



# Estrategia terapéutica en la enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

Grupo de Trabajo TEP de la SEPAR

Coordinador: J. Blanquer Olivas

Autores: M.A. Cabezudo Hernández, A. Capelastegui Sáiz, V. Gil Suay, M.A. De Gregorio Ariza, J.L. Lobo Beristain, D. Nauffal Mansur, M. Oribe Ibáñez, J. Ruiz Manzano, F. Ruiz Montalt y R. Vidal Pla

## INTRODUCCIÓN

La profilaxis adecuada de la trombosis venosa profunda (TVP) en el paciente quirúrgico podría evitar el 50% de los tromboembolismos pulmonares (TEP) y dos terceras partes de las TVP en dichos enfermos<sup>1</sup>, por lo que se puede considerar la prevención del TEP como el "mejor tratamiento" de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Los objetivos terapéuticos de la ETV son:

1. Reducir la morbilidad del proceso, intentando detener la extensión de la TVP.
2. Prevenir: a) aparición de TEP, sobre todo de aquellos de evolución fatal; b) recurrencia de la enfermedad, tanto de TVP como TEP; c) insuficiencia venosa crónica por lesión valvular.
3. Disminuir tanto el riesgo de oclusión vascular pulmonar permanente como sus consecuencias hemodinámicas.

Las medidas terapéuticas empleadas en la ETV comprenden un *primer escalón*: cuidados generales de TVP y TEP, así como medidas de soporte agresivo en casos de TEP con repercusión clínica marcada; y un *tratamiento específico*: medicación anticoagulante, agentes trombolíticos, interrupción de vena cava inferior (IVC), y tratamiento quirúrgico (trombectomía en TVP y embolectomía en TEP). Vamos a dejar de lado la IVC por ser objeto de otra normativa-SEPAR del grupo TEP, así como la embolectomía pulmonar, sólo practicada hoy día ante TEP masivo con shock cardiogénico en los que ha fracasado o no se pueden utilizar los trombolíticos, para centrarnos en las medidas generales y en el tratamiento farmacológico de la ETV.

## CUIDADOS GENERALES Y MEDIDAS DE SOPORTE

En todos los pacientes con ETV se deben utilizar *medidas generales* como reposo absoluto, elevación de

las piernas, evitar el estreñimiento, vendaje no compresivo del miembro con TVP, y analgésicos no depresores del centro respiratorio para controlar el dolor precordial o pleurítico presente en el TEP.

Las *medidas de soporte* incluyen oxigenoterapia en TEP con hipoxemia, que si no revierte de ese modo puede requerir incluso ventilación mecánica; perfusión de líquidos (sobrecarga de volumen) y/o aminas vasopresoras (dopamina, dobutamina, y/o isoproterenol) en TEP con insuficiencia cardíaca derecha y/o shock.

Cuando el proceso de organización y recanalización del trombo se encuentra en un estadio avanzado, o sea a partir del quinto o séptimo día de tratamiento, se puede iniciar la deambulación. La reincorporación a las actividades laborales, deportivas, etc., se debe individualizar en función de la extensión del proceso y posibles secuelas.

## TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Evita la extensión de la TVP y la presencia o recidiva de TEP. La *heparina* es el fármaco inicial de elección por su efecto inmediato, debiéndose administrar ante la sospecha fundada de ETV y ausencia de contraindicaciones, suspendiéndola si se descarta dicha ETV. Debe continuarse el tratamiento con *anticoagulantes orales* (AO) durante un mínimo de 3 meses. El algoritmo mostrado en la figura 1 puede servir de base terapéutica en la ETV.

### Indicaciones generales

-Las trombosis venosas superficiales no precisan tratamiento anticoagulante, siendo aconsejable descartar por IPG o Eco-Doppler la existencia de TVP<sup>2</sup>.

-Las TVP distales de miembros inferiores deben recibir tratamiento anticoagulante.

-Las TVP proximales son subsidiarias de tratamiento anticoagulante, aunque en las TVP ilíacas y/o de cava inferior, por su alto riesgo embolígeno y tasa de secuelas, se debe considerar el tratamiento fibrinolítico, incluso protegido con filtros temporales de cava

Recibido: 10-5-94; aceptado para su publicación: 14-6-94.

*Arch Bronconeumol* 1994; 30: 498-505



inferior. En pacientes jóvenes con TVP poplítea puede considerarse el tratamiento trombolítico<sup>2-5</sup>.

- Los TEP hemodinámicamente estables y no masivos son indicación de tratamiento anticoagulante<sup>2,3</sup>.

### Heparina

#### Heparina no fraccionada (HNF)

Es un mucopolisacárido ácido, con peso molecular medio de 15.000 Da. Actúa únicamente por vía parenteral y en presencia de antitrombina-III (AT-III), a la que activa convirtiéndola en un inhibidor rápido de factores de la coagulación como trombina, Xa, IXa, XIa, y XIIa, siendo las más sensibles la trombina y el factor Xa. Aumenta la fibrinólisis plasmática in vivo, aunque de modo escaso e inconstante. Parece inhibir la activación de los factores V y VIII por la trombina<sup>2,6</sup>. Las células del endotelio vascular y los macrófagos son los responsables principales del aclaramiento de la heparina, acelerándose en el TEP su eliminación plasmática por un mecanismo desconocido<sup>6</sup>.

#### Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Se obtienen por despolimerización química o enzimática de las heparinas no fraccionadas. Su peso molecular es inferior a 8.000 Da, oscilando habitualmente entre 4 y 5.000. Se unen a la AT-III, predominando su efecto inhibitor sobre el factor Xa, con escasa acción sobre la trombina. Se inactivan por las proteínas en menor proporción que las heparinas no fraccionadas, por lo que su semivida plasmática es mayor, pudiendo ser administradas una vez al día. Las dosis de HBPM ajustadas al peso del paciente se correlacionan bien con su efecto anticoagulante, por lo que no se requieren controles de coagulación<sup>2</sup>. Producen trombopenia, hepatotoxicidad y osteoporosis con menor frecuencia que las heparinas no fraccionadas.

### TRATAMIENTO CON HEPARINA NO FRACCIONADA

#### Dosificación

Aunque existen diversos trabajos comparando la administración de heparina en perfusión continua, en bolos intravenosos cada 4 horas, o la vía subcutánea, la perfusión intravenosa de la sal sódica de heparina sigue siendo en la actualidad la más recomendada<sup>2,7</sup>.

La dosis a administrar debe proporcionar la mayor eficacia y seguridad (menor número de hemorragias) conjuntas. Ambos objetivos se alcanzan con una dosis de heparina que alargue el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) de 1,5 a 2,5 veces su valor control<sup>7</sup>. Para ello, se inicia el tratamiento con un bolo i.v. de 5.000 U, seguido de una perfusión de 1.300 U/hora (tabla I), controlando el TTPA a las 6 horas del comienzo de la perfusión. El control del TTPA es necesario tanto por el riesgo de recurrencia de TEP y/o TVP como por el riesgo hemorrágico (casos de infra o sobredosificación)<sup>2,8</sup>, por lo que Hull

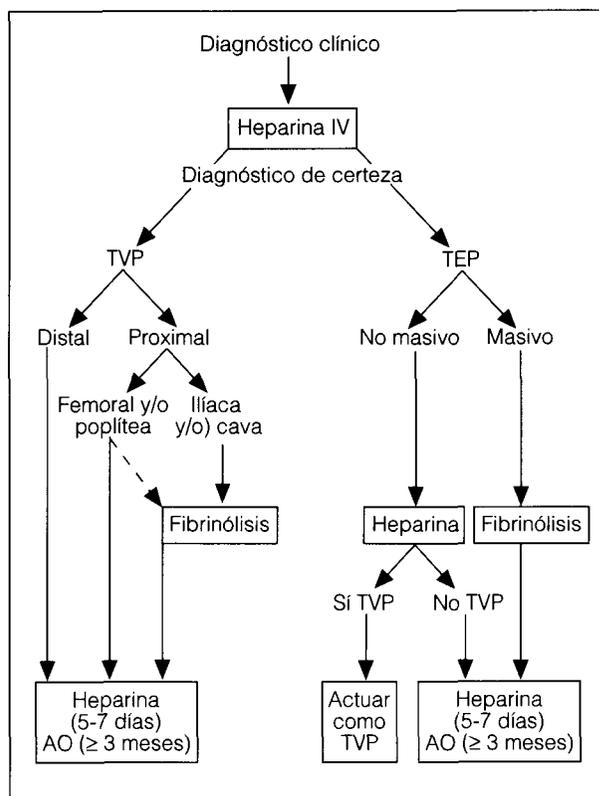


Fig. 1. Algoritmo terapéutico en la enfermedad tromboembólica venosa.

recomendó un normograma para los ajustes de dosis heparínica que disminuyera dichas situaciones (tabla II)<sup>8</sup>, debiendo tener en cuenta para su uso que el TTPA de control coincida con el utilizado por Hull.

Tanto si se administra heparina en bolos i.v. cada 4 horas, como la sal cálcica de heparina por vía subcutánea cada 12 horas, la dosis total diaria es de 400-500 U/kg, con controles de TTPA 30 minutos antes del bolo i.v. y a las 6 horas de la inyección subcutánea si se ha utilizado dicha vía, intentando también conseguir un TTPA 1,5 a 2,5 veces su valor control. Pese a que en los primeros días de la ETV pueden requerirse dosis más elevadas de heparina para alcanzar el TTPA deseado, el riesgo de hemorragia entonces es escaso<sup>8</sup>.

TABLA I  
Pauta de anticoagulación en ETV

Heparinización	Fármaco: heparina Na	Control
Dosis de ataque	5.000 U/i.v./bolo	TTPA/6 horas
Dosis mantenimiento (5-7 días)	1.300 U/i.v./hora*	TTPA: 1,5-2,5 valor control
Anticoagulantes orales	Fármaco: acenocumarol	
Dosis inicio	3-4 mg/día/2 días	INR/día
Dosis mantenimiento (3 meses)	Según INR	INR: 2-3

\*Perfusión de mantenimiento: 20.000 U de heparina sódica disueltas en 500 ml de glucosa al 5% a 33 ml/h u 11 gotas/minuto.



**Duración**

Durante un mínimo de 3 meses el riesgo de recurrencia de ETV es considerable, por lo que se requiere continuar el tratamiento anticoagulante, usualmente con anticoagulantes orales (AO), los cuales deben ser introducidos lo más pronto posible, incluso desde el inicio del tratamiento con heparina con lo que se puede reducir la terapéutica heparínica a 5-7 días<sup>9</sup> (tabla I). En cualquier caso, antes de retirar la heparina deberá mantenerse, durante un mínimo de 24-48 horas, un rango terapéutico dicumarínico adecuado (Relación Internacional Normalizada [INR = 2-3]).

**Complicaciones**

**Hemorragia.** Aparece en el 5% de casos en que se utiliza la perfusión continua o vía subcutánea, aunque si se contabilizan descensos no explicados del hematócrito alcanza el 20%<sup>2,7</sup>. La administración de heparina en bolos i.v. tiene mayor riesgo hemorrágico, así como la heparinoterapia en cardiópatas severos, pacientes con edad avanzada, fallo hepático, renal o enfermedades debilitantes<sup>2,6</sup>. En hemorragias severas, se suprime de inmediato el efecto de la heparina administrando sulfato de protamina i.v., a dosis de 1 mg/100 U de heparina<sup>3</sup>.

**Trombocitopenia.** Se presenta en el 6-16% de enfermos, según se utilice heparina porcina o bovina, respectivamente. Suele comenzar a los 3-15 días de tratamiento con heparina, obligando a suspenderlo cuando el recuento de plaquetas es menor de 100.000/mm<sup>3</sup>. Se puede asociar a trombosis, sobre todo arterial<sup>10</sup>.

**Otras.** La aparición de *osteoporosis* está ligada a la administración de heparina durante más de 6 meses. El resto de complicaciones como son los fenómenos de hipersensibilidad, necrosis cutánea e hipoadosteronismo, son muy poco frecuentes<sup>10</sup>.

**Contraindicaciones**

Incluyen la hemorragia activa, hipersensibilidad al fármaco, trombocitopenia con o sin trombosis asociada y los accidentes cerebrovasculares agudos de origen no embólico<sup>2</sup>. La edad por sí sola no constituye contraindicación formal.

**TRATAMIENTO CON HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR**

Hay diversos grupos, tanto nacionales como extranjeros, que inician la anticoagulación en las TVP mediante HBPM con resultados satisfactorios: eficacia similar a la heparina sódica intravenosa en la TVP, con menor incidencia de complicaciones hemorrágicas<sup>11-14</sup>. Al ser diferente la actividad anticoagulante de las diversas HBPM, su dosificación varía según los preparados disponibles:

\*Kabi 2165 (Fragmin®): 100 aXa/kg/12 horas<sup>11</sup>.

\*Enoxaparina (Clexane®): 1 mg/kg/12 horas<sup>12</sup>.

**TABLA II**

**Monitorización de la dosis de mantenimiento de la heparina**

TTPA* (inicial)	Ajuste dosis (ml/h)*	Cambio adicional	TTPA (control)
≤ 45''	+6	5.000 U/i.v.**	4-6 h
46-54''	+3	No	4-6 h
55-85''	0	No	24 h
86-110''	-3	Suspender 1 h***	4-6 h post***
> 110''	-6	Suspender 1 h***	4-6 h post***

\*TTPA de control para este supuesto: 27-35'' ajustando dosis según perfusión de mantenimiento de tabla I.

\*\*Administrar 5.000 U/i.v. de heparina Na en bolo.

\*\*\*Suspender una hora la perfusión y realizar control TTPA (4-6 h tras reinicio de perfusión).

**TABLA III**

**Interacciones de los dicumarínicos**

Aumentan su efecto	Disminuyen su efecto
Alcohol	Corticoides
AAS y otros AINE	Barbitúricos
Alopurinol	Colestiramina
Amiodarona	Diuréticos
Esteroides anabólicos	Griseofulvina
Cimetidina	Resistencia hereditaria
Omeprazol	Dieta rica en vitamina K
Dieta pobre en vitamina K	Anticonceptivos orales
Eritromicina	Rifampicina
Disulfiram	Penicilina
Metronidazol	
Fenitoína	
Quinidina	
Trimetropim-Sulfametoxazol	
Cefalosporinas segunda y tercera generación	
Clofibrato	
Isoniazida	

\*Cy 216 (Fraxiparina®): 225 IC aXa/kg/12 horas<sup>13</sup>.

\*Novo LHN-1 (Logiparin®): 175 aXa/kg/24 horas<sup>14</sup>.

La anticoagulación oral se puede iniciar el 2.º día<sup>14</sup> aunque se suele comenzar entre el 7.º y 10.º día, administrando conjuntamente ambos fármacos hasta alcanzar un INR en rango terapéutico (entre 2 y 3) al menos durante 48 horas, suspendiendo después la HBPM, y continuando con los anticoagulantes orales.

Debemos recordar que en el momento presente las autoridades sanitarias españolas no han aprobado aún el uso de las HBPM en el tratamiento de la ETV.

**ANTICOAGULANTES ORALES**

Los AO utilizados en nuestro medio derivan de la 4-hidroxycumarina: acenocumarol (Sintrom®), fenprocumón (Marcumar®) y warfarina (Aldocumar®). Se absorben bien oralmente, uniéndose a proteínas, acumulándose rápidamente en el hígado. El efecto máximo se alcanza para acenocumarol y warfarina a las 36-48 horas, para fenprocumón a las 48-72 horas, durando el efecto 7-14 días para este último, 4-5 días para warfarina, y 1,5-2 para acenocumarol. Múltiples



factores endógenos y exógenos (dieta, fármacos) modifican la farmacocinética y farmacodinamia de los AO, alterando su efecto en sentido hemorrágico o trombótico (tabla III).

### Mecanismo de acción

Consiste en la disminución de la vitamina K reducida disponible, y alteración secundaria de los factores de coagulación II, VII, IX, X y proteínas anticoagulantes C y S<sup>15</sup>. El retraso en el efecto anticoagulante de los AO se debe al tiempo necesario para el agotamiento de los factores de coagulación; incluso, en las primeras 24-48 horas la acción anticoagulante de los dicumarínicos se puede ver contrarrestada por la acción "procoagulante" derivada de la inhibición de las proteínas C y S. La administración conjunta de heparina y AO durante 4-5 días (tabla I) contrarresta dicho efecto procoagulante inicial y procura el tiempo necesario para que los AO ejerzan su acción anticoagulante<sup>16</sup>.

### Dosificación

La dosis de AO será aquella que asegure la prevención del fenómeno trombótico con el mínimo de complicaciones hemorrágicas. En la práctica se traduce por un tiempo de protrombina (TP) tal que proporcione un INR entre 2 y 3. El INR es un índice equivalente, independiente del laboratorio en que se realice la determinación del TP. Los controles del INR se deben efectuar diariamente durante los 5 primeros días, luego dos veces por semana durante 14 días, cada semana durante un mes o dos, y luego quincenalmente. Si el INR permanece estable los controles se pueden espaciar más, con un máximo de 8 semanas<sup>16</sup>.

### Duración

La duración habitual del tratamiento de la ETV es de 3 a 6 meses<sup>2-4</sup>, aunque en las trombosis surales que no se extiendan se puede limitar a 6 semanas. En las ETV recurrentes se prolonga hasta los 12 meses. Se considera necesario mantener tratamiento anticoagulante indefinido en caso de dos o más recurrencias de ETV, déficit de AT-III, proteína C o S, neoplasias, así como en pacientes portadores de filtro venoso en ausencia de contraindicación a la anticoagulación.

Tras cumplir el tratamiento se debe retirar el AO progresivamente, a lo largo de 7 a 15 días.

### Complicaciones

La más frecuente es la hemorragia, relacionada con la intensidad de la anticoagulación, enfermedades concomitantes y toma de otros fármacos que interfieren su acción<sup>15,16</sup>. Las hemorragias que se presentan coincidiendo con INR menor de 3 se suelen asociar a patología subyacente<sup>15</sup>. Se producen en un 5% de casos cuando el INR está en rango terapéutico. Las más frecuentes son: digestiva, intracraneal, pulmonar y

urológica<sup>17</sup>. Las hemorragias por uso de AO pueden contrarrestarse mediante vitamina K i.v.: 10-25 mg, a razón de 5 mg/min, aunque si se necesita una acción más rápida se transfunde plasma fresco. Los dicumarínicos también producen en ocasiones necrosis cutánea, asociada principalmente con déficit de proteína C y neoplasias<sup>2</sup>.

### Contraindicaciones

En una paciente gestante no se deben emplear AO, por la alta letalidad perinatal que producen, siendo la alternativa el empleo de heparina subcutánea cada 12 horas a dosis ajustadas, utilizando AO en el posparto por no interferir la lactancia<sup>15</sup>. Así mismo, en enfermos con cáncer y síndrome de Trousseau (trombosis recurrente y migratoria) también se debe utilizar heparina subcutánea a dosis ajustadas<sup>16</sup>. Otras contraindicaciones son la hemorragia activa y la hipersensibilidad conocida a AO<sup>2</sup>. La edad, al igual que con la heparina, no constituye una contraindicación formal.

### Perspectivas futuras del tratamiento anticoagulante

La *hirudina*, inhibidor de la trombina, que no precisa AT-III para ejercer su acción, se ha mostrado más potente que la heparina en modelos experimentales, y ofrecerá en un próximo futuro nuevas posibilidades terapéuticas<sup>2,6</sup>.

### TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO O FIBRINOLÍTICO

El tratamiento fibrinolítico (TF) presenta ventajas potenciales sobre el tratamiento anticoagulante que incluyen:

- Lisis del trombo (TVP) y del émbolo (TEP) más rápida que la anticoagulación con heparina<sup>18,19</sup>.
- Normalización más rápida de la hemodinámica de la circulación pulmonar con respecto a heparina, aunque sólo se ha demostrado reducción de mortalidad a medio plazo, del 20-30% al 10%, en el subgrupo de pacientes con TEP masivo<sup>19-21</sup>.
- Disminución del síndrome posflebítico y mejoría a largo plazo de la función valvular venosa<sup>18</sup>.
- Normalización a largo plazo de parámetros hemodinámicos tanto en reposo como al esfuerzo, con aumento del volumen sanguíneo del capilar pulmonar<sup>22,23</sup>.

### Bases farmacológicas

El sistema fibrinolítico fisiológico comprende activadores e inhibidores que actúan sobre el plasminógeno (PG), que controla a la plasmina (enzima proteolítica), que degrada la fibrina (matriz del coágulo), aunque también actúa sobre otras proteínas de la coagulación: fibrinógeno, factores V y VIII, proteínas adhesivas, y sobre receptores plaquetarios y endoteliales, destruyendo así los taponamientos hemostáticos y siendo la causa más probable de las complicaciones hemorrá-



gicas. La plasmina se forma a partir del plasminógeno, precursor inactivo, que se activa de forma intrínseca (precursores plasmáticos) o extrínseca (activadores tisulares o endoteliales). Todo el sistema fibrinolítico y sobre todo la cantidad o acción de plasmina se regula por la  $\alpha_2$ -antiplasmina<sup>24</sup>.

El TF se basa en la insuficiencia del sistema activador endógeno del PG para resolver los fenómenos tromboembólicos en algunos pacientes, por lo que se administran agentes externos que directa o indirectamente activan dicho sistema.

### Agentes fibrinolíticos en la ETV

Las propiedades y características de los distintos fibrinolíticos se resumen en la tabla IV.

#### *Streptocinasa (SK)*

Es una proteína sintetizada por el estreptococo betahemolítico grupo C. Se une al PG formando el complejo SK-PG, que activa otras moléculas de plas-

TABLA IV  
Características de los distintos agentes fibrinolíticos

Propiedades	Agentes fibrinolíticos		
	SK	UK	rt-PA
Vida media (mn)	23	16	8
Fibrinoespecificidad	-	-	+++
Fibrinogenólisis	++	++	+/-
Antigenicidad	+	-	-
Ac. circulantes	+	-	-
Reacciones alérgicas	+	-	-
Inhibidores circulantes	-	-	+
Riesgo sangrado	++	++	+/-
Administración	PFC*	PFC	PFC
Coste	bajo	alto	alto

\*PFC: perfusión continua.

TABLA V  
Contraindicaciones de la terapéutica trombolítica en la ETV

<i>Absolutas</i>
a. Hemorragia activa
b. Accidente cerebrovascular, cirugía ocular o neurológica reciente (< 2 meses), o proceso intracraneal activo
<i>Relativas mayores</i>
a. Cirugía, trauma mayor o punción de vaso no compresiva reciente (< 10 días)
b. Hemorragia gastrointestinal reciente
c. HTA severa no controlada
<i>Relativas menores</i>
a. Cirugía y/o trauma menor o RCP
b. Alta probabilidad de trombosis en corazón izquierdo
c. Endocarditis bacteriana
d. Defectos hemostáticos (recuento plaquetar < 100.000), insuficiencia hepática o insuficiencia renal
e. Embarazo
f. Edad mayor a 75 años
g. Retinopatía diabética hemorrágica

Adaptada del National Institute of Health Consensus Panel Thrombolytic Therapy<sup>23</sup>.

minógeno formando plasmina. Al ser una proteína extraña al organismo puede producir reacciones febriles y anafilácticas; así como, en algunas personas con títulos altos de anticuerpos antiestreptocócicos, su actividad puede neutralizarse.

#### *Urocinasa (UK)*

Es una enzima de doble cadena polipeptídica, que se obtiene de orina humana o cultivo de células renales. Posee alta especificidad en la activación directa del plasminógeno.

#### *Activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA)*

Es una proteína obtenida por método de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de melanoma. Tiene afinidad específica por la fibrina, formando un complejo ternario entre PG, fibrina y t-PA, que facilita la formación de plasmina, y además, resiste la acción de la  $\alpha_2$ -antiplasmina. Su acción se controla por los inhibidores del t-PA (principalmente PAI<sub>1</sub>), por lo que su vida media es relativamente muy corta<sup>25</sup>.

#### *Otros agentes fibrinolíticos*

Hay que destacar APSAC (complejos acilados de SK), utilizado ampliamente en IAM, pero de escaso desarrollo terapéutico en la ETV. La *prourocinasa* (pro-UK o scu-PA) está en fase de investigación clínica en ETV e IAM.

### Consideraciones clínicas del TF

La utilización de agentes fibrinolíticos en la ETV debe basarse en las siguientes premisas: diagnóstico comprobado, gravedad del problema clínico (superior al riesgo de hemorragia), utilización previa de técnicas invasivas sólo en casos estrictamente necesarios, así como monitorización clínica y biológica, tratamiento de posibles complicaciones hemorrágicas, y control posterior de anticoagulación.

### Selección de los pacientes

Se basa en una indicación clínica, establecida mediante confirmación diagnóstica definitiva de ETV reciente (igual o menor a 7 días), acompañada de una evaluación rigurosa de las contraindicaciones (tabla V)<sup>26</sup>.

### Cuidados asistenciales a pacientes con TF

Se debe evitar en lo posible cualquier maniobra o exploración agresiva, así como la administración de medicación por vía intramuscular y subcutánea. Si se realizan punciones arteriales y/o venosas, se debe efectuar compresión simple continua, así como un control muy estricto de los lugares de venopunción de



vías centrales. Se deben monitorizar de forma continua los signos vitales mientras dure la perfusión del fibrinolítico, así como realizar controles exhaustivos neurológicos y de cualquier signo hemorrágico. Se debe evitar la administración de fármacos antiagregantes plaquetarios o que puedan producir trastornos de la coagulación.

### Monitorización de la terapéutica trombolítica

La medición del tiempo de trombina (TT) es suficiente para valorar el "estado lítico" sanguíneo<sup>26,27</sup>.

No hay una correlación clara entre los tests de laboratorio y las complicaciones hemorrágicas mayores, aunque el tiempo de sangrado (TS) podría ser un test valorable a tener en cuenta<sup>26-28</sup>.

En la práctica clínica se utilizan pre, durante y posfibrinólisis los tests de laboratorio recomendados en la tabla VI<sup>27</sup>.

### Indicaciones de la terapéutica trombolítica en TVP

Deben cumplir sin embargo las siguientes condiciones:

1. Diagnóstico de certeza de TVP proximal (territorio iliofemoral o vena cava inferior)<sup>27,29-31</sup>.

2. Antigüedad de síntomas menor de 7 días<sup>27,30</sup>, aunque algunos autores proponen un plazo máximo de 14 días<sup>31</sup>.

3. Ausencia de contraindicaciones absolutas. Si existen relativas, el probable beneficio terapéutico debe ser mayor que el riesgo hemorrágico (tabla V).

Una indicación de trombólisis urgente es la *trombosis iliofemoral masiva* (flegmasia cerúlea dolens), por la necesidad de resolución rápida del fenómeno venooclusivo. En las *TVP de miembros superiores* de origen idiopático o asociadas a catéter venoso central se pueden utilizar fibrinolíticos<sup>32</sup>. También se ha realizado *fibrinólisis locoregional* con UK, intentando conseguir el máximo contacto fibrinolítico-trombo, con resultados esperanzadores<sup>33</sup>.

### Regímenes terapéuticos trombolíticos en TVP

Los agentes fibrinolíticos y las dosis más frecuentemente utilizadas son los siguientes:

- SK: bolo de 250.000 U/i.v./30 min y seguir con perfusión continua durante 48-72 horas de 100.000 U/hora<sup>18,34</sup>.

- UK: bolo i.v. de 4.400 U/Kg en 10 min y seguir con perfusión continua durante 24-48 horas de 4.400 U/kg/hora<sup>28</sup>.

- rt-PA: 0,5 mg/kg en perfusión continua durante 4 horas<sup>35</sup>.

Últimamente se han utilizado nuevos regímenes terapéuticos, encaminados a reducir el tiempo de perfusión con altas dosis de estreptocinasa<sup>36</sup>, o bien a prolongar la duración de la administración de rt-PA<sup>37,38</sup>, no apreciándose beneficios terapéuticos y pudiendo aumentar el riesgo de sangrado.

TABLA VI  
Guía de monitorización de la fibrinólisis

#### Prefibrinólisis

Hematócrito (Hcto), tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA), tiempo de protrombina (TP), tiempo de hemorragia (TH), recuento plaquetar, tiempo de trombina (TT), nivel fibrinógeno (F)

#### Durante la fibrinólisis (fármacos en PFC > 6 horas)

A las 6 horas postinicio de terapia y cada 6 horas: fibrinógeno (F), tiempos de trombina (TT), o tiempo de hemorragia (TH), TP y TTPA, o tiempo de lisis de euglobinas (más específico del estado lítico)

#### Posfibrinólisis

Hcto, fibrinógeno (F), tiempo de hemorragia (TH), tiempo de lisis de euglobinas, TP, y TTPA y/o TT para inicio y monitorización de terapia anticoagulante

### Indicaciones terapéuticas trombolíticas en TEP

Pese a estar recomendada por la National Institute of Health Consensus Development Conference en todos los pacientes con TEP que afecten a uno o más lóbulos de menos de 7 días de evolución<sup>26</sup>, las indicaciones generalmente reconocidas son<sup>39-41</sup>:

1. TEP masivo: obstrucción vascular pulmonar igual o mayor del 40%, que corresponde a un índice de Miller angiográfico superior a 14/34, o un defecto de perfusión de 2 o más lóbulos, u obstrucción de una rama principal de la arteria pulmonar.

2. TEP hemodinámicamente inestable, con shock y/o los siguientes parámetros: PAPm  $\geq$  30 mmHg, PADm  $\geq$  7 mmHg, o índice cardíaco  $<$  2,2 l/min.

### Regímenes terapéuticos trombolíticos en TEP

Las pautas terapéuticas recomendadas son las siguientes:

- SK: 250.000 U en 30 min y seguir con perfusión continua durante 24 horas de 100.000 U/hora.

- UK: 4.400 U/Kg en 10 min y seguir con perfusión continua durante 12 horas a 4.400 U/kg/hora.

- rt-PA: 100 mg en perfusión continua durante 2 horas.

Se han empleado nuevas pautas terapéuticas<sup>40-45</sup>, que aún se pueden considerar en fase experimental, por no haber sido contrastadas ampliamente:

- disminución del tiempo de perfusión de rt-PA y UK, que se acompaña de disminución de complicaciones hemorrágicas

- bolos con dosis ultracortas de trombolíticos, basados en una mejoría precoz hemodinámica, y en la producción de productos de degradación de la fibrina, que estimularían el activador tisular del plasminógeno alargando su vida media plasmática.

### Recomendaciones prácticas de la trombólisis en el TEP

1. El tratamiento anticoagulante debe iniciarse ante la sospecha clínica de TEP, siempre que no exista contraindicación.



2. Deben evitarse las medidas agresivas, principalmente las cruentas (gasometría arterial, etc.), para disminuir los riesgos hemorrágicos.

3. El diagnóstico de TEP masivo por gammagrafía de ventilación/perfusión de alta probabilidad, en ausencia de enfermedad cardíaca o pulmonar previa puede utilizarse como indicación de terapéutica trombolítica<sup>46</sup>.

4. La anticoagulación con heparina debe ser interrumpida durante la perfusión del fibrinolítico, debiendo reintroducirse al finalizar sin dosis de ataque, según las recomendaciones de la tabla I.

### Líneas de investigación de la terapéutica trombolítica en la ETV

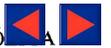
1. Control y seguimiento de resultados de la terapéutica fibrinolítica mediante técnicas no invasivas: a) dúplex color venoso y/o pletismografía de impedancia en la TVP. b) Control hemodinámico mediante ecocardiografía de cavidades derechas del TEP.

2. Disminución de la dosis y acortamiento del tiempo de perfusión (bolos) del fibrinolítico para disminuir la relación riesgo/beneficio.

3. Realización de estudios a largo plazo para valorar la incidencia de recurrencias de la ETV, posible reducción de la mortalidad, aparición de secuelas: hipertensión pulmonar crónica y síndrome posflebitico, así como la posibilidad de utilización de trombólisis en el TEP no masivo.

### BIBLIOGRAFÍA

- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomised trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1.162-1.173.
- Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous Thromboembolic disease. *Chest* 1992; 102: 408S-425S.
- Gray HH, Firoozan S. Management of pulmonary embolism. *Thorax* 1992; 47: 825-832.
- Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 235-249.
- Théry C, Bauchart JJ, Lesenne M, Asseman P, Flajollet JG, Legghe R et al. Predictive factors of effectiveness of streptokinase in deep venous thrombosis. *Am J Cardiol* 1992; 69: 117-122.
- Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.565-1.574.
- Levine MN, Hirsh J, Landefeld S, Raskob G. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1992; 102: 352S-363S.
- Hull RD, Raskob GE, Rosebloom D, Lemaire J, Pineo GF, Baylis B et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1.589-1.595.
- Hull RD, Raskob GE, Rosebloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS et al. Heparin for five days as compared with ten days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1.260-1.264.
- Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1992; 102: 337S-351S.
- Heilman JJ. Traitment des thromboses veineuses profondes constituées. *Rev Med Interne* 1989; 10: 375-381.
- Simmoneau G, Charbonier B, Decousus H, Planchon B, Ninet J, Sie P et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1.541-1.546.
- Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M et al. Comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441-445.
- Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott GG et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-982.
- Hirsh J. Oral anticoagulants drugs. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.865-1.875.
- Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force. *JAMA* 1992; 268: 1.727-1.733.
- Friedman MD. Oral Anticoagulants: Pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 196-209.
- Rogers LQ, Lucher CL. Streptokinase therapy for deep vein thrombosis: a comprehensive review of the English literature. *Am J Med* 1990; 88: 389-395.
- Tissue Plasminogen Activator for the Treatment of Acute Pulmonary Embolism: A Collaborative Study by the PIOPED Investigators. *Chest* 1990; 97: 528-533.
- Urokinase Pulmonary Embolism Trial. A cooperative study. Phase 1 Results. *JAMA* 1974; 214: 2.163-2.172.
- Urokinase-Streptokinase Embolism Trial. A cooperative study. Phase 2 results. *JAMA* 1974; 229: 1.606-1.613.
- Schwarz F, Stehr H, Zimmerman R, Mantney J, Kubler W. Sustained improvement of pulmonary hemodynamics in patients at rest and during exercise after thrombolytic treatment of massive pulmonary embolism. *Circulation* 1985; 71: 117-123.
- Sharma GVRK, Burleron VA, Sasahara AA. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1980; 303: 842-845.
- Cooper BA, Leclerc JR. Overview of Hemostasis and Blood Coagulation. En: Leclerc JR, editor. *Venous Thromboembolic Disorders*. Filadelfia: Lea and Febiger, 1991; 1-16.
- Loscalzo J, Braunwald E. Tissue Plasminogen Activator. *N Engl J Med* 1988; 319: 925-931.
- National Institutes of Health Consensus Panel Thrombolytic Therapy in Thrombosis: A National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med* 1980; 93: 141-144.
- Sasahara AA, St. Martin CA, Jenkin J, Barker WM. Approach the Patient with Venous Thromboembolism. Treatment with Thrombolytic Agents. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1992; 6: 1.141-1.159.
- Hirsch DR, Goldhaber SZ. Bleeding Time and other Laboratory tests to Monitor the Safety and Efficacy of Thrombolytic Therapy. *Chest* 1990; 97: 124S-131S.
- Markel A, Manzo RA, Strandness DE Jr. The Potential Role of Thrombolytic Therapy in Venous Thrombosis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1.265-1.267.
- Marder JV, Brenner B, Totterman S, Francis CHW, Rubin R, Rao AK et al. Comparison of dosage schedules of rt-PA in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 485-495.
- Lawrence PF, Goodman GR. Thrombolytic Therapy. *Surgical Clinics of North America* 1992; 72: 899-918.
- Rubenstein M, Cruger WP. Successful Streptokinase therapy for catheter-induced subclavian vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1.370-1.371.
- Tovar E, Marini M, Díaz P, Martínez S, Castro JM, Gayoso A et al. Fibrinólisis locoregional con Urokinasa en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Angiología* 1989; 6: 233-237.
- Turpie AGG. Thrombolytic therapy in venous thrombosis. En: Agnelli G, editor. *Thrombolysis Yearbook 1993*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993; 131-141.
- Turpie AGG, Levine MN, Hirsh J, Ginsberg JS, Cruickshank M, Jay R et al. Tissue plasminogen activator (rt-PA) vs heparin in thrombosis. Results of a randomized trial. *Chest* 1990; 97: 172S-175S.
- Martin M, Fiebach BJO. Short-term ultrahigh streptokinase



- treatment of chronic arterial occlusions and acute deep vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17/1: 21-38.
37. Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D, Vogelzang RL, Citrin P, Heit J et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med* 1990; 88: 235-240.
  38. Zimmerman R, Gürsoy A, Horm A, Harenberg J, Diehm C, Kuble W. Fibrinolytic therapy of deep vein thrombosis with continuous intravenous of a recombinant tissue plasminogen activator. *Semin Thromb Hemostasis* 1991; 17/1: 48-54.
  39. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic Therapy: Current Status (Second of two parts). *N Engl J Med* 1988; 318: 1.585-1.595.
  40. Sherry S. Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism. En: Sherry S, editor. *Fibrinolysis, Thrombosis and Hemostasis*. Londres: Lea and Febiger 1992; 229-230.
  41. Anderson RD, Levine MN. Thrombolytic therapy for the treatment of acute pulmonary embolism. *Can Med Assoc J* 1992; 146: 1.317-1.324.
  42. Parker JA, Markis JE, Palla A et al. Early improvement in pulmonary perfusion after rt-PA therapy for acute embolism: segmental perfusion scan analysis. *Radiology* 1988; 166: 441-445.
  43. Agnelli G. Rationale for bolus t-PA therapy to improve efficacy and safety. *Chest* 1990; 97: 161S-167S.
  44. Levine MN, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemen J, Turpie AG et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 98: 1.473-1.479.
  45. Pacouret G, Charbonnier B, Delahousse B, Fournier P. Pilot study of a 50 mg over 10 minutes alteplase regimen in massive pulmonary embolism [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 315A.
  46. PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *J Am Med Assoc* 1990; 263: 2.753-2.759.