofia de la íntima a la pulsación crónica y la obstrucción mecánica, con una subsecuente oclusión venosa. Fue Cockett quien asoció la fase aguda de la TVP del miembro inferior izquierdo a la compresión extrínseca de la vena iliaca común izquierda. A este fenómeno hoy se le conoce como síndrome de May Thurner o síndrome de Cockett y tiene una incidencia de hasta el 24% en pacientes con sintomatología venosa de miembros inferiores.(10)(24)

Las anomalías anatómicas de la VCI también representan un factor de riesgo, ya que éstas aumentan la estasis venosa de forma crónica a pesar de una gran red venosa colateral. Un ejemplo es la agenesia de la vena cava, pudiendo encontrarla hasta en un 5% de los pacientes menores de 30 años con TVP.(25)

CATÉTERES CENTRALES

El uso de líneas centrales, catéteres de monitoreo y marcapasos aumenta considerablemente el riesgo para TVA, aunque rara vez se ven involucrados los miembros pélvicos. Aproximadamente el 65% de los casos de TVP de miembros superiores está relacionado con catéter central. (10)

FISIOPATOLOGÍA

Los tres factores principales que están involucrados en la trombosis venosa son: alteración en la sangre (hipercoagulabilidad), alteraciones en el flujo sanguíneo (estasis venosa) y lesión vascular o daño endotelial.

Fuera de la trombosis generada por daño endotelial directo como es el caso de cirugía, trauma o acceso vascular, se debe de entender cómo y dónde comienza la formación del trombo en una vena sin daño directo.

El desarrollo del trombo normalmente comienza en las válvulas o senos venosos, siendo la localización de mayor interrupción del flujo lineal en las venas. Estudios de autopsia han demostrado que este es el principal foco de trombosis. En estos lugares de bajo flujo, o flujo turbulento se comienzan a formar pequeños depósitos de fibrina, los cuales crecen lo suficiente como para iniciar la cascada de coagulación. (4) De esta misma manera el daño

endotelial, ya sea por trauma, cirugía o por el mismo daño biológico, puede favorecer estos depósitos de fibrina. (10) Proteínas antitrombóticas como la trombomodulina y el receptor endotelial de Proteína C son expresadas en las válvulas venosas y se sabe que son susceptibles a hipoxia, misma que se genera secundaria a la estasis venosa en los senos valvulares, generando microambientes pro coagulantes. (4) La hipoxia generada en el endotelio valvular, aparte de generar hipercoagulabilidad, desencadena una reacción inflamatoria íntimamente relacionada con la formación y propagación del trombo. Hay una regulación a la alta de pro coagulantes como el factor tisular endotelial así como moléculas de adhesión como la P selectina.(9) Estos factores favorecen el reclutamiento de leucocitos y monocitos los cuales a la vez expresan factor tisular. El factor tisular es uno de los iniciadores de la cascada de coagulación y potenciado por las moléculas de adhesión, forma un componente esencial para la trombosis. Por la estasis venosa que aumenta con cada uno de estos factores, los inhibidores de la coagulación una vez consumidos, difícilmente alcanzan estos sitios de turbulencia. Por consecuencia se desencadena la cascada de coagulación formando depósitos de fibrina, eritrocitos y plaquetas, dándole forma al trombo venoso. (26)

A este mecanismo de trombosis venosa se le puede sumar cualquier factor de riesgo que aumente el estado de hipercoagulabilidad de la sangre como el embarazo, trombofilias hereditarias, así como otros factores que aumentan la estasis venosa como son todas las anomalías anatómicas como la compresión venosa extrínseca en el síndrome de May-Thurner.

La hipótesis de “múltiples golpes” explica que, aunque la estasis venosa es reconocida como el factor de riesgo más importante para la trombosis, rara vez será la única causa. Clínica y experimentalmente se tiene el conocimiento de que, por lo menos dos factores de la Triada de Virchow, son necesarios para el desarrollo de un trombo. (4)

El trombo venoso se ve conformado principalmente por dos regiones, el coágulo de eritrocitos rico en fibrina que se encuentra adyacente al endotelio, y las líneas ricas de plaquetas que separan regiones de trombo rojo, también conocidas como líneas de Zahn.(26)

Fisiológicamente la formación del trombo está balanceada por el proceso constante de trombolisis para evitar la trombosis intra vascular patológica. La principal enzima fibrinolítica es la plasmina, derivada de la activación del plasminógeno, que tiene como sustratos de mayor importancia a la fibrina y al fibrinógeno. La plasmina también interfiere en la adhesión plaquetaria. Existen inhibidores del plasminógeno, el principal PAI-1, secretado de manera activa por el hígado y endotelio, los niveles elevados de PAI-1 pueden suprimir la fibrinólisis y favorecer la propagación del trombo. (10)

Existe una evolución fisiológica del trombo, una vez establecido, madura y entra a un proceso de cambios parecidos a los de la cicatrización. Leucocitos, entre otras células inflamatorias infiltran el trombo; el componente celular del trombo es reemplazado por depósitos de colágena. Estos cambios en las propiedades del trombo son los que dificultan la trombolisis fisiológica, así como el tratamiento de la misma. Por esta misma razón, entre más temprano se ofrezca el tratamiento anticoagulante, más efectivo será. Por ejemplo, un estudio demostró que al comenzar la anticoagulación dentro de las primeras 24 hrs de la presentación, la recurrencia de trombosis venosa disminuyó en un 19%. (27)(28)

Actualmente, la historia clínica de cada paciente es lo que determina la edad del trombo, sin embargo, la circulación venosa colateral puede mantener asintomático al paciente por días o semanas, haciendo este método muy inconsistente y poco confiable. Los síntomas se pueden dividir, según la temporalidad, en agudos (≤ 14 días), sub agudos (15-28 días) y crónicos (> 28 días).(29) Uno de los objetivos de clasificar cronológicamente, es poder dirigir el tratamiento individualizado. Se puede hacer una clara división cronológica en la evolución y maduración del trombo, cada uno dividido por las características del trombo y sus componentes. (28)

Etapas 1: inducción

Los nichos de fibrina se forman por la expresión de factor tisular, alrededor de la zona de lesión endotelial o la zona de lesión biológica secundaria a reacción inflamatoria.(28)

Etapas 2: fibrina, trombo agudo

La cantidad de eritrocitos, así como de plaquetas aumenta en el trombo. La fibrina activada comienza a formar enlaces cruzados, formando las líneas de Zahn. El componente de fibrina

del trombo se está remodelando continuamente en esta etapa, haciéndolo susceptible a la anticoagulación y trombolisis (fisiológica o terapéutica). Mientras más componente celular haya en el trombo, menos susceptible será al tratamiento con anticoagulación y/o trombolisis. (4)(28)

Etapa 3: trombo intermedio

Esta etapa está marcada por la apariencia de trombo organizado con depósitos de colágena, el inicio de neo vascularización y aumento de la infiltración leucocitaria, favoreciendo la organización del trombo. Mientras aumenta la cantidad de producción y depósitos de colágena, se observa un decremento en la fibrinólisis, al mismo tiempo bajan los niveles plasmáticos de Dímero D. (28)

Etapa 4: trombo crónico organizado

Los depósitos de colágena cada vez son más organizados y visibles. En este punto, gracias a sus enlaces cruzados, la fibrina es resistente a la fibrinólisis. El trombo organizado se caracteriza por ser tejido conectivo prácticamente acelular que posteriormente es incorporado a la pared venosa y es cubierto por endotelio. Esto ocurre de uno a tres meses de haberse iniciado el proceso. Este aumento de espesor en la pared, favorece la pérdida de complianza de la misma, lo cual puede servir como nido de una futura trombosis recurrente.(28)

SÍNDROME POST TROMBÓTICO

Son dos las complicaciones que se deben de temer en caso de TVP, la primera es la TEP. Una vez que se sospecha de TVP, se debe de iniciar la anticoagulación con el fin último de evitar la TEP y la propagación del trombo. La segunda complicación más temida, menos dramática por su comportamiento crónico, es el SPT. Este, como ya lo mencionamos, se puede encontrar hasta en un 50% de los pacientes con antecedente de TVP y anticoagulación óptima, afectando de manera significativa su calidad de vida.

Desde un punto de vista macroscópico, la TVP causa obstrucción parcial o completa de la luz venosa. El proceso de recanalización, que ocurre al mismo tiempo que la remodelación del trombo, permite la restitución del flujo venoso.

Hay una disminución de aproximadamente 50% de la carga trombótica en el lumen venoso en los primeros 3 meses posteriores al episodio, observando una recanalización en las primeras 6 semanas. Aproximadamente el 50% de los miembros con TVP muestran trombo residual hasta 3 años posteriores al episodio. La velocidad de recanalización varía dependiendo de la cantidad de trombo inicial, así como de la localización del trombo, siendo la TVP distal la más veloz en alcanzar recanalización. El daño valvular ocurre secundario a la respuesta inflamatoria del trombo, favoreciendo el reflujo venoso, este se puede encontrar hasta en un 69% de los pacientes a un año de la TVP. La resolución rápida de la TVP y recanalización oportuna, puede evitar el daño valvular permanente. (7)(30)(12)

El SPT ocurre por la combinación de algunos factores incluyendo la obstrucción del flujo venoso, la destrucción del aparato valvular, el desarrollo de reflujo venoso, la disfunción de la bomba muscular y la respuesta inflamatoria crónica dentro de la vena afectada. La fisiopatología completa por la que ocurre el SPT no está aún entendida al 100%. Existe todavía una discusión sobre si la causa principal es la oclusión venosa, la disfunción valvular o ambos. (30)(12) Pacientes que persisten con obstrucción secundaria a TVP más de 3 meses, tienen mayor riesgo de desarrollar SPT. La bomba muscular de la pierna también se ve afectada con atrofia muscular que se puede observar hasta 2 años posteriores a la TVP.(31)

En conclusión, el resultado de la obstrucción crónica y la progresiva disfunción valvular secundaria a TVP, deriva en una hipertensión venosa, que en algunos casos puede alcanzar los 60-90 mmHg (normal de 25-20 mmHg) en bipedestación. Este aumento de presiones de forma crónica continúa perpetuando la distensión venosa y el daño valvular.(30) De la misma forma la hipertensión crónica se transmite en los capilares favoreciendo el aumento de permeabilidad a líquidos y macromoléculas. Esto resulta en edema, fibrosis subcutánea y finalmente hipoxia tisular y ulceración. (7)(32)

El dolor es el principal síntoma de el SPT y está estimulado por mediadores pro inflamatorios que activan los nociceptores que se encuentran en la pared venosa. La reacción inflamatoria continúa con la liberación de citosinas que contribuyen al ya envejecido ciclo de daño valvular.(32)

El SPT se define como un síndrome ya que es un conjunto de síntomas y signos que pueden variar de paciente en paciente. Los síntomas incluyen dolor, pesantez, aumento de volumen, calambres, prurito. Estos síntomas por lo regular se exacerban con la bipedestación y la marcha, y remiten o disminuyen con el descanso o la posición supina. Los signos incluyen edema, lipodermatoesclerosis, cambios en la coloración de la piel, pudiendo generar venas varicosas secundarias. La ulceración normalmente es crónica e indolente, la localización frecuente es alrededor del maléolo medial. Las úlceras son ricas en fibrina, superficiales, con bordes definidos, elevados y tienden a recurrir una vez cicatrizadas. (31) El diagnóstico es puramente clínico, por lo que se han postulado numerosas escalas y clasificaciones. Aunque no exista un Gold Standard para su diagnóstico, hoy en día la escala de Villalta es la que se recomienda utilizar para diagnóstico y clasificación dependiendo de severidad. (33)(31) Se ha postulado como única escala de estandarización internacional con el fin de poder lograr comparaciones entre estudios. La escala se muestra en la siguiente tabla.(34)

TABLA 2. ESCALA DE VILLALTA PARA SPT

Síntomas	ausente	leve	moderado	severo
Dolor	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Calambres	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Pesantez	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Parestesias	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Prurito	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos

Signos	ausente	leve	moderado	severo
Edema peri tibial	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Induración de piel	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Hiperpigmentación	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Eritema	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Ectasia venosa	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Dolor a la compresión	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos

Presente	
Úlcera venosa	Si / No

Rabinovich A, Kahn SR. How to predict and diagnose postthrombotic syndrome. Pol Arch Med Wewn. 2014;124(7-8):410-6.

En la escala de Villalta los síntomas son clasificados por el paciente, los signos por el médico. Los signos y síntomas tienen un puntaje del 0 al 3 dependiendo de la severidad, a excepción de la úlcera la cual solo recibe un sí o un no. Todos los puntos numéricos se suman para un total. Un resultado de **0 a 4** es negativo para SPT, un resultado de **5 o más** es diagnóstico de SPT. De **5 a 9** es leve, de **10 -14** moderado y **> 14** es severo. La presencia de úlcera automáticamente lo clasifica como severo, independientemente de los demás signos y síntomas. (34)

Se debe tener en consideración el momento en el que se realiza el diagnóstico de SPT con base en la escala de Villalta. La gran mayoría de los casos de SPT se manifiesta hasta 2 años después del episodio de TVP. Los síntomas agudos de TVP pueden durar hasta 6 meses y la transición a SPT puede ocurrir sin dejar de presentar síntomas.(1) Por estas razones no se recomienda realizar el diagnóstico de SPT de 3 hasta 6 meses después del evento de TVP.(31)(34)

La incidencia de úlcera venosa de 2 a 5 años es del 1 a 2%, mientras que a los 10 años es hasta del 10%. (31) La presencia de úlceras venosas afecta de manera muy importante la calidad de vida de los pacientes y la carga económica que conlleva la enfermedad es muy alta. Se estima que aproximadamente 2 millones de días de trabajo se pierden en EUA al año gracias a las úlceras venosas. Un SPT severo le costará al paciente o a las instituciones de salud un aproximado de \$3800 dólares americanos al año.(1)

FACTORES DE RIESGO SPT

Los factores de riesgo con mayor asociación al SPT son **la localización y la recurrencia de TVP**. Teniendo un riesgo hasta 10 veces mayor para la recurrencia ipsilateral. Este riesgo es secundario a la exacerbación en el daño valvular y aumento de la obstrucción venosa. (31) El riesgo de SPT aumenta en los casos en los que el segmento ilio-femoral se ve afectado, ya que la afluencia de la vena femoral profunda se ve comprometida, impidiendo la formación de circulación colateral. (7)(30) En el seguimiento a largo plazo de pacientes con TVP proximal, la diferencia en trombosis residual comparándola con TVP distal, es significativa (75.9% vs 16.1%), así como el reflujo venoso (30.8% vs 16.1%). (30)

Un índice de masa corporal elevado está relacionado directamente, no solo con TVP, sino también con un riesgo dos veces mayor para desarrollo de SPT al igual que con su severidad. Esto da pauta para recomendar pérdida de peso en pacientes obesos con el fin de evitar el SPT o reducir la severidad en pacientes ya afectados. (31)

Existen varios factores de riesgo que posiblemente estén relacionados con un aumento en la incidencia de SPT, los cuales se resumen en la siguiente tabla.

TABLA 3. FACTORES DE RIESGO SPT

Factores de riesgo establecidos	Posibles factores de riesgo
Recurrencia ipsilateral de TVP	Edad avanzada, sexo femenino
TVP proximal	Síntomas de TVP > 1 mes
Obesidad IMC >30	Trombosis residual
Presencia de venas varicosas antes de TVP	Reflujo valvular
	TVP asintomática
	Tipo de anticoagulación
	Marcadores inflamatorios elevados (PCR)
	Dímero D elevado

Rabinovich A, Kahn SR. How to predict and diagnose postthrombotic syndrome. Pol Arch Med Wewn. 2014;124(7-8):410-6.

Existen factores de riesgo radiográficos basados en hallazgos ultrasonográficos:

- Carga elevada de trombo al momento de diagnóstico
- Regresión de trombo <50% después de 6 meses de diagnóstico
- Índice de llenado venoso de >2.5 ml/s
- Un volumen de salida de <60% en 2 segundos.

Los pacientes que presenten 3 o más de estas características tienen un riesgo significativamente elevado de desarrollar SPT con una sensibilidad del 100% y especificidad del 83%. (30)

TRATAMIENTO TVP

El tratamiento para TVP con involucro de cualquier segmento, ya sea distal o proximal, con o sin TEP es la anticoagulación. Las guías CHEST para tratamiento de TVP recomiendan lo siguiente:(5)

- Pacientes con TVP o TEP, anticoagulación por un mínimo de 3 meses. Se recomienda la anticoagulación sobre cualquier otro tipo de tratamiento.
- Para pacientes con TVP o TEP sin cáncer, se recomienda la anticoagulación a largo plazo (mínimo 3 meses) con *dabigatran*, *rivaroxaban*, *apixaban* o *endoxaban*, sobre antagonistas de vitamina K.
- Para pacientes con TVP o TEP con cáncer, se recomienda anticoagular a los pacientes con heparinas de bajo peso molecular.

Aparte de la anticoagulación, se recomienda el uso de medias de compresión elástica para aminorar la sintomatología de la TVP, recomendando de 30 a 40 mmHg de presión.(35)

El papel de los filtros de VCI (FVCI) en el manejo de TVP es controversial. Estos tienen su indicación clara en pacientes con TEP a pesar de anticoagulación óptima, contraindicaciones para anticoagulación o que presentaron complicaciones por anticoagulación. Sin embargo, en pacientes seleccionados la colocación de FVCI temporales puede ser útil en la prevención de TEP en el contexto de trombolisis endovascular. (11)

TRATAMIENTO TVP ILEO FEMORAL

La TVP del segmento ilio-femoral se debe de considerar por separado al momento de ofrecer tratamiento ya que ésta, como ya se comentó, conlleva un riesgo mayor de desarrollar SPT, siendo más severo en caso de presentarse, así como de recurrencia de TVP. A pesar de una anticoagulación óptima, únicamente el 20% de las TVP ilio-femorales recanalizan completamente a los 5 años.(36)

Para evitar el SPT o disminuir su severidad, se ha propuesto que una remoción rápida del trombo puede evitar el daño valvular permanente, así como el reflujo venoso a largo plazo.(2) Se han desarrollado múltiples técnicas a lo largo de los años con el fin de

desaparecer o disminuir la carga de trombo en el menor tiempo posible y agregando la menor morbilidad posible.

Uno de los primeros tratamientos que se propusieron fue la trombolisis sistémica utilizando análogos del activador de plasminógeno tisular (*estreptoquinasa, alteplase*), ésta, por tener un riesgo de sangrado intra craneal de 3-6% y hasta 20% en adultos mayores, no se recomienda como tratamiento para TVP .(11)

TROMBECTOMÍA QUIRÚRGICA

La trombectomía quirúrgica es una opción que se ha demostrado segura. Ésta, a pesar de ser más invasiva que las opciones endovasculares, es de menor costo y tiene buenos resultados.(36) Siendo esta otra opción para pacientes en los que la trombolisis está contraindicada.

Se realiza a través de venotomía a nivel de la confluencia safeno-femoral y trombectomía con catéter Fogarty. (36) Comparado a tratamiento con únicamente anticoagulación, se ha observado una mayor permeabilidad a largo plazo y menor incidencia de síntomas de SPT en estos pacientes. (11)

TERAPIAS ENDOVASCULARES

Las terapias endovasculares han revolucionado el tratamiento para TVP al **alternar** los riesgos y beneficios del tratamiento. Varios métodos se han propuesto: la trombolisis dirigida por catéter (TDC), trombolisis fármaco-mecánica (TFM) y por último la trombolisis fármaco-mecánica acelerada por ultrasonido (TFMAU).

Trombolisis dirigida por catéter

Consiste en la liberación prolongada a través de un catéter percutáneo de medicamento trombolítico dentro del segmento venoso afectado. El catéter se mantiene colocado usualmente por un periodo de 24 hrs. De esta forma, se reduce la cantidad de trombolítico necesario para la lisis del trombo, disminuyendo significativamente el riesgo de sangrado **(1%)**. (11)

Trombolisis fármaco-mecánica

Existe una variedad de dispositivos novedosos diseñados para romper o macerar el trombo al mismo tiempo que se libera medicamento trombolítico directamente en el segmento afectado.

El sistema Trellis (Covidien, CA, EUA) es un dispositivo rotacional que utiliza guías metálicas oscilantes con liberación de trombolítico a dosis bajas en medio de dos balones que se inflan de forma distal y proximal al trombo.

El sistema AngioJet (Possis, MN, EUA) tiene dos opciones: la primera, en la que únicamente libera de forma atomizada trombolítico sobre el segmento afectado y la segunda, que utiliza un jet de alta presión de solución salina con un aspirador de trombo. Este último presenta el inconveniente de un aumento en el riesgo de hemólisis.

Existen también opciones de trombolisis mecánica que no utilizan trombolítico como el sistema AngioVac Cannula (AngioDynamics, Latham, NY, EUA) y el sistema **Penumbra**, que aspiran el trombo.

Estos métodos han sido efectivos en la recanalización de pacientes que presentan cuadros sub agudos y crónicos, disminuyendo el tiempo de tratamiento, dosis de trombolítico y los días de estancia intrahospitalaria. (28) Sin embargo, conllevan un mayor riesgo de daño endotelial y valvular al momento de realizar la trombolisis. (2)

Trombolisis fármaco-mecánica acelerada con ultrasonido

El sistema EKOS EndoWave System (EKOS, Bothell, WA) utiliza energía ultrasónica de baja intensidad (2 MHz) de forma conjunta con TDC, aumentando la fibrinólisis enzimática al romper la red de fibras de fibrina. Este método se desarrolló con el fin de reducir aún más la dosis de trombolítico y acelerar el proceso de trombolisis. Se puede dividir la acción de la TFMAU en dos, la primera, por la fuerza de radiación acústica que inicia la microsegmentación que aumenta la permeabilidad del trombo; la segunda, al aumentar la temperatura intraluminal se acelera la actividad enzimática. La eficacia de la energía ultrasónica para la disolución del trombo se ha demostrado in vitro, ex vivo y in vivo. De la

misma manera se ha demostrado que la energía liberada por este sistema no daña el endotelio ni las válvulas. (37)

Cuando se ofrece cualquier tipo de tratamiento trombolítico endovascular, existe la opción de realizar algún tipo de procedimiento endovascular adyuvante para tratar zonas de estenosis o trombosis residual. Se puede realizar trombectomía mecánica, angioplastia con balón y angioplastia con stent. En casos de compresión extrínseca, como es el del síndrome de May-Thurner, se puede tratar la causa, y de esta forma evitar recurrencia.(1)

Las contraindicaciones absolutas y relativas para TDC, TFM, TFMAU se enlistan en la siguiente tabla:

TABLA 4. CONTRAINDICACIONES PARA TDC, TFM, TFMAU

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Sangrado activo	Edad avanzada, sexo femenino
Evento vascular cerebral agudo/subagudo	Síntomas de TVP > 1 mes
Neurocirugía, 3 meses previos	Trombosis residual
Presencia de venas varicosas antes de TVP	Reflujo valvular
	TVP asintomática
	Tipo de anticoagulación
	Marcadores inflamatorios elevados (PCR)
	Dímero D elevado

Rabinovich A, Kahn SR. How to predict and diagnose postthrombotic syndrome. Pol Arch Med Wewn. 2014;124(7-8):410-6.

TRATAMIENTO SPT

Las opciones terapéuticas son limitadas una vez que ya está establecido el SPT.

Existen opciones farmacológicas para el SPT, estas son la *hidrosimina*, *rutina* y el *defridotide*.

La efectividad de éstas no está bien definida. (1)

Las medias de compresión, únicamente se pueden recomendar para aliviar los síntomas del SPT más no para tratarlo.

Para casos seleccionados de SPT severo, se pueden considerar opciones quirúrgicas abiertas o endovasculares, que van desde puentes safeno-poplíteos, femoro-femorales, femoro-cavales y angioplastias con balón y/o stent.

JUSTIFICACIÓN

A pesar de utilizar un tratamiento óptimo en pacientes con TVP ilio-femoral a base de anticoagulación, del 20% al 50% de los pacientes desarrollarán síndrome post trombótico, teniendo un alto impacto en la calidad de vida y economía del paciente, pudiendo compararlo con enfermedades como insuficiencia cardíaca o cáncer.(1)

Se han propuesto múltiples causas específicas del síndrome post trombótico con la finalidad de encontrar la manera más efectiva de prevenirlo. Por muchos años, el único tratamiento disponible y aprobado para la TVP era la anticoagulación, altamente efectiva para evitar la propagación del trombo y la TEP, pero ineficiente en la disolución del trombo.

Las líneas de tratamiento innovadoras propuestas en las últimas décadas están enfocadas en la disolución del trombo en el menor tiempo, agregando la menor morbilidad posible. Esto, con el fin último de conseguir abrir la vena y evitar el daño valvular, previniendo así el desarrollo de SPT, el cual es más prevalente en pacientes con afectación de venas proximales que de venas distales.(7)

Dicha patología afecta de manera importante a los pacientes jóvenes y adultos jóvenes, los cuales se encuentran en su etapa de mayor productividad. Es por esta razón, que se propone el tratamiento temprano de dicha patología para la prevención de dicho síndrome, evitando así la afectación de la productividad económica, la calidad de vida y el costo a largo plazo en el tratamiento de la TVP ilio-femoral. Permitiendo al paciente de esta manera, una pronta reincorporación a sus actividades de trabajo y personales .

Una de las líneas de tratamiento propuestas es la trombolisis fármaco mecánica acelerada por ultrasonido. Durante los últimos 4 años en el CMABC se ha tratado a pacientes con diagnóstico de TVP del segmento ilio- femoral con TFMAU, utilizando el sistema EKOS EndoWave System (EKOS, Bothell, WA) con o sin tratamiento endovascular adyuvante como la venoplastía con balón y/o stent.

HIPÓTESIS

La trombolisis fármaco-mecánica acelerada con ultrasonido es un tratamiento seguro y eficaz para la trombosis venosa profunda del segmento ilio-femoral y la prevención del síndrome post trombótico.

OBJETIVOS

Primario: Evaluar la seguridad a través de la incidencia de morbi-mortalidad en los pacientes sometidos a trombolisis fármaco-mecánica acelerada con ultrasonido.

Secundarios: Evaluar la eficacia como tratamiento primario de la trombosis venosa profunda del segmento ilio-femoral.

Identificar y analizar las características clínicas y demográficas de los pacientes sometidos a trombolisis fármaco-mecánica acelerada con ultrasonido.

Evaluar la presencia de SPT en los pacientes sometidos a TFMAU de acuerdo a la escala de Villalta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal y observacional de los pacientes con el diagnóstico de trombosis venosa profunda del segmento ilio-femoral tratados con trombolisis fármaco-mecánica de la base de datos del expediente electrónico del centro médico ABC. Incluimos adicionalmente pacientes con el mismo diagnóstico, pero tratados con diferentes métodos de trombolisis para comparar las complicaciones. Se utilizó la clasificación de sangrado de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. (38)

Se realizó un seguimiento post operatorio clínico con la escala de Villalta, así como radiológico con USG Doppler de extremidades inferiores.

Criterios de inclusión

Fueron incluidos en dicho estudio los pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda de uno o ambos miembros pélvicos con involucro del segmento ilio-femoral en el centro medico ABC a los que se trató con algún método de trombolisis.

De un total de 184 pacientes con diagnóstico de TVP ilio-femoral durante el periodo de enero 2014 a junio 2018 en ambos campus del CMABC, se encontraron 33 pacientes sometidos a trombolisis, de los cuales, 25 pacientes fueron tratados con TFMAU.

Incluimos variables demográficas, clínicas y de tratamiento. Las complicaciones que se tomaron en cuenta son asociadas al tratamiento de trombolisis.

Procedimiento:

Una vez hecho el diagnóstico, en la sala de hemodinamia y bajo sedación/anestesia general balanceada. Se realizó acceso venoso por punción guiada con USG del miembro afectado (femoral o poplíteo), uni o bilateral. La TFMAU se llevó a cabo con el sistema EKOS EndoWave System (EKOS, Bothell, WA), utilizando catéteres de infusión multi perforados y su respectivo cable transductor US (EKOS) con longitudes de tratamiento de 6 a 50 cm, dependiendo de la tramo afectado u ocluido. El catéter de infusión fue avanzado sobre una guía hidrofílica 0.035 a través del segmento ocluido cruzándolo en su totalidad. Una vez lograda la posición deseada del catéter de infusión, se retira la guía hidrofílica avanzando el cable de US correspondiente, el cual contiene una serie de transductores (2.2 MHz, 0.45 W) distribuidos a lo largo del cable con una separación de 1 cm entre cada uno, logrando de esta forma, una distribución homogénea de energía ultrasónica a lo largo de todo el segmento afectado.

Una vez colocados el catéter de infusión y el cable transductor, se irriga el sistema con heparina no fraccionada (1,000 U/ml) con dosis sub terapéutica, comenzando la infusión de *alteplase* a través del catéter multi perforado a una velocidad variable de 0.5 hasta 1.0 mg/hr. Se administra solución salina 0.9% heparinizada a infusión continua de 35 ml/hr por el lumen central, con el propósito de disminuir el aumento de temperatura generado por la energía ultrasónica.

La energía ultrasónica es liberada a través del cable transductor de manera simultánea. El sistema EndoWave monitoriza la temperatura y la cantidad de energía transmitida a través de sensores en el cable US, ajustando automáticamente la energía liberada y optimizando la trombolisis.

Durante el proceso de trombolisis, el paciente es vigilado y monitorizado de manera continua en terapia media o intensiva. En todo momento los pacientes son anticoagulados con dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular. Se realizó monitorización de fibrinógeno plasmático cada 6 hrs durante la trombolisis, con un límite inferior por debajo de 100 mg/dl o datos de sangrado mayor, para suspender infusión de trombolítico.

A las 20-24 horas, previo retiro de el catéter de infusión y el cable US, se realizó una venografía de control. Dependiendo del porcentaje de oclusión residual, se continuó con TFMAU y/o se realizó tratamiento endovascular adyuvante (angioplastia con balón y/o colocación de stents metálicos), logrando un éxito técnico del 100%, con una recanalización del lumen venoso del 90% al 100%.

Los pacientes fueron dados de alta con tratamiento anticoagulante por un mínimo de 3 a 12 meses hasta de por vida, dependiendo de la causa atribuible a la trombosis venosa profunda.

Análisis Estadístico

Realizamos **estadística descriptiva** que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o mediana y rangos intercuantiles (RIQ) según corresponda a la distribución de frecuencias. La **estadística inferencial** incluye el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales son la prueba de **t de Student para muestras relacionadas**. Las variables categóricas serán analizadas con **prueba de Chi cuadrada** o **prueba exacta de Fisher**. Las medidas de fuerza de asociación incluidas medidas con razones de riesgo (RR) e intervalos de confianza (IC) del 95% El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas será considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE versión 11.1.

RESULTADOS

Características generales.

Fueron incluidos un total de 25 pacientes con trombosis ilio-femoral sometidos a tratamiento con TFMAU, 44% hombres y 56% mujeres. Edad promedio de 42 ± 18.08 años.

Comorbilidades y antecedentes de importancia.

Dentro de los antecedentes de importancia de la población analizada se encontró que el 16% tenía como antecedente cáncer, 20% procedimiento quirúrgico durante los últimos 3 meses, inmovilización prolongada en 20%, antecedente de trauma 8%; insuficiencia venosa crónica previa 20%, trombosis venosa profunda previa 44%, uso de anticonceptivos orales en el 8%, embarazo o puerperio 8%. En el 31% se identificó por lo menos un antecedente de trombofilia.

Se clasificó, de acuerdo al tiempo de evolución de la TVP, en aguda en el 78.1%, subaguda en el 9.4% y crónica en el 12.5%.

El 31.3% de los pacientes presentó TEP durante el mismo internamiento previo al procedimiento de trombolisis. Se encontró que el 28% de los pacientes tratados tenían un filtro de VCI colocado previamente al internamiento. Se realizó interrupción de la VCI con colocación de filtro temporal en 12 pacientes (48%), retirándolo en un período aproximado de 24 hrs de forma exitosa en 11 pacientes.

Características anatómicas de pacientes sometidos a EKOS.

El 100% de los pacientes presentaron trombosis en territorio ilio-femoral y en un 32% fue de forma bilateral, presentando en 48% compromiso del segmento cavo-iliaco. Se identificaron anomalías en la anatomía de vena cava en el 8% (agenesia) y síndrome de May-Thurner en el 36%.

Tratamiento y evolución durante la hospitalización

La mediana de estancia intrahospitalaria fue de 5 días (3 – 6 días). La dosis de Alteplase con mediana de 20 mg (11.5 – 21.5). El tiempo de TFMAU (EKOS) fue menor de 24 horas en el 92.9% de los pacientes y mayor a 24 horas en 7.1%. Se realizó venoplastia en el 84% de los pacientes (n=21), únicamente con balón en el 16% y con balón + stent en el 68%. De los pacientes con síndrome de May Thurner (n=9), 12.5% fueron tratados con angioplastia con balón y 87.5% con angioplastia con balón + stent.

Complicaciones en pacientes con EKOS

En el 28.0% de los pacientes se suspendió la infusión de Alteplase por hipofibrinogenemia (límite inferior establecido <100 mg/dL), sin embargo, de estos, sólo 1 paciente (4%) presentó una complicación hemorrágica menor (sangrado gingival) y ningún paciente presentó sangrado mayor. La mortalidad en este grupo de pacientes fue del 0%.

Complicaciones de angioplastia con balón/stent

La incidencia de retrombosis fue del 12% (n=3), presentándose en un período de 16 días a 24 meses (media 10.8 meses) postoperatorios, todos los pacientes presentaban procesos oncológicos activos (leucemia, cáncer testicular y cáncer de ano).

Se presentó un episodio de sangrado transoperatorio durante el tratamiento de retrombosis de stent vena iliaca común, el cual fue resuelto de forma exitosa de manera endovascular. La mortalidad en este grupo de pacientes fue del 0%.

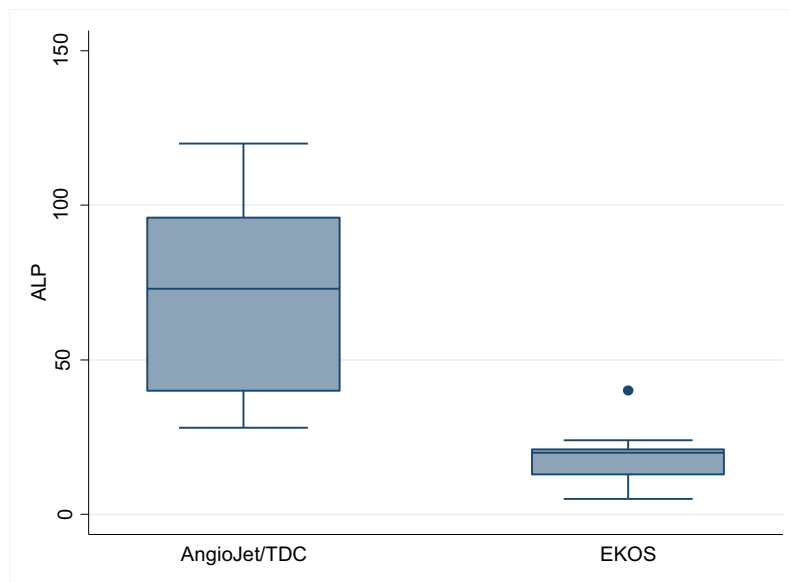
Comparación de sistema EKOS contra otros métodos de trombolisis.

Los pacientes tratados con EKOS recibieron una dosis menor de Alteplase al ser comparados con pacientes del grupo tratado con AngioJet/TDC, con 20mg (RIQ 13 – 21) vs 73mg (RIQ 40 – 96), p<0.001. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los días de estancia intrahospitalaria y complicaciones, sin embargo, se observó una defunción en el grupo de AngioJet/TDC secundaria a sangrado intracraneal. No hubo diferencias entre los pacientes que suspendieron la infusión de Alteplase en ambos grupos.

Tabla 5. Comparación de sistema EKOS y otros métodos de trombolisis

	AngioJet (n=4)		EKOS (n=25)		p
	/TDC (n=5)				
Días de estancia, mediana (RIQ)	5	2-10	5	3-6	0.85
Dosis de Alteplase mediana (RIQ)	73	40 - 96	20	13 - 21	<0.001
Sangrado mínimo, n (%)	0	0.0	1	4.0	0.141
Sangrado importante, n (%)	1	14.3	0	0.0	0.141
Retrombosis, n (%)	0	0.0	1	4.0	0.59
Muerte, n (%)	1	14.3	0	0.0	0.055
Suspensión de alteplase por hipofibrinogenemia, n (%)	1	25.0	7	28.0	0.90

Gráfica 1. Dosis de Alteplase en pacientes con EKOS vs otros métodos de trombolisis*



DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la trombolisis fármaco-mecánica acelerada con ultrasonido es un tratamiento seguro y eficaz para tratar la trombosis venosa profunda del segmento ilio-femoral.

Con un promedio de 20 mg de *alteplase* se logró tratar de forma segura a 25 pacientes con TVP ilio-femoral sin aumentar morbilidad o riesgo de sangrado mayor. Logrando, posterior a 24 hrs de TFMAU y angioplastia, una recanalización de >95% en el 100% de los pacientes, con un éxito técnico en todos nuestros pacientes, incluidos casos complejos como el de dos pacientes con agenesia de VCI. No se reportó ningún caso de sangrado mayor, únicamente sangrados de sitio de punción, por los cuales no se suspendió la infusión de trombolítico.

El estudio ATTRACT, en el que se randomizaron a 692 pacientes, tratando a un grupo con TFM y al segundo con anticoagulación (355 vs 336), no logró demostrar una diferencia en el desarrollo de SPT en ambos grupos (47% vs 48%), pero sí una disminución en la severidad del SPT en pacientes con TVP ilio-femoral tratados con TFM. Cabe mencionar que en dicho estudio no se utilizó TFMAU, únicamente AngioJet, Trellis y TDC. El riesgo de sangrado mayor que ellos observaron en el grupo de TFM (1.7%), no se observó en nuestro grupo de pacientes tratados con TFMAU (0%). (39) Previo al estudio ATTRACT, en el año 2012, Eenden T. et al, publicó resultados del estudio CaVenT, en el que randomizaron a 209 pacientes en un grupo de anticoagulación más TDC y un segundo grupo de únicamente anticoagulación. Ellos encontraron una importante reducción en el riesgo de desarrollo de SPT, 14% a los dos años y de 28% a los 5 años.(40) Al igual, Sharifi M. et al, publicó los resultados del estudio TORPEDO (prospectivo, randomizado), se trató con terapia endovascular a 91 pacientes vs 92 únicamente con anticoagulación. El desarrollo de SPT fue de 3.4% en pacientes con terapia endovascular vs 27.7% en el grupo control. (41)(42)

Únicamente el estudio ATTRACT no ha demostrado una diferencia en el desarrollo de SPT en pacientes tratados con algún tipo de terapia endovascular vs anticoagulación. La literatura apoya la teoría de que, si se libera la carga trombótica en el menor tiempo posible, especialmente en pacientes con TVP ilio-femoral, el riesgo de desarrollar SPT es menor o por lo menos disminuirá su severidad.

Una última revisión sistemática de Shi Y. et al. de TFMAU (512 pacientes) reportó un riesgo de sangrado mayor más elevado que lo que encontramos en nuestro grupo de 25 pacientes (3.9% vs 0%). Dicho estudio concluye que es poca la evidencia para recomendar la TFMAU como tratamiento de primera línea para TVP. Una de las razones que considera de mayor importancia es el costo. Hasta el momento no existe un estudio donde se analice el costo-beneficio de esta modalidad de tratamiento. (37)

Encontramos algunas limitantes en nuestro estudio, el número de pacientes se puede considerar pequeño para poder ofrecer algún tipo de evidencia.

A pesar de que el número de pacientes de nuestro estudio es limitado, a través de literatura, pudimos complementar para abarcar un panorama más amplio para llevar a cabo este análisis de la manera más completa posible.

En el caso de un hospital privado, donde las aseguradoras absorben el costo de los tratamientos, el precio de una terapia no debería de ser considerado como una razón para no poder ofrecer un mejor resultado. Tomando en cuenta el incremento de costo de tratamiento a largo plazo al momento de presentarse SPT, sería interesante realizar un estudio comparativo, costo de prevenir SPT con terapias endovasculares vs costo de tratar un paciente con SPT moderado/severo.

CONCLUSIÓN

En nuestro grupo de 25 pacientes con TVP del segmento ilio-femoral tratados con TFMAU, se logró una recanalización de miembro o miembros afectados de >95% sin agregar riesgo de sangrado. De esta manera, evitando el daño valvular y endotelial, previniendo el desarrollo de SPT y disminuyendo su severidad (dolor vs úlcera).

Cabe recalcar la importancia de la individualización que se tiene que hacer al momento de ofrecer tratamiento de TVP. Los pacientes jóvenes con una larga expectativa de vida, con TVP del segmento ilio-femoral, son aquellos que tienen un mayor riesgo socio-económico al desarrollar SPT. Razón suficiente por la cual se debe de ser agresivos al momento de tratarlos. La TFMAU es un tratamiento seguro y efectivo para el tratamiento de la TVP proximal, al igual que en la prevención de SPT.

REFERENCIAS

1. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: Evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2014;130(18):1636–61.
2. Sista AK, Vedantham S, Kaufman JA, Madoff DC. Endovascular Interventions for Acute and Chronic Lower Extremity Deep Venous Disease: State of the Art. *Radiology*. 2015;276(1):31–53.
3. Doomernik DE, Schrijver AM, Zeebregts CJ, de Vries J-PPM, Reijnen MMPJ. Advancements in Catheter-Directed Ultrasound-Accelerated Thrombolysis. *J Endovasc Ther*. 2011;18(3):418–34.
4. Behraves S, Hoang P, Nanda A, Wallace A, Sheth RA, Deipolyi AR, et al. Pathogenesis of Thromboembolism and Endovascular Management. *Thrombosis*. Hindawi Publishing Corporation; 2017;2017:1–13.
5. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315–52.
6. Nyamekye I, Merker L. Management of proximal deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2012;27(SUPPL.2):61–72.
7. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. Post-thrombotic syndrome: A clinical review. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):795–805.
8. Vedantham S, Sista AK, Klein SJ, Nayak L, Razavi MK, Kalva SP, et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. *J Vasc Interv Radiol*. Elsevier; 2014;25(9):1317–25.
9. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018;6(May):142.
10. Cronenwett JL, Wayne JK. *Rutherford's Vascular Surgery*. 8th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2014. 744-792 p.

11. Fleck D, Albadawi H, Shamoun F, Knuttinen G, Naidu S, Oklu R. Catheter-directed thrombolysis of deep vein thrombosis: literature review and practice considerations. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(3):228–37.
12. Vogel D, Walsh ME, Chen JT, Comerota AJ. Comparison of vein valve function following pharmacomechanical thrombolysis versus simple catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012;56(5):1351–4.
13. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809.
14. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992 Aug;232(2):155–60.
15. Anderson FA. The Prevalence of Risk Factors for Venous Thromboembolism Among Hospital Patients. *Arch Intern Med.* 1992 Aug 1;152(8):1660.
16. GIBBS NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Br J Surg.* 1957 Nov;45(191):209–36.
17. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005 Jun;6(6):401–10.
18. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):215–8.
19. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: A systematic review. Vol. 166, *Archives of Internal Medicine.* 2006. p. 729–36.
20. Ridker PM. Ethnic Distribution of Factor V Leiden in 4047 Men and Women. *JAMA.* 1997 Apr 23;277(16):1305.
21. Bick RL. Prothrombin G20210A mutation, antithrombin, heparin cofactor II, protein C, and protein S defects. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003 Feb;17(1):9–36.
22. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, Bona R, Prandoni P, Büller HR, et al.

- Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost.* 1992 May 4;67(5):519–20.
23. Harvey D, Lowe GM. Factor V Leiden: Association with venous thromboembolism in pregnancy and screening issues. *Br J Biomed Sci.* 2004;61(3):157–64.
 24. Mousa AY, AbuRahma AF. May - Thurner syndrome: Update and review. Vol. 27, *Annals of Vascular Surgery.* 2013. p. 984–95.
 25. Ramos Aranda J, Ramírez Cerda C, Cohen Mussali S, Valdés Flores J. Inferior Vena Cava Agenesis: An Unusual Cause of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Young Adult Patients. *EJVES Short Reports.* Elsevier; 2018 Jan 1;39:12–5.
 26. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009;23(5):225–9.
 27. Hoang P, Wallace A, Sugi M, Fleck A, Pershad Y, Dahiya N, et al. Elastography techniques in the evaluation of deep vein thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):238–45.
 28. Czaplicki C, Albadawi H, Partovi S, Gandhi RT, Quencer K, Deipolyi AR, et al. Can thrombus age guide thrombolytic therapy? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):186–96.
 29. Chen JX, Sudheendra D, Stavropoulos SW, Nadolski GJ. Role of Catheter-directed Thrombolysis in Management of Iliofemoral Deep Venous Thrombosis. *Radiographics.* 2016;cl:1565–75.
 30. Moustafa A, Alim HM, Chowdhury MA, Eltahawy EA. Postthrombotic Syndrome: Long-Term Sequela of Deep Venous Thrombosis. *Am J Med Sci.* Elsevier; 2018;
 31. Rabinovich A, Kahn SR. How to predict and diagnose postthrombotic syndrome. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(7–8):410–6.
 32. Smith PC. The causes of skin damage and leg ulceration in chronic venous disease. *Int J Low Extrem Wounds.* 2006;5(3):160–8.
 33. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2009 May;7(5):884–

- 8.
34. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: A recommendation for standardization. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):879–83.
 35. Robertson L, McBride O, Burdess A. Pharmacomechanical thrombectomy for iliofemoral deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(11).
 36. Ockert S, von Allmen M, Heidemann M, Brusa J, Duwe J, Seelos R. Acute Venous Iliofemoral Thrombosis: Early Surgical Thrombectomy Is Effective and Durable. *Ann Vasc Surg.* Elsevier Inc.; 2018;46(July 2017):314–21.
 37. Y. S, W. S, L. C. A systematic review of ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in the treatment of deep vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* Springer US; 2018;0(0):1–12.
 38. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692–4.
 39. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2240–52.
 40. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, 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.* Elsevier Ltd; 2012;379(9810):31–8.
 41. Sharifi M, Mehdipour M, Bay C, Smith G, Sharifi J. Endovenous therapy for deep venous thrombosis: The TORPEDO trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Sep 1;76(3):316–25.
 42. Sharifi M, Bay C, Mehdipour M, Sharifi J. Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion (TORPEDO) trial: midterm results. *J Endovasc Ther an Off J Int Soc Endovasc Spec.* 2012;19(2):273.