

UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA
Departamento de Ciencias de la Salud I

**APORTACIONES DE LA RADIOLOGÍA
VASCULAR E INTERVENCIONISTA
AL DIAGNÓSTICO DE LA
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y
SU TRATAMIENTO CON
FIBRINOLÍTICOS**

*Atilagrosa Alvarino Díaz
La Coruña, 1976*

UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD I

**APORTACIONES DE LA RADIOLOGÍA
VASCULAR E INTERVENCIONISTA
AL DIAGNÓSTICO DE LA
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y
SU TRATAMIENTO CON
FIBRINOLÍTICOS**

Milagros Marini Díaz

La Coruña 1996

Dña. M^a Fernanda López Fernández, Doctora en Medicina y Cirugía y Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario Juan Canalejo de La Coruña.

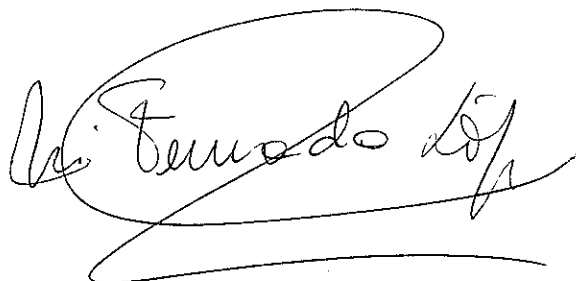
CERTIFICO

Que la Licenciada en Medicina y Cirugía Dña. Milagros Marini Díaz ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado:

Aportaciones de la Radiología Vascul ar e Intervencionista al diagnóstico de la trombosis venosa profunda y su tratamiento con fibrinolíticos

Revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para ser juzgado como Tesis Doctoral.

La Coruña, 27 de Marzo de 1996



Fdo. Dra. Dña. M^a Fernanda López Fernández

Argán.- ¿Por qué no aceptáis, hermano, que un hombre pueda curar a otro?

Beraldo.- En virtud de que los dispositivos de nuestra maquinaria, hermano, son hasta aquí misterios de los que el hombre no sabe ni jota, pues la naturaleza nos ha puesto ante los ojos una venda demasiado gruesa como para que veamos algo.

Argán.- ¿A vuestro juicio, entonces, los médicos no saben nada?

Beraldo.- Por descontado, hermano. Se saben la mayoría de las bondades más hermosas, saben hablar en buen latín y conocen la denominaciones de la enfermedades en griego, así como su clasificación y su definición; pero de curar, lo que se dice curar, no saben nada.

El enfermo imaginario de Molière

Pues es la medicina, para definirla brevemente, el conocimiento de las tendencias amorosas del cuerpo con respecto a llenarse y a vaciarse y el que diagnostique en esas tendencias el amor bello y el morboso, es el médico mejor capacitado.

El banquete Platón.

AGRADECIMIENTOS

A Fernanda directora de esta tesis, por su infatigable perseverancia, constante estímulo e inagotable fuerza, que hicieron posibles la finalización de este trabajo.

Al Profesor Don Jorge Teijeiro Vidal tutor de esta tesis, que hizo posible un viejo sueño: Leer esta tesis en la Universidad de La Coruña.

A Rafa y Esther inestimables colaboradoras en la preparación de este trabajo.

Al Servicio de Radiología del Hospital Juan Canalejo por su apoyo, y en especial a todo el personal de las salas en las que se realizaron las exploraciones y tratamientos.

A todo el personal sanitario de la unidad de hemostasia y trombosis por su colaboración.

Al Servicio de Cirugía Vascular y al Departamento de Medicina Interna que remitieron y controlaron clínicamente a todos los enfermos que componen este estudio.

Al fondo de investigaciones Sanitarias de la seguridad social que nos concedió el proyecto de investigación Nº 91/1035 titulado Anomalías hemostáticas y fibrinolíticas en pacientes con enfermedad tromboembólica que financió en parte la realización de esta tesis.

ÍNDICE

ABREVIATURAS..... XI - XII

1.- INTRODUCCIÓN..... 1- 71

I.- HISTORIA..... 1 - 4

A. HISTORIA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y DE SU DIAGNÓSTICO
RADIOLÓGICO 1
B. HISTORIA DE LA FIBRINOLISIS Y DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO 2 - 4

II.- ANATOMÍA DEL SISTEMA VENOSO DE LOS MIEMBROS INFERIORES Y
RED DE CIRCULACIÓN COLATERAL MÁS HABITUAL 5 - 11

A. SISTEMA VENOSO SUPERFICIAL 5
B. SISTEMA VENOSO PROFUNDO 6 - 7
C. VENAS PERFORANTES 8 - 9
D. SECTOR ILIOCAVA 9 - 11

III.- MECANISMOS HEMOSTÁTICOS Y FIBRINOLÍTICOS 12 - 27

A. HEMOSTASIA 12
B. SISTEMA FIBRINOLÍTICO 19 - 27

IV.- FISIOPATOLOGÍA 28 - 38

A. FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA 28
B. FORMACIÓN Y CRECIMIENTO DEL TROMBO VENOSO 31 - 38

V.- MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA 39 - 49

A. DIAGNÓSTICO CLÍNICO 39
B. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN 39 - 47
C. DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO 48
D. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA PARA LA CONFIRMACIÓN DE TROMBOSIS
VENOSA PROFUNDA 48 - 49

VI.- PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA 50 - 53

A. ELIMINACIÓN DEL ESTASIS VENOSO 50
B. MODIFICADORES DE LA HEMOSTASIA 51 - 53

ÍNDICE

VII.- TRATAMIENTO DE LA TVP	54 - 12
A. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE	54
B. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO	59 - 69
C. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	69 - 71
2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	73 - 75
I.- JUSTIFICACIÓN	73
II.- OBJETIVOS	74 - 75
3.- PACINETES Y MÉTODO	77 - 92
I.- PACIENTES	77 - 78
A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	77
B. FACTORES DE RISEGO	78
II.- PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	79 - 81
A. PAUTA DE TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO	79 - 80
B. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE	80 - 81
III.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO	82 - 85
A. MATERIAL	82
B. FLEBOGRAFÍA ASCENDENTE	82 - 83
C. CAVOGRAFÍA	84 - 85
IV.- ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES	86 - 91
A. SIGNOS RADIOLÓGICOS DE TROMBOSIS VENOSA	86
B. DEFINICIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TROMBO	87
C. SEGMENTOS VENOSOS A ESTUDIO	87 - 88
D. ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA EXTENSIÓN DE LA TROMBOSIS	89
E. CONTROLES FLEBOGRÁFICOS	89 - 90
F. CRITERIOS DE LISIS	91

ÍNDICE

V.- ESTUDIOS ESTADÍSTICOS	92
----------------------------------	-----------

4.- RESULTADOS 93 - 112

I.- PACIENTES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS 93 - 99

A. CASOS ESTUDIADOS	93
B. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	93
C. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA	94 - 95
D. LOCALIZACIÓN DE LA TROMBOSIS EN MMII Y FRECUENCIA DE EP	95
E. ESTUDIO DE LOS SEGMENTOS VENOSOS	96 - 99
F. ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA EXTENSIÓN DE LA TROMBOSIS	99

II.- TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO 100 - 101

A. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	100
B. COMPLICACIONES	100 - 101

III.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO 102 - 112

A. ESTUDIOS CUANTITATIVOS	103
B. ESTUDIO CUANTITATIVO POR SEGMENTOS	104
C. ESTUDIO CUALITATIVO POR SEGMENTOS	104 - 108
D. GRADOS DE TROMBOLISIS	108 - 112

5.- DISCUSIÓN..... 113 -142

I.- TVP AGUDA DE MIEMBROS INFERIORES 113 - 115

II.- ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES 116 - 118

A. FACTORES DE RIESGO Y PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA	116 - 118
--	------------------

ÍNDICE

**III.- PATRONES Y DISTRIBUCIÓN DE LOS TROMBOS ANTES DEL
DIAGNÓSTICO** **119 - 123**

- A. LOCALIZACIÓN DE LAS TROMBOSIS** 119 - 120
- B. DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DE LOS TROMBOS** 120 - 121
- C. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TROMBO ANTES DEL
TRATAMIENTO** 121 - 123
- D. ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA EXTENSIÓN DE LA TROMBOSIS** 123

IV.- TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO **124 - 141**

- A. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO** 124 - 125
- B. COMPLICACIONES** 125 - 126
- C. RESPUESTA AL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO** 127 - 139
- D. DURACIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA Y TROMBOLISIS** 140 - 141

6.- CONCLUSIONES..... 143 - 146

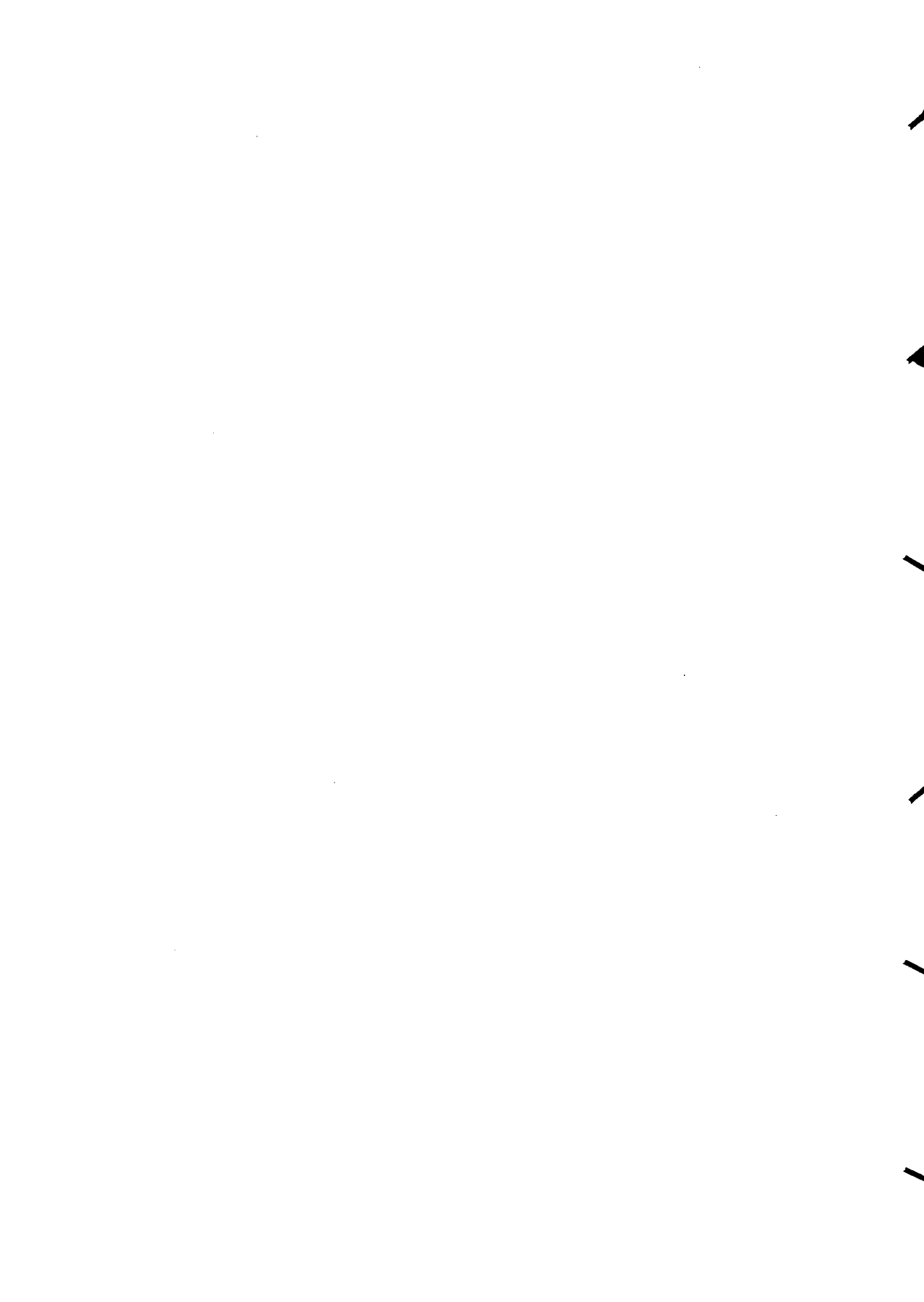
7.- BIBLIOGRAFÍA..... 147 - 169

ABREVIATURAS

AL	Anticoagulante lúpico
APSAC	Complejo activador estreptoquinasa acilada plasminógeno
ATIII	Antrombina III
CIH	Cofactor ii de la heparina
DDAVP	1-Desamino-8-d-arginina-vasopresina acetato
EACA	E aminocaproico
EP	Embolia de pulmón
EPI	Inhibidor de la vía extrínseca
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa
FC	Femoral común
FP	Femoral profunda
FPA	Fibrinopeptido a
FPB	Fibrinopeptido b
FS	Femoral superficial
FT	Factor tisular
FvW	Factor Von Willebrand
F1+2	Fragmento f1+2 de la protrombina
GPIb	Glicoproteína Ib
GPIIb/IIIa	Glicoproteína IIb/IIIa
HBPM	Heparinas de bajo peso molecular
HNF	Heparina no fraccionada
IC	Índice de confianza
IC1	Inhibidor de la c1 esterasa
IE	Iliaca externa
INR	Razón normalizada internacional
IV	Vía intravenosa
MI	Miembro inferior
MID	Miembro inferior derecho
MII	Miembro inferior izquierdo
MMII	Miembros inferiores
PAI-1	Inhibidor del activador tisular del plasminógeno
PC	Proteína c
PCA	Proteína c activa
PDF	Productos de degradación del fibrinógeno
PGI2	Pprostaciclina
pro-UK	Pro-uroquinasa
PS	Proteínas
RM	Resonancia magnetica
rt-PA	Activador tisular del plasminógeno recombinante
SC	Vía subcutánea
scu-PA	Activador del plasminógeno de una sola cadena
SK	Estrptoquinasa
TAT	Complejos trombina antitrombina III
TP	Tiempo de protrombina

t-PA	Activador tisular del plasminógeno
TTP	Tiempo de tromboplastina parcial
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado
TVP	Trombosis venosa profunda
UK	Uroquinasa
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
α_2 -A	P α_2 antiplasmina

1.- INTRODUCCIÓN



1.- INTRODUCCIÓN

<u>I. HISTORIA</u>	1
A. HISTORIA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y DE SU DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO	1
B. HISTORIA DE LA FIBRINOLISIS Y DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO	2
<u>II. ANATOMÍA DEL SISTEMA VENOSO DE LOS MIEMBROS INFERIORES Y RED DE CIRCULACIÓN COLATERAL MÁS HABITUAL</u>	5
A. SISTEMA VENOSO SUPERFICIAL	5
B. SISTEMA VENOSO PROFUNDO	6
C. VENAS PERFORANTES	8
D. SECTOR ILIOCAVA	9
1. VENAS ILÍACAS	9
2. VENA CAVA INFERIOR (VCI)	11
<u>III. MECANISMOS HEMOSTÁTICOS Y FIBRINOLÍTICOS</u>	12
A. HEMOSTASIA	12
1. HEMOSTASIA PRIMARIA	12
2. HEMOSTASIA SECUNDARIA O COAGULACIÓN	15
3. INHIBIDORES PLASMÁTICOS NATURALES.	19
B. SISTEMA FIBRINOLÍTICO	19
1. EL PLASMINÓGENO	20
2. CONVERSIÓN DEL PLASMINÓGENO EN PLASMINA.	20
3. ACTIVADORES DEL PLASMINÓGENO	21
4. PROPIEDADES DE LA PLASMINA	25
5. INHIBIDORES FISIOLÓGICOS DE LA FIBRINOLISIS	26
<u>IV. FISIOPATOLOGIA</u>	28
A. FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA	28
1. PAPEL DE LA ESTASIS SANGUÍNEA Y DE LA ACTIVACIÓN DE LA COAGULACIÓN.	29
2. DAÑO VASCULAR	29
3. HIPERCOAGULABILIDAD	30
4. FACTORES QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA	31
B. FORMACIÓN Y CRECIMIENTO DEL TROMBO VENOSO	31
1. CAMBIOS FLEBOGRÁFICOS EN RELACIÓN CON LA FORMACIÓN Y LA EDAD DEL TROMBO	35
2. EVOLUCIÓN NATURAL DE LA TROMBOSIS	36
<u>V. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA</u>	39

ÍNDICE

A. DIAGNÓSTICO CLÍNICO	39
B. DIAGNOSTICO POR IMAGEN. (TABLA IV)	39
1. FLEBOGRAFÍA	39
2. TÉCNICAS CON RADIOISÓTOPOS	41
3. PLETISMOGRAFÍA DE IMPEDANCIA	43
4. ULTRASONOGRAFÍA DOPPLER	44
5. ULTRASONOGRAFÍA MODO B / "DUPLEX SCAN"	45
6. TOMOGRAFÍA COMPUTADA	45
7. RESONANCIA MAGNÉTICA	46
C. DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO	47
D. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA PARA LA CONFIRMACIÓN DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	48
<hr/>	
VI. PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	50
<hr/>	
A. ELIMINACIÓN DEL ESTASIS VENOSO	50
B. MODIFICADORES DE LA HEMOSTASIA	51
1. DROGAS QUE ALTERAN EL FUNCIONALISMO PLAQUETAR	51
2. DROGAS QUE INTERFIEREN EN LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA	51
<hr/>	
VII. TRATAMIENTO DE LA TVP	54
<hr/>	
A. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE	54
1. HEPARINA SÓDICA NO FRACCIONADA	55
2. HBPM	57
3. ANTICOAGULANTES ORALES	57
B. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO	59
1. TVP EN FASE AGUDA.	60
2. TVP, SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO	63
3. COMPLICACIONES	66
4. PAUTAS DE TRATAMIENTO	68
5. MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO	68
C. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	69
1. TROMBECTOMÍA VENOSA.	69
2. INTERRUPCIÓN VENOSA.	70

I. HISTORIA

A. HISTORIA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y DE SU DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Desde antiguo existe la idea de que la sangre puede coagularse dentro del sistema vascular en un ser vivo (1). No obstante, hay pocas referencias en la antigüedad al proceso de trombosis, término que es posible que fuese usado por Galeno (2). En el siglo V antes de Cristo, Hipócrates (3) describió venas varicosas con úlceras pero sin edema asociado. Un siglo más tarde Diocles (4), observó que podía haber obstrucción de la luz de los vasos sanguíneos en los procesos inflamatorios. Sin embargo, la primera descripción de un paciente con sospecha clínica de trombosis venosa profunda (TVP), no aparece hasta el siglo XIII (5) en un manuscrito ilustrado que se exhibe en la Biblioteca Nacional de París; en él se detallan los signos y síntomas clínicos utilizados para diagnosticar una TVP en un paciente de 12 años. Este método de diagnóstico clínico es el que prevaleció para confirmar o refutar la presencia de trombosis venosa en pacientes sintomáticos hasta bien entrado el siglo XX. En el Renacimiento, los patólogos estaban acostumbrados a encontrar en las autopsias sangre coagulada dentro del corazón (6), de los aneurismas (7), y de los vasos sanguíneos (8), sin embargo, no distinguían entre la coagulación en vida y la que ocurría después de la muerte.

En 1686, Richard Wiseman (9) describió, la coagulación de la sangre dentro de las venas varicosas y pensó que las varices eran debidas, bien a la coagulación del suero o la grumosidad de la sangre, o bien a la obstrucción de la vena en un punto de su recorrido. A mediados del siglo XIX Richardson (10), en Inglaterra, atribuía la trombosis al deterioro del flujo sanguíneo y a "un peculiar tipo de coagulación". Virchow, en 1856 (11), además de introducir de forma clara el concepto de embolia, resume los principios expresados antes de 1845 (12,13), siendo el primero en describir la trombosis y el tromboembolismo en términos modernos. Aunque se desconocía la función de las plaquetas en la trombogénesis, hizo hincapié en el papel de los tres factores que influyen en la

génesis de la enfermedad y que se conocen como la tríada de Virchow: cambios en la pared del vaso, cambios en la coagulabilidad de la sangre y cambios en el flujo sanguíneo.

Tras el descubrimiento de los Rayos X por Roentgen en 1895 (14), se inicia la aplicación de la radiología al estudio de los vasos sanguíneos, primero en cadáveres y animales, y más tarde, por Berberisch en pacientes (15). Esto, junto con el estudio por separado de cada uno de los factores de la tríada de Virchow antes mencionados, la implicación innegable de las plaquetas en la trombosis, y el advenimiento de la microscopía electrónica y de la bioquímica moderna, permitió un mejor conocimiento de la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, el diagnóstico de la TVP basado en criterios puramente clínicos, permanece inalterable desde la primera descripción de la enfermedad en el siglo XIII hasta principios de los años 1940, 1942, momento en que Bauer realiza los primeros estudios flebográficos. En ellos, no sólo estudia la TVP, sino la frecuencia de embolia de pulmón (EP) en enfermos sin tratamiento, así como de la aparición del síndrome post-trombótico en enfermos no tratados y su relación con el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas (16,17,18). Hasta ese momento, tal como se demostró posteriormente, sólo en un 20-30 % de los pacientes con sospecha clínica de TVP, se corroboraba el diagnóstico. Por lo tanto, durante muchos años la mayoría de los pacientes con sospecha clínica de trombosis venosa fueron erróneamente diagnosticados e incorrectamente tratados (19,20,21).

B. HISTORIA DE LA FIBRINOLISIS Y DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

Es probable que ya la escuela hipocrática (22) sospechara que la sangre de un individuo que muere de forma repentina puede fluidificarse. En 1769 Morgagni (23) observó el fracaso de la coagulación sanguínea y de la fluidificación de la sangre después de la muerte. Unos años más tarde John Hunter (24) describe la existencia de sangre fluida en los capilares y las venas después de muerte súbita, sobre todo de aquellos individuos que habían muerto

de ataques, descargas eléctricas o fulminados por un rayo. Algún tiempo después Andral (25) observó la disolución de la sangre coagulada después de la muerte y Morawitz (26) lo atribuyó a la actividad proteolítica intrínseca del plasma.

La fibrinólisis "in vitro" fue descubierta por Denis (27), que explicó la disolución de la fibrina en soluciones de sales neutras. En 1893, Dastre (28) definió el concepto de fibrinólisis como la digestión de la fibrina cuando ésta era incubada con suero. El agente responsable de esa proteólisis recibió el nombre de plasmina o fibrinolisisina, y el proceso fibrinólisis. El plasminógeno, precursor de la plasmina, fue descrito en 1945 por Christensen y McLeod (29) por un lado y por Kaplan (30) por otro, gracias a los trabajos realizados por Milstone (31) tres años antes. El plasminógeno puede ser activado por diversas vías. Así a principios de siglo, Conradi (32) demostró que "jugos" de varios órganos inducían fibrinólisis en trombos de animales de experimentación. Posteriormente Fleisher y Loeb (33) disolvían coágulos por adición de partículas de tejidos, proceso que, años más tarde, fue atribuido a la activación del plasminógeno (34). Otros fluidos humanos como la orina, la leche, las lágrimas, la saliva y el líquido seminal también tienen activadores del plasminógeno que provocan la formación de plasmina.

De mayor interés clínico es el hecho observado por Goodpasture (35), de que el plasminógeno puede ser convertido en plasmina espontáneamente en coágulos formados a partir del plasma o en su fracción euglobulinica.

Se han apuntado varios mecanismos que pueden explicar la fibrinólisis espontánea, Sherry y cols (36) pensaron que este fenómeno se debía a la aparición en el plasma de un activador del plasminógeno y Kwaan (37) añadió que este activador podía provenir del endotelio venoso como ya antes había publicado Nolf (38). Actualmente este activador ya ha sido purificado (39,40). También se ha perfilado un mecanismo intrínseco del plasma que depende de la activación del factor Hageman y que fue descubierto por Niewiarowski y Prou-Wartelle (41).

En los últimos años y con el desarrollo de la biología molecular se han podido conocer y sintetizar compuestos y activadores del sistema fibrinolítico tales como la plasmina, el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y la uroquinasa (UK).

La historia de la terapéutica fibrinolítica comienza en 1921, cuando Gratia (42) observa que extractos de estafilococos inducen lisis de un coágulo. Tillett y Gradner en 1933 identifican, en un cultivo de estreptococos hemolíticos, una sustancia que lisa coágulos humanos y a la que llaman "fibrinolisisina estreptocócica"(43). Unos años mas tarde Milston, encuentra que la actividad de la fibrinolisisina estreptocócica depende de la presencia de un factor del plasma al que denomina "factor del plasma lisante". Christensen y Mcleod, pensando que era una enzima, lo denominan estreptoquinasa (SK) (44). Estudios posteriores demostraron que la reacción de la SK con el plasminógeno no era enzimática (45). A Tillett y Sherry se les deben las primeras experiencias con SK, primero en conejos y después en humanos (46). Sin embargo, la eficacia clínica de la SK se ve dificultada por dos motivos: por un lado, no se conoce la dosis eficaz individual, debido a la diferente capacidad neutralizante del suero por la presencia de anticuerpos anti-estreptocócicos; por otro, su administración se acompaña de una elevada incidencia de pirogenicidad. En 1944, McFarlane y Pilling aislan de la orina humana una sustancia con actividad fibrinolítica (47). Esta sustancia se denominó UK. En los años 60 se realizan varios estudios para valorar la eficacia de la UK en la enfermedad tromboembólica. En 1974 se publica el primer estudio aleatorio comparando la eficacia de la UK respecto a la SK en la embolia de pulmón (48). La manipulación genética de compuestos del sistema fibrinolítico abren en un futuro próximo nuevas perspectivas en el tratamiento de la trombosis.

II. ANATOMÍA DEL SISTEMA VENOSO DE LOS MIEMBROS INFERIORES Y RED DE CIRCULACIÓN COLATERAL MÁS HABITUAL

Las venas de las extremidades inferiores se dividen en un sistema venoso superficial y otro profundo comunicados entre sí por las venas perforantes. Todos estos sistemas están provistos de válvulas.

A. SISTEMA VENOSO SUPERFICIAL

El sistema venoso superficial drena la décima parte de la sangre venosa procedente de los tejidos supraponeurótico. Está constituido por la vena safena interna y la safena externa.

La vena safena interna drena la sangre procedente de la parte interna del arco superficial del pie, de la región antero-interna de la pierna y del muslo. Sigue un trayecto vertical ascendente por la cara interna de la pierna, lado

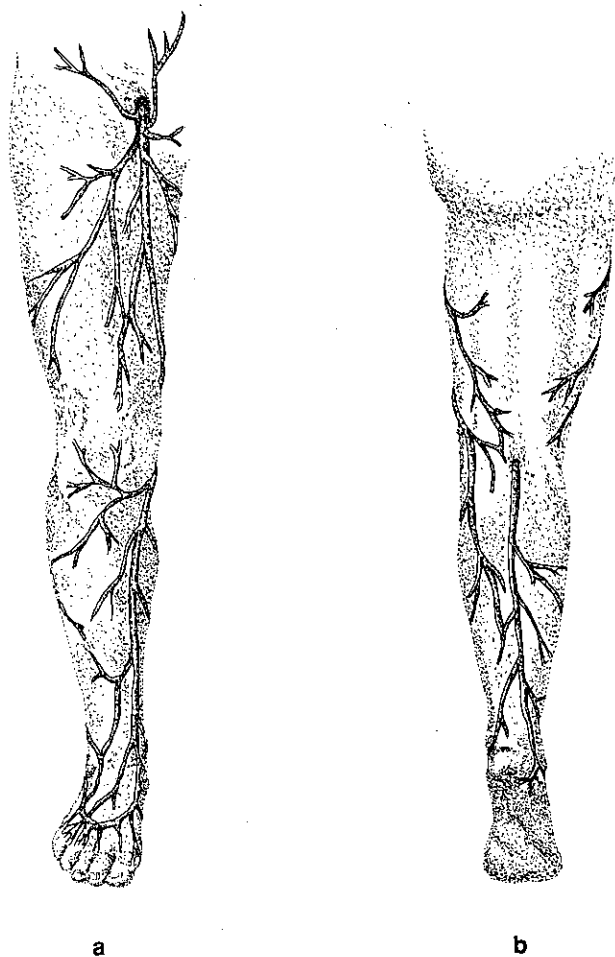


Figura 1: Sistema venoso superficial.

interno de la rodilla y cara antero-interna del muslo, hasta llegar a 3 ó 4 cm debajo del arco crural. Una vez allí, se hace profunda, describiendo un arco de concavidad inferior que recibe el nombre de cayado de la safena interna y

desemboca en un lugar variable de la vena femoral común (Figura 1a). Posee de 4 a 8 válvulas, siendo constante la válvula ostial.

La vena safena externa drena la sangre de la parte externa del pie y cara posterior de la pierna, pasa por detrás del maleolo externo y se ubica en la cara posterior de la pierna, ascendiendo hasta el hueco poplíteo, donde desemboca en la vena poplítea (Figura 1b).

B. SISTEMA VENOSO PROFUNDO

El sistema venoso profundo drena las nueve décimas partes de la sangre venosa de los miembros inferiores (MMII). Está constituido por las venas tibiales anteriores, posteriores y tibioperoneas, vena poplítea, vena femoral

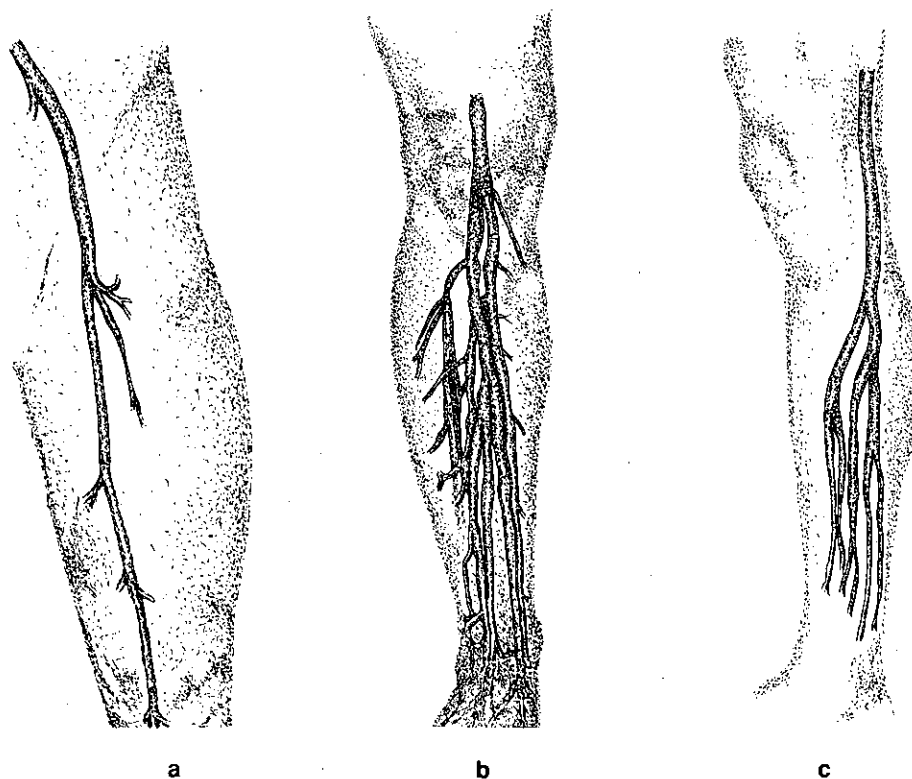


Figura 2 (a, b, c): Sistema venoso profundo.

profunda, femoral superficial y femoral común. Las venas están en su mayor parte situadas entre los músculos y siguen exactamente el trayecto de las arterias, de las cuales toman el nombre. Las venas y las arterias se encuentran

envueltas por una capa aponeurótica común de tejido conjuntivo.

En la pierna las venas profundas son dobles: dos venas tibiales anteriores, dos tibiales posteriores y dos venas peroneas (Figura 2 b, c). La unión de las venas profundas puede realizarse a diferentes alturas, por encima o por debajo del pliegue de la rodilla.

La vena poplítea está constituida por la confluencia de las venas profundas de la pierna, recibe la sangre de la vena safena externa y se continúa con la femoral superficial que es única en 55,85% de los casos, doble en 39,15%, doble con vena femoral doble en 2,7% de los casos y triple en 2,78% de los casos (Figura 3) (49).

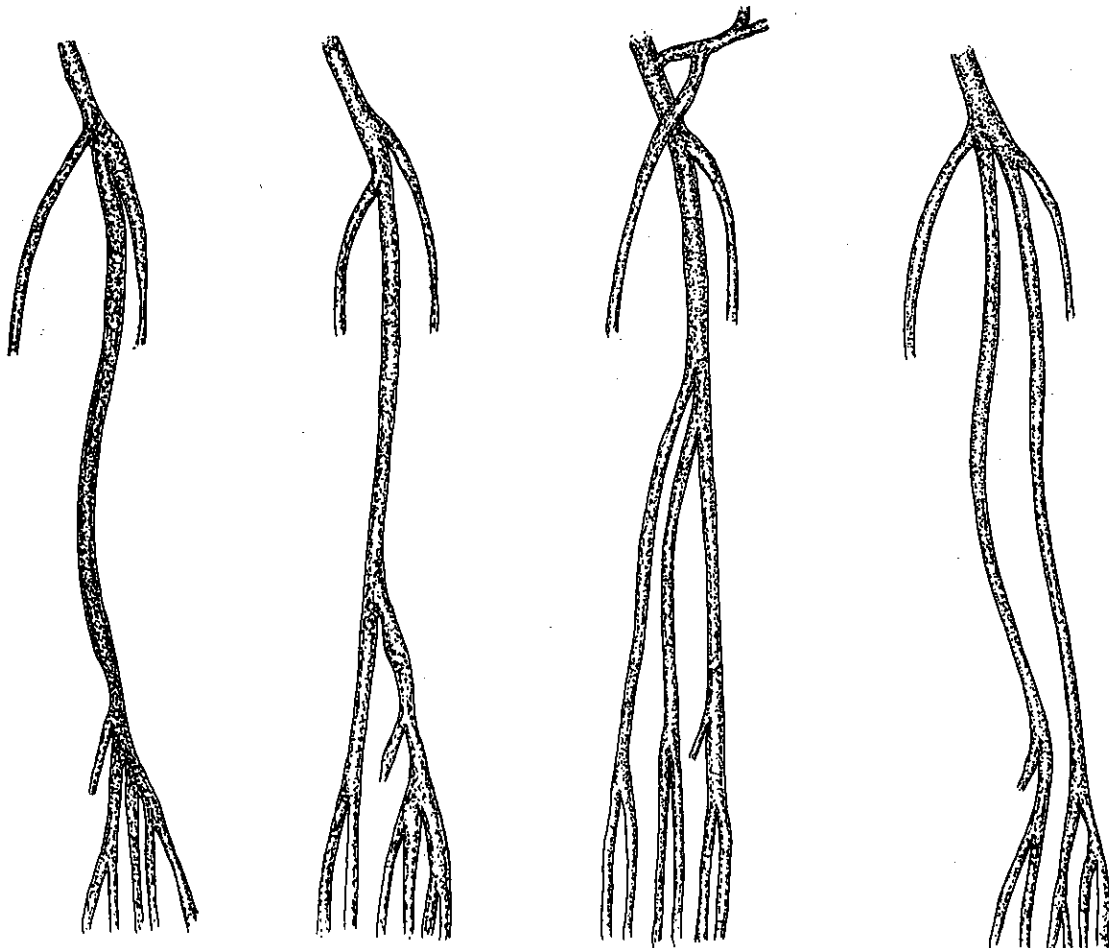


Figura 3: Variantes anatómicas de las venas de los MMII.

La vena femoral superficial comienza en el hiato de los aductores, o canal de Hunter, como continuación de la vena poplítea (Figura 2 a), es a menudo única aunque puede ser múltiple entre 25% y 31% de los casos (50-51).

La unión de la vena femoral superficial con la vena femoral profunda, por debajo del ligamento inguinal, da lugar a la vena femoral común; esta vena, de 4 a 10 cm de longitud, se continúa como ilíaca externa por encima del ligamento inguinal (Figura 2a). Hay una conexión importante entre la vena poplítea y la vena femoral profunda o la superficial situada en el canal de los aductores con una frecuencia de hasta un 50% de los miembros inferiores (52).

C. VENAS PERFORANTES

Penetran a través de la fascia y conectan el sistema venoso profundo con el sistema venoso superficial; están presentes en toda la extremidad inferior, desde el pie hasta el muslo, en un número estimado de 90 venas. Algunas de estas perforantes, como las venas de Boyd y las perforantes que proceden de las venas de los gemelos y del soleo, tienen gran importancia como ruta de circulación colateral de las venas de las pantorrillas, cuando sus troncos principales están obstruidos. En el muslo hay dos venas perforantes constantes, son las llamadas venas perforantes de Hunter; la más importante es la perforante media, que comunica la safena interna con la vena femoral superficial atravesando la aponeurosis profunda

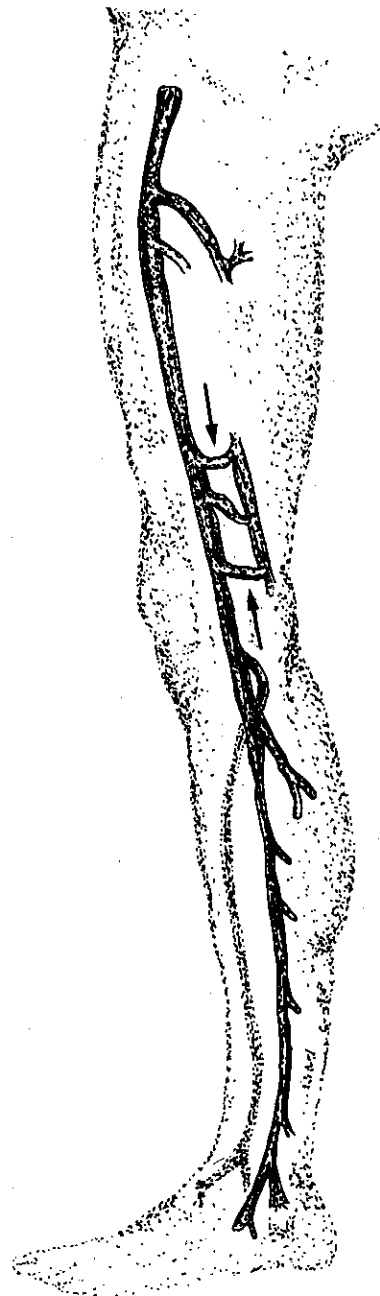


Figura 4: Venas perforantes de Hunter (flechas).

a la altura del borde interno del músculo sartorio. Este plexo venoso comunica, por tanto, el sistema venoso superficial y profundo desde las pantorrillas hasta la femoral superficial (Figura 4).

D. SECTOR ILIOCAVA

1. VENAS ILÍACAS

a) Vena ilíaca externa

Empieza a la altura del ligamento inguinal, como continuación de la femoral común. Tiene tres ramas constantes que son: la vena epigástrica inferior, la vena circunfleja profunda y las venas pudendas. La vena ilíaca circunfleja profunda se comunica con ramas torácicas internas, que, a su vez, son ramas de venas ileo-lumbares, y, por lo tanto, sirven de importante ruta colateral en la obstrucción de la vena cava inferior (Figura 5).

b) Vena ilíaca interna o hipogástrica

Está formada por la unión de sus tributarias venosas. Hay tres grandes grupos: venas extrapélvicas, venas pélvicas posteriores y venas pélvicas internas.

Venas extrapélvicas son, la glútea superior, glútea inferior, pudenda interna y vena de los obturadores. Las venas glúteas están comunicadas por numerosas venas perforantes, que son ruta de circulación colateral entre la femoral y las ilíacas internas.

Venas pélvicas posteriores son las venas sacras, que comunican con el plexo paravertebral.

Venas pélvicas internas son muy numerosas, drenan las vísceras pélvicas destacando los plexos hemorroidales superior, medio e inferior que tienen importantes conexiones con la vena mesentérica inferior y la porta. Esta rica red venosa puede ser ruta de circulación colateral cuando la vena cava inferior se ocluye.

c) *Venas ilíacas comunes*

Se forman de la unión de las venas ilíaca interna y externa (Figura 5) a la altura de la articulación sacroilíaca; la vena ilíaca común derecha tiene una orientación más vertical lo que desde el punto de vista hemodinámico produce menos turbulencias que las que se producen en la vena ilíaca común izquierda, que tiene un curso mas horizontal y puede, en su porción terminal, presentar una estenosis. Esta estenosis e incluso obliteración de la vena ilíaca común izquierda está provocada por la compresión que sufre, por parte de la arteria ilíaca primitiva derecha

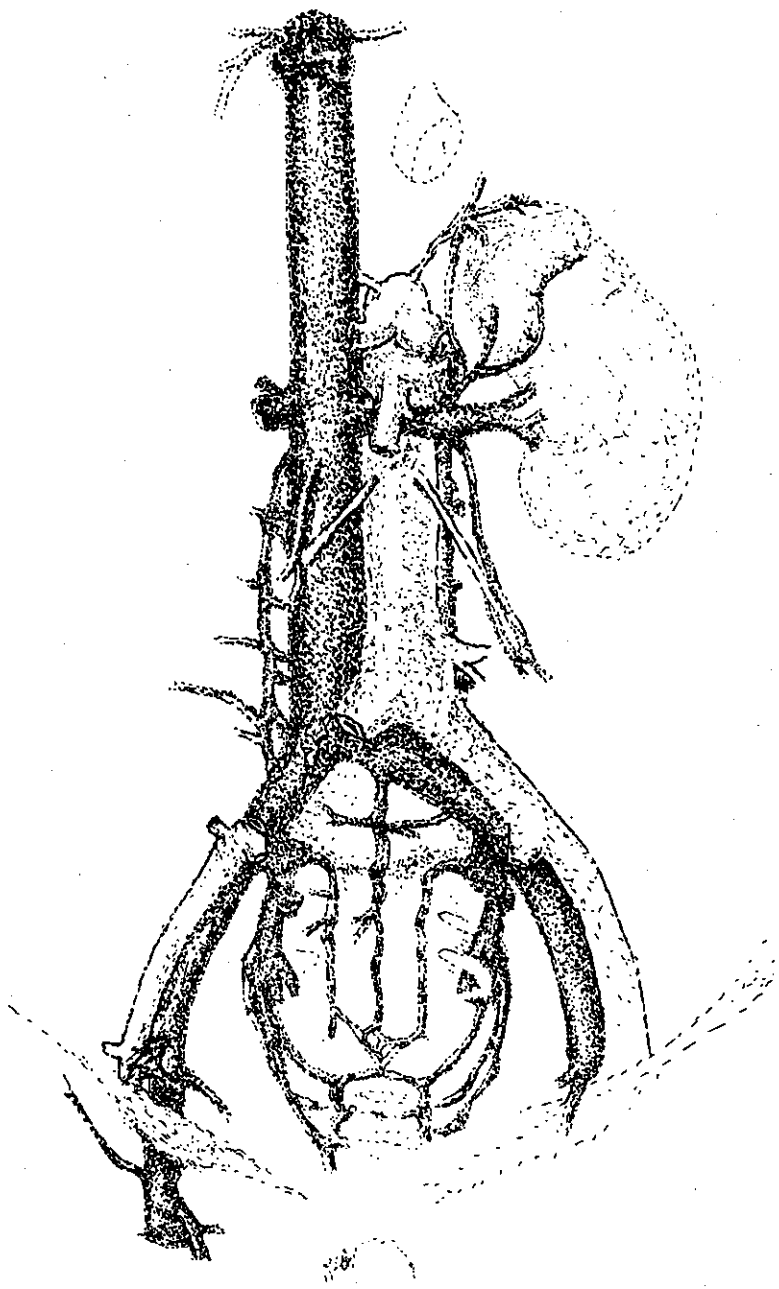


Figura 5: Vena cava inferior y sector ilíaco.

sobre el promontorio, lo que facilita la estasis y los fenómenos de turbulencia. Por otra parte, la presencia de sinequias en la vena primitiva izquierda puede ocasionar una disminución de su calibre, y favorecer los fenómenos trombóticos, lo que recibe el nombre de síndrome de Cockett (53).

Las ramas más importantes de las venas ilíacas comunes son la vena sacra media y las venas ileo-lumbares, ambas rutas de circulación colateral hacia el sistema ácidos.

2. VENA CAVA INFERIOR (VCI)

Nace de la unión de ambas ilíacas comunes a la altura de la 5ª vértebra lumbar, es la vena más grande del cuerpo, drena la totalidad de la sangre de los miembros inferiores, pelvis, espacio retroperitoneal y finalmente la totalidad de la sangre abdominal vía venas hepáticas superiores (Figura 5). Desde su origen asciende por el lado derecho de la columna vertebral, atraviesa el diafragma y desemboca en la aurícula derecha.

Sus ramas tributarias más importantes incluyen no sólo las venas ilíacas comunes, sino también las venas lumbares, genitales, renales, suprarrenal derecha, diafragmática inferior y venas hepáticas.

Cuando se produce una obstrucción de la VCI la sangre se deriva hacia las rutas colaterales que se pueden dividir en cuatro grupos (54):

a) Canales centrales: formados por las lumbares ascendentes, plexos venosos vertebrales interno y externo, sistema ácidos-hemiácidos, y la vena cava, por encima de la oclusión.

b) Canales intermedios: comprenden las venas ováricas o testiculares, las venas del uréter, y el sistema vena renal izquierda-ácidos.

c) Sistema portal: comprende el sistema hemorroidal inferior, medio y superior.

d) Rutas superficiales: la más frecuente es la vena epigástrica inferior que drena en la mamaria interna.

III. MECANISMOS HEMOSTÁTICOS Y FIBRINOLÍTICOS

La Hemostasia y la Fibrinólisis, dos de los mecanismos defensivos más básicos y complejos del organismo, actúan previniendo las pérdidas sanguíneas y manteniendo la integridad del sistema circulatorio. Ambos sistemas se encuentran en equilibrio.

El sistema hemostático está constituido por vasos sanguíneos, plaquetas y factores de la coagulación sanguínea. Entre los mecanismos antitrombóticos, se encuentran el sistema fibrinolítico, la presencia de inhibidores de la coagulación sanguínea y ciertas propiedades antitrombóticas de la pared del vaso. Por tanto, el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la hemostasia y de su regulación son esenciales para el entendimiento de la patogénesis de los desórdenes trombóticos (55).

A. HEMOSTASIA

Se conoce como hemostasia el conjunto de aquellos mecanismos que actúan localmente, en el sitio de una lesión vascular.

Tres son los mecanismos fundamentales: 1) la contracción de la pared vascular, 2) la adhesión y agregación plaquetar que originan la formación del tapón hemostático y 3) la formación de un coágulo de fibrina estable. Para facilitar su entendimiento, se dividen en dos etapas conocidas como hemostasia primaria y secundaria; sin embargo no se debe olvidar que ambos procesos están íntimamente imbricados.

1. HEMOSTASIA PRIMARIA

a) La pared vascular

La sangre fluye por el sistema vascular que está tapizado de células endoteliales; éstas constituyen la primera línea defensiva contra la hemorragia. Cuando se dañan, se produce una vasoconstricción refleja inmediata,

reduciéndose así el área que debe ser ocluida por el tapón hemostático. Este mecanismo es muy efectivo en pequeñas arterias y venas, pudiendo ser insuficiente en grandes arterias donde la presión intraluminal puede superar a la fuerza contráctil de sus fibras musculares.

El endotelio intacto no produce adhesión plaquetar, ni activa la coagulación sanguínea. La naturaleza no trombogénica del endotelio, está en relación con sustancias producidas por el mismo endotelio y por las plaquetas, como la prostaciclina (PGI₂), los glicosaminoglicanos y la trombomodulina, y por factores fibrinolíticos, al sintetizar y secretar t-PA (56, 57,58).

Las células endoteliales intactas también poseen propiedades hemostáticas, entre las que se incluyen la síntesis y secreción del factor von Willebrand (FvW), del inhibidor del t-PA (PAI-1), factor V y zonas específicas de unión para ciertos factores de la coagulación (ejemplo factores IX, IXa y X) (59).

b) Adhesión y agregación plaquetar

Cuando se lesiona la célula endotelial pierde sus propiedades antitrombóticas. Al mismo tiempo queda expuesto el tejido subendotelial (matriz de colágeno, fibronectina, laminina y microfibrillas) al cual se adhieren las plaquetas circulantes (60). Los mecanismos responsables de la adhesión plaquetar no se conocen completamente. Se cree que las plaquetas se unen al colágeno a través del FvW y de un receptor específico, la glicoproteína Ib (GPIb), situado en la superficie plaquetar (60). La adhesión está también influenciada por la concentración de células rojas presentes, la turbulencia del flujo sanguíneo y diversos factores plasmáticos (61-63).

La adhesión de las plaquetas a la pared del vaso conduce a la activación de las plaquetas, que cambian su forma discoide inicial, se hacen más esféricas, y desarrollan pseudópodos. Al mismo tiempo, inician un proceso secretor liberando del interior de sus gránulos plaquetares diversas sustancias

biológicamente activas, este fenómeno se conoce como reacción de liberación plaquetar. Entre los agentes liberados se encuentran: ADP, serotonina, β_2 -tromboglobulina, factor 4 plaquetario y FvW. La reacción de liberación no se debe a una ruptura de la membrana plaquetar, sino a una secreción de las sustancias a través de un sistema canalicular.

La liberación de ADP induce la adhesión de unas plaquetas a otras, formando un tapón hemostático plaquetar en el sitio de la lesión, proceso que se conoce como agregación plaquetar y que se acompaña de nueva liberación de contenidos plaquetares que favorecen nuevos depósitos de plaquetas (64,65).

La activación plaquetar produce cambios en la membrana que ocasionan la exposición de receptores glicoprotéicos IIb-IIIa (GPIIb-IIIa), a los cuales se une el fibrinógeno plasmático formando puentes entre las plaquetas agregadas y convirtiendo los microagregados reversibles en irreversibles (65)

Las plaquetas liberan también varios factores de la coagulación almacenados en sus gránulos, tales como factor V, fibrinógeno y FvW. Dado que la concentración plasmática de estas proteínas es muy superior a la presente en las plaquetas, el significado de este fenómeno es oscuro, aunque se cree que su secreción desde las plaquetas aumenta la concentración local de factores coagulantes en la zona de lesión vascular (66, 67).

Por último, las plaquetas están implicadas en la hemostasia secundaria gracias a su actividad procoagulante, atribuida al factor 3 plaquetar (F3P), una lipoproteína ausente en plaquetas en reposo pero presente en la superficie de plaquetas activadas, sobre la cual la protrombina es convertida en trombina por acción del factor Xa y Va. Este proceso acelera la activación de la protrombina y la sitúa en la zona de tapón hemostático plaquetar (68). Además protege al factor Xa de su inactivación por la antitrombina III (ATIII) (69).

La hemostasia primaria juega un papel muy importante en la iniciación y progresión de la enfermedad arteriosclerótica, hecho que está respaldado por la

eficacia del tratamiento antiagregante en cuanto a la prevención de episodios trombóticos arteriales recurrentes en pacientes con angina inestable, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios o derivaciones vasculares. Las plaquetas probablemente desempeñan un papel menos importante en las reacciones iniciales que conducen a una trombosis venosa, porque el trombo generalmente se desarrolla en vasos estructuralmente intactos. Sin embargo, contribuyen al crecimiento de un trombo ya formado, al quedar las plaquetas atrapadas entre las mallas de fibrina y ser localmente activadas por la trombina allí presente. Estudios efectuados para determinar la eficacia de los antiagregantes en la prevención de la trombosis venosa, han dado resultados negativos.

2. HEMOSTASIA SECUNDARIA O COAGULACIÓN

El tapón hemostático que se forma durante la adhesión y agregación plaquetar produce una hemostasia incompleta y temporal; este tapón se disuelve en pocas horas si no se consolida con el coágulo de fibrina. La fibrina resulta de la actuación proteolítica del fibrinógeno por la trombina que se genera tras activación secuencial de diferentes factores de la coagulación. Las proteínas (esterasas) empleadas en las reacciones de la coagulación de la sangre poseen características similares. En primer lugar, la mayoría de los factores de la coagulación están formados por cadenas peptídicas unidas entre sí por puentes de disulfuro (s-s); en segundo lugar, los factores circulan como proenzimas inactivas. Para su participación en las reacciones de la coagulación necesitan de su activación. La activación consiste en la conversión de la proenzima inactiva en activa mediante una proteólisis limitada que produce exposición de los centros activos. En tercer lugar, el centro activo es una serin proteasa (aminoácido tipo serina). La concentración de la mayoría de los factores in vivo es tan baja y su tasa de activación tan lenta que por sí solos no permitirían una hemostasia normal, consecuentemente, la mayoría de las reacciones requieren la acción de cofactores que las aceleran. Por último, la mayoría de las proteasas activas pueden inactivarse irreversiblemente por inhibidores de las serin proteasas (64).

III. MECANISMOS HEMOSTÁTICOS Y FIBRINOLÍTICOS

Durante muchos años se creyó que la coagulación de la sangre tenía lugar en la fase líquida. La identificación de receptores de factores activos en las plaquetas y en el endotelio, sugieren que la mayoría de las reacciones de la coagulación tienen lugar en la superficie de estas células o en micelios fosfolipídicos, confinando la actividad procoagulante en el sitio de la lesión (65, 66).

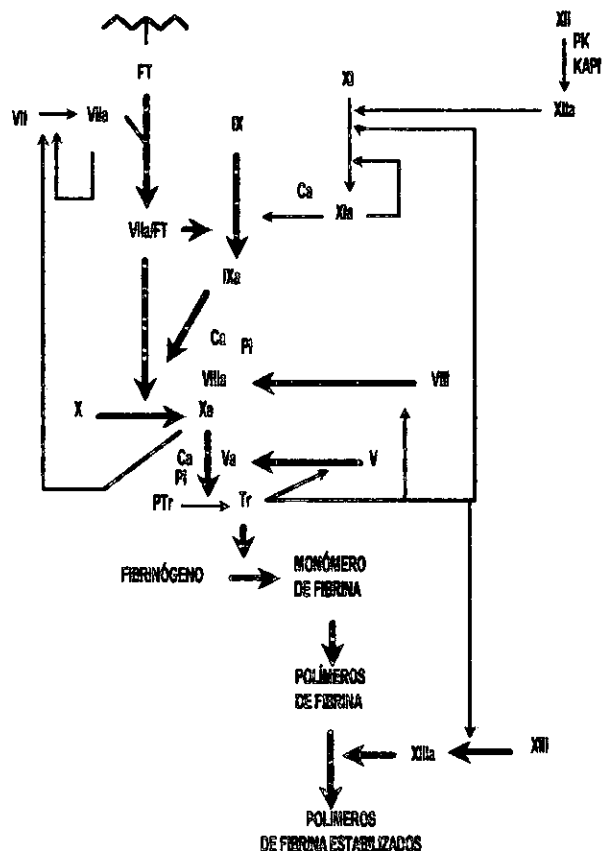


Figura 6: Fisiología de la coagulación

La coagulación sanguínea resulta de la conversión de una proteína plasmática soluble, el fibrinógeno, en fibrina insoluble. Esta reacción es catalizada por la trombina; la trombina no se encuentra normalmente presente en la sangre circulante, pero existe su precursor inerte, la protrombina. En la figura 6 se muestra de forma simplificada un esquema de la coagulación sanguínea. La generación de la trombina a partir de la protrombina se produce por dos cadenas de reacciones conocidas como vía extrínseca e intrínseca (67, 68, 69, 70).

a) *Vía extrínseca de activación del factor X*

Se inicia con el contacto de la sangre con extractos tisulares. El factor tisular (FT) o tromboplastina tisular se combina con el factor VII (FVII) y en presencia de calcio iónico forman un complejo enzimático con actividad procoagulante capaz de activar los factores X (FX) y IX (FIX) convirtiéndose en factor Xa (FXa) y factor IXa (FIXa) (71,72). Existe un potente inhibidor descrito recientemente y que recibe el nombre de inhibidor de la vía extrínseca (EPI), que neutraliza el complejo FVII-FT y el FXa (73). El tiempo de protrombina (TP) estudia de forma global esta vía.

b) *Vía intrínseca de activación del factor X*

Se llama intrínseca porque todos los elementos necesarios para la coagulación están presentes en la sangre. El tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) son buenos indicadores del funcionamiento global de esta vía. Se inicia con la llamada fase contacto en la que intervienen cuatro proteínas plasmáticas: el factor XII (FXII), el factor XI (FXI), la precalicreína y los quinínógenos de alto peso molecular. Cuando las cuatro proteínas se ensamblan sobre una superficie cargada negativamente, el FXI se convierte en FXIa (74). Se cree que la fase contacto participa también en la fibrinólisis activando el plasminógeno. El FXIa actúa sobre el FIX en presencia de calcio formándose FIXa (75). Este convierte el FXa en presencia del FVIII, fosfolípidos y calcio. El FVIII es un cofactor que requiere su activación previa por la trombina para ejercer su acción en el complejo (76). El FXa es también capaz de activar el FVIII, mientras que la proteína C activa (PCA) degrada el FVIIIa (77,78,79).

Se han descrito numerosos mecanismos de interrelación entre ambas vías:

a) el FXIIa activa el FVII, b) el FIXa, ya sea generado por la vía extrínseca o intrínseca también incrementa la actividad del FVII. c) la activación del FIX por el complejo FVII-FT sugiere que el FIX y FVIII están implicados en la activación del FX por la vía extrínseca (77,80).

c) *Vía final común*

La activación del FX por la vía extrínseca o intrínseca convierte la protrombina en trombina y libera el fragmento F1+2 de la protrombina (F1+2) (81). Aunque el FXa, por sí sólo, es capaz de activar la protrombina la velocidad de la reacción es muy lenta. La tasa de activación por el FXa se incrementa unas 300.000 veces con la presencia de factor Va (FVa), fosfolípidos e iones calcio. Todos estos elementos que circulan separados normalmente interaccionan formando un complejo bien organizado conocido como complejo protrombinasa (82). El factor V (FV) no tiene actividad enzimática y participa como cofactor cuando está activado por pequeñas concentraciones de trombina. El FVa es inactivado por la PCA.

La trombina generada por el complejo protrombinasa desempeña diferentes papeles en la hemostasia: a) transforma el fibrinógeno en fibrina; b) actúa sobre los factores XIII, V, VIII, protrombina y proteína C (PC) activándolos; c) agrega plaquetas, facilitando la formación del tapón hemostático, d) estimula a las células endoteliales vasculares aumentando la producción y secreción de PGI₂, FvW, PAI-1. Además ejerce otros efectos biológicos como mitogénesis y quimiotaxis (77)

d) *Formación de fibrina.*

El fibrinógeno es un dímero donde cada monómero está constituido por tres cadenas polipeptídicas distintas: α A, β B, γ . La conversión del fibrinógeno en fibrina tiene lugar en tres fases sucesivas. En primer lugar, y por acción de la trombina, se liberan cuatro péptidos pequeños de las cadenas α A, β B, conocidos como fibrinopéptidos A y B (FPA y FPB) respectivamente. El fibrinógeno que ha perdido sus fibrinopéptidos se conoce como monómeros de fibrina. En el segundo paso los monómeros se agregan y polimerizan espontáneamente, mediante uniones término-terminales y látero-laterales formando mallas de fibrina soluble. Ésta es susceptible de proteólisis por plasmina. Por último la fibrina se hace insoluble por la acción del factor XIIIa,

factor de estabilización de la fibrina, y del calcio formando una malla resistente e insoluble (83,84).

3. INHIBIDORES PLASMÁTICOS NATURALES.

El plasma contiene muchos agentes que inhiben la actividad de factores de la coagulación activados. Alguno de los más conocidos son:

a) La antitrombina III.

Inhibe la trombina formando complejos estables trombina antitrombina (TAT). Inhibe además a los factores XIIa, XIa, Xa, IXa y precalicreína. Su acción se acelera con la heparina.

b) El cofactor II de la heparina (CIIH).

Inhibe selectivamente a la trombina.

c) La α 2 macroglobulina y α 1 antitripsina.

El EPI. Actúa inhibiendo el complejo factor VIIa- FT.

d) La vía de las proteínas C y S.

Una vez activadas degradan los factores Va y VIIIa. La PCA además estimula la actividad fibrinolítica al inactivar PAI-I (85,86).

B. SISTEMA FIBRINOLÍTICO

La fibrinólisis es un proceso fisiológico en el cual la plasmina degrada proteolíticamente la fibrina del interior del trombo, facilitando el restablecimiento del flujo sanguíneo. En general se cree que una de las principales características de la fibrinólisis fisiológica es su especificidad. Por el contrario, la fibrinólisis terapéutica, incluso con agentes de segunda generación, se acompaña de proteólisis inespecífica, que puede inducir efectos no deseados.

De forma simplificada, el sistema fibrinolítico consiste en plasminógeno y activadores que convierten esta proenzima inactiva en una proteína sérica activa, la plasmina (87) (Figura 7). La regulación del sistema fibrinolítico es de gran importancia no sólo durante la hemostasia, sino también en una gran variedad de procesos biológicos tales como: reacciones inflamatorias, cicatrización de heridas, función fagocítica de los macrófagos, ovulación, embriogénesis y la diseminación de metástasis cancerosas (88).

1. EL PLASMINÓGENO

El plasminógeno es una glicoproteína de una única cadena con 791 aminoácidos (89). Se une a la fibrina a través de sitios de unión lisina, α 2-antiplasmina (α 2-AP) y a las superficies celulares (89,90). La unión a la fibrina puede ser inhibida por sustancias análogas a la fibrina, como el *epsilon*-aminocaproico (EACA) y ácido tranexámico.

Se conocen dos tipos principales de plasminógeno que constituyen el 95% del total circulante en varias especies de mamíferos, el Lys- plasminógeno y el Glu-plasminógeno, ambas formas se diferencian no sólo por sus propiedades fisicoquímicas, sino también por su capacidad de reaccionar con diferentes activadores del plasminógeno y por su afinidad por la fibrina. El Lys-plasminógeno, con menor peso molecular, se activa tres veces más eficazmente que el Glu-plasminógeno; tiene doble afinidad por la fibrina y se convierte más rápidamente en plasmina que el Glu-plasminógeno (90). El lugar de su síntesis, aunque no está del todo establecido es el hígado contribuyendo también el riñón y los leucocitos (91). La concentración plasmática aproximada en el adulto sano es de 20 mg/ml ó 2 mmol/l.

2. CONVERSIÓN DEL PLASMINÓGENO EN PLASMINA.

Los activadores del plasminógeno son enzimas proteolíticas que convierten el proenzima inactivo plasminógeno, en plasmina. Esta conversión

requiere dos pasos sucesivos. En el primero el Glu- plasminógeno, o molécula progenitora de una sola cadena y ácido glutámico en la región aminoterminal, libera un pequeño péptido de 8kDa formándose Lys-plasminógeno, con lisina generalmente en la región aminoterminal. En una segunda fase se produce hidrólisis del enlace Arg 560 Val 561, formándose Lys-plasmina, con dos cadenas unidas entre sí por puentes disulfuro (92). En la cadena A, se encuentra la zona implicada en la unión a la fibrina, mientras que la cadena B se responsabiliza de la interacción con la α 2- AP.

3. ACTIVADORES DEL PLASMINÓGENO

Todos los activadores del plasminógeno actúan hidrolizando la unión peptídica Arg 560-Val 561, que convierte el plasminógeno en plasmina (Figura 7). Se conocen tres tipos de activadores:

a) *Activadores intrínsecos*

Dependen de la fase contacto de la Hemostasia, que se inicia con la interacción del plasma con superficies cargadas negativamente. La calicreína, FIXa y FXIIa pueden actuar directamente sobre el plasminógeno. La contribución de estos activadores a la activación total del plasminógeno se estima en un 15% (93). Recientemente se ha demostrado que la calicreína posee la capacidad de activar la pro-urokinasa (pro-UK).

b) *Activadores extrínsecos.*

Existen dos tipos diferentes:

α) El t-PA, sintetizado preferentemente en células endoteliales. Su concentración plasmática es aproximadamente de 5 ng/ml. En condiciones normales, la liberación por el endotelio está sujeta a condiciones físicas y hormonales entre las que se incluyen: sustancias vasoactivas, trombina, epinefrina, DDAVP, el ejercicio y la presión venosa. Cuando se emplea la prueba de la oclusión venosa la liberación en las piernas es inferior a la obtenida en

miembros superiores, se cree que debido a la mayor presión venosa existente en las piernas que agota los depósitos endoteliales.

El t-PA transforma el plasminógeno en plasmina por rotura del enlace peptídico antes referido. En presencia de fibrina, la activación del plasminógeno se acelera entre 200 y 4000 veces a través de la formación de un complejo plasminógeno/t-PA sobre la superficie de la fibrina, lo que explicaría la mayor afinidad por la fibrina que por el fibrinógeno. A pesar de esta especificidad, el tratamiento fibrinolítico con t-PA recombinante (rt-PA) produce también descenso del fibrinógeno plasmático. El t-PA y el plasminógeno se unen también de forma específica a las células endoteliales, lo que conduce a un aumento en la generación de plasmina "in situ".

La caída rápida inicial de la actividad del t-PA se debe a la acción del inhibidor natural el PAI-1. El t-PA libre tiene una actividad biológica media de alrededor de 6 minutos, su actividad fibrinolítica se mantiene más tiempo cuando se ha unido a la fibrina (Tabla I).

β) El activador del plasminógeno tipo urokinasa (pro-UK), también conocido como activador del plasminógeno de una sola cadena (scu-PA) (Figura 7). Existen dos formas moleculares: la de bajo peso molecular, de 31 kDa, y la de alto peso molecular, de 54 kDa, siendo la primera una forma degradada de la segunda. Ambas formas han sido aisladas y utilizadas como trombolíticos, resultando su efecto equivalente.

La pro-UK o scu-PA se libera en su forma inactiva, y por acción de la plasmina se convierte en 2 cadenas de alto peso molecular el tcu-PA. Una hidrólisis posterior de las cadenas pesadas origina la UK.

El scu-PA se encuentra en orina y plasma. Su vida media es corta de 3 a 6 minutos. Tiene mayor actividad lítica sobre la fibrina que las uroquinasas de alto y bajo peso molecular, y escaso efecto fibrinogenolítico. Aunque su afinidad

por la fibrina es menor que la del t-PA, tiene una relativa mayor selectividad por la fibrina (94).

La UK posee una vida media (Tabla I), después de ser inyectada en el organismo, de unos 15 min, siendo captada por el riñón e hígado el 50% de la dosis inyectada. La plasmina es capaz, "in vitro", de transformar la UK de alto peso molecular en UK de bajo peso molecular. Aunque ambas tienen la misma especificidad enzimática, se diferencian por la cinética de activación sobre su sustrato específico, el Glu-plasminógeno circulante (95,96). La acción principal de la UK es generar Glu-plasmina y las acciones accesorias están representadas por las diversas consecuencias proteolíticas que la Glu-plasmina puede desencadenar.

Los preparados comerciales de la UK se obtienen por diversos métodos, tales como: cromatografía de afinidad, a partir de grandes volúmenes de orina, cultivos de células renales embrionarias, o mediante tecnología recombinante de DNA, al haberse logrado clonar y expresar el gen humano de la UK en *Escherichia Coli*. (97,98).

c) Activadores exógenos

Son agentes trombolíticos exógenos, representados fundamentalmente por la SK y la estafiloquinasa.

α) La SK es una proteína no enzimática producida en cultivo por el estreptococo B hemolítico del grupo C de Lancefield. Tiene un peso molecular de 47 kDa y activa indirectamente el sistema fibrinolítico. Inicialmente forma un complejo estequiométrico 1:1 con el plasminógeno, lo que produce una alteración en la molécula del plasminógeno, con la exposición de su centro activo. El complejo SK-plasminógeno modificado cataliza la conversión de nuevo plasminógeno en plasmina. Finalmente el complejo SK-plasminógeno es transformado en un complejo SK-plasmina que, a su vez convierte más

plasminógeno en plasmina (Figura 7). El fibrinógeno y los dímeros D potencian

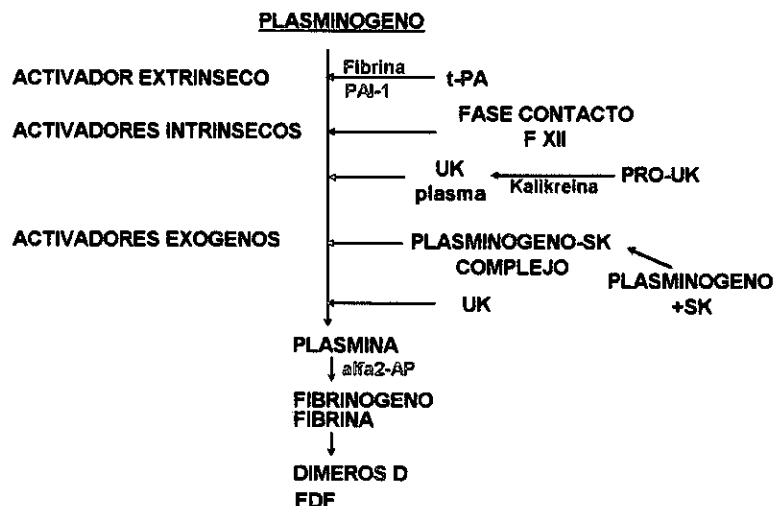


Figura 7: Reacciones implicadas en la fibrinólisis. Activadores. Inhibidores.

la activación del plasminógeno por SK (99,100).

La vida media aproximada del la SK es de 25 min (Tabla I). El plasma humano, debido a infecciones previas, contiene anticuerpos antiestreptocinas capaces de neutralizar parte de la SK infundida. Además, la administración terapéutica de SK produce anticuerpos al 5º ó 7º día de la infusión, que alcanza su concentración máxima a las 2-3 semanas, persistiendo hasta los 6 meses. Esto contraindica la administración de nuevas dosis de SK durante este período de tiempo.

β) El APSAC (complejo activador estreptocinas acilada-plasminógeno) es un compuesto que se obtiene con el fin de conseguir un incremento en la especificidad por la fibrina y prolongar su vida media plasmática; para ello la SK se modifica químicamente con la introducción de un grupo acilo en su centro catalítico (101). El APSAC tiene una vida media mayor que la SK, de 75 minutos y no es inhibida por los inhibidores endógenos del plasminógeno. Es también un producto bacteriano.

γ) La estafiloquinasa es una proteína producida por el estafilococo *Aureus* con propiedades profibrinolíticas y un mecanismo de acción similar a la SK.

	SK	UK	t-PA
Vida media	25 min.	15 min.	6 min.
Administración	Infusión continua	Infusión continua	Infusión continua
Afinidad fibrina	Baja	Baja	Alta
Estado lítico	++++	+++	++
Origen	Bacteriano	Humano	Humano

Tabla I: Características de los diferentes agentes trombolíticos.

4. PROPIEDADES DE LA PLASMINA

Además de su papel en la fibrinólisis y en la fibrinogenólisis, la plasmina actúa sobre otras proteínas de la coagulación como los factores V, VIII, XII o XIII, algunas fracciones del complemento y es capaz de inactivar al inhibidor de la C1 (IC1) esterasa (102). Sobre sustrato no fisiológicos, es capaz de hidrolizar las uniones peptídicas entre lisina y arginina.

En el proceso fisiológico de la fibrinólisis, desde que se empieza a formar fibrina, una pequeña cantidad de plasminógeno se fija de forma específica por medio de los sitios de unión de la lisina. El t-PA presente en el plasma o liberado por el endotelio vascular, se une también a la fibrina. En el momento en que estas moléculas son absorbidas sobre la fibrina, se produce la activación del plasminógeno en plasmina. La plasmina así generada comienza la digestión de la fibrina. De esta manera la plasmina está protegida de los inactivadores. La plasmina será neutralizada cuando se haya liberado la fibrina digerida (productos de degradación de la fibrina, dímeros D (87,103)). La plasmina actúa también sobre el fibrinógeno, conduciendo a la generación de productos de degradación del fibrinógeno (PDF) o de la fibrina no estabilizada. La determinación de todos estos productos puede hacerse en el plasma, utilizando anticuerpos monoclonales. Los PDF y productos de la fibrina poseen propiedades antiagregantes, vasodilatadoras, anticoagulantes y antipolimerasas.

La generación de plasmina está cuidadosamente regulada por: 1) su inhibidor más importante, la α 2-AP, 2) sus substrato, 3) mecanismos de síntesis y secreción de activadores e inhibidores de la activación del plasminógeno a nivel celular, y 4) la presencia de estructuras sobre la superficie celular, receptores específicos, capaces de interactuar con los principales componentes del sistema fibrinolítico, receptor de la UK, receptores del plasminógeno y receptores del t-PA (104).

5. INHIBIDORES FISIOLÓGICOS DE LA FIBRINOLÍISIS

Existen inhibidores específicos e inespecíficos. Entre los primeros se encuentra PAI-1, y la α 2-AP.

a) *Inhibidores del activador del plasminógeno.*

El PAI 1 es el más importante en condiciones fisiológicas; es una glicoproteína de 50 kDa, sintetizada en células endoteliales y plaquetas preferentemente, aunque también por monocitos y macrófagos, células musculares de los vasos y numerosas líneas celulares. Reacciona de forma similar con el t-PA y scu-PA. Es inactivado por la PCA y trombina. Su incremento a nivel plasmático está en relación con un riesgo trombótico aumentado (105).

Además del PAI-1 se conocen al menos otros tres inhibidores del t-PA, a saber, el PAI-2, ausente en el plasma y que se incrementa durante el embarazo; el PAI-3 (inhibidor de la PC) y la proteasa anexina.

b) *Inhibidores de la plasmina.*

Varias proteínas del plasma tienen actividad antiplasmina, pero sólo la α 2- AP, la inactiva directamente. La plasmina puede ser inhibida también por la α 1 antitripsina, la α 2 macroglobulina, la ATIII y el inhibidor de el IC1.

1) La α 2- AP es una glicoproteína de 67 kDa, se sintetiza y secreta en hepatocitos pero también esta presente en gránulos α plaquetares. Una vez

liberada en el plasma, reacciona rápidamente con la plasmina formando un complejo irreversible desprovisto de actividad. Además interfiere con la unión del plasminógeno a la fibrina. La velocidad de neutralización de la plasmina por la α 2- AP depende de la presencia de fibrina. La plasmina libre es neutralizada rápidamente, efecto que se enlentece en presencia de fibrina.

2) La α 2 macroglobulina se sintetiza en células endoteliales y macrófagos, también se encuentra en las plaquetas. Participa en la inactivación de plasmina cuando los niveles de α 2-AP son depleccionados. Su eficacia para neutralizar plasmina es el 10%.

IV. FISIOPATOLOGIA

A. FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA

Aunque la trombosis puede ocurrir dentro de la luz de cualquier vena, la mayoría se originan en la cúspide de las válvulas de los miembros inferiores, con una tendencia a localizarse en determinados puntos, atribuidos probablemente a relaciones entre las venas y las estructuras anatómicas específicas, como se ha demostrado en varias series necrópsicas (106-110). En un estudio "post mortem" en 125 pacientes traumatizados, Sevitt y Gallagher (106) encontraron que la trombosis estaba localizada en un único punto en la mitad de los pacientes, en el resto de los casos la presentación era multifocal y, a menudo, con trombos no continuos. Las trombosis bilaterales eran 2 a 3 veces más frecuentes que las unilaterales, incluso en casos de traumatismos previos afectando una sola extremidad. Las localizaciones más frecuentes fueron: 1) la vena iliaca en su porción inmediatamente superior al ligamento inguinal; 2) la vena femoral común; 3) la porción proximal de la vena femoral profunda a la altura de su unión con la femoral común; 4) la vena poplítea a la altura del canal de Hunter o canal de los aductores; 5) las venas tibiales anteriores y 6) las venas de las pantorrillas especialmente las del plexo sóleo. Este último lugar es la localización más habitual demostrada por otros investigadores (107,108).

Los factores que causan la trombosis venosa, en ausencia de lesión directa sobre la vena, han sido un tema de estudio durante más de un siglo. Virchow, en 1856, propuso su clásica triada como causa etiológica de la TVP (11). Pensaba que la hipercoagulabilidad, la estasis y el daño endotelial promovían la formación del trombo. Este concepto continua siendo actualmente válido, haciendo constar que estos factores están íntimamente relacionados.

1. PAPEL DE LA ESTASIS SANGUÍNEA Y DE LA ACTIVACIÓN DE LA COAGULACIÓN.

El hecho de que la mayoría de los trombos se originen en las válvulas donde el flujo está más estancado, y que la frecuencia de la trombosis se incrementa con la edad y la inmovilización, sugieren una relación entre estasis y trombogénesis, como ha sido demostrado por McLachlin y colaboradores utilizando cine-flebología y demostrando que el contraste permanece en los senos de las válvulas durante 20-60 minutos si la extremidad permanece en reposo (111). Sin embargo, no es la única causa y son necesarios otros factores como la activación sanguínea. El enlentecimiento del flujo provoca un incremento en el tiempo de contacto entre la sangre y los segmentos venosos, y el remansamiento de ésta en la cúspide de las válvulas, conduce al depósito de eritrocitos, granulocitos, plaquetas, y esterasas de la coagulación tales como factor Xa y trombina. La estasis además, dificulta la adecuada mezcla entre las esterasas de la coagulación y sus inhibidores. El ADP puede ser liberado desde las células rojas de la sangre, leucocitos o ambos y favorecer todavía más la activación plaquetar (112).

2. DAÑO VASCULAR

El papel del daño endotelial y la interacción plaquetar en la formación del trombo venoso sigue en discusión. Los estudios anatomopatológicos de las válvulas venosas no revelan ninguna evidencia de daño en la íntima (113). Sin embargo, algunos autores han observado que la hipoxia del endotelio o la dilatación venosa durante la cirugía y el post-operatorio causan daño endotelial y favorecen que las plaquetas se adhieren al endotelio dañado (114, 115). La exposición del FT pondría en marcha la coagulación sanguínea. Algunos mediadores de la inflamación como la interleukina 1 y el factor de necrosis tumoral aumentan la actividad del FT y disminuyen la actividad de la trombomodulina de las células endoteliales, lo que puede explicar la interacción entre inflamación y trombosis (116).

3. HIPERCOAGULABILIDAD

El papel de la coagulación de la sangre en la patogénesis de la trombosis es un tema de constante interés. Una cuestión crítica es si el estado de hipercoagulabilidad de la sangre circulante puede causar trombosis en ausencia de daño vascular local. El término de hipercoagulabilidad puede ser definido como un estado de la sangre circulante en el cual, la coagulación sanguínea no se ha iniciado pero el umbral de resistencia a la trombosis está disminuido. No sorprende que el estado de hipercoagulabilidad puede ocurrir por defectos en los mecanismos de la hemostasia que permiten mantener la fluidez del flujo sanguíneo. Es bien conocido que deficiencias de ATIII, PC, proteína S (PS) o alteraciones en la resistencia de la PCA predisponen a trombosis venosa (117-119). Alteraciones de la fibrinólisis debida a la presencia de un plasminógeno alterado, no funcional, también conducen a un aumento en la incidencia de trombosis (118) (Tabla II). Sin embargo, no todos los individuos con las deficiencias anteriormente mencionadas, sufren trombosis, y muchos de ellos permanecen sintomáticos durante largos periodos. Probablemente el síndrome de hipercoagulabilidad por si sólo, no es suficiente para causar trombosis, y la adición simultánea de otros factores de riesgo, tales como inmovilización traumático o embarazo serían necesarios para desencadenar el proceso trombótico.

Hay una gran variedad de condiciones clínicas que se asocian con un estado de hipercoagulabilidad adquirido. Su patogenia es compleja y no muy bien entendida. En ciertas circunstancias, la alteración en el aclaramiento hepático de los factores de la coagulación activados, puede ser importantes en el desarrollo de la trombosis.

Todos estos datos sugieren que la patogénesis de la trombosis es multifactorial.

Congénitas
Déficit o disfunción ATIII
Déficit de PC
Déficit de PS
Resistencia PCA alterada
Disfibrinogenemia
Déficit de plasminógeno
Displasminogenemia
Disfunción del t-PA
Déficit del CIH
Homocistinuria
Adquirido
Anticoagulante lúpico (AL)
Otros

Tabla II: Hipercoagulabilidad.

4. FACTORES QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA

Algunos de los factores que incrementan el riesgo de padecer una trombosis venosa se expresan en la Tabla III.

El conocimiento de los factores de riesgo de un paciente permite predecir su riesgo trombótico potencial y seleccionar el mejor régimen profiláctico antitrombótico (120). Los factores de riesgo se pueden combinar sinérgicamente en diferentes circunstancias, aumentando la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV). El riesgo de desarrollar una TVP mientras se realizan las actividades diarias es tan bajo que no se precisan

Inmovilidad
Obesidad
Cirugía
Traumatismo
Edad
Clima
Enf. maligna
Fallo cardíaco
IAM
Isquemia arterial
Tto. hormonal
Quimioterapia
Vasculitis
Enf. Inflamatoria intestinal
Embarazo, puerperio
S. proliferativo
Enf. neurológica
S. nefrótico
Diabetes
Infección grave

Tabla III: Factores de riesgo.

medidas preventivas específicas. Pacientes con bajo riesgo trombótico, necesitan medidas mínimas, tales como deambulación temprana durante el post-operatorio o el uso de medias elásticas. Sin embargo, en pacientes mayores de 45 años, sometidos a cirugía de más de una hora de duración, historia de trombosis previas, traumatismos, toma de anticonceptivos orales u otros factores de riesgo, precisan en tratamiento antitrombótico eficaz, dado que en su ausencia la incidencia estimada de ETV puede exceder al 60% (120).

B. FORMACIÓN Y CRECIMIENTO DEL TROMBO VENOSO

La mayoría de los trombos venosos se producen en el sistema venoso profundo de las piernas. La formación de un trombo se inicia en el ápice de las válvulas venosas, donde el flujo se estanca y se arremolina. Sin embargo, la estasis sanguínea por si sola, no necesariamente se acompaña de formación de trombo, siendo esencial la presencia de factores activados de la coagulación. El factor Xa es probablemente el factor activado más importante, junto con

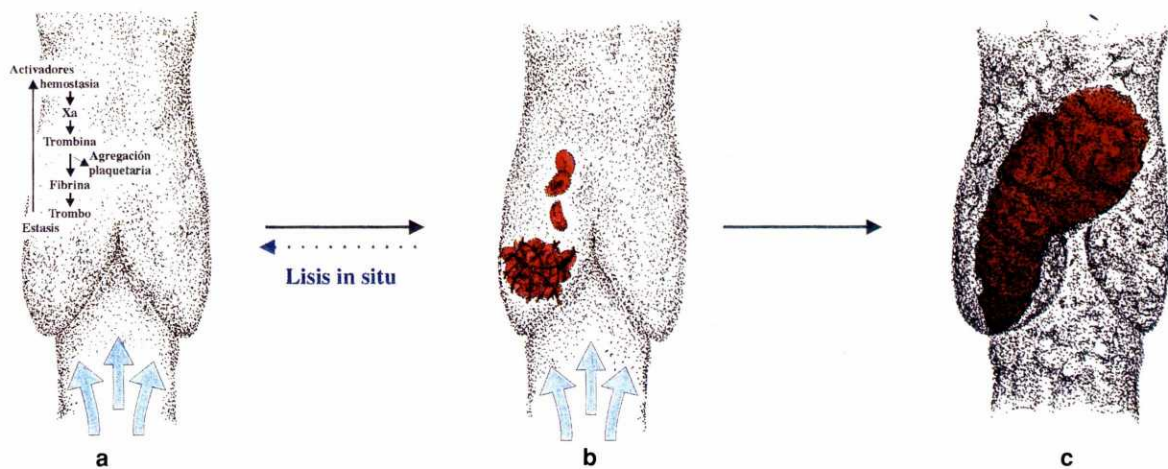


Figura 8: Formación y crecimiento del trombo venoso.

tromboplastinas tisulares liberadas en la zona de la lesión vascular (Figura 8 a) .

La formación posterior de trombina induce activación, liberación y depósitos de agregados plaquetares y formación de fibrina (Figura 8 b).

El trombo crece en la dirección del flujo sanguíneo al irse depositando capas sucesivas de material trombótico. Inicialmente el trombo está unido sólo en el punto de inserción de la válvula a la pared del vaso, con la cola flotando libremente en la luz (Figura 8 c). Este punto de unión, que es básicamente fibrina, facilita la posibilidad de rotura y embolización del trombo. Después de algunos días se producen proyecciones de fibrocitos endoteliales de la íntima que se unen al trombo no adherido de fibrina. Con el crecimiento, el trombo ocupa toda la luz del vaso y se dificulta el flujo. Si el flujo se interrumpe completamente se produce propagación retrógrada de la trombosis. La cabeza del trombo está sometida a cambios constantes con la adición sucesiva de material coagulado por trombina. Esta evolución explica la estructura en capas del trombo observada al microscopio. Histológicamente, se observa una superficie granular con finas estriaciones circunferenciales conocidas como líneas de Zahn, que representan el depósito consecutivo de diferentes capas y varían de color según la cantidad de células. La mayoría de las líneas son rojo oscuro, intercalándose otras de color rosáceo compuestas por plaquetas y granulocitos. Las áreas rojas están restringidas a la vecindad de la válvula

venosa y en ocasiones unidas a la pared de la vena. Las áreas blancas (fibrina rodeada de plaquetas) constituyen la mayor parte de la longitud del trombo. Además de este patrón en capas existe una gran malla de interconexiones entre todos los elementos celulares. Las mallas de fibrina procedentes de la zona valvular se entrecruzan entre los agregados de plaquetas. Esta interacción entre plaquetas y fibrina promueve el crecimiento del trombo facilitando la difusión de la fibrina (122). Aunque los trombos arteriales y venosos están constituidos por los mismos elementos (fibrina, plaquetas, hematíes y polimorfonucleares) la composición de cada uno de ellos es variable. El trombo venoso es más "rojo" que el arterial porque en él predominan las células rojas entre las mallas de fibrina.

La mayoría de los trombos que se forman en las válvulas venosas no progresan, sino que permanecen "in situ" o se lisan. Sin embargo, algunos crecen llegando en ocasiones a ocluir completamente la luz. Si no se produce embolización, el trombo venoso puede resolverse total o parcialmente por tres mecanismos: recanalización, organización o lisis (Figura 9).

La lisis se produce por la acción de sustancias trombolíticas liberadas del endotelio y/o de la sangre. La recanalización y organización son el resultado de la acción de las células sanguíneas o de la pared del vaso en sí misma. Por mecanismos no muy bien entendidos, el trombo en contacto con el endotelio venoso produce crecimiento de capilares y de células con propiedades de fibrogénesis y fagocitosis. Si tales células derivan entera o parcialmente del endotelio, tejido conectivo subendotelial o elementos sanguíneos como monocitos no está claro; sin embargo, se asocian con disolución progresiva del trombo y su conversión en tejido fibrótico. El reemplazamiento de la fibrina polimerizada por tejido fibroso conduce a la retracción del trombo. En muchos casos, este proceso es el resultado de una combinación entre recanalización y organización; el proceso de organización es evidente en puntos de contacto entre el trombo y la pared del vaso y es invariablemente muy prominente en su base.

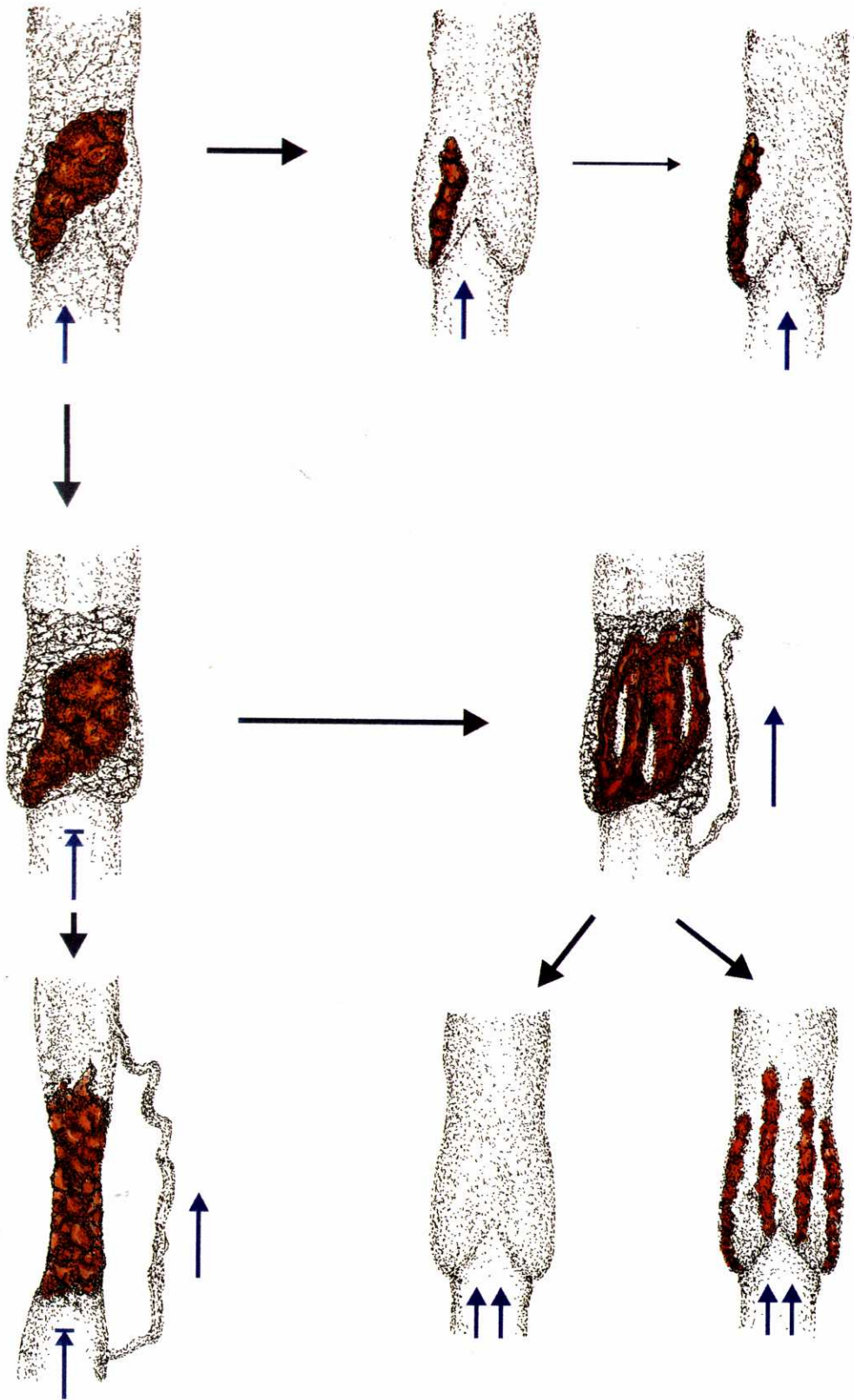


Figura 9: Formación y crecimiento del trombo venoso.

Las células con capacidades fibrogénicas y fagocitarias crecen y proliferan en el interior del trombo convirtiéndolo con el tiempo en una masa de colágeno. Este proceso disminuye parcialmente el tamaño del trombo y restaura la luz de la vena, y actúa de puente entre distintas zonas del trombo a lo largo de la pared del vaso disminuyendo el riesgo de embolización. Tiene importancia funcional el hecho de que la organización rara vez tiene lugar en la cúspide de las válvulas.

La recanalización se inicia en pequeños nidos localizados entre el trombo y la pared del vaso. Células lisas posiblemente derivadas de la íntima del endotelio se extienden a lo largo de la superficie de estos nidos y crecen por el interior del trombo. Como resultado de este proceso el trombo se divide en numerosos pequeños fragmentos separados por líneas endotelializadas. En muchos casos, la recanalización progresiva y organización del trombo producen focos de fibrosis mural excéntrica tan pequeños, que la luz de la vena se restaura casi en su totalidad. En otras circunstancias, bandas fibrosas, que contienen macrófagos con hemosiderina, atraviesan la luz y permanecen como evidencia de un episodio trombótico anterior. La obliteración fibrosa completa de la luz es menos frecuente (113, 121).

1. CAMBIOS FLEBOGRÁFICOS EN RELACIÓN CON LA FORMACIÓN Y LA EDAD DEL TROMBO

Los trombos frescos se caracterizan por un defecto de opacificación intraluminal de apariencia "turgente" y bordes lisos, con una pequeña área de unión a la pared de la vena, generalmente por encima de una válvula, y con otras zonas separadas de la pared de la vena. Los trombos están rodeados, por tanto, de una fina capa de material de contraste que ocupa el espacio comprendido entre el trombo y la pared venosa. Aproximadamente a las 48 horas, el trombo puede mostrar aumento del número de adherencias a la pared de la vena provocando áreas en las que no se visualiza el contraste. Posteriormente, estas adherencias llegan a producir la obliteración completa de la vena. Unos días más tarde, a medida que el trombo va perdiendo contenido líquido, se contrae y se

retrae, y su contorno se hace más irregular lo que se permite un mayor paso de contraste entre la pared y el trombo (122,123) .

Estudios flebográficos seriados demuestran que el flujo en las pantorrillas tras un episodio de trombosis aguda puede llegar a normalizarse. La opacificación anormal de las venas profundas de las pantorrillas normalmente no se produce de forma permanente. La falta de visualización flebográfica de la columna de contraste en los estadios agudos de la trombosis, no se debe necesariamente a una trombosis total de las venas, sino que se relaciona, más probablemente, con aumento de la presión en el compartimiento profundo de las pantorrillas.

En la fase crónica el contraste fluye preferentemente a través de las venas superficiales. Otros cambios como el estrechamiento u oclusión de las venas de forma permanente son más frecuentes en las venas femoral e ilíaca (123). Existen menos venas opacificadas de lo normal o se observa aumento de venas superficiales y profundas. Las venas recanalizadas tienen márgenes irregulares y apariencia "bizarra" o presentan canales múltiples en la luz venosa. Estas venas están reducidas en calibre, debido a engrosamiento fibroso de la pared del vaso, también puede observarse un menor número de válvulas. Otras venas pueden estar dilatadas probablemente en relación con pérdida de tejido elástico (123).

2. EVOLUCIÓN NATURAL DE LA TROMBOSIS

La TVP está constituida por un espectro de patrones de enfermedad que van desde la trombosis de las venas de las pantorrillas asintomáticas, a la gangrena venosa (Figura 10). Cualquier vena del cuerpo puede trombosarse, sin embargo este espectro clínico de presentación se limitará a la TVP de los miembros inferiores.

Los signos y síntomas de una trombosis venosa son la consecuencia de la obstrucción del sistema venoso profundo, asociado a inflamación de la pared del vaso o de los tejidos circundantes, o a fragmentación y embolización del trombo

a las arterias pulmonares. Es bien conocido que muchos pacientes con TVP extensa son asintomáticos. Los hallazgos observados en la exploración física son falsamente negativos en el 50% de los pacientes con TVP y falsamente positivos en pacientes con síntomas secundarios a otros procesos. Esto viene avalado por el hecho de que el 20% de los pacientes con EP fatales son diagnosticados de

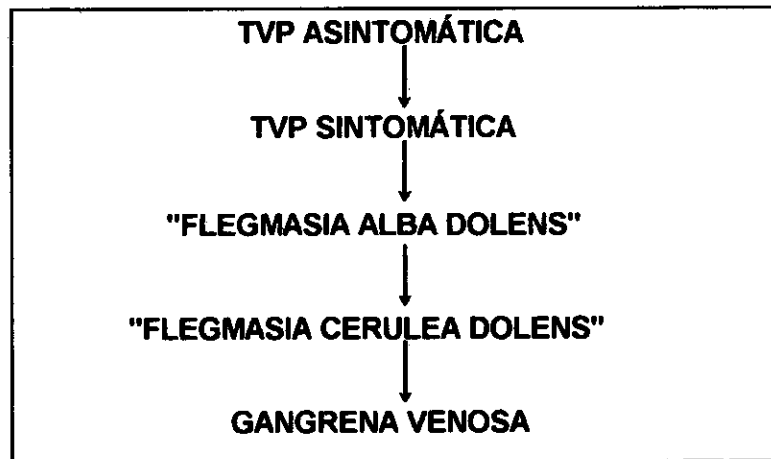


Figura 10: Espectro clínico de la trombosis venosa.

TVP, en el momento del episodio embólico.

La complicación aguda de la TVP es el EP y la tardía el síndrome postrombótico, que se presenta en dos tercios de los pacientes con TVP (124). La fisiopatología del síndrome postrombótico es la hipertensión venosa durante la deambulación, secundaria a la pérdida de la competencia valvular y a la desviación del flujo a través de las venas perforantes incompetentes, provocada por la obstrucción venosa residual.

La incompetencia valvular se desarrolla más frecuentemente en los segmentos inicialmente afectados por un trombo. El desarrollo de reflujo en un segmento específico se debe en la mayoría de los casos, al daño causado en la válvula por el proceso trombótico. Las venas que se obstruyen inicialmente de forma completa tienen una incidencia del reflujo en ese segmento mayor que el que se produce en las venas con obstrucción parcial en el momento del

diagnóstico. El reflujo en las venas distales es más frecuente, aunque también se puede producir en trombosis de venas proximales. En 17% de los casos se observa reflujo a los siete días de iniciarse un proceso trombótico (124). Hay que señalar que hasta un 15% de los voluntarios sanos presentan reflujo (125) y que la incidencia de reflujo en la pierna contralateral de un paciente con TVP, se produce en un tanto por ciento igual, o incluso superior, que la del miembro afecto (126). Estos datos cuestionan, la causa de la incompetencia valvular. Tampoco está claro el motivo por el que pacientes sin historia de TVP, desarrollan insuficiencia venosa crónica. Es posible tal y como propone Browse y cols (127), que estos pacientes hayan tenido episodios subclínicos, no diagnosticados de TVP.

Con la recanalización del segmento venoso trombosado se restaura la circulación y los estudios de flujo venosos pueden situarse dentro de límites normales. Por eso el hecho de que estos valores se encuentren dentro de la normalidad, no significa que la luz de la vena esté libre de obstrucción (128).

V. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

El diagnóstico de la TVP es un problema clínico siempre en transformación. Se sabe que un diagnóstico de TVP obtenido únicamente sobre la base de síntomas y signos clínicos, es con frecuencia incorrecto y debe acompañarse siempre de métodos objetivos. De ahí la continua búsqueda de métodos diagnósticos más seguros y fiables (18,129).

A. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Es muy variable e incluye dolor e hipersensibilidad, edema, aumento de la temperatura, y discoloración. En el extremo de este cuadro clínico está la "Flegmasia Cerúlea Dolens", caracterizada por: edema masivo, cianosis, y signos de insuficiencia arterial secundaria a la trombosis venosa (130).

Se ha demostrado existencia de TVP en aproximadamente el 30-50% de los enfermos con clínica sugestiva de trombosis estudios (130). Es obvio, sin embargo, que este tanto por ciento depende de cuales y cuantos son los signos manejados para el diagnóstico de sospecha. En un estudio retrospectivo reciente, Landefeld y cols (131), encontraron hasta un 97 % de diagnósticos flebográficos positivos cuando se estudiaban pacientes, con uno o más de los siguientes datos: edema por debajo o por encima de la rodilla, inmovilización, cáncer o fiebre.

B. DIAGNOSTICO POR IMAGEN. (Tabla IV)

1. FLEBOGRAFÍA

Aunque la flebografía se desarrolló durante la década de 1920 sin embargo su aplicación se vio limitada durante 30 años por la toxicidad de los agentes de contraste, y la mala resolución de los equipos radiológicos. Durante la década de 1950-1960, aparecen agentes de contraste más seguros, alcanzando los estudios flebográficos su máximo desarrollo en los últimos 20 años. La flebografía es el método tradicional de referencia para el diagnóstico de la

trombosis venosa, por ser el único método objetivo que, además de confirmar la presencia o ausencia de trombosis, permite observar la localización y extensión del trombo. Esta información es de gran ayuda para plantear diferentes tratamientos y evaluar su respuesta. Además, es el método más ampliamente utilizado como referencia para establecer la validez de otras técnicas diagnósticas.

Existen diferentes técnicas flebográficas (132-137). La más conocida y extendida es la de Rabinov y Paulin modificada (132). El paciente se coloca en decúbito supino, y se inyectan 50-100 ml de medio de contraste iodado a un débito de 0.5-1.5cc por segundo, a través de una aguja metálica 21-23 G colocada en una vena del dorso del pie. El contraste puede ser observado mientras asciende por el sistema venoso profundo, por fluoroscopia, lo que sin duda representa una ventaja, ya que la no opacificación de algún segmento venoso, podría clarificarse realizando maniobras de Valsalva, proyecciones oblicuas, o masaje muscular para confirmar que una ausencia de opacificación corresponde en la realidad a un trombo. Los signos flebográficos diagnósticos de trombosis son la demostración de un trombo o los cambios de flujo que éste puede ocasionar en el interior de un vaso. Por tanto, hay un signo patognomónico de la presencia de trombo, que es el defecto de repleción intraluminal y otros dos signos altamente sugestivos de trombosis: la interrupción de la columna de contraste y la circulación colateral. Estos dos últimos signos, son expresión de una obstrucción o dificultad en el paso de la sangre por una zona y por tanto puede ser debidas a otras causas, intrínsecas o extrínsecas que obstruya o comprima una vena (132).

Hay dos territorios que presentan ciertas dificultades en el estudio de trombosis y que pueden ser fuente potencial de émbolos, el territorio de la femoral profunda que se opacifica solo en un 50 % de los casos (52) y el de las ilíacas internas (132).

1.- INTRODUCCIÓN

Las limitaciones de la flebografía son debidas a su naturaleza semiinvasiva: a) por la realización de punciones con agujas, y b) por la utilización de medios de contraste que pueden provocar reacciones secundarias a los agentes iodados, (incluso con los preparados de nueva generación -contrastes no iónicos de baja osmolaridad-), como las reacciones alérgicas y la inducción de trombosis, descrita en un 2% de los casos (138). Por otro lado, la flebografía requiere la utilización de radiaciones ionizantes, con las limitaciones que dicha radiación conlleva.

La utilidad clínica de la flebografía ha sido probada, no sólo porque evita tratamientos innecesarios en pacientes con flebografías negativas, sino porque además se ha demostrado, que es el método de estudio con mayor correlación coste-eficacia (Tabla IV) (139).

METODO	PROXIMAL		DISTAL	
	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
FLEBOGRAFÍA	+	+	+	+
I-125	+/-	+/-	+	+/-
DOPPLER	+	+	+/-	+/-
PLETISMOGRAFÍA	+	+	-	-
ECOGRAFÍA-DUPLEX	+	+	+/-	+

+ buenos resultados; +/- resultados equívocos; - malos resultados.

Tabla IV: Comparación de la sensibilidad y de la especificidad de los métodos diagnósticos objetivos más usados en el diagnóstico de la TVP .

2. TÉCNICAS CON RADIOISÓTOPOS

Basados en la administración de sustancias marcadas con radioisótopos que se incorporan al trombo en formación, como el fibrinógeno, o se depositan en la zona de daño endotelial como los macroagregados o microesferas de albúmina.

Estos radioisótopos emiten radiaciones capaces de ser captadas externamente por una gamma-cámara, siendo poco nocivos para el organismo.

Su utilidad principal se centra en el diagnóstico de las TVP a nivel de las piernas y en el diagnóstico del EP mediante la centelleografía de ventilación/perfusión.

El fibrinógeno marcado con Iodo 125 es el más usado y se basa en la incorporación del fibrinógeno al trombo en formación. El fibrinógeno marcado se cataboliza en el hígado en los 4 o 5 días siguientes y el yodo libre se elimina por orina. Su vida media es 60 días. El isótopo (100 mCi) se inyecta en una vena antecubital, posteriormente se mira el incremento de la radioactividad en la pierna. El resultado es positivo si se obtiene un aumento de la radioactividad superior al 20%, entre una determinada zona medida ese día y a las 24 horas y los tejidos adyacentes. El aumento de la radioactividad depende: del tamaño del trombo, su profundidad y la actividad no específica del trombo. Actividades entre el 40% y 120% sugieren de forma casi inequívoca, que el paciente presenta una trombosis.

Es un método con alta sensibilidad y especificidad, capaz de detectar la mayoría de las trombosis, sobre todo, los trombos situados en las venas de las pantorrillas y con un tiempo de formación menor de 7 días (139-140). Entre sus limitaciones destaca su incapacidad para detectar trombos localizados en región pélvica y aunque menos frecuentemente, los localizados en el tercio proximal de la pierna. Además es de valor limitado en pacientes sometidos a cirugía de la pierna o con prótesis de cadera (140). Se pueden obtener resultados falsamente positivos en pacientes con patologías que causan acumulación de fibrinógeno, tales como celulitis, artritis o hematomas. Otra desventaja es el retraso en la incorporación del isótopo al trombo, lo que resulta un inconveniente para evaluar un enfermo urgente, o los falsos negativos en caso de trombos viejos a los que no se incorpora el fibrinógeno marcado (Tabla IV). Por último, el cuerpo se ve sometido a una exposición de radiación de 100 μ Ci y el uso de fibrinógeno humano puede transmitir enfermedades virales.

Otra técnica con radioisótopos, es la plasmina marcada con Tc 99m cuya sensibilidad es del 95% y su especificidad del 47%, en pacientes con trombosis sintomáticas (141).

3. PLETISMOGRAFÍA DE IMPEDANCIA

Los métodos pletismográficos se basan en la detección y cuantificación de los cambios de volumen de la extremidad, en respuesta a la actividad respiratoria o a la compresión venosa proximal temporal con un manguito de oclusión. De acuerdo con el método utilizado, los pletismógrafos pueden ser: de aire, de anillos de mercurio ("Strain gauge"), de impedancia o fotopletismógrafos.

Se trata de una prueba fisiológica que puede estar influenciada por una serie de factores: el estado del flujo arterial de la extremidad, el tono muscular, el tono venoso, y la presión venosa central. Todos ellos deben ser considerados a la hora de evaluar los resultados. Otra cuestión importante a tener en cuenta son las posibles obstrucciones venosas de origen no trombótico.

La mayoría de los estudios efectuados comparando este método con la venografía no han mostrado diferencias significativas en pacientes con TVP proximales, en su especificidad y sensibilidad. En estos casos se estima una sensibilidad del 94% y una especificidad del 95% (142). Entre los pacientes con resultados negativos en la pletismografía, la incidencia de EP no fatal durante el seguimiento fue del 1.1% (140). Por todo ello se considera que el método es seguro y una alternativa a la flebografía, en casos de sospecha de TVP, particularmente en mujeres embarazadas (139). En pacientes asintomáticos, la sensibilidad de la pletismografía de impedancia, es baja, estimada según estudios entre el 12% y el 70% (143). Por tanto este método no puede utilizarse para excluir TVP en estudios prospectivos. Su eficacia en TVP de repetición también se cuestiona (139).

Otras desventajas son: no se pueden realizar en enfermos enyesados o con tracciones, enfermos con ortopnea, respiración mecánica y shock (tabla IV).

4. ULTRASONOGRAFÍA DOPPLER

La frecuencia de un haz de ultrasonidos, se altera cuando se refleja en eritrocitos en movimiento lo que se denomina efecto "doppler". En el ultrasonido "doppler" la alteración se convierte en un sonido audible.

El diagnóstico de trombosis por ultrasonografía "doppler" depende de la detección y descripción del flujo en una vena. La valoración de la fase y variaciones del flujo son subjetivas, lo que probablemente sea la causa principal de los amplios variaciones en la sensibilidad de esta técnica que oscilan entre el 65-100% y su relativamente baja especificidad para las trombosis proximales comunicadas en la literatura (Tabla IV) (144,145). Comparada con el "duplex" convencional, el "doppler" color tiene varias ventajas, tales como mayor precisión y menor tiempo de realización.

Sin embargo en un reciente estudio en el que se efectuaba, flebografía y "doppler" color en 385 pacientes asintomáticos con alto riesgo de desarrollar trombosis, las diferencias fueron significativas, mediante flebografía se detectaron TVP en 80 pacientes (prevalencia 25%; con un índice de confianza (IC) del 95%, entre el 20% y 30%). Con "doppler" color se observaron TVP en 21 pacientes (prevalencia del 7%, IC 4%, entre 4% y 10%) (139). En TVP proximales el "doppler" color muestra pobre sensibilidad (38%, IC de 18% a 62%), moderada especificidad (92%, IC de 89% a 95%) y pobre valor predictivo (26%). En resumen los exámenes utilizando ultrasonidos son poco sensibles para el diagnóstico de TVP en pacientes con alto riesgo trombótico y este método no deben sustituir a la flebografía. Se han descrito también pobres resultados en trombosis de las venas de la pantorrilla (139, 144, 145).

Otras desventajas de la ultrasonografía es la subjetividad de la prueba y por lo tanto de la dependencia del explorador y de su dificultad de realización,

en pacientes muy obesos o con edemas masivos, por atenuación de la señal. Además se pueden producir falsos positivos en pacientes con compresiones venosas extrínsecas. Por último, los falsos negativos pueden ser debidos a trombos no oclusivos o trombosis aisladas de las venas de las pantorrillas.

5. ULTRASONOGRAFÍA MODO B / "DUPLEX SCAN"

La ultrasonografía en modo B proporciona una imagen en dos dimensiones de las estructuras anatómicas estudiada. La identificación de las venas puede ser ayudada por la incorporación de datos del flujo a la imagen bidimensional. A esto se le denomina "duplex scan". La fiabilidad de ésta técnica ha sido demostrada en estudios en pacientes sintomáticos y en pacientes de alto riesgo. El criterio más fiable de la presencia de un trombo es la ausencia de compresibilidad total de la vena estudiada. La sensibilidad del ultrasonido modo B es del 97 % y su especificidad del 98% en TVP sintomáticas proximales (144,146-148), y entre 50 y 93% en TVP proximales asintomáticas en pacientes con alto riesgo trombótico (Tabla IV) (139,149-150).

Recientemente han aparecido varios estudios que demuestran que la ultrasonografía en tiempo real tiene una sensibilidad entre el 50% y 93% y una especificidad entre 92% y 100% en el diagnóstico de trombosis de las venas de las pantorrillas, Para este propósito la compresibilidad en las venas de las pantorrillas es el signo más importante y debe ser estudiada en múltiples posiciones (152,153).

6. TOMOGRAFÍA COMPUTADA

Con la tomografía computada se pueden identificar los vasos sanguíneos. La dilatación de las venas, con defectos de repleción en su interior de bajo valor de atenuación y pared hiperdensa tras inyección de contraste iodado iv, son los signos de la trombosis venosa (154,155). La incorporación de la tomografía computada al estudio de las trombosis venosas ha sido fundamentalmente eficaz en la evaluación de las trombosis venosas en las venas del tórax y abdomen y, en

concreto en la delimitación de la extensión superior de los trombos de VCI, extensión de trombos en vena cava superior (VCS), evaluación de trombosis venosas viscerales y en la diferenciación entre trombo sanguíneos y tumorales, ya que los tumorales presentan aumento de los valores de atenuación tras la inyección de contrastes iodados (156).

7. RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética (RM) permite diferenciar la luz de los vasos sanguíneos de su pared, y de las estructuras adyacentes. Los protones de la sangre que fluye por el interior de los vasos proporcionan un contraste "fisiológico" en las imágenes de RM que es, hipointenso (negro) o muy hiperintenso (blanco), según las secuencias de pulso empleadas. Si se realizan estudios en secuencia espín-eco, la luz de los vasos normales se ve hipointensa, por el contrario, cuando se realizan estudios en secuencia eco de gradiente, la sangre que fluye a través del campo de imagen se ve muy hiperintensa.

Existen varios estudios que demuestran la fiabilidad de la RM para el estudio de la anatomía y patología venosa en tórax, sistema porta, otras venas abdominales, sistema venoso de las extremidades y en el estudio de la TVP. Los trombos se verán según las secuencias empleadas de la siguiente manera: en las secuencias espín-eco potenciada en T1 los trombos se ven como defecto de repleción de señal intermedia, en las secuencias eco de gradiente se ven como una zona de baja señal situadas central o excéntricamente en el interior de una vena de calibre normal o aumentada. La identificación de colaterales o el edema en los tejidos adyacentes son criterios descritos para establecer si la trombosis era aguda o crónica. Estudios prospectivos comparando la RM con la flebografía para el estudio de la TVP demuestran que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas (157) con una sensibilidad para la RM del 90%- 95% y una especificidad del 95%- 100% (158,159).

La aplicación de la RM al estudio de la patología vascular es cada día mayor. Los motivos fundamentales del interés creciente que esta técnica suscita

son, que no necesita contrastes intravenosos para identificar el flujo en la luz de los vasos y que no utiliza radiaciones ionizantes. Se trata, por tanto, de una técnica no-invasiva. Si comparamos la RM vascular con otra técnica de imagen no-invasiva, el ultrasonido, la diferencia fundamental entre ambas, es que la RM permite realizar estudios con un mayor campo de visión y que no se ve dificultada o impedida, como en ocasiones le ocurre al ultrasonidos, por la interposición de gas, estructuras óseas, edema u obesidad. Así, la RM permite realizar controles no-invasivos de zonas no accesibles al ultrasonidos (extensión superior de trombos ilio-cava) en pacientes tratados con terapia médica con anticoagulantes o tratamiento fibrinolítico hecho observado por nosotros y otros autores (160,161). El inconveniente fundamental de la resonancia, por otro lado, es su elevado coste y escasa accesibilidad.

C. DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO

Métodos de laboratorio encaminados a detectar estados de hipercoagulabilidad hereditarios o adquiridos reseñados en el apartado IV.1.3., se recomiendan en pacientes menor de 45 años de edad, con o sin historia familiar de ETV y en casos de trombosis de repetición o trombosis de localización poco habitual (162).

También se han propuesto diferentes técnicas analíticas, que estudian la activación de plaquetas, hemostasia o fibrinólisis, como marcadores de detección de la presencia de ETV, en pacientes con cuadros clínicos compatibles. Entre ellos se encuentran: el F4P, TAT, el fragmento F1+2, el FPA, los PDF y dímeros D, el antígeno del t-PA, el PAI-1 etc. La sensibilidad y especificidad de estos métodos es baja y su realización compleja, lo que limita su utilización (163-167).

Los dímeros D son los mas ampliamente empleados. Se encuentran elevados en pacientes con TVP y EP. En un estudio efectuado en pacientes no hospitalizados con sospecha de TVP, el hallazgo de unos dímeros D < a 200 ng/ml, excluía virtualmente el diagnóstico, con un alto valor predictivo (95%) y

una alta sensibilidad (94%). El valor predictivo positivo, fue del 35%, precisándose confirmación flebográfica (163,164).

Los TAT y F1+2 son menos sensibles, con valores predictivos negativos comprendidos entre el 78% y 85% (164). Se ha demostrado también, que los niveles de TAT y F1+2 descienden y se normalizan durante el tratamiento anticoagulante con heparina, siendo por ello de utilidad, en la valoración de la respuesta en este tipo de tratamiento (167-169).

Recientemente nosotros hemos observado, que en pacientes con TVP tratados con fibrinolíticos (UK), los niveles de TAT y F1+2 aumentan significativamente a las 6 horas del inicio del tratamiento. Este incremento no se relaciona con el tamaño del trombo, pero puede predecir el grado de trombolisis obtenido con esta terapéutica en pacientes con TVP espontánea (179).

D. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA PARA LA CONFIRMACIÓN DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

La elección del mejor método diagnóstico debe basarse en dos puntos principales: la naturaleza del problema en cada paciente y la experiencia y dotación de equipos en cada centro.

Existe un consenso general, de que toda TVP es potencialmente capaz de producir un proceso embólico. Aunque son las trombosis proximales las que producen con mayor frecuencia EP, a menudo fatales, las trombosis distales en ocasiones pueden también presentar esta complicación; es importante su diagnóstico, porque además con frecuencia progresan y se hacen proximales (139).

En pacientes sintomáticos en los cuales el diagnóstico no puede excluirse después de una cuidadosa historia y exploración física, debe efectuarse una prueba objetiva. La flebografía, la pletismografía y los ultrasonidos modo B, son todos ellos métodos objetivos, seguros y eficaces. Si se opta en primera instancia por la pletismografía o los ultrasonidos, y el resultado inicial es negativo, será

necesario repetir seriadamente ambas pruebas o efectuar una flebografía. Así mismo en aquellos casos en los que la impedancia es positiva, deberán excluirse y tener presentes aquellas circunstancias que pueden conducir a falsos positivos. En caso de duda, el diagnóstico será confirmado por flebografía.

En pacientes asintomáticos con alto riesgo de presentar TVP, el fibrinógeno marcado es el único método que permite la detección de un trombo reciente, debiendo efectuarse un seguimiento clínico del paciente. Sin embargo, en pacientes sometidos a cirugía de cadera, el diagnóstico debe ser confirmado flebográficamente. Unos dímeros D negativos (ELISA), excluyen con seguridad el diagnóstico de TVP.

En pacientes con sospecha de TVP aguda recurrente el mejor acercamiento diagnóstico será la asociación de flebografía y dímeros D.

Sin embargo, hasta la fecha, el método mas generalizado en pacientes con alto riesgo de TVP, o asintomáticos con sospecha de TVP/EP continua siendo la flebografía.

VI. PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La TVP y su peligrosa complicación el EP, son entidades frecuentes sobre todo en pacientes hospitalizados. Estudios con amplio número de pacientes han demostrado que la incidencia de desarrollar una TVP durante el post-operatorio en pacientes hospitalizados, si no reciben tratamiento profiláctico antitrombótico, oscila entre el 10% y 75%, dependiendo del tipo de cirugía y la presencia o no de otros factores de riesgo. Por ello actualmente y de forma unánime se acepta que el mejor tratamiento de la ETV es la prevención (139).

El tratamiento profiláctico se divide convencionalmente en dos grupos: a) el dirigido a eliminar de forma directa la estasis venosa y b) los dirigidos a corregir los cambios acontecidos en la hemostasia.

A. ELIMINACIÓN DEL ESTASIS VENOSO

Existen evidencias de que la deambulación precoz de los pacientes y los ejercicios de las extremidades reducen la incidencia de TVP. Las medias de compresión gradual aumentan el flujo hacia las venas femorales. Su efectividad en pacientes con riesgo trombótico alto o moderado es incierto.

Las botas de compresión neumáticas intermitentes disminuyen la estasis y aumentan la actividad del sistema fibrinolítico endógeno. Son efectivas en pacientes con riesgo trombótico moderado sometido a cirugía general, neurocirugía y cirugía de próstata (139). Es inefectivo en cirugía de cadera.

Estos métodos están limitados por la necesidad a gran escala de equipos y recursos, que escasean incluso en hospitales bien dotados.

B. MODIFICADORES DE LA HEMOSTASIA

Utilizan agentes químicos clasificados en dos grandes grupos: las drogas que modifican la función plaquetar y aquellas que actúan sobre los mecanismos de la coagulación.

1. DROGAS QUE ALTERAN EL FUNCIONALISMO PLAQUETAR

Se emplean con el fin de inhibir la agregación plaquetar.

a) En trombosis venosa, la profilaxis con aspirina, aunque resulta económica y accesible a gran número de pacientes, es ineficaz (139).

b) Las propiedades antitrombóticas del dextrano incluyen: la disminución de la viscosidad sanguínea, dificultan la adhesión de plaquetas al endotelio (171) y aumentan la sensibilidad de los coágulos de fibrina a la acción del sistema fibrinolítico. Es efectivo en pacientes con riesgo moderado pero el tratamiento puede producir sobrecarga de volumen, sobre todo en enfermos con función cardíaca alterada y reacciones alérgicas. Se acompaña de aumento de las complicaciones hemorrágicas durante la cirugía, y además es un producto caro. Puede recomendarse en pacientes seleccionados en los que no se pueden utilizar otros métodos profilácticos.

2. DROGAS QUE INTERFIEREN EN LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

En la prevención se pueden utilizar diferentes drogas con distintos grados de eficacia y de efectos secundarios.

a) Los anticoagulantes orales.

Antagonizan la acción de la vitamina K. Se ha demostrado ampliamente su efectividad para prevenir la TVP, pero el riesgo elevado de hemorragias mayores estimado entre un 2% y 7% (172), durante la cirugía y post-operatorio inmediato, junto con la necesidad de efectuar controles de laboratorio estrictos,

han contribuido a que este tipo de terapéutica tenga poca aceptación como profilaxis.

b) Dosis bajas de heparina no fraccionada.

Previene la trombosis inhibiendo la coagulación de la sangre, al acelerar la inhibición de la ATIII sobre factores activados XII, XI, IX, X y trombina.

La profilaxis con dosis bajas de heparina reduce la incidencia de TVP y EP, incluso el EP fatal. La incidencia de TVP después de cirugía se reduce en 2/3 aproximadamente (9% de las TVP en caso de emplear heparina "versus" 22% en caso de utilizar placebo), y el EP a la mitad. El riesgo de hemorragia se incrementa aproximadamente en un 2% (173).

Desventajas de este tratamiento son la administración subcutánea (sc) dos a tres veces al día durante al menos 7 a 14 días, y la producción de trombopenias (174). Se ha demostrado también que dosis de heparina ajustando el TTPA a peso del paciente, consigue una profilaxis más efectiva que dosis fijas de heparina (175).

c) Heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

En la actualidad hay disponibles para uso profiláctico diferentes preparados de HBPM, con distintos pesos moleculares, obtenidos por métodos también diferentes y con perfiles farmacológicos y actividad anti-Xa diferentes. Por tanto, es importante no extrapolar los resultados observados de un preparado a otro.

Actúan potenciando la inhibición del factor Xa sin modificar los tiempos de coagulación. Además, sólo un tercio de las moléculas de HBPM se unen a la ATIII y sin embargo poseen actividad antitrombótica.

En cirugía general son muy eficaces en su capacidad de prevenir la ETV. Evitan las TVP en un 70% de los casos. En cirugía abdominal y ortopédica el porcentaje de reducción de TVP es similar o incluso superior a la utilización de

la heparina no fraccionada (HNF). También se ha demostrado que es igual de eficaz que la HNF en su capacidad de reducir la incidencia de EP (176-178). La incidencia de complicaciones hemorrágica es igual o incluso inferior que con HNF (178). Además, una única dosis diaria de HBPM es tan eficaz como la administración de HNF inyectada sc cada 12 horas.

En los últimos años los estudios se han centrado en valorar el coste y efectividad de esta profilaxis en cirugía, los resultados han demostrado que la profilaxis además de salvar vidas, al prevenir eficazmente el EP, es económicamente rentable (179). Todo lo anteriormente expresado, incide en la necesidad de efectuar profilaxis antitrombótica en todos los pacientes con riesgo alto o moderado de desarrollar TVP.

d) Otros agentes.

La hirudina, un anticoagulante natural obtenido de la saliva de las sanguijuelas, se ha conseguido reproducir mediante técnicas de DNA recombinante. Esta sustancia es un potente inhibidor de la trombina. Su acción es independiente de la ATIII y posee poco efecto sobre las plaquetas. Estudios preliminares han demostrado su eficacia y seguridad (180). Otros agentes antitrombóticos actualmente en estudio son: anticuerpos monoclonales 7E3 frente al fragmento del fibrinógeno que compite por su receptor plaquetar GPIIb/IIIa(181,182).

VII. TRATAMIENTO DE LA TVP

Los principales objetivos de la terapéutica de la ETV son: 1) prevenir el EP; 2) reducir la morbilidad durante el episodio agudo; 3) prevenir las recurrencias tempranas y tardías de la enfermedad; 4) disminuir el riesgo de desarrollar el síndrome postrombótico; 5) disminuir el riesgo de la hipertensión pulmonar. Estos objetivos deben alcanzarse con pocas complicaciones y con el menor gasto posible.

Un agente ideal en el tratamiento de la TVP y el EP sería aquel, capaz de revertir el proceso trombótico y lisar el trombo de las venas de las extremidades o arterias pulmonares, preservando la hemodinamia fisiológica del sistema venoso y arterial. La lisis del trombo en las estructuras valvulares y la restauración de la función hemodinámica cardiopulmonar normal debe obtenerse rápidamente.

Aunque todavía no se ha descubierto el tratamiento ideal de la TVP, actualmente disponemos de tratamientos anticoagulante, fibrinolítico, interrupción de la VCI y tratamiento quirúrgico.

A. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

El tratamiento convencional de la TVP/EP es la terapéutica anticoagulante con heparina seguida de dicumarínicos. La eficacia de esta terapia fue demostrada en 1960 por Barritt y Jordan (183), en un estudio en el que se incluyeron 35 pacientes, con EP demostrado. Diecinueve de ellos, recibieron únicamente tratamiento de soporte, y los otros dieciséis heparina seguida de anticoagulante orales. El estudio se finalizó al observar que ninguno de los pacientes con tratamiento anticoagulante presentó EP fatal o recurrente, mientras que en el otro grupo, hubo 5 EP mortales y 10 recurrentes (183). Numerosos estudios clínicos efectuados en los últimos 20 años introdujeron importantes avances en el tratamiento de la ETV; sus resultados han establecido la necesidad

del uso de tratamiento inicial con heparina seguido de una terapéutica anticoagulante prolongada (184-188).

1. HEPARINA SÓDICA NO FRACCIONADA

a) Uso clínico.

El tratamiento debe iniciarse con un agente que tenga efecto anticoagulante inmediato, la heparina (189), y debe ser administrada en una dosis adecuada. Si no se consigue el efecto anticoagulante deseado durante las primeras 24 horas de terapia, el riesgo de ETV recurrente se incrementa 15 veces (186, 190). El rango de anticoagulación recomendado es de 1.5 a 2.5 veces el control, y se define como el cociente obtenido entre el TTPA del paciente y el control (186, 188, 190).

El tratamiento puede iniciarse mediante la administración de heparina en perfusión continua, intravenosa (iv) intermitente, o por vía subcutánea.

La vía subcutánea es la más conveniente en pacientes ambulatorios. Se ha demostrado que, si se consigue mantener el nivel de anticoagulación recomendado, su eficacia es similar a la vía iv (139, 173). Estudios previos han demostrado también que la administración iv intermitente, aunque comparable en eficacia, se asocia con mayores complicaciones hemorrágicas (14% de hemorragias graves "versus" 6% si se utiliza la perfusión continua) (186).

El tratamiento con heparina sódica iv se inicia habitualmente con un bolo de 80 U/Kg de peso seguido de una perfusión de 18 U/Kg/h, con posteriores ajustes de la dosis según los resultados obtenidos al efectuar el TTPA (190). Con esta pauta de anticoagulación se consiguen niveles idóneos (mayores 1.5) en más del 95% de los pacientes. Cuando se emplean dosis empíricas o intuitivas, como el tan extendido uso de 1.000 U/h, los rangos de anticoagulación, se encuentran en niveles sub óptimos en el 22% de los pacientes, por lo que esta práctica debería ser abandonada (191).

La duración del tratamiento con heparina continua en discusión. En Norte América, el tratamiento se prolonga durante 10 días, mientras que en los países Europeos se administra durante 5 días. La suspensión después de 7 días de tratamiento, iniciando la anticoagulación oral a las 48 h del comienzo de la terapia con heparina, siempre que se consiga anticoagulación oral estable dentro del margen terapéutico, es en la práctica diaria un método muy extendido. No obstante, se describe extensión de la trombosis a pesar de la correcta anticoagulación, en más del 4-20% de los casos, así como EP sintomáticos en un 0.5% de los pacientes (187,188).

b) Monitorización

La respuesta a diferentes reactivos de TTPA a la heparina es variable, por lo que se recomienda el uso de nomogramas para el tratamiento con heparina. El TTPA debe ser normalizado, calibrando en cada centro los valores correspondiente a un nivel de heparinemia comprendido entre 0.3 y 0.8 U/ml (192,193). La dosis de heparina administrada debe ser aquella que permita obtener cocientes de TTPA > 1.5 veces el control. Los niveles de heparinemia utilizando método anti- factor Xa, son de ayuda en aquellos pacientes en los que no se consigue prolongar el TTPA a pesar del uso de dosis altas de heparina o en los casos de pacientes con AL. En el primer caso, se recomienda también efectuar determinación de ATIII. El límite inferior de actividad anti-Factor Xa para obtener el nivel terapéutico es de 0.35 U/ml (194).

c) Efectos secundarios y complicaciones

Las hemorragias son las complicaciones más frecuentes según la mayoría de los estudios y se producen entre el 3% y el 6% de los casos. En muchas circunstancias se ven favorecidas por factores concomitantes como, cirugías o traumatismos previos etc (173). Si la hemorragia es severa, el efecto anticoagulante puede ser neutralizado con sulfato de protamina.

La trombopenia inducida por heparina es un síndrome clínico grave aunque poco frecuente. Su incidencia es desconocida, estimándose entre el 1% y 3% de los casos. Entre el 10% y 15% de estos casos, se desarrollan trombosis venosas o arteriales y al menos un 30% de los pacientes fallecen o requieren amputaciones como resultado de la oclusión vascular. El riesgo se incrementa con la prolongación del tratamiento (195).

Otros efectos secundarios son la osteopenia, sobre todo en tratamientos prolongados, y las reacciones alérgicas.

2. HBPM

Recientemente se han empezado a utilizar preparados de HBPM en pacientes con TVP (196-199). Los resultados obtenidos sugieren que las HBPM son tan eficaces como la HNF, en su capacidad de prevenir la extensión y evitar el EP recurrente. Ventajas adicionales son: el menor número de complicaciones hemorrágicas (198), la menor incidencia de trombopenias secundarias (195) y su gran biodisponibilidad, lo que permite su administración sc en una o dos dosis al día (200) y tal vez el tratamiento ambulatorio.

El tratamiento con HBPM se administra en dosis ajustadas al peso del paciente (200 U/Kg de peso en el caso de utilizar Fragmin) (196,200) y en un futuro inmediato, se cree que la monitorización de la actividad anti-factor Xa en el laboratorio no será necesario.

3. ANTICOAGULANTES ORALES

a) Uso clínico

El tratamiento de las TVP con anticoagulantes orales, sin la administración previa de heparina, no es una alternativa satisfactoria porque se acompaña de progresión sintomática de la trombosis o recurrencia en el 20% de los casos (188).

Una vez que el proceso agudo se ha estabilizado con heparina se introducen los anticoagulantes orales, dicumarínicos, administrando ambos fármacos simultáneamente al menos durante 5 días. Aproximadamente a los 7 días de terapéutica simultánea, período de máxima hipercoagulabilidad sanguínea, se suspende la heparina y se continúa con antivitaminas K. Permanece sin esclarecer la duración óptima de esta anticoagulación. Recientemente, la Sociedad Torácica, ha efectuado un estudio comparando una duración del tratamiento de tres meses "versus" 4 semanas en pacientes con TVP. Sus resultados sugieren que el acortamiento de la anticoagulación se asocia a un incremento de recurrencias de la trombosis (201). La mayoría de los trabajos recomiendan que el tratamiento se mantenga, al menos, 3 meses en pacientes con un primer episodio trombotico y que se prolongue por más tiempo en pacientes con ETV de repetición y si persisten los factores de riesgo de tromboembolismo (202).

Los dicumarínicos atraviesan la placenta y deben evitarse en los primeros meses de embarazo porque pueden producir alteraciones fetales. En estas mujeres el tratamiento de elección es la heparina sc.

b) Monitorización

El tratamiento con dicumarínicos se controla con el TP, que puede expresarse ajustando el resultado obtenido a un patrón internacional. La razón normalizada internacional (INR), es el resultado del esfuerzo internacional para mejorar la uniformidad de los resultados (203, 204). A pesar del esfuerzo y los logros obtenidos todavía permanecen varios puntos por resolver. El INR recomendado en pacientes con TVP es de 2 a 3. (202,204).

c) Complicaciones y efectos secundarios.

Las hemorragias, complicación más frecuente, se relacionan estrechamente con el nivel de anticoagulación. En un estudio al azar (205), pacientes con INR entre 2-2.5 presentaron una incidencia hemorrágica del 4%,

comparada con un 22% cuando el rango de anticoagulación se mantenía entre 3-4.5. Las hemorragias se incrementan también por la interacción de otros medicamentos y el estado general del paciente. El riesgo de hemorragia disminuye de un 3% al inicio de la terapéutica a un 0.3% al finalizar el primer año de tratamiento (206).

Otras complicaciones son: la necrosis cutánea, que se produce por una caída brusca de PC y/o PS como consecuencia de su corta vida plasmática, al iniciarse el tratamiento con anti-vitaminas K y puede evitarse con el uso concomitante de heparina; efectos secundarios menos graves son la alopecia, rash cutáneos o diarreas.

B. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

Aunque la heparina reduce la incidencia de EP del 30% al 5%, no los erradica en su totalidad, siendo el riesgo de EP fatal aproximado del 0.5% (207). También previene el crecimiento y extensión del trombo agudo, en muchos casos, de forma eficaz. Sin embargo, la alta frecuencia de la insuficiencia venosa residual y de progresión de la trombosis, en pacientes adecuadamente anticoagulados, sugiere que la heparina no altera el curso de la enfermedad "in situ" y no promueve la disolución del trombo ya existente (208-210). Por tanto, el tratamiento anticoagulante es efectivo en la mayoría de los pacientes con ETV, pero no es la terapéutica "ideal". Además, aunque es efectiva en reducir las importantes complicaciones tempranas o inmediatas de la ETV es relativamente inefectiva en prevenir las secuelas tardías (211).

El tratamiento trombolítico, sin embargo, tiene un número de ventajas potenciales sobre el tratamiento anticoagulante, que incluyen: 1) su capacidad de promover la disolución del trombo restaurando la circulación hemodinámica normal. 2) reduce o previene el daño valvular. 3) y por tanto prevenir el síndrome postflebitico.

VII. TRATAMIENTO DE LA TVP

El posible beneficio de la recanalización venosa precoz, que preservaría la función venosa normal, ha sido la justificación para utilizar esta forma de terapia en pacientes con TVP. Sin embargo, su utilidad continua siendo motivo de controversia (212).

1. TVP EN FASE AGUDA.

La efectividad del tratamiento fibrinolítico ha sido demostrado en numerosos estudios clínicos (Tabla V).

TROMBOLISIS EN TVP (HEPARINA vs FIBRINOLÍTICO)					
Referencia	Año	Aleatorio	Heparina	SK	UK
Robertson y cols 213	1968	si	3/8 (38%)	7/8 (88%)	-
Browse y cols 214	1968	no	0/5 (0%)	3/5 (60%)	-
Kakkar y cols 215	1969	si	2/10 (20%)	6/10 (60%)	-
Robertson y cols 216	1970	parcial	2/7 (20%)	6/9 (67%)	-
Tsapogas y cols 217	1973	si	1/15 (7%)	10/19 (53%)	-
Astedt y cols 218	1974	no	-	15/35 (54%)	-
Duckert y cols 219	1975	no	4/42 (10%)	63/93 (68%)	-
Porter y cols 220	1975	si	8/26 (31%)	13/24 (54%)	-
Marder y cols 221	1977	no	2/12 (25%)	7/12 (58%)	-
Arnesen y cols 222	1978	no	5/21 (24%)	15/21 (71%)	-
Elliot y cols 223	1979	si	0/25 (0%)	2/26 (65%)	-
Watz y Savidge 224	1979	no	6/17 (35%)	12/18 (67%)	-
Graor y cols 211	1987	si		24/30 (80%)	25/30 (83%)

Tabla V

Los resultados de estos estudios revelan trombolisis completa o sustancial en estudios flebográficos en el 20 al 70% de los pacientes tratados con SK frente de un 0% a 28% en aquellos tratados con heparina (213-224). En 1984 Goldhaber y cols (225), revisando los resultados obtenidos en seis de los estudios anteriores, encontraron que el grado de trombolisis sustancial en pacientes tratados con SK era 3.7 veces superior al observado en pacientes tratados con heparina. Dos de estos estudios revelaron extensión de la trombosis en pacientes heparinizados (221,222). Shulman y cols, también en 1984 (226), observaron que el grado de trombolisis era similar en pacientes tratados con SK a bajas o altas dosis. Existen pocos estudios correctamente diseñados de pacientes con TVP tratados con UK, administrada por vía sistémica (207,211,227) o por vía loco-regional (228,229). En dos de ellos se observó una eficacia similar a la de la SK, siendo la UK superior en seguridad, con menores complicaciones hemorrágicas y precisando menores tiempos de infusión (228,230,231). Cuando se administra la UK por vía loco-regional su eficacia es todavía mayor a la vez que disminuyen las complicaciones hemorrágicas (230-231).

Recientemente, y aunque la casuística es escasa, se han obtenido muy buenos resultados en el tratamiento de las TVP ílio-femorales infundiendo el agente trombolítico localmente, a través de un catéter colocado próximo al trombo (232,233).

En los pocos estudios realizados con rt-PA, los resultados no han sido significativamente superiores a los obtenidos con otros trombolíticos (234,235).

La efectividad medida por el grado de trombolisis, suele variar debido a tres factores principales (236):

- 1) La duración de la sintomatología clínica previa a la administración del fibrinolítico. Los trombos viejos responden pobremente. Astedt y cols (218), en 1974, y Seaman y cols (237) observaron un escasa respuesta al tratamiento en pacientes con duración de los síntomas superior a los 4 o 5 días. De forma

similar, en 1977 Marder y cols (221), obtienen mala respuesta en pacientes con síntomas superior a 7 días. La mejor respuesta al tratamiento es la descrita por Theiss y cols (238), en pacientes con sintomatología clínica menor a tres días.

2) El grado de oclusión de la trombosis. Varios autores han aportado datos en los que observan trombolisis mayor en trombos no completamente oclusivos al compararlo con trombos oclusivos (214,223,237,239,240). Por el contrario, Arnesen y cols (222), no observan diferencias entre trombos oclusivos o no oclusivos, obteniendo lisis completa en trombos oclusivos (241,242). Por ello, aunque se obtengan mayores grados de trombolisis en trombos no oclusivos, la oclusión completa no contraindica el uso de fibrinolíticos.

3) La localización de la trombosis. Varios estudios muestran mejor respuesta en trombosis proximales que distales (219,243). Así, Duckert y cols (219), consiguen un 66% de trombolisis totales en pacientes con trombosis de la vena femoral común, comparado con un 23% en trombosis de venas tibiales.

a) Tratamiento fibrinolítico y prevención del EP.

Dada la relativa baja frecuencia de nuevos episodios de EP, se necesitan mayor número de pacientes para llegar a alguna conclusión. Los resultados de estudios previos se muestran en la Tabla VI.

Referencia	Año	Aleatorio	Heparina	SK
Kakkar y cols (215)	1969	si	1/10	0/9
Robertson y cols (214)	1970	parcial	0/7	4/17
Duckert y cols (217)	1975	no	7/42	5/93
Arnesen y cols (220)	1978	parcial	0/14	1/16
Elliot y cols (221)	1979	si	2/25	0/23
Total			10/98 (10%)	10/158 (6%)

Tabla VI: Trombolisis en TVP (heparina "versus" fibrinolítico). Incidencia de EP.

De ellos se deduce que el riesgo de EP no es mayor durante el tratamiento con SK que con heparina. Curiosamente se han descrito EP en número mayor de lo esperado, en pacientes con enfermedad valvular mitral y

fibrilación auricular, por lo que no se recomienda en ellos este tipo de terapéutica (139).

b) "Flegmasia cerúlea dolens"

Es una forma grave e infrecuente de presentación de la TVP, caracterizada por dolor, edema y cianosis; esta forma reversible de la enfermedad, si no se controla, puede evolucionar hacia la isquemia y la gangrena de origen venosa y en ese momento muchos pacientes requieren amputación de la extremidad afectada (245). La mortalidad es alta no sólo por la gangrena sino porque se presenta con frecuencia en pacientes con estados de hipercoagulabilidad de origen maligno (246). Su tratamiento sigue provocando controversia, para algunos autores el tratamiento inicial consistiría en elevación de la extremidad afectada y anticoagulación con heparina y trombectomía de urgencia si pasadas de 3 a 6 horas la clínica no remite (247,248). Otros prefieren iniciar el tratamiento fibrinolítico si no hay respuesta inicial y realizar tratamiento quirúrgico (246,249).

2. TVP, SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

a) Síndrome postrombótico

La pérdida de la competencia valvular, el desarrollo de hipertensión venosa y la diversificación del flujo a través de venas perforantes incompetentes, parecen ser, las causas principales del síndrome postrombótico. Se desconoce el papel que la obstrucción venosa crónica desempeña en la génesis de las secuelas más frecuentes del síndrome postrombótico, se cree sin embargo, que es el responsable de la llamada claudicación venosa (124, 127, 250, 251).

El síndrome postrombótico es un problema clínico de importancia por sus repercusiones socioeconómicas, que suele presentarse hasta en el 94% de los pacientes con TVP de miembros inferiores no tratados. El 48% de los pacientes que recibieron tratamiento con heparina pueden desarrollar úlceras varicosas a los 2 años de la terapéutica (252). El tratamiento fibrinolítico puede producir

trombolisis completa manteniendo la estructura y función de las válvulas venosas normales y previniendo potencialmente el síndrome posttrombótico. Existen trece estudios clínicos que evalúan este síndrome en un período comprendido entre tres meses y 14 años desde la administración de SK o heparina en TVP agudas, revelando resultados prometedores (215,223,224,226,253-261). Los estudios flebográficos seriados realizados fueron normales entre el 0% y 20% de los pacientes tratados con heparina, y entre el 14% y 100% en los tratados con SK. Los estudios de función valvular fueron normales entre el 12% y el 50% de los anticoagulados "versus" un 36% al 92% de los que recibieron SK. Esta normalidad en los estudios flebográficos y funcionales se correlaciona con reducción en la sintomatología que caracteriza al síndrome postflebótico. Existen otros dos estudios con resultados menos satisfactorios, en el de Aibrechtsson y cols (252), con escaso seguimiento flebográfico, sólo 26% de los pacientes tratados con SK no presentaron signos o síntomas de insuficiencia venosa. Kakkar y Lawrence (262), no encontraron mejoría significativa en el seguimiento volumétrico a los 24 meses de tratamiento fibrinolítico. Hay que hacer constar que en este estudio, no se aporta información en relación a la duración de los síntomas antes del inicio del tratamiento, además, el número de flebografías normales a los 3 meses de seguimiento no es claro. Por otro lado, trabajos recientes realizados en enfermos tratados con anticoagulación y estudiados a largo plazo con duplex ultrasonografía sugieren que la lisis precoz del trombo contribuiría a preservar la integridad valvular (252,263); precisándose estudios similares en pacientes sometidos a tratamiento fibrinolítico.

De todos estos estudios podemos sacar las siguientes conclusiones:

- 1) Que para una valoración adecuada del síndrome posttrombótico, el estudio clínico debe efectuarse a largo plazo, con una buena definición de los pacientes incluidos, siendo el período de seguimiento en la mayoría de los trabajos publicados corto (223,253,260,262).

2) Que en estudios a largo plazo (259,261) el síndrome postrombótico es menos frecuente y severo en los pacientes tratados con SK, sobre todo en aquellos en los que se había obtenido lisis total.

3) Que el éxito de la trombolisis depende de la duración de la sintomatología previa a la terapia, y de un control objetivo del tratamiento. Por último se puede deducir de los datos presentados, que una lisis total clara del trombo sólo se consiguió en una pequeña proporción de los casos (245).

4) Por todo ello el síndrome postrombótico continua siendo un importante problema en el momento actual.

b) Retrombosis

La incidencia de retrombosis después del tratamiento fibrinolítico es incierta, dada la escasa casuística existente. Se estima que en pacientes tratados con SK y tratamiento anticoagulante posterior, oscila entre el 9% y el 22% (226,254,257). Se cree que una lisis del trombo parcial o inadecuada es el factor contribuyente más importante en la retrombosis (236,264), así Mavor y cols (239), observaron retrombosis en 2 de 10 pacientes (20%) con lisis total tras tratamiento con SK y en 12 de 24 (50%) con lisis parcial. Cuando se analiza esa complicación en pacientes que han recibido heparina o SK, se observa una reducción en los casos en los que se utiliza SK (236). Sin embargo, se precisa más información clínica para confirmar este hecho.

En resumen, y en relación con los resultados obtenidos a largo plazo, varios factores pueden tener valor como indicadores pronósticos:

1) Una lisis completa, observada al finalizar el tratamiento fibrinolítico, se asocia a menudo con flebografías y función valvular normal durante el seguimiento de los pacientes y con probable ausencia de síndrome postrombótico.

2) Una duración de la sintomatología previa al tratamiento próxima a 3 días, se asocia con flebografías y función valvular normal a largo plazo (208,215,260).

3) Pacientes con trombosis venosa femoral e iliaca desarrollan 5 veces mas a menudo síndrome postflebítico severo, que los pacientes con trombosis de las venas popliteas o de las pantorrillas (209,253).

4) Por último, pacientes sin historia previa de trombosis o insuficiencia venosa, presentan con mayor probabilidad pruebas normales durante el seguimiento (260).

3. COMPLICACIONES

A pesar de que numerosos estudios realizados confirman que el tratamiento fibrinolítico es efectivo y con importantes ventajas, se utiliza menos frecuentemente de lo que cabría esperar, debido en gran medida al miedo de complicaciones hemorrágicas mayores o menores.

Goldhaber y cols (225), en la revisión que efectuó en 1983 de tres trabajos publicados previamente, en el que se incluyeron 58 pacientes tratados con SK y 59 con heparina, concluyen que el riesgo de hemorragia es 2.9 veces mayor en pacientes tratados con SK que con el anticoagulante incidencia similar se ha descrito con rt-PA (264). Sin embargo, este aumento de las hemorragias relacionados al tratamiento fibrinolítico es debido a hemorragias menores. Hemorragias mayores que requirieron transfusión de hemoderivados, se observaron en un número similar de pacientes de ambos grupos (218,226,265-267). La frecuencia de hemorragias letales es muy pequeña, así, en una amplia revisión de trabajos en los que se señalan los efectos secundarios al tratamiento fibrinolítico, 2 de 810 pacientes, fallecieron por complicaciones hemorrágicas. Cinco presentaron hemorragia intracraneal, con una incidencia por tanto del 0.62%. Dos de estos casos estaban diagnosticados de Policitemia Vera, otro había presentado con anterioridad un accidente cerebrovascular y en otro existía

una posible historia de episodios de ataques isquémicos transitorios (214,218,220,221,236,237,253,267). Por el contrario Meissner y cols (268) observaron 5 hemorragias fatales, 3 intracraneales y 2 mayores, en 64 pacientes tratados con SK. En este estudio no se especifican los criterios de inclusión utilizados. Además, uno de los pacientes había sido intervenido 4 días antes. Al incluir los resultados de Meissner junto con el resto de los estudios, se obtiene una incidencia de hemorragias letales del 0.8% y de hemorragia intracraneal del 0.9%. Recientemente Schulman ha publicado una incidencia de 0.7% de hemorragias fatales (269).

El localización mas frecuente de las hemorragias severas son las heridas quirúrgicas recientes; y el incremento observado de hemorragias menores, debido a procedimientos invasivos.

Graor y cols (211), observaron en 60 pacientes sometidos a tratamiento fibrinolítico con UK (n=30) o SK (n=30), hemorragias mayores en el 17% de los pacientes tratados con SK, por el contrario, no hubo complicaciones en ninguno de los tratados con UK, a dosis de 4.400 U/Kg/h, siendo las diferencias significativas (p=0.019).

Recientemente se ha observado que la administración de UK a altas dosis en bolos, que acortan el tiempo de infusión, se acompaña de menores complicaciones hemorrágicas manteniendo su eficacia terapéutica (270). Este hecho también se ha descrito, al utilizar bajas dosis del trombolítico a través de un catéter próximo al trombo (228-229).

Graor y cols (211) analizaron también el costo global del tratamiento al utilizar SK y UK. Así el tratamiento con UK es más caro, si sólo se contabilizan las dosis totales de fármaco administradas, pero al valorar también, el número de días de hospitalización y el costo adicional de las medidas de soporte necesarias en pacientes con complicaciones, el tratamiento con UK sólo supera en 11.5\$ al tratamiento con SK. Por todo ello, actualmente, se recomienda el empleo de UK como agente de elección en base a: a) su seguridad, b) eficacia similar a la SK, c)

menor duración del tratamiento que condiciona menores días de hospitalización, d) menor número de complicaciones hemorrágicas y e) que no produce reacciones alérgicas.

Nuevos agentes trombolíticos, combinaciones de trombolíticos o combinaciones de estos y otros agentes antitrombóticos están siendo actualmente motivo de investigación clínica. De igual manera, nuevas pautas de dosificación y vías de administración se están probando con el fin de aumentar la eficacia de su tratamiento y disminuir las complicaciones hemorrágicas.

4. PAUTAS DE TRATAMIENTO

El régimen de SK más ampliamente extendido es: una dosis inicial de 250.000 U infundida en 30 min, seguida de infusión de 100.000 U/h durante 3 días. Se asocia paracetamol e hidrocortisona (100 mg cada 6 o 12 h), para evitar el síndrome febril y las reacciones alérgicas (236).

En caso de utilizar UK la dosis inicial de 250.000 U, se continua con una infusión continua con concentraciones de fármaco que oscilan entre 1.500 U/Kg/h y 4.400 U/Kg/h (211,271).

Si se utiliza rt-PA se emplea un bolus inicial de 5 mg seguida de una dosis de 0,25 a 0,50 mg/Kg/h (235).

5. MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

Mientras que es de suma importancia excluir alteraciones de la hemostasia en los estudios realizados antes del comienzo del tratamiento y determinar si existen o no efecto lítico sistémico durante las primeras horas del mismo (particularmente en pacientes que reciben SK), no hay una clara evidencia de que los resultados de los estudios de hemostasia habituales sean indicativos del grado de trombolisis o del riesgo hemorrágico (265). Sin embargo, y con el fin de valorar el efecto lítico sistémico del tratamiento, el momento del inicio de

la anticoagulación y conocer el estado del paciente en caso de hemorragias, se recomienda efectuar estudios de hemostasia, durante el tratamiento fibrinolítico.

El alargamiento observado del TTPA, es consecuencia de proteólisis de los factores V, VIII y fibrinógeno por plasmina y de la presencia de PDF y fibrina circulantes. El alargamiento del TT, se debe a hipofibrinogenemia y presencia de productos de degradación del fibrinógeno y fibrina. Es la prueba más ampliamente recomendada. El descenso de plasminógeno se debe a consumo de la proteína, al ser esta el principal substrato de los agentes trombolíticos. Los dímeros D, son marcadores de activación de la fibrinólisis, consecuencia de la degradación de la fibrina.

C. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

1. TROMBECTOMÍA VENOSA.

En casos seleccionados la trombectomía obtiene buenos resultados en pacientes con TVP en fases iniciales, con desobliteraciones totales del sector ilio-femoral de hasta el 62% y parciales del 38% (272), sin embargo la desobliteración incompleta y el daño vascular son causa de reoclusiones frecuentes (273); por este motivo, la trombectomía se reserva fundamentalmente para aquellos pacientes con "flegmasia cerúlea dolens" que no responden al tratamiento fibrinolítico (246-249).

Como la trombectomía sola se asociaba con mucha frecuencia a retrombosis se ha acompañado de fistula arteriovenosa y heparina durante 6 meses. Con este tratamiento Plate y cols (274) han comunicado una permeabilidad de las venas proximales postcirugía en el 76% de los pacientes, con síntomas de estasis venosa sólo en el 7% de ellos, frente a una permeabilidad del 35% con síntomas en el 45% del grupo tratado sólo con heparina. Los estudios a largo plazo no son tan optimistas, así de 120 pacientes tratados con trombectomía más fistula arteriovenosa temporal y heparina que a las 6 semanas presentaban una permeabilidad en el 85%, a los 7 meses un estudio

flebográfico reveló que solo un 38% de las ilíacas presentaban una apariencia normal, 23% tenían cambios postrombóticos y 38% estaban ocluidas (139).

Son tan escasas las comunicaciones sobre los beneficios potenciales de la trombectomía venosa, que se requieren ensayos controlados y multicéntricos para valorar correctamente esta alternativa de tratamiento (275), reservándola mientras tanto solo para aquellos casos en que las otras alternativas fallen y corra peligro la viabilidad de la extremidad.

2. INTERRUPCIÓN VENOSA.

Durante años se han empleado diferentes técnicas para la interrupción de la VCI con diferentes grados de eficacia en la prevención de EP de repetición y en el mantenimiento de la permeabilidad de la cava.

Las principales indicaciones de interrupción de la VCI son (139):

- 1) Pacientes con TVP proximal y anticoagulación contraindicada.
- 2) Embolismos de repetición a pesar de anticoagulación correcta.
- 3) EP de repetición secundarios a trombofilia de origen congénita.

En el pasado se utilizaron técnicas quirúrgicas para interrumpir la VCI, como la ligadura de la cava o los diferentes "Clips" externos para estrechar la luz de la cava e impedir el paso de émbolos. Sin embargo la alta mortalidad operatoria, EP de repetición, alta incidencia de síndrome postrombótico y retorno cardíaco comprometido, por inadecuado retorno venoso, han hecho que estas técnicas tengan poca aceptación en la práctica clínica diaria (276).

Para evitar todas estas desventajas se han desarrollado un sin número de filtros intraluminales que se introducen por vía percutánea a través de la femoral común o la yugular interna derecha. El procedimiento se realiza enteramente bajo control fluoroscópico, previa cavografía para comprobar la permeabilidad de la cava y sus posibles variantes anatómicas. La efectividad de estos filtros ha sido

ampliamente demostrada, sobretodo la del filtro de Greenfield; se ha publicado una permeabilidad de la cava en 95% de los casos y una incidencia de EP de repetición en 4% de los pacientes (277). Sin embargo, entre 10% y 20% de los enfermos sufren una complicación inmediata o desarrollan algún problema colateral que recomienda ser muy rigurosos en sus indicaciones y aconseja la realización de estudios prospectivos que ayuden en la búsqueda del filtro ideal (278).

2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

I. JUSTIFICACIÓN

Los agentes trombolíticos a pesar de su demostrada eficacia para promover la disolución de los trombos en la luz de los vasos son muy poco utilizados en pacientes con TVP. La urokinasa es un agente trombolítico eficaz y más seguro que la estreptoquinasa, sin embargo, la mayoría de trabajos publicados sobre tratamiento trombolítico en la ETV han sido realizados con estreptoquinasa. Hay muy pocos estudios sobre tratamiento trombolítico e TVP realizados con urokinasa, todos ellos con poca casuística y la mayoría con infusiones de urokinasa a altas dosis administrada por vía sistémica.

Desde que en el año 1974 Dotter y cols. establecieron la seguridad y la eficacia del tratamiento fibrinolítico cuando éste se aplicaba a través de un catéter colocado percutáneamente con el extremo introducido hasta alcanzar la vecindad o el interior del trombo. Este método ampliamente utilizado en las trombosis arteriales, en las embolias pulmonares y en las venas centrales tiene difícil aplicación en las trombosis extensas y masivas de los miembros inferiores en donde la totalidad de la extremidad está implicada y la colocación de catéteres rara vez pueden sobrepasar el tercio medio de la femoral superficial. Por este motivo algunos autores administraron el agente trombolítico por una vena pedal, con una técnica similar a la utilizada para el diagnóstico flebográfico, que fue denominada locorreional.

II. OBJETIVOS

Dada la frecuencia de la ETV, que en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Juan Canalejo se dispone de todos los métodos de imagen objetivos necesarios para su diagnóstico y que contábamos con la infraestructura interdisciplinaria necesaria para realizar tratamientos fibrinolíticos diseñamos el presente estudio con los siguientes objetivos:

1. Dilucidar si el tratamiento fibrinolítico administrado por vía locorregional es de eficacia trombolítica superior a los datos publicados en la literatura sobre la eficacia del tratamiento fibrinolítico administrado por vía sistémica.

2. Incorporar las técnicas flebográficas para que la infusión y difusión del agente trombolítico fuera lo más próximo al trombo desde los sectores distales hasta los proximales.

3. Utilizar la mitad de dosis que la utilizada por vía sistémica, con el fin de disminuir las complicaciones hemorrágicas.

4. Valorar si los estudios flebográficos seriados durante el tratamiento trombolítico permiten individualizar su duración, con beneficio sobre las pautas más ampliamente utilizadas de mantener el tratamiento de forma continuada durante 72 horas.

5. Aportar nuestro conocimiento radiológico al estudio de las características morfológicas de los trombos en sus diferentes fases: antes del tratamiento y a la finalización del mismo.

6. Valorar si el grado de extensión de la trombosis, cuantificada por el índice de Marder se traduce en diferentes niveles de lisis.

7. Determinar si existen patrones radiológicos que sugieran una buena respuesta terapéutica.

8. Comprobar si el tratamiento locorregional es superior al tratamiento sistémico en las lisis de los trombos oclusivos venosos.

9. Analizar si la respuesta terapéutica se ve influenciada por la situación anatómica de una determinada vena o segmento venoso.

10. Analizar si las variantes anatómicas venosas presentan menores lisis por existir en estos casos mayor cantidad de trombo a lisar.

3.- PACIENTES Y MÉTODO

3.- PACIENTES Y MÉTODO

I. PACIENTES	77
A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	77
B. FACTORES DE RIESGO	78
II. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	79
A. PAUTA DE TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO	79
1. MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO	79
B. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE	80
III. PROTOCOLO DEL ESTUDIO DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO	82
A. MATERIAL	82
1. EQUIPO RADIOLÓGICO PARA LA REALIZACIÓN DE LA FLEBOGRAFÍA ASCENDENTE	82
2. EQUIPO RADIOLÓGICO PARA LA REALIZACIÓN DE LA CAVOGRAFIA ASCENDENTE	82
3. INECTOR AUTOMÁTICO MEADRAX	82
4. MEDIOS DE CONTRASTE	82
B. FLEBOGRAFÍA ASCENDENTE	82
1. MATERIAL	82
2. TÉCNICA (131-137)	83
C. CAVOGRAFÍA	84
1. MATERIAL	84
2. TÉCNICA	84
IV. ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES	86
A. SIGNOS RADIOLÓGICOS DE TROMBOSIS VENOSA	86
B. DEFINICIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TROMBO	87
C. SEGMENTOS VENOSOS A ESTUDIO	87
D. ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA EXTENSIÓN DE LA TROMBOSIS	89
E. CONTROLES FLEBOGRÁFICOS	89
F. CRITERIOS DE LISIS	91
1. CUANTITATIVOS	91
2. CUALITATIVOS	91
V. ESTUDIOS ESTADÍSTICOS	92

I. PACIENTES

Desde Abril de 1990 hasta Diciembre de 1994, se trataron con UK 142 pacientes, diagnosticados de TVP proximal en el Hospital Juan Canalejo de La Coruña.

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

a) Trombosis unilateral de localización proximal, sin extensión a la vena cava inferior, confirmada mediante flebo-iliocavografía.

b) Ausencia de reacciones adversas o contraindicaciones previas, a los medios de contraste yodados.

c) No historia de trombosis conocida en la extremidad que iba a ser sometida a tratamiento fibrinolítico con Uroquinasa.

d) Signos clínicos de TVP inferior a 15 días

e) Pacientes mayores de 18 años y menores de 70, aunque se incluyeron diez pacientes que tenían más de 71 años porque representaban una edad biológica menor.

f) Pacientes con vida activa y sin límite conocido de supervivencia por enfermedad grave.

CONTRAINDICACIONES

ABSOLUTAS

Hemorragia activa, ACV u otro proceso intracraneal en los dos meses previos

RELATIVAS MAYORES (< 10 días)

Cirugía mayor, parto, biopsia de órgano

Hemorragia gastrointestinal

Traumatismo importante

HTA maligna

RELATIVAS MENORES

Traumatismo moderado

Trombo en corazón izquierdo. Endocarditis

Coagulopatía

Embarazo

Retinopatía diabética

Edad > 75 años

Tabla VII: Principales contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico (266).

g) Pacientes a los que se le conseguía canalizar con una aguja una vena periférica de la extremidad trombosada, vía por la que se realizaba la flebografía previa y posteriormente se infundía el fibrinolítico; la pérdida de esta vía periférica y su imposibilidad de canalizar otra, implicaba la salida del protocolo.

h) Pacientes sin criterios de contraindicación absoluta al tratamiento con fibrinolíticos (tabla VII).

i) Consentimiento escrito por parte del paciente.

B. FACTORES DE RIESGO

En el momento del diagnóstico se valoraron los siguientes factores de riesgo trombótico (tabla VIII).

En el momento de la confirmación diagnóstica, 21 pacientes recibían tratamiento profiláctico con HBPM (Fraxiparina 7.500 U/24 h SC) al menos en los 7 días previos. En 33 pacientes se había confirmado EP por gammagrafía de ventilación/ perfusión.

FACTORES DE RIESGO

Inmovilidad
Obesidad
Cirugía
Traumatismo
Enfermedad maligna
Fallo cardíaco
IAM
ACV
Diabetes
Trombosis previa
Varices
Infección grave
Tratamiento hormonal
Lesionado medular

Tabla VIII: Factores de riesgo.

II. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

A. PAUTA DE TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

A los pacientes con TVP demostrada que reunían los criterios de inclusión se les administraban 250.000 U de Uroquinasa (Laboratorios Roger) en embolada disueltas en 20 c.c de suero fisiológico al 0.9% a través de la vena canalizada del dorso del pie, seguida de una perfusión continua de una dosis de 2.200 U/Kg/hora del mismo agente. La dosis del fibrinolítico no se modificaba hasta finalizar el tratamiento.

El tratamiento se suspendía según criterios radiológicos que se detallan posteriormente o si se presentaban complicaciones hemorrágicas mayores.

Se consideraban complicaciones hemorrágicas mayores si:

- a) Descenso de Hb \geq a 3 g/dl o hemorragias que precisaron transfusión
- b) Hemorragia intracraneales

1. MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

Si bien es de máxima importancia excluir alteraciones de la hemostasia antes del comienzo del tratamiento, no existe sin embargo, una clara evidencia de que los resultados de los controles de hemostasia habituales, sean indicativos del grado de trombolisis o del riesgo hemorrágico. Ninguna de las pruebas efectuadas de forma rutinaria durante el tratamiento, puede predecir ni el riesgo de hemorragia, ni el éxito de la terapéutica. (265). A pesar de esto, y con el fin de valorar el efecto lítico sistémico del tratamiento, se recomienda efectuar estudios de hemostasia tal y como se indican en la Tabla IX.

Durante el tratamiento fibrinolítico las muestras se extrajeron en tubos que contenían, además del anticoagulante habitual, inhibidores de la plasmina

II.- PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

(Aprotinin 200 KIU/ml unidades inhibidoras de tripsina), para evitar la fibrinólisis "in vitro", este agente artefactua el TTPA.

El TP, TTPA, TT y fibrinógeno se efectuaron en coagulómetro automatizado MLA 1000 o 1600 de la casa Dade, utilizando los reactivos del mismo laboratorio. Los dímeros D se cuantificaron con partículas de látex (laboratorios Menarini). La ATIII se determinó mediante substratos cromogénicos también de forma automatizada.

ESTUDIO BASAL

Hc, plaquetas
TP, TPTA, TT
Fibrinógeno
Dímeros D

DURANTE EL TRATAMIENTO

Hc, plaquetas
TT
Fibrinógeno
Dímeros D

AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO

Hc, plaquetas
TT (anticoagulación si $TT \leq 2$ veces el control)
Fibrinógeno
Dímeros D
Antitrombina III

Tabla IX: Pruebas biológicas recomendadas durante el tratamiento fibrinolítico.

B. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Al finalizar el tratamiento con UK y siempre que el TT del paciente era \leq a 2 veces el TT del control se iniciaba tratamiento anticoagulante con Heparina sódica en perfusión continua con una dosis inicial de 15 U/Kg de peso/H. Ajustándose posteriormente la dosis del anticoagulante según resultados del TTPA efectuado a las 6 H del inicio de la Heparina.

A partir de este momento se mantenía TTPA de 1.5-2/ veces el control durante, al menos, 7 días según pauta habitual en nuestro centro. El tratamiento anticoagulante oral de iniciaba a las 48 horas del comienzo del tratamiento con Heparina. Se mantenía un INR entre 2-3.5 durante 3 a 6 meses. A los 3 meses de tratamiento con dicumarínicos y en pacientes menores a 45 años se efectuó estudio de hipercoagulabilidad.

3.- PACIENTES Y MÉTODO

En Caso de hemorragia se determinaban: Hc, plaquetas, TT y Fibrinógeno, con el fin de valorar: la administración de concentrados de hematíes, la neutralización del efecto sistémico con antifibrinolíticos y la infusión de concentrados de fibrinógeno.

III. PROTOCOLO DEL ESTUDIO DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

A. MATERIAL

1. EQUIPO RADIOLÓGICO PARA LA REALIZACIÓN DE LA FLEBOGRAFÍA ASCENDENTE

Telemando Philips, con intensificador de imagen de 14" y monitor de televisión, generador super 100.

2. EQUIPO RADIOLÓGICO PARA LA REALIZACIÓN DE LA CAVOGRAFIA ASCENDENTE

Poly diagnostic Philips, con DVI.

3. INECTOR AUTOMÁTICO MEADRAX

4. MEDIOS DE CONTRASTE

Contraste yodado hidrosoluble no iónico Iohexol (Omnigraf 300®, Laboratorios Schering, Alemania) con una concentración de yodo de 300mgr/ml. calentado a 37° para disminuir la viscosidad.

5. PELÍCULAS RADIOGRÁFICAS

Para la flebografía ascendente: película radiográfica Agfa Curix RP1 35x40 cm seriadas para dos disparos por película.

Para la cavografía ascendente: película radiográfica Agfa 8 x 10" Scopix

B. FLEBOGRAFÍA ASCENDENTE

1. MATERIAL

Aguja tipo butterfly del 23-19G dependiendo del tamaño de la vena a puncionar, el calibre mas utilizado fue el 21 G.

Torniquetes radiopacos de 2,5 cm de ancho

2. TÉCNICA (131-137)

El paciente se coloca en decúbito supino sobre la mesa del telemando inclinada 15-30° sobre el plano horizontal

Venipuntura: Aguja tipo butterfly del 23-19 G colocada en una vena del dorso del pie con preferencia por la vena del primer dedo, por ser muy accesible incluso con edemas importantes.

Se colocan dos bandas elásticas: una en el tobillo y otra por debajo de la rodilla.

Una vez que el paciente está colocado en posición, con la vena cateterizada, los compresores en su sitio, y el monitor de televisión centrado en las venas de las pantorrillas, se procede a la inyección automática y continua del medio de contraste, a un débito de 1,5 ml/s.

La perfusión se realiza mediante control fluoroscópico, partiendo de la posición anteroposterior de la extremidad, pero realizando en caso de duda, diferentes rotaciones de la pierna. También se ha demostrado de utilidad, las maniobras de Valsalva realizadas intermitentemente para conseguir buenas opacificaciones del sistema venoso profundo. Los defectos de repleción de las venas se controlan fluoroscópicamente, comprobando que no varíen con la maniobra de Valsalva, o con la entrada de flujo de una vena sin opacificar. Aproximadamente después de infundir 50cc de contraste, se procede a obtener el primer disparo en las pantorrillas, y a continuación, se realizan la mismas operaciones con el tubo de Rx centrado en el tercio medio del muslo con objeto de estudiar el sector femoropoplíteo, la femoral profunda, la safena interna y la femoral común. La cantidad de contraste para opacificar este sector varía entre 50-80 cc. Una vez realizado el segundo disparo, se centra el intensificador de imagen en la pelvis menor del paciente, y se controla fluoroscópicamente la visualización del contraste por las venas ilíacas, en ese momento se coloca la mesa en posición horizontal, y se le indica al paciente que eleve discretamente (15-30°) la extremidad inferior que se está estudiando con lo que se obtiene

III.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

buenas opacificaciones del sector ilio-cava. Si no se obtiene una buena opacificación de la cava bien sea por trombosis del sector iliaco o incluso por trombosis de la propia cava, se procede a realizar ilio-cavografía.

La cantidad de contraste habitualmente empleada fue de 100cc. En los casos en los que se estudiaron las dos extremidades o se realizó, además, una cavografía, en ningún caso la cantidad de contraste utilizada fue mayor de 200cc. Una vez finalizada la flebografía se procede a infundir suero fisiológico por la misma aguja con el objeto de disminuir el riesgo de trombosis post-flebografía (138).

Cuando se finaliza la inyección automática del contraste y del suero fisiológico se procede al examen del pie, comprobando que no se produjeron extravasaciones y que la aguja se encuentra en el interior de la vena. Se procede entonces a fijar la aguja tipo butterfly a la piel con esparadrapo y a conectarla a una alargadera que a su vez se encuentra conectada a un suero fisiológico para, de esta manera, mantener la aguja y la vía permeable hasta el momento de infundir el fibrinolítico.

C. CAVOGRAFÍA

1. MATERIAL

Aguja teflonada 16G, guía recta y guía curva teflonadas (curva de 1.5) de calibre 0.35 y de 1.75 cm de longitud. Catéter tipo "pig-tail" 5 Fr de 60 cm de longitud.

2. TÉCNICA

La ruta de entrada fue en todos los casos por la vena femoral común contralateral al miembro afecto. Una vez cateterizada la vena iliaca se avanza con un catéter tipo "pig-tail" por las venas iliacas externa y común bajo control fluoroscópico hasta 2-3 cm de la entrada de la VCI, lugar en el que se deja para realizar la inyección de medio de contraste.

3. - PACIENTES Y MÉTODO

Inyección: 10-20 cc/seg durante 3 segundos con un volumen total 30/60 cc/seg

Obtención de las imágenes: 2 imágenes por segundo durante 10 segundos, en casos dudosos se realizaban proyecciones oblicuas o lateral.

IV. ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES

A. SIGNOS RADIOLÓGICOS DE TROMBOSIS VENOSA

1) Defecto de repleción intraluminal confirmado en varias proyecciones.

2) No opacificación o interrupción de un segmento o de la totalidad de una o varias venas.

3) Distribución anormal del flujo.

4) Dilatación del sistema venoso superficial y de las comunicantes.

5) Flujo predominante a través de redes colaterales muy aumentadas de tamaño y de aspecto arrosariado, con diferentes patrones de presentación: a) ipsilateral

cuando la circulación colateral se establece para salvar una obstrucción pero que se resuelve en segmentos proximales de la misma extremidad, b) contralateral cuando la obstrucción afecta a la totalidad de la extremidad incluyendo los sectores proximales. La obstrucción del sector ilíaco a menudo, presenta un

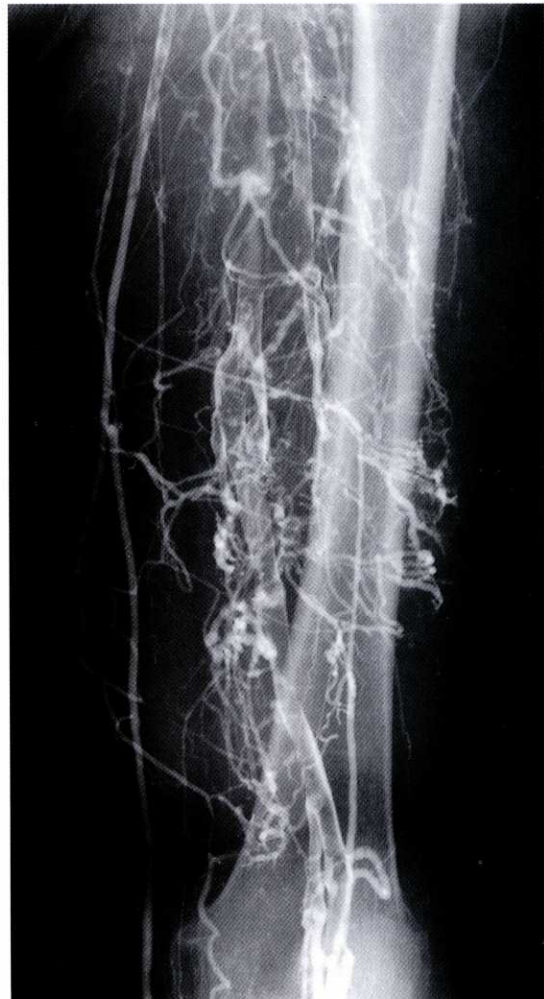


Figura 11: Defecto de repleción intraluminal que corresponde a un trombo en vena femoral superficial con paso de contraste que perfila la pared del trombo.

patrón de circulación ipsilateral por la íliaca interna y contralateral por el plexo prepúbico y presacro.

B. DEFINICIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TROMBO

1) Trombo venoso no obstructivo (Figura 11): si hay paso de contraste entre el defecto de repleción intraluminal que corresponde al trombo y la pared de la vena.

2) Trombo venoso obstructivo (Figura 12): cuando no hay opacificación del territorio venoso o aparece una interrupción de un segmento o de la totalidad de una o varias venas del sistema venoso profundo o superficial, acompañado de distribución anormal de flujo y red de circulación colateral.

3) Ausencia de trombo: cuando el contraste se distribuye homogéneamente y fluye sin interrupciones.



Figura 12: Trombo obstructivo con ausencia de visualización de la vena femoral superficial y circulación colateral por la vena safena interna.

C. SEGMENTOS VENOSOS A ESTUDIO

Se analizó toda la extremidad inferior afectada por la trombosis dividiéndola en un total de 7 segmentos venosos, la permeabilidad de la VCI se analizó en todos los estudios.

IV.- ANÁLISIS DE LAS IMAGENES

- 1) Venas de las pantorrillas
- 2) Vena poplítea
- 3) Sector femoro-poplíteo a la altura del canal de Hunter
- 4) Vena femoral superficial
- 5) Vena femoral común
- 6) Vena ilíaca externa
- 7) Vena ilíaca común

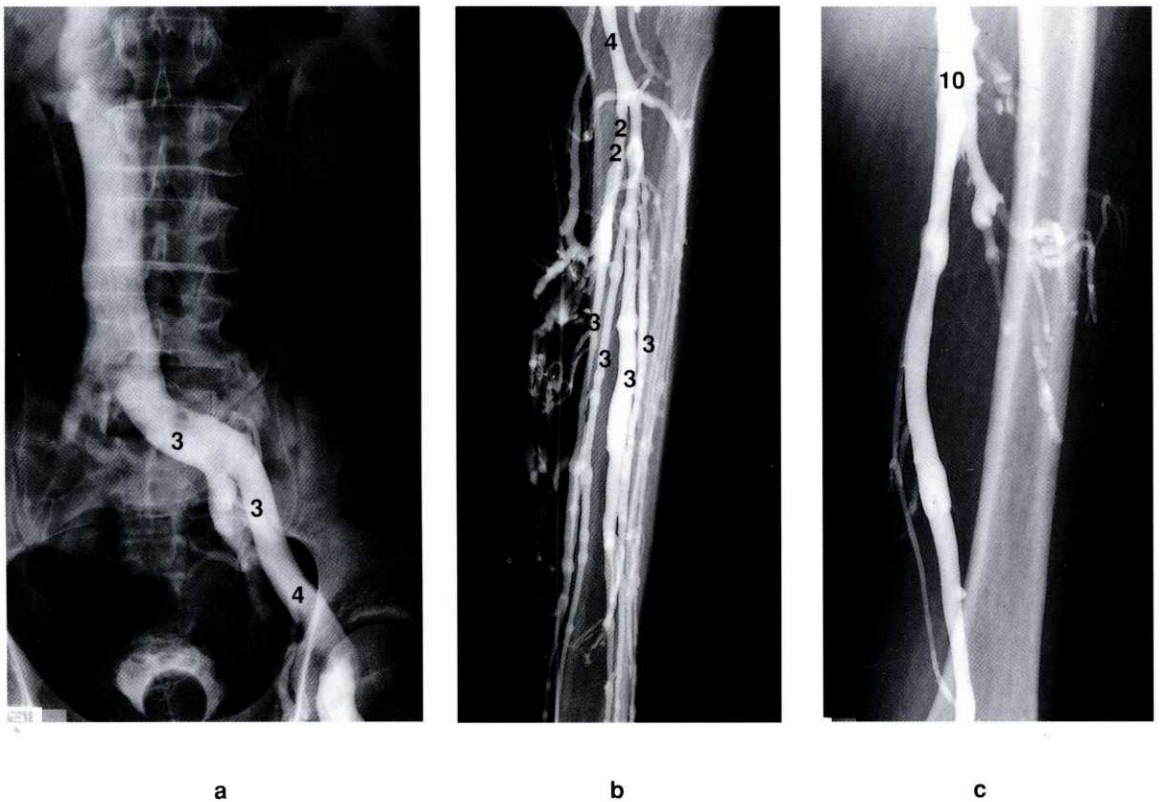


Figura 13 (a, b, c) : Flebografía de sistema venoso profundo normal. Índice de Marder: a) Sistema iliaco 6 puntos, femoral común 4 puntos. b) Femoral superficial 10 puntos. c) Poplítea 4 puntos, tibiales anteriores 2 puntos cada una.

D. ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA EXTENSIÓN DE LA TROMBOSIS

Se aplicó el índice de Marder (221), una técnica de flebografía cuantitativa en la cual se asignan valores a las venas profundas de las pantorrillas, rodilla, muslo y pelvis, basado en el volumen calculado y grado de oclusión de estos segmentos venosos (Figura 13). Este análisis pretende reflejar la masa de material trombótico y servir de ayuda para determinar de forma objetiva, la cantidad de trombo lizado durante el tratamiento fibrinolítico. La puntuación máxima de 40 unidades, refleja una oclusión completa de todos los segmentos de una extremidad.

E. CONTROLES FLEBOGRÁFICOS

Durante el tratamiento se realizaron controles flebográficos entre las 24-36 horas de iniciado el tratamiento y cada 24/48 horas hasta su finalización. En todos los controles se valoraron criterios flebográficos de buena o mala respuesta.

Criterios flebográficos de buena respuesta: 1) disminución de tamaño de un trombo no oclusivo, 2) si el trombo oclusivo se hacia no oclusivo, 3) lisis total.

Criterios flebográficos de mala respuesta: 1) trombos no oclusivos que se volvieron oclusivos, 2) extensión del trombo a las venas distales, 3) crecimiento proximal de la trombosis, 4) no modificación de las características del trombo.

El primer control se realizaba con objeto de valorar: a) Si existía lisis total del trombo, en cuyo caso se suspendía el tratamiento fibrinolítico, b) si existían criterios radiológicos de buena respuesta al tratamiento: lisis parciales, o c) si existían signos radiológicos de mala respuesta al tratamiento, no lisis. En los casos b y c se mantenía el tratamiento, se valoraba la utilización de torniquetes al objeto de desviar la sangre con la uroquinasa hacia territorios que permanecían trombosados del sistema venoso profundo y se programaban los sucesivos controles (Figura 14).

IV.- ANÁLISIS DE LAS IMAGENES

En el siguiente control, efectuado a las 24 ó 48 horas si se observaba: a) lisis total del trombo, se suspendía el tratamiento; b) criterios radiológicos de buena respuesta, se mantenía el tratamiento y se pautaba el siguiente control; c) criterios radiológicos de mala respuesta se suspendía la terapéutica fibrinolítica. (Figura 14).

En el último control se mantenía la misma actitud. En aquellos pacientes con respuestas parciales, no se mantenía el tratamiento más de 5 días (Figura 14).

En el último control, además de los referidos criterios, se valoraba el grado de lisis y se aplicaba el índice de Marder.

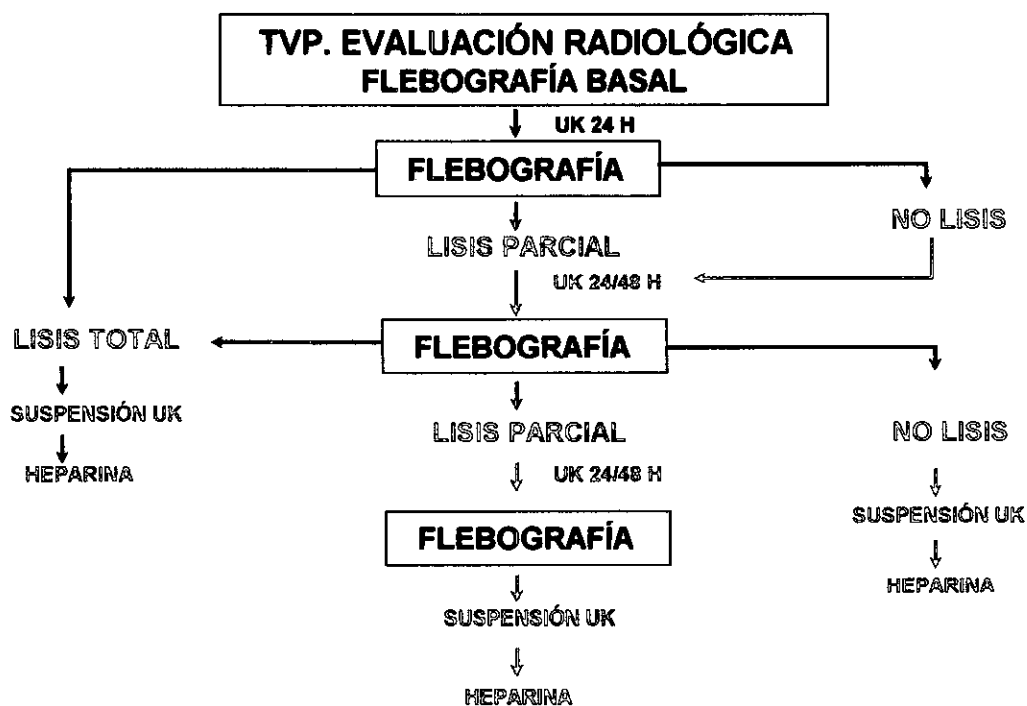


Figura 14: Esquema de evaluación radiológica y protocolo de tratamiento

F. CRITERIOS DE LISIS

1. CUANTITATIVOS

Los diferentes grados de lisis se calculaban comparando los índices de Marder de cada segmento venoso, antes del inicio del tratamiento y al finalizar el mismo. Los índices de Marder globales se obtenían sumando los resultados observados pre y post tratamiento en los diferentes segmentos trombosados.

Se consideraban los siguientes grupos:

- a) Lisis total: cuando se lisaba la practica totalidad del trombo
- b) Lisis importante: si se obtenía lisis superior al 75%
- c) Lisis moderada: si se obtenía isis entre 50% al 74%
- d) Lisis media: si se obtenía lisis < 50%
- e) No lisis: si no se observaba respuesta
- f) Incremento de la trombosis

2. CUALITATIVOS

Estudio por segmentos anatómicos, y valoración en cada uno de ellos de las características del trombo, oclusivo o no oclusivo.

Se determinó:

- a) Lisis total
- b) Lisis parcial: disminución del tamaño de un trombo no oclusivo o paso de un trombo oclusivo a no oclusivo.
- c) Mala respuesta: No modificación, empeoramiento por crecimiento a nuevos segmentos o por crecimiento "in situ"(trombo no oclusivo que pasa a ser oclusivo).

V. ESTUDIOS ESTADÍSTICOS

Se efectuó una estadística descriptiva en relación al número de observaciones aplicando: el valor medio, la desviación estándar y los valores máximos y mínimos para todas las variables estudiadas. Los estudios cuantitativos del índice de Marder pre y post tratamiento se analizaron mediante la "t" de Student independiente con dos colas. El análisis estadístico de las variables cualitativas se realizó mediante pruebas basadas en la ley de X^2 . Se consideraron diferencias significativas valores de $p < 0.05$.

las correlaciones se valoraron por la r de Spearman. El manejo y análisis de datos se efectuó con el paquete estadístico SPSS para ordenador personal.

4.- RESULTADOS

4.- RESULTADOS

<u>I. PACIENTES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS</u>	93
A. CASOS ESTUDIADOS	93
B. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	93
C. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA	94
D. LOCALIZACIÓN DE LA TROMBOSIS EN MMII Y FRECUENCIA DE EP	95
E. ESTUDIO DE LOS SEGMENTOS VENOSOS	96
1. NÚMERO DE SEGMENTOS TROMBOSADOS	96
2. CARACTERÍSTICAS DEL TROMBO: TROMBO OCLUSIVO / TROMBO NO-OCLUSIVO	97
F. ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA EXTENSIÓN DE LA TROMBOSIS	99
<u>II. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO</u>	100
A. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	100
B. COMPLICACIONES	100
<u>III. RESPUESTA AL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO</u>	102
A. ESTUDIOS CUANTITATIVOS	102
1. ÍNDICE DE MARDER	102
2. ANÁLISIS DE LAS VARIANTES ANATÓMICAS Y SU INFLUENCIA EN EL ÍNDICE DE MARDER.	102
B. ESTUDIO CUANTITATIVO POR SEGMENTOS	103
C. ESTUDIO CUALITATIVO POR SEGMENTOS.	104
D. GRADOS DE TROMBOLISIS	108
1. DURACIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA Y TROMBOLISIS	109
2. GRADOS DE ÍNDICE DE MARDER Y LISIS TOTAL	110
3. VARIANTES ANATÓMICAS Y LISIS.	112

I. PACIENTES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS

A. CASOS ESTUDIADOS

El número total de pacientes que reunieron los requisitos fue 142. Durante el tratamiento 18 pacientes fueron excluidos por diferentes causas: el principal motivo (12 pacientes) fue la pérdida de la vía periférica con imposibilidad de canalizar otra vía, 3 pacientes tuvieron una hemorragia precoz (en las primeras horas del tratamiento fibrinolítico) que hizo reconsiderar la conveniencia de esta terapia, un paciente desarrolló fallo cardíaco y otro presentó una probable alergia al contraste iodado en la flebografía de control realizada a las 24 horas. Un enfermo expresó su deseo de abandonar el protocolo. De modo que los pacientes que finalmente fueron objeto de estudio y siguieron todo el protocolo fueron 124.

B. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

Los 124 pacientes que completaron el protocolo tenían edades comprendidas entre 18 y 82 años (media 54,9 años) con una distribución por grupos de edad tal como se muestra en la tabla X. De ellos, 69 eran hombres con un promedio de edad 57,3 años y 55 mujeres con media de edad de 51,25 años.

EDAD (años)	Nº CASOS
18-45	29
46-60	32
61-70	53
> 71	10
TOTALES	124
RANGO	18-82
MEDIA	54,99

Tabla X: Distribución de los pacientes por edades.

En el momento del diagnóstico los pacientes

presentaban varios factores de riesgo trombóticos (Tabla XI). La mayoría de los pacientes se situaban en el grupo denominado de alto riesgo de padecer TVP

I.- PACIENTES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLOGICAS

(120), a pesar de lo cual, sólo un 21% de los pacientes estaban sometidos a profilaxis con HBPM

En estudios analíticos realizados con anterioridad por otros episodios trombóticos, en el curso de otra enfermedad, o en la fase aguda del episodio trombótico, objeto del presente estudio, se diagnosticaron los síndromes de hipercoagulabilidad que se presentan en la Tabla XII. De los 7 pacientes con déficit adquirido de ATIII, en 4 pacientes el déficit era secundaria a infección severa, 2 tomaban contraceptivos orales y 1 era secundario a síndrome nefrótico. Seis pacientes tenían historia familiar de trombosis y 23 habían presentado un episodio trombótico previo en una localización diferente al motivo del presente estudio.

Treinta y tres pacientes (23,23%) con TVP y diagnóstico clínico de EP, la gammagrafía de ventilación/perfusión confirmó el diagnóstico.

C. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

En 116 casos la duración de la sintomatología clínica, previa al diagnóstico flebográfico, fue de entre uno y quince días distribuido como se indica en la tabla XIII.

FACTORES DE RIESGO	
Inmovilidad	61
Obesidad	19
Cirugía	20
Traumatismo	21
Enfermedad maligna	17
Fallo cardíaco	1
IAM	5
ACV	4
Diabetes	5
Trombosis previa	23
Varices	13
Infección grave	12
Tratamiento hormonal	13
Lesionado medular	13

Tabla XI: Factores de riesgo observados en el momento del diagnóstico.

HIPERCOAGULABILIDAD	
CONGÉNITOS	2
Déficit o disfunción de AT III	1
Déficit de proteína S	1
ADQUIRIDOS	11
Anticoagulante lúpico	4
Déficit adquirido de AT III	7

Tabla XII: Síndromes de hipercoagulabilidad detectados en el momento del diagnóstico.

4.- RESULTADOS

En la mayoría de los casos (n=92) la duración de la sintomatología clínica previa al diagnóstico flebográfico fue menor a 8 días, con una duración media global de $5,54 \pm 4,20$ días.

Cinco pacientes presentaban además signos de "flegmasía cerulea dolens", dos de ellos tenían ya signos de necrosis en los dedos de los pies.

Ocho pacientes no refería ninguna sintomatología clínica sugerente de TVP y el diagnóstico

se realizó en el curso de una investigación clínica por sospecha de EP.

DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS (días)	Nº CASOS
0	8
1-3	38
4-5	25
6-7	21
8-10	19
11-15	13
0-7	92
11-15	32
RANGO	0-15
MEDIA ± DS	5,54±4,20

Tabla XIII: Duración de la sintomatología clínica previa al diagnóstico.

D. LOCALIZACIÓN DE LA TROMBOSIS EN MMII Y FRECUENCIA DE EP

El miembro inferior izquierdo (MII) se trombosó en 61 pacientes con una incidencia de EP de 27,86% (n=17).

El miembro inferior derecho (MID) se trombosó 63 con una incidencia de EP 25,39% (n=16).

La frecuencia de EP fue similar en ambos miembros inferiores (MMII).

En 38 casos la extremidad estaba trombosada en todos los segmentos, en 23 casos estaba afectado el MII y en 15 el MID. El trombo era totalmente oclusivo en 36, mientras que en 2 casos se detectaron unos segmentos con trombo oclusivo y otros con trombo no-oclusivo. En ningún paciente se detectaron trombos no-oclusivos en todos los segmentos.

E. ESTUDIO DE LOS SEGMENTOS VENOSOS

1. NÚMERO DE SEGMENTOS TROMBOSADOS

Cuando se analizó pormenorizadamente la extremidad inferior de los 124 pacientes y se dividió en los segmentos previamente clasificados (apartado IV.3 de material y métodos) se obtuvieron un total de 868 segmentos venosos para analizar.

En el estudio flebográfico basal los segmentos trombosados fueron 578 (66,59%). No se detectaron trombos en 290 segmentos (33,41%) (Figura 15).

**SEGMENTOS TOTALES TROMBOSADOS Y PERMEABLES
PRE TRATAMIENTO Y POST TRATAMIENTO CON UK**

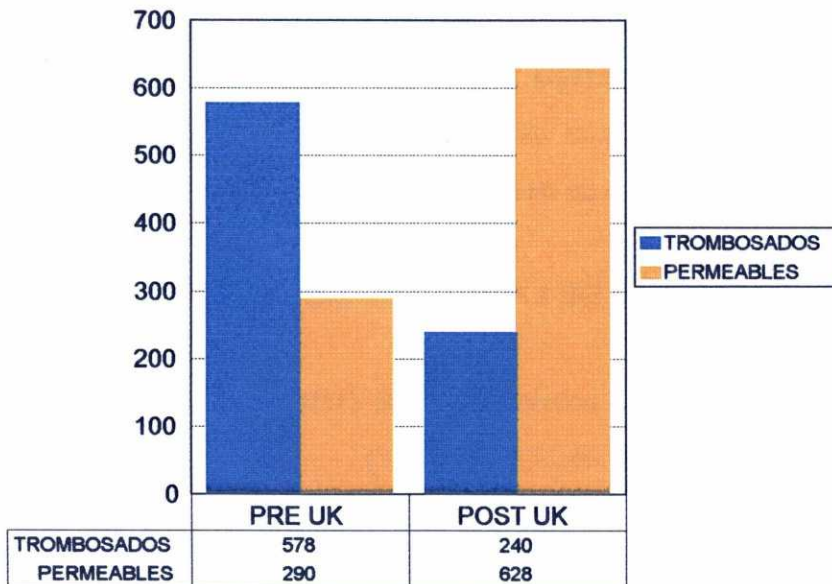


Figura 15: Número de segmentos venosos totales trombosados y no trombosados antes y después del tratamiento con UK.

El análisis de los datos obtenidos al estudiar cada uno de los 7 segmentos venosos demuestra que los segmentos proximales se trombosan menos que los distales.

La vena ilíaca externa se trombosó en 40,32% de los casos y la vena ilíaca común en 52,42% de los casos; la vena femoral superficial en 77,42%, las

poplíteas en 78,26% y las venas de las pantorrillas en 77,42% de los casos (Figura 16).

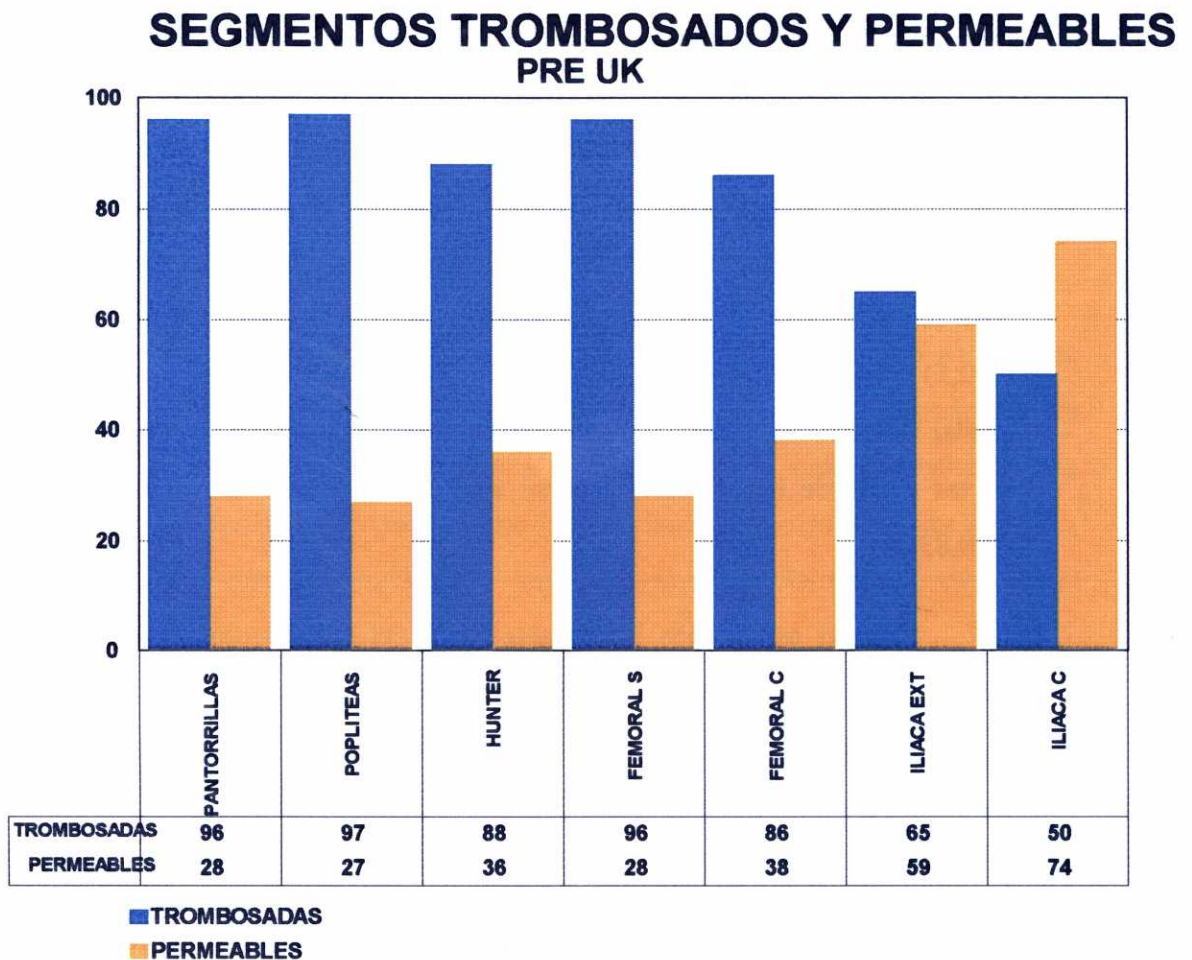


Figura 16: Segmentos trombosados y permeables por localizaciones anatómicas en el estudio flebográfico basal.

2. CARACTERÍSTICAS DEL TROMBO: TROMBO OCLUSIVO / TROMBO NO-OCLUSIVO

Al analizar en cada segmento las características del trombo observamos un total de 368 trombos oclusivos (66,67%) y 210 trombos no-occlusivos (36,33%). En la vena ilíaca común externa y en el sector del canal de Hunter predominaban los trombos oclusivos frente a los no-occlusivos con diferencias muy significativas ($p < 0.0001$). Así, el trombo fue oclusivo en 42 de las 50 venas ilíacas comunes trombosadas (84%). En los sectores ilíaco externo y canal de

1.- PACIENTES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS

Hunter 70% de los trombos fueron oclusivos, siendo las diferencias muy significativas respecto a la frecuencia de trombos no-oclusivos. En las venas femorales común, superficial y poplítea el porcentaje de trombos oclusivos fue del 60 %. Por el contrario, se observó el mismo número de trombos oclusivos y no-oclusivos en las venas de las pantorrillas Tabla XIV.

La comparación entre los diferentes segmentos trombosados mostró los siguientes resultados: la trombosis en la vena iliaca común era similar a la de la vena iliaca externa ($r=0,78$) y en menor grado a la de la vena femoral común ($r=0,51$). La trombosis en el sector del canal de Hunter eran, por otra parte, similar a la trombosis de la vena la femoral superficial ($r=0,63$), mientras que las de las venas de las pantorrillas eran similares a las de las venas poplíteas ($r=0,83$).

Cuando estudiamos las característica del trombo, los segmentos y la extremidad afectada observamos que la vena iliaca común y la vena iliaca externa se trombosaron con mayor frecuencia las izquierdas que las derechas ($p<0.0001, p=0.03$ respectivamente) y se observó un predominio de los trombos oclusivos en estos sectores del MII frente a los trombos oclusivos en el MID ($p<0.03$ y $p<0.05$). No observamos diferencias significativas en la frecuencia de la afectación entre trombos oclusivos y no-oclusivos entre el resto de los

SEGMENTO	TR	O	No-O	O MII	O MID	No-O MII	No-O MID
Pantorrillas	96	48	48	26	22	20	28
Poplíteas	97	60	37	32	28	14	23
Hunter	88	62	26	34	28	10	16
Femoral S.	96	59	37	36	23	16	21
Femoral C.	86	51	35	31	20	15	20
Iliaca ext.	65	46	19	29	17	8	11
Iliaca C.	50	42	8	27	15	5	3

Tabla XIV: Número, localización, características del trombo y segmentos trombosados en el estudio flebográfico basal. TR=trombosados, O=oclusivo, No-O=no-oclusivo, O MII=oclusivo miembro inferior izquierdo, O MID=oclusivo miembro inferior derecho, O MII=oclusivo miembro inferior izquierdo, No-O MID=no-oclusivo miembro inferior derecho.

segmentos de ambos miembro.

Al comparar las características de los trombos oclusivos en los diferentes sectores observamos que: los trombos en la vena iliaca común son similares a los de la vena iliaca externa ($r=0,82$) y a los de la vena femoral común ($r=0,71$). Los trombos de la vena femoral superficial eran similares a los trombos de la vena femoral común ($r=0,51$). El sector del Hunter era similar a las venas poplíteas ($r=0,71$) y a las venas de las pantorrillas ($r=0,72$).

En los trombos no-occlusivos el comportamiento era similar en la vena iliaca común que en la vena iliaca externa ($r=0.62$), la vena iliaca externa era similar a la vena iliaca común y a la vena femoral común ($r=0.52$). Las pantorrillas tenían un comportamiento muy similar a las venas poplíteas ($r=0.71$). El sector del canal de Hunter y la vena femoral superficial no se comportaban como ningún otro segmento,

F. ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA EXTENSIÓN DE LA TROMBOSIS

El índice de Marder medio en el momento del estudio flebográfico basal fue de $28,15 \pm 10,78$ con un valor mínimo de 6 y un valor máximo de 40 (tabla XV).

ÍNDICE DE MARDER	PRE UK	POST UK
MEDIA	28,15	10,74
DESVIACIÓN	10,78	12,57
MÁXIMO-MÍNIMO	40-6	40-0

Tabla XV: Índice de Marder antes y después del tratamiento con UK.

II. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

A. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración media del tratamiento fue de $52'31 \pm 18,01$ horas con un rango comprendido entre 24-132 horas. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento entre 24 y 72 horas obteniéndose una lisis total en 45 casos, con un Marder medio de 21,24.

En los 10 pacientes que requirieron tratamiento sólo durante 24 horas porque en ese tiempo ya se obtuvo lisis total, la sintomatología clínica de la TVP era menor de 5 días en 9 pacientes y con índice de Marder medio de 17,78.

Sólo se realizaron 3 tratamientos superiores a 72 horas y en ellos se obtuvo lisis total.

B. COMPLICACIONES

De los 142 pacientes que iniciaron el tratamiento se produjeron hemorragias mayores en 9 pacientes (6,33%), tres de las cuales obligaron a abandonar el protocolo prematuramente. Las 6 restantes coincidieron con las primeras 48 horas del tratamiento anticoagulante con heparina.

Once pacientes presentaron hemorragias menores durante el tratamiento fibrinolítico que no precisaron modificaciones en la terapia ni interrupción del protocolo.

Otras dos complicaciones fueron: un EP de repetición demostrado angiográficamente, que se resolvió favorablemente con la continuación del tratamiento fibrinolítico y un ACV isquémico demostrado por TAC craneal que evolucionó satisfactoriamente sin dejar secuelas (Figura 17).

COMPLICACIONES DURANTE TRATAMIENTO CON UK

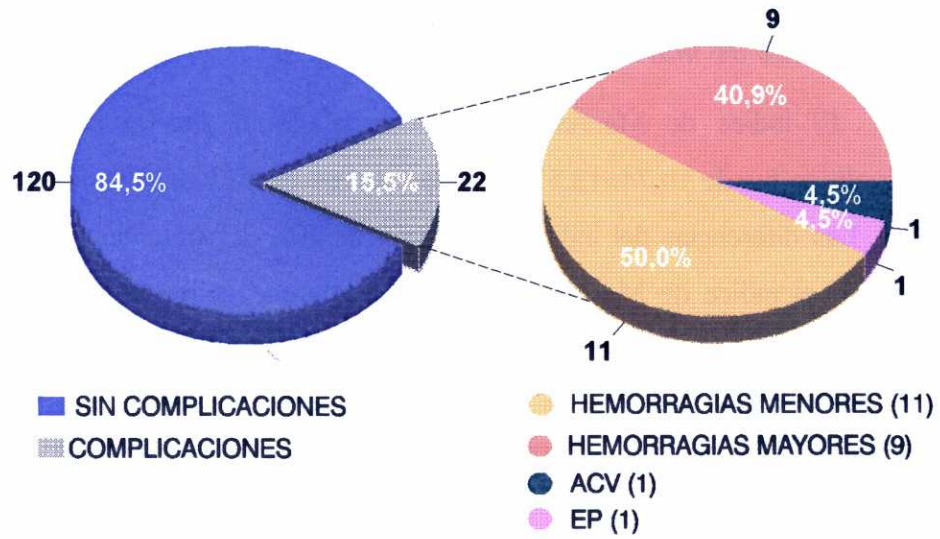


Figura 17: Complicaciones globales surgidas durante el tratamiento fibrinolítico.

III. RESPUESTA AL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

A. ESTUDIOS CUANTITATIVOS

1. *Índice de Marder*

El índice de Marder medio cuantificado al finalizar el tratamiento fibrinolítico fue de $10,74 \pm 12,57$. Con un máximo de 40 y un mínimo de 0 (Tabla XV). Las diferencias del índice de Marder al final del tratamiento fibrinolítico respecto al índice de Marder obtenido en el momento de la flebografía basal fueron significativas $p < 0.0001$.

2. *Análisis de las variantes anatómicas y su influencia en el índice de Marder.*

Se encontraron 29 variantes anatómicas en la flebografía basal pre-tratamiento con UK, 10 de las cuales correspondían a variantes en la vena femoral superficial, 17 al territorio poplíteo y en 2 pacientes ambos sectores presentaban variantes anatómicas. Post-tratamiento fibrinolítico se observaron 43 variantes anatómicas, 11 en venas femorales superficiales, 27 en las venas poplíteas y 5 en ambos sectores.

Con objeto de conocer la incidencia de variantes anatómicas en una población normal se evaluaron flebográficamente 124 pacientes consecutivos remitidos para estudio de patología venosa no trombótica; se objetivaron variantes anatómicas en 40% de los casos. Esta incidencia fue ligeramente superior a las variantes anatómicas halladas post-tratamiento fibrinolítico de los pacientes de nuestro estudio 34,67%, con seguridad alguna de las variantes anatómicas no se pudieron apreciar al no obtenerse en algunos casos lisis total como ocurrió, en el estudio pre-tratamiento fibrinolítico en el que solo se apreciaron 23,28% de variantes identificables.

También observamos que el tamaño de las venas únicas era similar a el de las venas múltiples en pacientes con trombosis, teniendo en cuenta que el

índice de Marder solo contempla la cuantificación de una vena por sector, nos encontraríamos que aquellos pacientes con variantes tendrían más cantidad de trombo a lisar y, por tanto, habría que contabilizarles un mayor índice de Marder, con estos datos el índice de Marder medio global antes del inicio del tratamiento



sería de 30,47 en vez de 28,15 (Figura 18).

Figura 18 (a,b). a) Flebografía basal en la que se aprecian variantes anatómicas y trombos no-oclusivos. b) Lisis total de los trombos apreciándose mejor las variantes anatómicas.

B. ESTUDIO CUANTITATIVO POR SEGMENTOS

Al finalizar el tratamiento fibrinolítico permanecían trombosados 240 segmentos, estando permeables los 628 restantes (Figura 15).

Al analizar los diferentes segmentos venosos trombosados observamos unas lisis muy significativas de todos los segmentos trombosados $p < 0.0001$. Los sectores en los que se obtuvo un mayor número de lisis fueron los más distales así en las pantorrillas se lisaron el 76,04% de los trombos y en las poplíteas un 67,01% $p < 0.0001$; los segmentos que menos se lisaron fueron el sector iliaco común con un 46%, el sector del Hunter con un 50% y la vena ilíaca externa

con 55,39%, el resto de las venas se lisaron entre el 57-59% (Figura 19).

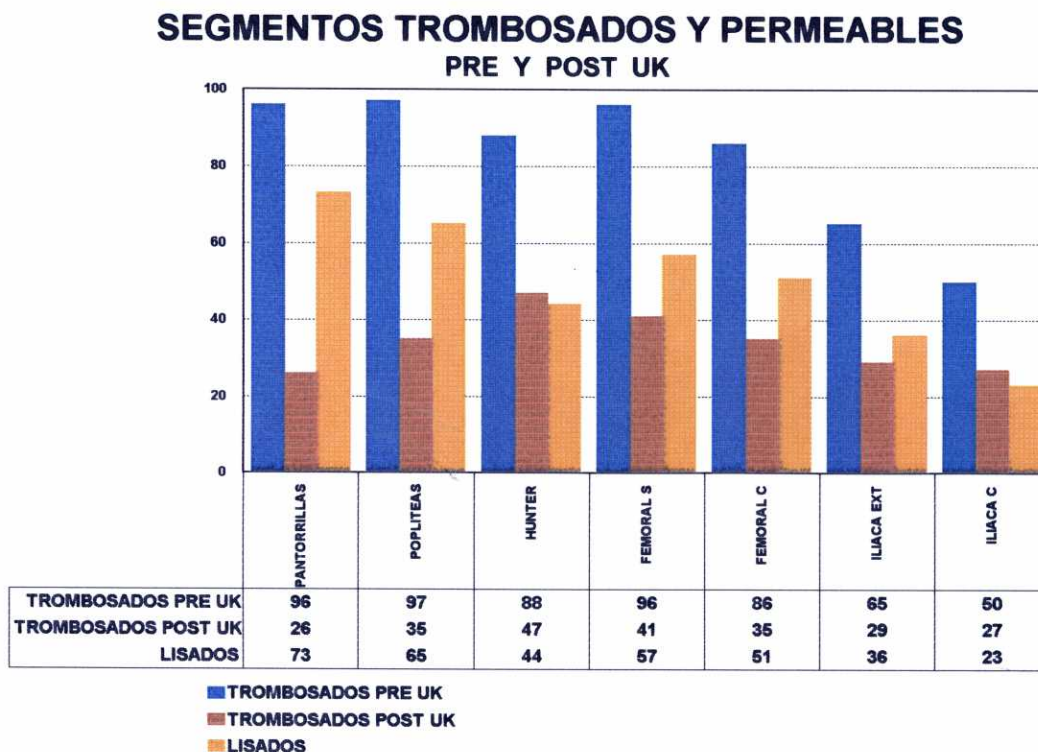


Figura 19: Segmentos trombosados y permeables pre y post-tratamiento con UK. En la gráfica se observa que los sectores distales se lisaron más que los proximales.

Al comparar los segmentos que permanecieron trombosados y los lisados al finalizar el tratamiento con UK, la lisis en la vena femoral común fue significativamente superior que la observada en la iliaca común $p < 0.0001$.

El sector venoso del Hunter se lisó más que la vena iliaca común sin embargo las diferencias entre ambos fueron menos significativas $p = 0.035$.

C. ESTUDIO CUALITATIVO POR SEGMENTOS.

Al finalizar el tratamiento fibrinolítico se observaron lisis significativamente superiores de los trombos no oclusivos con respecto a los oclusivos ($p < 0.0001$). Se obtuvo lisis del 100% de los trombos no oclusivos en las venas iliaca común e iliaca externa. Por el contrario, los trombos oclusivos en esa misma localización sólo se lisaron en un 35,7% y 36,1% de los casos (Tablas XVI y XVII). En el sector iliaco común se lisaron los 8 trombos no oclusivos y sólo 15 de los 42 trombos oclusivos. No se obtuvo lisis en 27 trombos ilíacos,

todos ellos oclusivos (Figura 20 y 21).

En los sectores de las pantorrillas, poplíteas y femoral superficial se consiguieron lisis de los trombos no oclusivos superiores al 80% y entre el 40% y 54% de los oclusivos. En el sector del Hunter y femoral común las diferencias entre las lisis observadas en relación a las características obstructivas o no obstructivas fue inferior (tabla XVII).

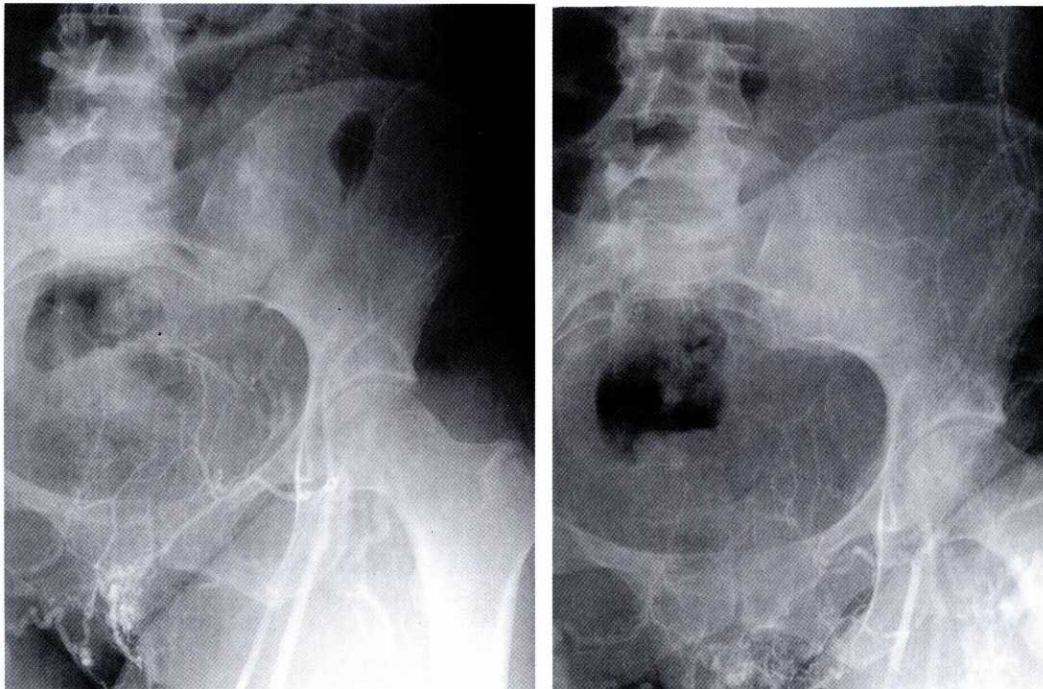


Figura 20 (a, b): a) Obstrucción femoroilíaca izquierda. b) Post-tratamiento fibrinolítico (48 h) no se observa ninguna mejoría.

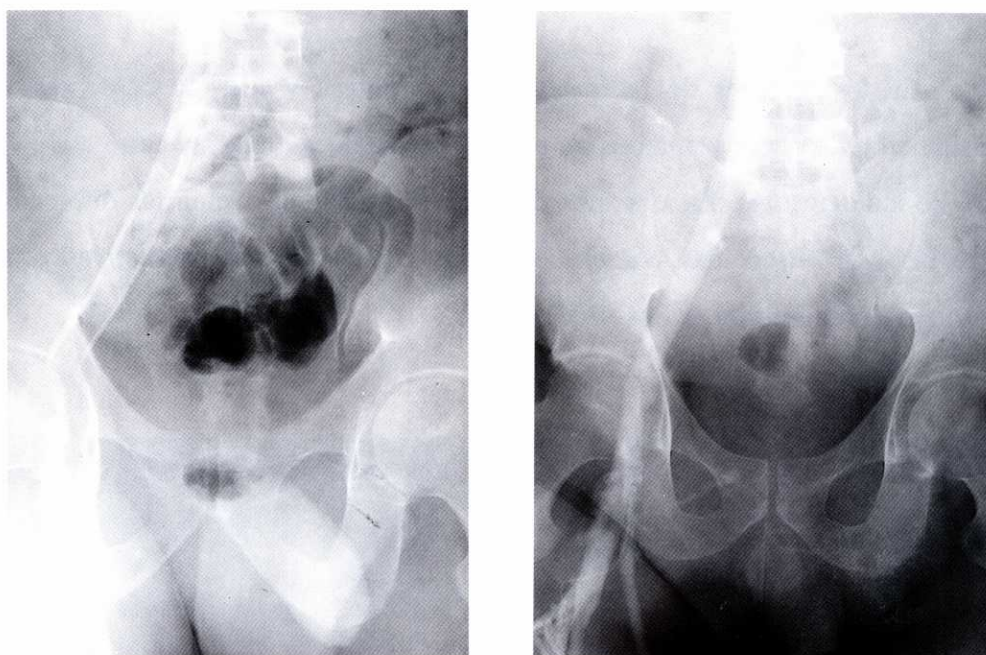


Figura 21 (a, b): a). Trombo no oclusivo en sector femoro-iliaco derecho. b) Lisis total después de 48 horas de infusión de UK.

SEGMENTO	TR	O	No-O	O MII	O MID	No-O MII	No-O MID
Pantorrillas	26	17	9	10	7	4	5
Poplíteas	35	29	6	16	13	1	5
Hunter	47	37	10	21	16	4	6
Femoral S.	41	35	6	21	14	2	4
Femoral C.	35	28	7	20	8	2	5
Ilíaca ext.	29	29	0	21	8	0	0
Ilíaca C.	27	27	0	21	6	0	0

Tabla XVI: Número de segmentos trombosados, características del trombo y localización de la extremidad afecta al finalizar el tratamiento fibrinolítico. TR=trombosados, O=oclusivo, No-O=no-oclusivo, O MII=oclusivos miembro inferior izquierdo, O MID=oclusivos miembro inferior derecho, No-O MII= no-oclusivos miembro inferior izquierdo, No-O MID=no-oclusivos miembro inferior derecho.

Se observaron también lisis significativas en los segmentos ilíacos derechos en relación a los localizados en la extremidad inferior izquierda (ilíaca

4.- RESULTADOS

SEGMENTO	% LO	% LNo-O	L	LO	LNo-O
			MID/MII	MID/MII	MID/MII
Pantorrillas	54,58	81,25*	P=0,48	P=0,47	P=0,69
Poplíteas	54,66	83,78*	P=0,18	P=0,59	P=0,42
Hunter	42,32	61,53*	P=0,86	P=0,38	P=0,47
Femoral S.	40,6	83,78*	P=0,34	P=0,19	P=0,38
Femoral C.	45,1	62,85*	P=0,23	P=0,06	P=0,36
Iliaca ext.	36,1	100*	P=0,029	P=0,078	-
Iliaca C.	35,7	100*	P=0,001	P=0,031	-

Tabla XVII: Estudio estadístico de las lisis obtenidas según las características del trombo, sectores venosos y localización entre trombos oclusivos y no-occlusivos. *P<0,0001. LO=lisis oclusivos, LNo-O=lisis no oclusivos, L=lisis, MID=miembro inferior derecho, MII=miembro inferior izquierdo.

común $p=0.0018$, iliaca externa $p=0.029$). Estas diferencias eran debidas a la lisis de todos los trombos no oclusivos pero también a una mayor lisis de trombos oclusivos del lado derecho en relación con los del lado izquierdo (iliaca común $p=0.03$, iliaca externa $p=0.078$) (Tabla XVII). En el resto de los sectores el número de lisis de los trombos localizados en ambas extremidades fue similar (Tabla XVII).

El estudio pormenorizado de las comparaciones de la lisis de los diferentes sectores entre sí revela correlación entre la iliaca común y la iliaca externa ($r=0,85$) y la femoral común ($r=0,63$). La iliaca externa con la femoral común ($r=0,75$). La femoral común con la femoral superficial ($r=0,62$) y las poplíteas ($r=0,64$). La femoral superficial con el sector del Hunter ($r=0,65$) y este con las poplíteas ($r=0,69$) y las pantorrillas ($r=0,5$) y por último las pantorrillas con las poplíteas ($r=0,74$) como se expresa en la Tabla XVIII.

III- RESPUESTA AL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

SEGM	Pant.	Pop.	H	F.S.	F.C.	I.E.	I.C.
Pant.		P<0,001	P<0,001	P<0,002	P=0,99	P=0,99	P=0,99
Pop.	R=0,74		P<0,001	P<0,001	P=0,01	P=0,78	P=0,28
H	R=0,50	R=0,69		P<0,001	P<0,001	P=0,03	P<0,003
F.S.	R=0,27	R=0,44	R=0,65		P<0,001	P<0,001	P<0,001
F.C.	R=0,15	R=0,64	R=0,38	R=0,62		P<0,001	P<0,001
I.E.	R=0,09	R=0,05	R=0,19	R=0,47	R=0,75		P<0,001
I.C.	R=0,14	R=0,29	R=0,26	R=0,45	R=0,63	R=0,85	

Tabla XVIII : Correlación de Sperman entre la lisis de los diferentes sectores.
 SEGM=segmentos, Pant=pantorrillas, Pop=poplíteas, H=Hunter, F.S.=femoral superficial, F.C.=femoral común, I.E.=ilíaca externa, I.C.=ilíaca común.

D. GRADOS DE TROMBOLISIS

Se obtuvieron lisis totales del trombo en 48 pacientes (38,7%) lisis superiores al 75% en 68 pacientes (54,83%) lisis entre el 50 y 74% en 28 pacientes (22,58%) lisis menor del 50% (9,68%). En 16 pacientes (12,9%) no se evidenció mejoría radiológica al finalizar el tratamiento y en 3 de ellos se observó progresión del proceso trombótico (Figura 22).

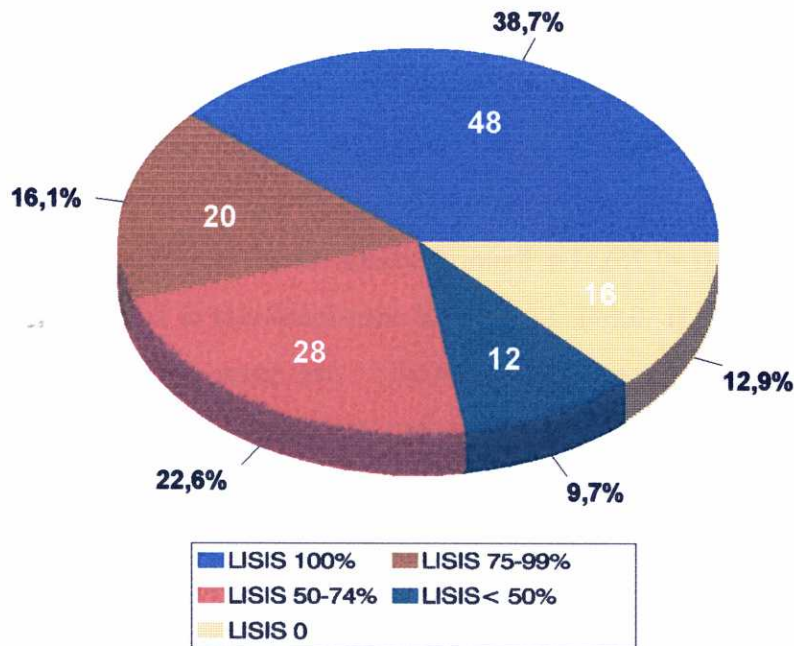


Figura 22: Grados de lisis obtenidos según el índice de Marder pre y post tratamiento con UK.

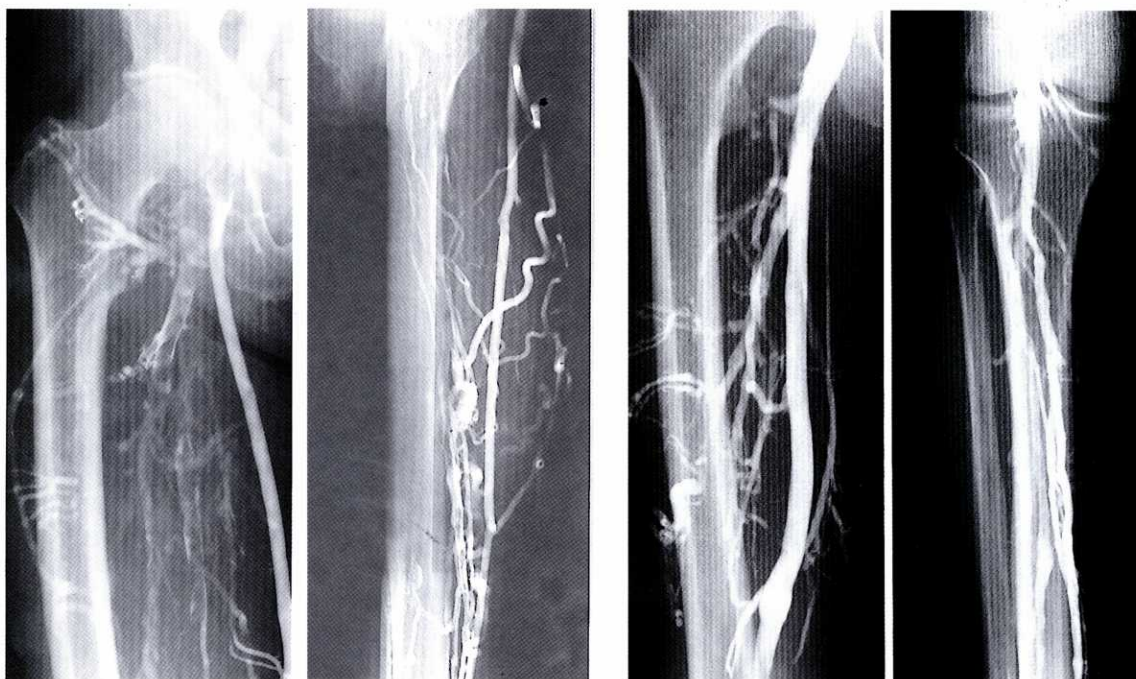


Figura 23 (a, b): Trombosis del sistema venoso profundo del MID que implica las venas de las pantorrillas, la vena poplítea, femoral superficial y común. B) Post-tratamiento con UK a las 48 horas, lisis total de la trombosis.

1. DURACIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA Y TROMBOLISIS

De los 92 pacientes con sintomatología inferior a 8 días de duración se obtuvo lisis total en 44 (47,82%) y lisis > de 75% en 58 pacientes (63,04%). En el grupo de pacientes con sintomatología entre 8-15 días se obtuvieron 10 trombolisis superiores al 75 % (31,25%), en 4 de ellos la lisis fue total. (TABLA XIX)

DURACIÓN SÍNTOMAS (días)	LISIS 100%	LISIS 75-100%
0	7	7
1-3	19	24
4-5	11	18
6-7	7	9
8-10	3	9
11-15	1	1
0-7	44	58
8-15	4	10

Tabla XIX: Duración de los síntomas y lisis totales.



Figura 24 (a, b): a) Trombosis del sistema venoso profundo del MID que implica las venas de la pantorrilla, poplítea y femoral superficial. B) Post-tratamiento con UK a las 72 horas se obtuvo lisis total de todas las venas distales salvo el sector de Hunter.

Resaltar que de los 44 pacientes con lisis totales, 37 se sitúan en el grupo de enfermos con sintomatología clínica inferior a 5 días; y que 8 enfermos asintomáticos desde el punto de vista de la TVP en el momento del diagnóstico en 7 se obtuvo lisis total.

2. GRADOS DE ÍNDICE DE MARDER Y LISIS TOTAL

El análisis del índice de Marder subdividido en 5 subgrupos (Figura 25) muestra cómo a índices de Marder menores hay más pacientes con lisis total. En pacientes con índice de Marder superior a 30 (n=71) las lisis totales fueron menores que en aquellos con índices de Marder inferiores a 30 (n=53).

GRADOS DE INDICE DE MARDER Y LISIS TOTAL

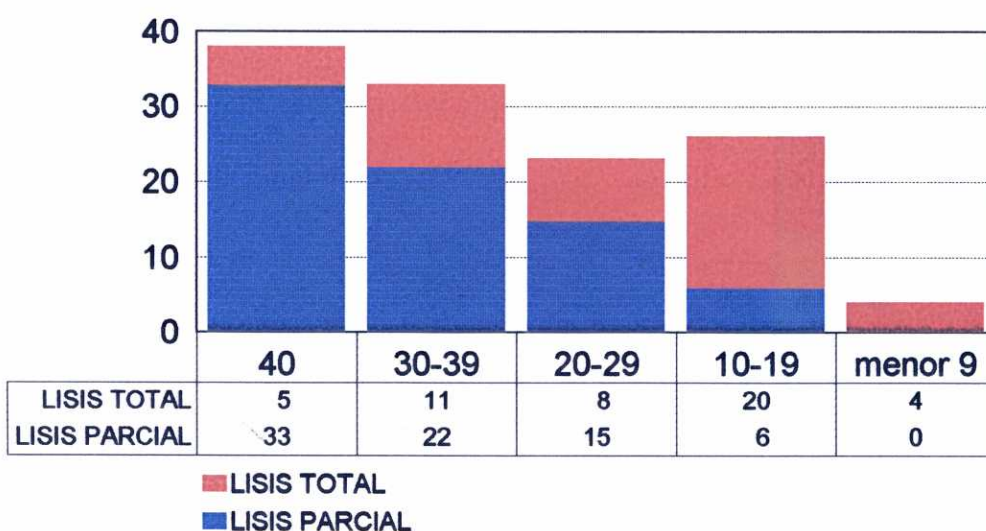


Figura 25: Lisis totales y parciales en pacientes agrupados según índices de Marder decrecientes.

Si además del índice cuantitativo con respecto a la lisis total, analizamos las características del trombo en razón a su localización más cefálica, dividiéndolos en oclusivos y no oclusivos observamos que cuando la porción proximal era no obstructiva la lisis era prácticamente total independientemente del sector cuando la porción más cefálica del trombo era obstructiva los resultados empeoraban cuando este límite se sitúa en las ilíacas comunes Figura 26.

Tuvimos 38 pacientes con toda la extremidad trombosada (15 derechas y 23 izquierdas) en ningún caso se observó trombo no oclusivo en todos los segmentos y venas en los que dividimos la extremidad. Sólo en 5 de estos pacientes se obtuvo lisis total; y en 11 lisis superior al 75 % .

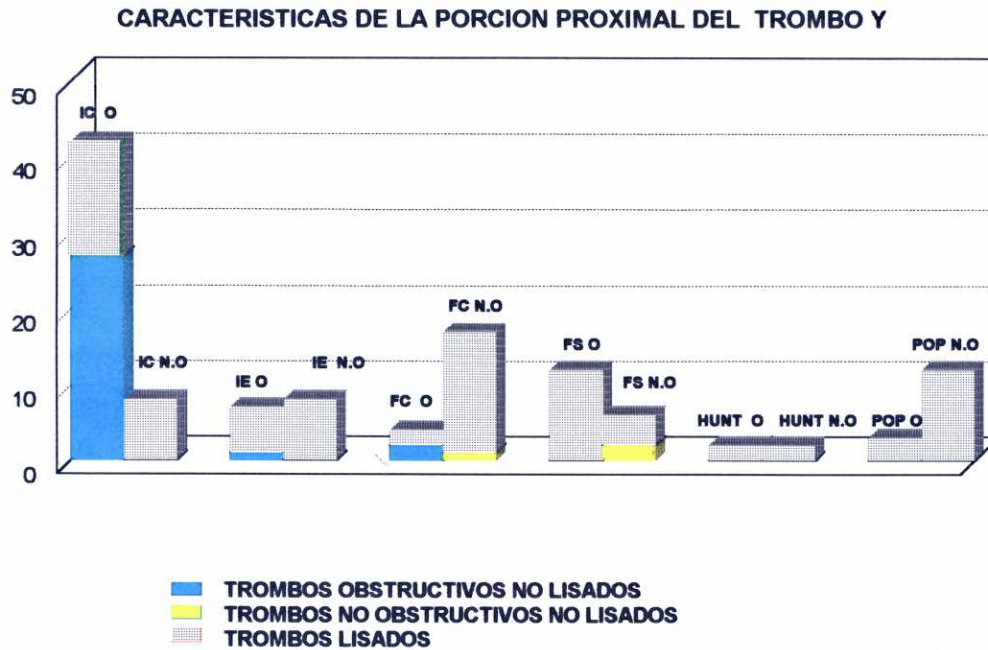


Figura 26: Estudio cuantitativo (índice de Marder) y cualitativo (características del trombo) y su relación con la lisis total.

3. VARIANTES ANATÓMICAS Y LISIS.

En los 43 pacientes con variantes anatómicas objetivadas al finalizar el tratamiento se obtuvo lisis total en 19 casos. El índice de Marder medio asignado a estos pacientes en el momento del diagnóstico fue 28,25; el estimado si se cuantificaran esas variantes en los mismos pacientes sería 34,95.

5.- DISCUSIÓN

5.- DISCUSIÓN

<u>I. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA AGUDA DE MIEMBROS INFERIORES</u>	113
<u>II. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.</u>	116
A. FACTORES DE RIESGO Y PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA.	116
1. EDAD.	117
2. SEXO	117
3. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA	118
<u>III. PATRONES Y DISTRIBUCIÓN DE LOS TROMBOS ANTES DEL DIAGNÓSTICO.</u>	119
A. LOCALIZACIÓN DE LAS TROMBOSIS.	119
B. DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DE LOS TROMBOS	120
C. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TROMBO ANTES DEL TRATAMIENTO.	121
D. ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA EXTENSIÓN DE LA TROMBOSIS.	123
<u>IV. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO</u>	124
A. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.	124
B. COMPLICACIONES	125
C. RESPUESTA AL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO.	127
1. ESTUDIOS CUANTITATIVOS	127
2. ESTUDIOS CUALITATIVOS	133
D. DURACIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA Y TROMBOLISIS	140

I. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA AGUDA DE MIEMBROS INFERIORES

En los últimos 25 años ha habido considerables avances en la prevención diagnóstico y tratamiento de la ETV. Se ha investigado la epidemiología de la enfermedad y se han definido los grupos de pacientes con riesgo trombótico. También se han evaluado, en amplios grupos de pacientes, métodos de profilaxis antitrombótica venosa seguros y efectivos y se han difundido las recomendaciones precisas para su aplicación. Además se han desarrollado técnicas no invasivas para el diagnóstico de la trombosis venosa y del embolismo pulmonar, definiéndose sus indicaciones y limitaciones. Por último, se han redefinido las pautas de terapéutica existentes y se han introducido en la práctica clínica nuevos agentes terapéuticos (139).

Sin embargo, a pesar de todos los avances descritos, la incidencia de muertes secundarias a embolismo pulmonar no ha variado desde 1962 y la morbilidad secundaria a ETV aguda y a síndrome post-trombótico sigue siendo importante, lo que hace necesario continuar investigando nuevas estrategias terapéuticas (279,280).

La trombosis del sistema venoso profundo (TVP) de los miembros inferiores produce obstrucción de los vasos y destrucción del sistema valvular que puede conducir al síndrome post-trombótico. La obstrucción venosa crónica parece ser la causa de la llamada claudicación venosa, aunque se desconoce el papel que desempeña en la génesis de las secuelas más comunes del síndrome post-trombótico. La pérdida de la competencia valvular, el desarrollo de hipertensión venosa y la diversificación del flujo a través de venas perforantes incompetentes parecen ser las causas principales del síndrome post-trombótico (124,127,250,251). El posible beneficio de la recanalización venosa precoz, que preservaría la función valvular, ha sido la justificación para utilizar tratamiento trombolítico en los pacientes con TVP. Su efectividad se ha demostrado en numerosos estudios clínicos en los que se comunica una trombolisis completa o importante en 20% a 70% de los pacientes tratados con fibrinolíticos frente a un 0% a 28% en aquéllos tratados con heparina

sódica iv (213-224). Existen pocos trabajos que establezcan su beneficio en el síndrome post-trombótico (215,223,224,226,245,252-262). Sin embargo, estudios recientes realizados en enfermos tratados con anticoagulación y estudiados a largo plazo con dúplex ultrasonografía sugieren que la lisis temprana del trombo contribuiría a preservar la integridad de las válvulas (251,263) precisándose estudios similares en pacientes sometidos a tratamiento fibrinolítico.

Ventajas adicionales del tratamiento fibrinolítico son que no se acompaña de mayor riesgo de embolismo de pulmón (EP) (213-221,223-226,267) y que, en aquellos pacientes en los que se obtiene lisis total, el número de retrombosis es menor (236-239).

A pesar de que numerosas publicaciones confirman que el tratamiento fibrinolítico es efectivo y proporciona importantes ventajas, se utiliza menos frecuentemente de lo que cabría esperar debido, en gran medida, al miedo a que se produzcan complicaciones hemorrágicas mayores o menores. Goldhaber y cols (225) en una revisión que realizaron en 1983 sobre tres trabajos publicados previamente, concluyen que el riesgo de hemorragia es 2,9 veces mayor en pacientes tratados con Estreptoquinasa (SK) que con anticoagulantes. Sin embargo, este aumento de las hemorragias relacionadas con el tratamiento fibrinolítico es debido a hemorragias menores, mientras que las hemorragias mayores se observaron en un número similar de pacientes en ambos grupos. La frecuencia de hemorragias letales es 0,7% (226, 265-268).

Existen pocos estudios de pacientes con TVP tratados con urokinasa (UK) por vía sistémica, todos ellos muestran una eficacia similar a la SK. La UK es, además, más segura, ya que tiene menores complicaciones hemorrágicas y precisa menores tiempos de infusión (207,211,281).

Con el fin de aumentar la eficacia del tratamiento fibrinolítico y disminuir las complicaciones hemorrágicas y de acuerdo con trabajos previos (282-284) Dotter y cols (285) comunican la primera serie de pacientes con trombosis arterial tratados con estreptoquinasa local a bajas dosis y establecen las ventajas del efecto lítico local

sobre el sistémico, y la utilización de las bajas dosis aplicadas localmente, sobre las altas dosis administradas por vía periférica. Esta técnica con pequeñas modificaciones sigue vigente en la actualidad para el tratamiento de la isquemia arterial (286). A partir de estos trabajos se han publicado pequeñas series de pacientes con trombosis venosa tratadas percutáneamente a través de un catéter situado en el interior de un trombo (232,233). Sin embargo, la dirección centripeta del flujo de la sangre venosa, la localización distal y proximal de los trombos en los MMII y la presencia de válvulas en el interior de las venas hacen que la cateterización selectiva sólo sea posible en venas centrales como las venas ilíacas y la cava y, como mucho, en el territorio femoral.

En nuestro estudio con el fin de aproximar el fibrinolítico al trombo y aprovechando la dirección favorable del flujo de la sangre venosa administramos el tratamiento fibrinolítico por una vena del pie del miembro afectado por la trombosis, con la presunción de que el mayor contacto del agente fibrinolítico con el trombo nos permitiría utilizar menores dosis, lo que se traduciría lógicamente en menores complicaciones hemorrágicas. En el momento del diseño de esta tesis doctoral no existían publicaciones con un número importantes de pacientes sometidos a tratamiento con UK locorregional. Schulman y Lockner (287) trataron 14 pacientes con una dosis de 4000 U/h durante 72 horas con malos resultados, Tovar y col (288) trataron 21 enfermos con 100.000 U/h durante 72 horas y con unos resultados aceptables. Desde 1990 han aparecido algunos estudios con este método (228,229,289). Sin embargo, en ninguno de ellos se analizan los parámetros morfológicos de las características del trombo, su extensión, localización y su relación con la efectividad del tratamiento.

II. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

A. FACTORES DE RIESGO Y PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA.

Aunque el objetivo fundamental de nuestro estudio no era analizar exhaustivamente los factores de riesgo trombótico hemos observado que la inmovilización asociada a cirugía, traumatismo, enfermedades malignas y trombosis previas son factores de riesgo identificados frecuentemente en estos enfermos tal como se expresa en la Tabla IX.

Cuarenta y nueve pacientes con TVP estaban hospitalizados, 53,06% de ellos recibieron tratamiento antitrombótico profiláctico con HBPM. De estos 26 pacientes que desarrollaron TVP la mayoría son considerados de alto riesgo trombótico (120) especialmente los 13 enfermos lesionados medulares.

No tenemos constancia de que en los pacientes ambulatorios se empleara ningún tipo de terapéutica profiláctica antitrombótica a pesar de que muchos de ellos presentaban factores de riesgo trombótico conocidos, como encamamientos en pacientes con episodios previos de TVP a menudo diagnosticados de insuficiencias venosas crónicas y que por ello nunca habían sido tratados adecuadamente por este motivo, o en pacientes de edad avanzada con infecciones o tratamientos hormonales. Es de resaltar que 10 pacientes que debutaron con TVP, en el curso del presente estudio fueron diagnosticados de una enfermedad maligna.

A la luz de los conocimientos actuales, de los datos analizados, y teniendo en consideración que el estudio abarca desde el año 1990 hasta 1995 y que el grado de sensibilización hacia la terapéutica profiláctica antitrombótica sin lugar a dudas a mejorado, podemos hacer las siguientes consideraciones: a) en pacientes hospitalizados la profilaxis antitrombótica debe generalizarse e individualizarse utilizando dosis mayores en pacientes definidos como de alto riesgo y prolongándose la utilización de la profilaxis como ya ha sido recomendado por otros autores (139). El hecho de que el 21% de los pacientes

presentaran TVP a pesar de la profilaxis sugiere que deben seguir investigándose nuevos métodos que prevengan de forma totalmente eficaz la ETV. b) En pacientes ambulatorios la profilaxis antitrombótica, al menos en nuestro entorno, sigue siendo prácticamente desconocida, siendo obligación de todos los médicos que tratan esta patología su divulgación para una correcta utilización.

En los estudios de hipercoagulabilidad realizados en estos pacientes solo se objetivó una disfunción de ATIII y un déficit de proteína S hereditarios. De los defectos adquiridos 4 se correspondían a AL persistentes y los 7 restantes a déficit de ATIII transitorios en relación con infección, anticonceptivos o síndrome nefrótico (Tabla XII).

1. EDAD.

La edad media de nuestros pacientes fue de 54,9 años . Un 23,4 % eran enfermos menores de 46 años y casi la mitad (49,18%) menores de 60 años. Estos datos revelan una intención por nuestra parte de incluir preferentemente a pacientes jóvenes.

Aunque la edad por encima de los 74 años es una contraindicación relativa al tratamiento fibrinolítico (266) la inclusión en este estudio de dos pacientes de 82 y 79 años se debió a que ambos representaban una edad biológica mucho menor, llevaban una vida activa, no presentaban ninguna otra contraindicación al tratamiento con UK y sus trombosis eran extensas y muy sintomáticas.

2. SEXO

La trombosis fue ligeramente superior en los hombres que en las mujeres aunque en estas la edad media de presentación fue más precoz.

3. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

La duración de la sintomatología clínica previa a la administración del fibrinolítico ha sido ampliamente estudiada. Astedt y Cols (218), en 1974, y Seaman y Cols (237) observaron pobre respuesta al tratamiento en pacientes con duración de los síntomas superior a los 4 o 5 días. De forma similar, en 1977 Marder y Cols (221), obtienen mala respuesta en pacientes con síntomas superiores a 7 días. La mejor respuesta al tratamiento es la descrita por Theiss y Cols (238), en pacientes con sintomatología clínica menor a tres días. Otros autores sin embargo han tenido buenos resultados con sintomatología de mayor duración (290,291), sobre todo cuando la infusión se realiza localmente como se ha demostrado en los tratamientos arteriales (292).

En la mayoría de nuestros casos (n=92) la duración de la sintomatología clínica fue menor de 8 días con una duración media global de $5,54 \pm 4,20$ días. Ocho pacientes eran asintomáticos y la TVP fue un hallazgo en el curso de una investigación por EP (Tabla XIII).

III. PATRONES Y DISTRIBUCIÓN DE LOS TROMBOS ANTES DEL DIAGNÓSTICO.

Hay diferentes opiniones con respecto al lugar de origen de los trombos en la TVP de los MMII. Algunos autores consideran que la mayoría de los trombos se originan en las grandes venas proximales de la pelvis y del muslo y, desde ahí se propagan distalmente (106,293). Otros autores mantienen que la mayoría de los trombos se originan en las venas profundas de la pantorrilla y desde allí se propagan en sentido ascendente hasta implicar las venas mayores (16,294). La identificación del lugar de origen de los trombos venosos no sólo tiene implicaciones etiológicas importantes sino que, además, pueden resultar de gran valor pronóstico a la hora de planificar un tratamiento fibrinolítico.

A. LOCALIZACIÓN DE LAS TROMBOSIS.

El MII se trombosó en 61 pacientes y el derecho en 63 esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En 33 pacientes con clínica de EP se confirmó el diagnóstico por gammagrafía de ventilación/perfusión; no existiendo diferencias significativas entre la frecuencia de trombosis en uno u otro miembro inferior y el desarrollo de EP.

La extremidad estaba totalmente trombosada en 38 pacientes, de éstos, el miembro afectado era el izquierdo en 23 pacientes y el derecho en 15 pacientes.

De los casos con toda la extremidad trombosada los trombos eran totalmente oclusivos en 30 casos, lo que contrasta con la ausencia de miembros totalmente trombosados con trombos no oclusivos.

Existe una creencia general de que el MII se trombosa más que el MID, debido en parte a la extrapolación del dato que la trombosis iliofemoral aparece en las 3/4 de los casos sobre el lado izquierdo (295). Sin embargo, en un estudio flebográfico sobre 952 pacientes con clínica de TVP o EP no aparecen

diferencias significativas con respecto al lado de la trombosis, aunque sí en la extensión de la misma, siendo mas extensa en el MII que en el MID (296). En nuestro estudio también se observa una mayor extensión de la trombosis en el MII que en el MID, aunque sin encontrar diferencias significativas, creemos que es debido a la selección previa de pacientes en los que como criterio de inclusión figuran las trombosis extensas.

B. DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DE LOS TROMBOS

La clasificación de los segmentos se realizó en base a venas como es el caso de las poplíteas, femoral etc., a grupos funcionales de venas como las venas de las pantorrillas, y por ultimo se añadió el sector del Hunter por las relaciones que existen entre la vena poplítea y el canal de los aductores y su posible asociación con el inicio de la TVP (106-110,297).

El análisis de la extremidad inferior según los segmentos previamente clasificados (apartado IV. 3 de material y métodos) arroja un total de 868 segmentos venosos. Estaban trombosados 578 segmentos lo que representa 66,59% y no presentaban trombos en el estudio flebográfico basal 290 segmentos (33,41%). Figura 15.

El análisis de los datos obtenidos al estudiar cada uno de los 7 diferentes segmentos venosos demuestra que los segmentos proximales se trombosan menos que los distales. Las venas iliaca externa e iliaca común se trombosaron en 40,32% y 52,42% de los casos; la vena femoral superficial 77,42%, poplíteas 78,26% y pantorrillas con 77,42% como se puede ver en la Figura 16.

La distribución anatómica de los segmentos reveló que, en 90 pacientes (72,58%), el origen del trombo estaba probablemente situado en las venas de las pantorrillas lo que podría indicar que los sectores distales se trombosan con más frecuencia por ser el lugar más habitual de inicio de trombosis (297), y además porque se ven a menudo implicados secundariamente por la progresión distal de trombos oclusivos proximales. Los trombos proximales dificultan el drenaje

venoso de los sectores distales y provocan inicialmente un enlentecimiento del flujo, (como se suele apreciar en las flebografías) que posteriormente llega a provocar la oclusión de la vena con un trombo que era inicialmente no oclusivo; en etapas posteriores se llega a obstruir totalmente la vena lo que da lugar a una ausencia de opacificación flebográfica del sistema venoso profundo. No se puede olvidar, sin embargo, que la falta de visualización de la columna de contraste en las venas distales, no se debe necesariamente a una trombosis total de las venas; por el contrario puede tan sólo deberse a un colapso de las venas por un aumento de presión en el compartimento profundo de las pantorrillas. Sólo en 28 pacientes, que presentaban las venas distales permeables, se pudo asegurar un origen de la trombosis en las venas proximales. Por último 6 pacientes presentaban trombosis en lugares discontinuos lo que habla a favor de un origen múltiple de la trombosis dentro del MI.

C. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TROMBO ANTES DEL TRATAMIENTO.

Hay un predominio de trombos oclusivos, 368 (66.67%), sobre trombos no oclusivos 210 (36,33%). En el sector iliaco y en el Hunter predominan los trombos obstructivos frente a los no oclusivos; el trombo fue oclusivo en 42 (84%) de las 50 ilíacas comunes trombosadas. En los sectores iliaco externo y Hunter la proporción de trombos oclusivos fue del 70% siendo las diferencias muy significativas ($p < 0.0001$) al compararlos con los trombos no oclusivos. En las femorales comunes, superficiales y poplíteas el porcentaje de trombos obstructivos fue del 60 %. Por el contrario, se observó el mismo número de trombos oclusivos y no oclusivos en las venas de las pantorrillas Tabla XIV. Estos datos concuerdan con otros publicados previamente (230,298).

Comparando entre sí los diferentes segmentos trombosados, la iliaca común se asemeja a la iliaca externa ($r=0,78$) y a la femoral común ($r=0,51$) y viceversa; el sector del Hunter a la femoral superficial ($r=0,63$), y las pantorrillas a las poplíteas ($r=0,83$). Los mismos resultados se obtienen al comparar las

características de los trombos oclusivos entre los diferentes sectores: la iliaca común se parece a la externa ($r=0,82$) y femoral común ($0,71$) y viceversa; la femoral superficial a la común ($r=0,51$); el sector del Hunter a las poplíteas ($r=0,71$) y las poplíteas a las pantorrillas ($r=0,72$). En los trombos no oclusivos la iliaca común se relaciona con la iliaca externa ($r=0.62$), la iliaca externa con la anterior y la femoral común ($r=0.52$), el sector del Hunter y femoral superficial con ningún otro segmento, y las pantorrillas con las poplíteas ($r=0.71$). Estas similitudes hablan a favor de un comportamiento funcional parecido, pues siempre se observa con la vena inmediatamente superior o inferior a la analizada. Podríamos hablar del sector iliaco o venas pélvicas cuando hablamos de la venas ilíacas común externa e interna, del sector femoral o venas del muslo formado por la femoral superficial y la profunda y de las venas de las pantorrillas es decir las tibiales anteriores las posteriores y el tronco tibioperoneo, actuando la femoral común y la poplíteas como venas de enlace muy probablemente por su relación con las venas del sistema venoso superficial: safena externa y safena interna y perforantes de Hunter que desembocan en esas venas y actúan como red de circulación colateral en casos de trombosis.

Cuando estudiamos las características del trombo, los segmentos, y la extremidad afectada observamos que las venas iliaca común y externa izquierdas se trombosaron más que las del lado derecho ($p<0.0001, p=0.03$ respectivamente); también vimos que predominaban los trombos oclusivos en estos sectores del MII sobre los trombos oclusivos en el MID ($p<0.03$ y $p<0.05$). Estas diferencias entre las trombosis de la iliaca común y externa izquierdas y derechas, ya comentado previamente, tiene su mejor explicación en el efecto que se produce por la compresión de la vena iliaca derecha por la arteria iliaca derecha, que en algunos casos llega incluso a provocar el desarrollo unas complejas sinequias que dificultan, aún más, el flujo de la sangre a ese nivel. Estos mecanismos fueron descritos por May y Thurner y su relación con la trombosis y el síndrome posttrombótico por Cockett y cols (295).

No se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de afectación de ambos miembros y de los trombos oclusivos y no oclusivos en ningún otro sector.

D. ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA EXTENSIÓN DE LA TROMBOSIS.

El índice de Marder medio en el momento del diagnóstico basal fue de $28,15 \pm 10,78$. Esto expresa que gran número de nuestros pacientes tenían una trombosis muy extensa. A pesar de que este índice es el único método cuantitativo, y que se recomienda con frecuencia para valorar la respuesta a diferentes tratamientos, no hemos encontrado un gran número de publicaciones que lo empleen para cuantificación de la trombosis y sus resultados post-tratamiento con fibrinolíticos.

IV. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

El agente utilizado fue la UK. Tres fueron los motivos que nos llevaron a la elección de este agente, por un lado las menores complicaciones hemorrágicas, por otro, las menores reacciones alérgicas y, por último, la necesidad de realizar estos tratamientos fuera de la unidad de cuidados intensivos (300).

Por otro lado, Graor y cols (281) analizaron el coste global del tratamiento al utilizar SK y UK. El tratamiento con UK es más caro, si sólo se contabilizan las dosis totales de fármaco administradas, pero si se valora, el coste adicional de las medidas de soporte necesarias, en pacientes con complicaciones, el tratamiento con UK sólo resulta un poco más caro.

A. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.

Aunque no existe consenso sobre el tiempo de duración del tratamiento fibrinolítico la mayoría de los trabajos publicados sobre el tema administran fibrinolíticos durante 72 horas reservando los tratamientos más largos 4-7 días para aquellos casos con buena respuesta pero en los que no se habían obtenido lisis totales (213-221, 236).

Nuestro estudio valoró más la posibilidad de utilizar tiempos individualizados según los resultados de las lisis obtenidas al analizar los estudios radiológicos de control según el algoritmo diagnóstico que se muestra en la figura 14 de material y métodos. Con ello pretendíamos no prolongar los tratamientos, una vez que estos ya habían sido efectivos, o si había mala respuesta, de este modo se podrían disminuir las complicaciones hemorrágicas y el coste del procedimiento.

La duración media del tratamiento fue de $52'31 \pm 18,01$ horas con un rango comprendido entre 24-132 horas. En diez pacientes el tratamiento duró tan sólo 24 horas porque se había obtenido lisis completa; en 9 de estos diez

pacientes la sintomatología clínica de TVP era menor de 5 días y tenían un índice de Marder medio de 17,78. Sólo se realizaron 3 tratamientos con duración superior a 72 horas y en ellos se obtuvo una lisis total. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento entre 24 y 72 horas obteniéndose una lisis total en 45 casos, con un Marder medio de 21,24.

Además de obtener una media más baja de lo estipulado en otros protocolos nos parece conveniente resaltar el grupo de diez pacientes en los que se obtuvo lisis total y se beneficiaron de una suspensión del tratamiento a las 24 horas. También destacaríamos, como ya comentamos previamente, el beneficio de prolongar el tratamiento cuando en los controles flebográficos se demuestra una buena respuesta al tratamiento.

B. COMPLICACIONES

De los 142 pacientes que iniciaron el tratamiento tuvimos 9 hemorragias mayores (6,33%), tres de las cuales obligaron a abandonar el protocolo prematuramente. Las 6 restantes coincidieron con las primeras 48 horas del tratamiento anticoagulante con heparina.

Once pacientes presentaron hemorragias menores durante el tratamiento que no precisaron modificaciones en el tratamiento ni suspensión del protocolo.

Otras dos complicaciones fueron: un EP de repetición demostrado angiográficamente, que se resolvió favorablemente con la continuación del tratamiento fibrinolítico y un ACV isquémico demostrado por TAC craneal que evolucionó satisfactoriamente sin dejar secuelas (Figura 17).

Uno de los motivos que pesan a la hora de decidir un tratamiento fibrinolítico es el miedo a las complicaciones hemorrágicas catastróficas. Goldhaber y cols (225), en la revisión que realizaron en 1983 sobre tres trabajos publicados previamente, concluyen que el riesgo de hemorragia es 2.9 veces mayor en pacientes tratados con SK que con anticoagulantes. Sin embargo, este aumento de las hemorragias relacionados con el tratamiento fibrinolítico es

debido a hemorragias menores, mientras que las hemorragias mayores que requirieron transfusión de hemoderivados, se observaron en un número similar de pacientes de ambos grupos (218,226,265-267). La frecuencia de hemorragias letales es muy pequeña, y varia según las series del 0,7 al 0,9 (214,218,220,221,236,237,253,267-269).

El número de complicaciones hemorrágicas en nuestro estudio ha sido bajo (6,33%); esta frecuencia se aproxima al límite superior de las complicaciones hemorrágicas que se describen en pacientes tratados con heparina (170).

En 3 de nuestros pacientes la hemorragia apareció a las pocas horas de iniciar el tratamiento, una nueva revisión de la historia clínica revela una valoración poco estricta de los criterios de exclusión. En las 6 hemorragias restantes que se presentaron durante el tratamiento anticoagulante dos pacientes merecen especial comentario, el primero porque sangró por una herida quirúrgica consecuencia de a un intento previo y fallido de colocación de filtro de vena cava, el otro porque presentó una rectorragia que resulto ser debida a un carcinoma de colon que había sido asintomático hasta ese momento y que se estirpó, con buenos resultados quirúrgicos. Los cuatro restantes fueron: un hematoma retroperitoneal, un hematoma en la vaina de los músculos rectos del abdomen, un hemartros en la articulación del hombro y un caso de hematuria.

Resaltar por último que, a pesar del gran número de enfermos incluidos, no hubo ningún exitus, y que en el único estudio con un número de enfermos semejante (230) tuvieron: 5 exitus, un 15% de complicaciones hemorrágicas mayores y un 63,21% de reacciones alérgicas.

Creemos que la utilización de uroquinasa es mucho más segura y produce menores complicaciones hemorrágicas tal y como habían dicho Graor y cols (281).

C. RESPUESTA AL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO.

1. ESTUDIOS CUANTITATIVOS

a) *ÍNDICE DE MARDER:*

El índice de Marder medio pre-tratamiento fue de $28,15 \pm 10,78$ y post-tratamiento de $10,74 \pm 12,57$ lo que significa que hubo un 61,84% de lisis global. Las diferencias entre ambos índices fueron muy significativas como era de esperar puesto que ya nadie pone en duda que el tratamiento fibrinolítico tiene mayor poder de lisis que la administración de heparina (213-224). El índice de Marder es un intento de cuantificar la cantidad de trombo existente en el interior de una vena, sin embargo, no existe ningún estudio en el que se analice la incidencia de las variantes anatómicas venosas, la cantidad de trombo y la cantidad de lisis.

b) *ANÁLISIS DE LAS VARIANTES ANATÓMICAS Y SU INFLUENCIA EN EL ÍNDICE DE MARDER.*

La incidencia de variantes anatómicas en nuestro grupo control de pacientes sin trombosis es del 40%. En nuestro estudio se encontraron 29 (23,28%) variantes anatómicas en la flebografía basal pre-tratamiento, 10 en la femoral superficial, 17 en el territorio poplíteo y en 2 pacientes ambos sectores estaban implicados. Post-tratamiento fibrinolítico se observaron 43 (34,67%) variantes anatómicas, 11 en femorales superficiales, 27 en poplíteas y 5 en ambos sectores simultáneamente. Creemos que la diferencia numérica con menor cantidad de variantes post-tratamiento con UK que en la población normal se deben a que algunas de las variantes anatómicas no se pudieron detectar al no obtenerse en todos los casos lisis total, tal como apoya el hecho de que en el estudio pre-tratamiento fibrinolítico sólo se identificaron 29 variantes anatómicas por estar el resto enmascaradas por la trombosis. También observamos que el tamaño de las venas únicas era similar a el de las venas múltiples con trombos.

El índice de Marder, sólo contempla la puntuación de una vena por sector, si aplicamos nuestro anterior razonamiento los pacientes con variantes anatómicas tendrían más cantidad de trombo a lisar y, por tanto, habría que contabilizarles un mayor índice de Marder. Así, una vez realizadas las correcciones pertinentes el índice de Marder medio global (n=124) antes del inicio del tratamiento sería de 30,47 frente a los 28,15 cuantificados sin tener en cuenta ninguna variante anatómica.

Sin embargo, el análisis realizado post-tratamiento de los 43 pacientes con variantes anatómicas arrojó los siguientes datos:

a) El índice de Marder medio de estos pacientes (n=43) sería de 28,25 mientras que el corregido con variantes sería de 34,95.

b) En 19 pacientes con variantes anatómicas se obtuvo lisis total, lo que representa un 39,58% de las lisis totales. El índice de Marder basal de 24,84 y corregido 30,84 puntos.

El índice de Marder de los pacientes sin variantes n=81 fue 28,10. De los 29 pacientes que obtuvieron lisis total (60,41%) el índice de Marder fue de 19,31.

Teniendo en cuenta que había menor número de enfermos con variantes y lisis total 19/43 (44,18%) frente a 29/81 (35,80%) sin variantes y lisis total, y que proporcionalmente se lisan más las primeras, que además presentaban mayor índice de Marder (34,84 versus 19,31) podemos concluir que paradójicamente la lisis no sólo depende de la masa trombótica sino que existen otros factores que van a influir en el resultado final. Hicimos todas las correcciones por que pensábamos que al ser un índice cuantitativo, al existir mayor cantidad de trombo eso podría influir en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la cuantificación, independiente de las variantes por si mismas no modificó ni el tiempo de infusión, ni la cantidad de trombo lisado ni la dosis

total de agente fibrinolítico. En consecuencia, en pacientes con variantes anatómicas venosas no es necesario realizar ninguna corrección.

No se observaron diferencias en la incidencia de EP ni en la duración media de tratamiento fibrinolítico (55,66/50,43) entre los pacientes con variantes anatómicas y sin variantes anatómicas.

c) GRADOS DE ÍNDICE DE MARDER Y TROMBOLÍISIS.

Se obtuvieron lisis totales del trombo en 48 pacientes (38,7%), lisis superiores al 75% en 68 pacientes (54,83%), lisis entre el 50 y 74% en 28 pacientes (22,58%), lisis menor del 50% en 16 pacientes (12,9%) y no se evidenció mejoría radiológica al finalizar el tratamiento, en 3 de ellos se observó progresión del proceso trombótico (Figura 22).

Los resultados de estudios clínicos previos, la mayoría con menos de 40 pacientes, observaron lisis completas (214,217,287) o en la mayoría de los casos substanciales entre el 20-70% de los pacientes tratados con estreptokinasa (215, 216,218-224). En la mayoría de estos estudios no se expresa claramente el número de pacientes con lisis total. Goldhaber y cols (225) reúnen los resultados de estos estudios y concluyen que el tratamiento fibrinolítico es 3,7 veces más efectivo que el anticoagulante en su capacidad de lisar trombos. Graor y cols (211) obtienen un 83% de lisis totales utilizando UK al tratar 30 pacientes.

Casuísticas más recientes y con un escaso número de casos obtienen unos niveles de lisis totales similares (228,331).

Nuestros resultados si nos atenemos a lo publicado previamente bajo el epígrafe de lisis importantes fueron muy satisfactorias. Sin embargo, creemos que la eficacia del tratamiento fibrinolítico venoso tiene que valorarse a largo plazo y sólo la lisis rápida y completa del trombo disminuirá el síndrome post-trombótico y la retrombosis. Con este parámetro tan riguroso obtuvimos lisis totales en el 38,7% de los pacientes; sólo nos queda resaltar que como otros

autores consideramos malos resultados las lisis inferiores al 50% y que estas solo se presentaron en 9,68% de los pacientes.

d) NIVELES EN EL ÍNDICE DE MARDER Y LISIS TOTAL

El análisis del índice de Marder subdividido en 5 subgrupos como se muestra en la figura 25 de resultados muestra como a índices de Marder menores hay más pacientes con lisis total. En pacientes con índice de Marder superior a 30 (n=71) las lisis totales fueron menores que en aquellos con índices de Marder inferiores a 30 (n=53).

Las mejores lisis se consiguieron en pacientes con índices de Marder inferiores a 20 y en los que no estaba el sector iliaco implicado. En los cuatro pacientes con Marder inferior a 20 y trombosis de las ilíacas no hubo lisis total.

Pacientes con trombosis extensas, índice de Marder menor de 35, tuvieron lisis totales en aproximadamente 50% de los casos, dato que ya hemos comentado al hablar de las variantes anatómicas. Por el contrario, en las trombosis masivas los resultados favorables disminuyen dramáticamente (15,15%); creemos que estas diferencias son debidas más que a la cantidad de trombo (las diferencias son sólo de 5 puntos), a las características del trombo y a la afectación del sector iliaco.

e) ESTUDIO CUANTITATIVO POR SEGMENTOS

Al finalizar el tratamiento fibrinolítico permanecían trombosados 240 segmentos, y estaban permeables 628 (Figura 15). Si comparamos estos datos con el estudio flebográfico basal en el que se habían detectado 578 segmentos trombosados, concluimos que se lisaron 338 segmentos, con un 58,47% de lisis totales y muy significativas $p < 0.0001$.

Sólo hay dos estudios que hayan realizado un análisis de lisis totales por segmentos, el de Thery y cols (230) sobre 409 segmentos trombosados (hemos excluido los trombos de cava) realizado con estreptokinasa por vía sistémica a

altas dosis, y con una media de infusión de 2,8 días, en los que se observó lisis total en 141 (34,47%) segmentos; y el estudio de Meyerovitz y cols (231) sobre 110 segmentos trombosados realizado con rt-PA por vía sistémica en infusión durante 24 horas y en los que sólo obtuvo lisis total en 12 (10,90%) segmentos. Nuestros resultados por vía locorregional fueron, por tanto, mucho mejores, con menores dosis de fibrinolítico y con menor tiempo de infusión.

Al analizar los diferentes segmentos venosos trombosados observamos que los sectores en los que se obtuvo un mayor número de lisis fueron los más distales. En las pantorrillas se lisaron el 76,04% de los trombos y en las venas poplíteas un 67,01% ($p < 0.0001$). Los segmentos que menos se lisaron fueron la iliaca común con un 46%, el sector del Hunter con un 50% y la vena iliaca externa con 55,39%. El resto de las venas se lisaron entre el 57-59% (figura 4r). En el único estudio que analiza la lisis por venas (230) las lisis fueron de 31,46% en las poplíteas, del 37,01% en las femorales y del 34,82% en las ilíacas. En este estudio no hicieron análisis para las venas más distales.

Cuando se revisa la literatura y se evalúa el mejor efecto trombolítico según la localización del trombo, varios trabajos comunican una respuesta mejor en los sectores proximales que en los sectores distales (219,243). Nuestros mejores resultados en las vena distales podrían tener tres posibles explicaciones: 1) la lisis es mejor porque estos sectores están más próximos al lugar en donde se infunde la UK y es ahí donde primero se alcanza la máxima concentración, 2) los trombos más recientes se encontrarían en esa localización por que se ven implicados en una trombosis retrograda, 3) la falta de visualización de la columna de contraste en las venas distales, no se debe necesariamente a una trombosis total de las venas, sino que puede ser debido, a un colapso de las venas por el aumento de la presión en el compartimento profundo de las pantorrillas, secundario al edema, que desaparecería al mejorar el mismo, bien al lisarse los segmentos proximales o bien al establecerse buenas rutas compensatorias de circulación colateral.

En 38 de nuestros pacientes la totalidad de la extremidad estaba trombosada. En 14 la trombosis tenía una peculiaridad: los segmentos proximales eran oclusivos y los distales eran no oclusivos. Su historia clínica, revelaba causas locales que justificaban un inicio de la trombosis en las venas pélvicas, y en 12 de ellos, se obtuvo lisis total en las venas de las pantorrillas. Estaríamos entonces, ante unos casos, en los que los buenos resultados en este sector distal sería debido, a que es el lugar en donde se sitúan los trombos más frescos. En los otros 24 pacientes los trombos distales y proximales eran obstruyentes y sólo en tres de ellos se identificaron causas que podían establecer con seguridad el inicio de la trombosis en las venas pélvicas. En ese grupo hubo 8 lisis en las venas distales (entre ellos estaban dos de los tres pacientes antes mencionados), luego sólo en 6 pacientes podemos aplicar las otras dos posibilidades.

Las venas de las pantorrillas, como hemos visto previamente, se clasificaron como trombosadas en un 77,41% de los casos y las poplíteas en 78,26%, y se lisaron en un 76,4% y 67,01% respectivamente. La vena poplítea sí ha sido analizada previamente, en el estudio antes mencionado (230), en el que se obtuvieron de lisis totales lisis totales en 31,46%, resultados que pueden considerarse más bien pobres. En esta vena el síndrome compartimental prácticamente no existe, el hecho de que nosotros hubiéramos tenido tantas lisis en ambos sectores nos hace pensar que la mayor aproximación y concentración de UK ha jugado un papel importante.

El estudio comparado de los segmentos que permanecieron trombosados y los lisados entre sí, al finalizar el tratamiento con UK, muestra que la lisis en la femoral común fue significativamente superior a la observada en la iliaca común $p < 0.0001$ y a la observada en el sector venoso del Hunter, que también se lisó más que la vena iliaca común. Sin embargo, las diferencias entre ambos fueron menos significativas $p = 0.035$. La femoral común es una encrucijada importante en la circulación venosa profunda y superficial del MI y aunque a menudo se ve implicada en una trombosis por contigüidad desde la vena iliaca

externa o la femoral superficial también, es cierto que puede verse beneficiada en los tratamientos locorreregionales porque la ruta de circulación colateral desde el pie se establece por la safena interna, que va a desembocar a la femoral común y por la conexión que existe en un 50% de los individuos desde la vena poplítea a la vena femoral profunda (50). Una vez que se recupera la femoral común es más fácil que se establezcan vías de circulación colateral ipsilaterales para recuperar la iliaca externa y la común.

Por último queremos resaltar que en el índice de Marder hay varias venas con valores iguales o incluso ligeramente inferiores (poplítea 4 puntos, femoral común 4 puntos, iliaca externa 3 puntos e iliaca común 3 puntos) que, aunque cuantitativamente son iguales, no se obtuvo cuantitativamente la misma cantidad de lisis. Creemos que existen otros factores morfológicos y locales que influyen en el resultado final y que debercan ser analizados en el futuro.

2. ESTUDIOS CUALITATIVOS

a) ESTUDIO CUALITATIVO: CARACTERÍSTICAS DE LOS TROMBOS Y LISIS TOTAL

Había 578 segmentos trombosados, 368 trombos obstructivos, 210 no obstructivos. Al finalizar el tratamiento trombolítico, se habían lisado 338 venas o segmentos. Los trombos no oclusivos lisados eran 172 (81,90%). Los trombos oclusivos lisados eran 166 (45,10%). Las lisis fueron significativamente superiores en los trombos no oclusivos que en los oclusivos ($p < 0.0001$).

Varios autores han aportado datos en los que se observan trombolisis mayor en trombos no oclusivos al compararlo con trombos oclusivos (214,223,237,239,240). Por el contrario, otros autores (222,241,24), no observan diferencias entre trombos oclusivos o no oclusivos. Dos estudios recientes en los que se analiza por sectores y características del trombo (230,231) obtienen 14% y 4,93% de lisis totales en los trombos obstructivos frente a 60% y 27,58% en los trombos no obstructivos. Las razones que Meyerovitz y cols (231) aducen para explicar las fallos en la terapéutica

trombolítica los relacionan con los siguientes factores: a) La dosis o la duración de la terapia con fibrinolíticos no fue la óptima, b) La TVP puede ser clínicamente silente y, por tanto, el trombo puede ser más viejo de lo que clínicamente se sospecha y, c) la naturaleza obstructiva de determinados trombos junto con la presencia de circulación colateral puede disminuir la eficacia de los agentes fibrinolíticos administrada por vía sistémica que no alcanzarían la concentración suficiente para provocar la lisis. Estos autores concluyen que hipotéticamente la administración local del agente fibrinolítico por medio de una infusión a través de una vena pedal, puede mejorar su distribución para que resulte más efectivo en los trombos obstructivos.

Nuestro estudio realizado íntegramente por vía locorregional y con unas lisis totales en el 81,90% de los trombos no oclusivos y de 45,10% en los trombos oclusivos reforzaría esta hipótesis. Sin embargo, la diferencia de lisis entre ambos tipos de trombos continúa siendo muy significativa a favor de los trombos no oclusivos (Figura 27).

Inicialmente el trombo está unido sólo en el punto de inserción de la válvula en la pared del vaso, con la cola flotando libremente en la luz (figura 10c), este punto de unión es, básicamente, fibrina. Después de algunos días se producen proyecciones de fibrocitos endoteliales de la íntima que se unen al trombo no adherido de fibrina. Estos trombos frescos se caracterizan desde el punto de vista flebográfico por un defecto de opacificación intraluminal. Son trombos no oclusivos, rodeados de una fina capa de material de contraste que ocupa el espacio comprendido entre el trombo y la pared de la vena. y es en esta fase cuando el agente fibrinolítico puede ser efectivo tanto por administración sistémica como local. Con el crecimiento, el trombo ocupa toda la luz del vaso y se dificulta el flujo por lo que aproximadamente a las 48 horas el trombo puede mostrar aumento del número de adherencias a la pared de la vena provocando áreas de no visualización del contraste. Posteriormente estas adherencias provocan una obliteración entera de la luz vascular, con completa oclusión de la vena (122,123). En esta fase el trombo se encuentra comprimido en la luz del

vaso e incluso adherido a la pared, con poca o ninguna exposición al flujo de la sangre y, por tanto, al fibrinolítico que va con ella, dependiendo sólo de la circulación colateral o de sistemas que puedan aproximar el fibrinolítico al trombo como es el caso del tratamiento fibrinolítico local y, en menor medida, el locorregional. Por eso, aunque nuestras lisis son mejores tanto en trombos obstructivos como sobre todo en trombos no obstructivos, creemos que al igual que pasó con los trombos obstructivos arteriales se obtendrán mejores resultados cuanto más se aproxime el agente trombolítico al trombo, lo que justifica los buenos resultados descritos recientemente por algunos autores en escaso número de pacientes y que es la línea de investigación de nuestro grupo en la actualidad.

b) ESTUDIO CUALITATIVO POR SEGMENTOS.

Se obtuvo lisis del 100% de los trombos no oclusivos en las venas iliaca común e iliaca externa. En los sectores de las pantorrillas, poplíteas y femoral superficial se consiguieron lisis superiores al 80%. Los trombos del sector de Hunter y de la vena femoral común fueron los que peor se lisaron 61,53% y 62,85%. Estos resultados son globalmente mejores que los publicados previamente con tratamientos trombolíticos administrados por vía sistémica (230,231). No nos sorprende las lisis totales conseguidas en los trombos de las venas ilíacas pues, como veremos más adelante, representan la porción proximal del trombo y son los trombos más frescos y en ellos cabe esperar los mejores resultados. Los resultados en los trombos oclusivos por sectores fueron de 35,7% para la iliaca común y 36,1% para la iliaca externa; el resto de las venas presentan un porcentaje ascendente de lisis hasta situarse en un 54% que es la lisis más alta de este tipo de trombos y que además corresponde a los sectores más distales (Tabla XVII) estos mejores resultados en las venas distales ya han sido comentados previamente al hablar de las características del trombo y lisis total. Las lisis obtenidas para los sectores más proximales, entre 35,7% y el 45,1%, si bien son mejores que los resultados obtenidos previamente (230) para los trombos oclusivos de esa misma localización (20%) son peores que

cuando se analizan los trombos no oclusivos o incluso los oclusivos de otras localizaciones.

Este hecho, ya comentado previamente, tiene su mejor explicación en la

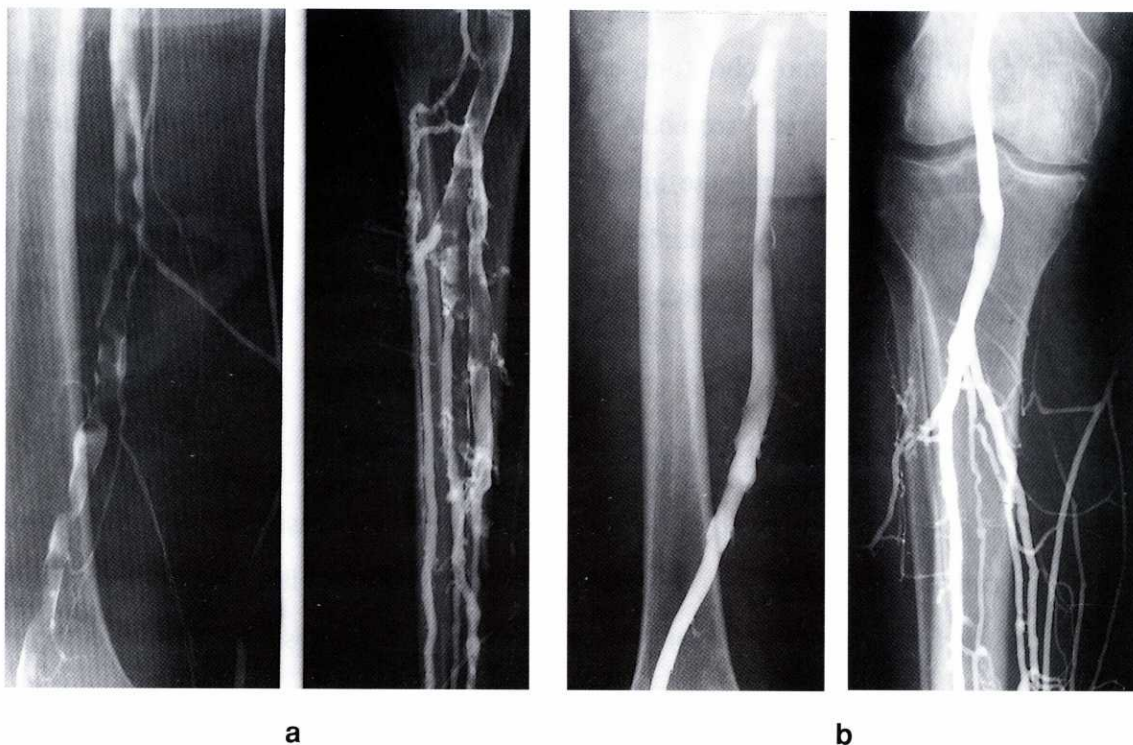


Figura 27 (a, b): a).Trombos no oclusivos en venas de las pantorrillas, poplítea y femoral superficial, con aspecto flebográfico de buen pronóstico de lisis con tratamiento fibrinolítico . b). Control post-tratamiento: lisis total.

compresión que sufre la vena ilíaca por la arteria ilíaca derecha, la aparición secundaria de sinequias y la disminución del calibre de la luz a ese nivel, y su asociación con trombosis (295). Comerota (128) y Hill (301) observa estos fallos terapéuticos de recanalización en pacientes a los que se había administrado agentes trombolíticos por vía sistémica. Nosotros esperábamos que con la infusión locorregional se obtendrían unos resultados más próximos a los trombos no oclusivos, con el fin de explicar el porqué de este fracaso analizamos el estudio flebográfico basal y su patrón de circulación colateral en el sector femoro-ilíaco y observamos que los pacientes presentaban en el momento del diagnóstico una importante e hipertrofiada red de circulación colateral a través del plexo pre-púbico y pre-sacro para desviar la sangre desde

cuando se analizan los trombos no oclusivos o incluso los oclusivos de otras localizaciones.

Este hecho, ya comentado previamente, tiene su mejor explicación en la

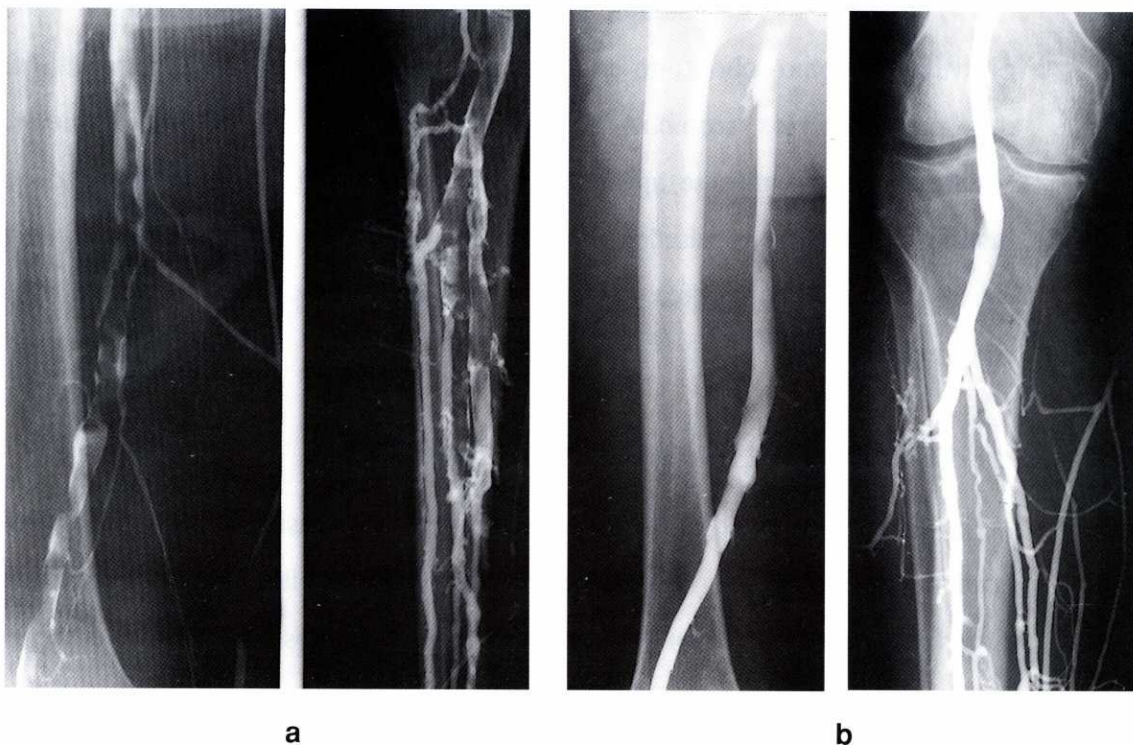


Figura 27 (a, b): a).Trombos no oclusivos en venas de las pantorrillas, poplítea y femoral superficial, con aspecto flebográfico de buen pronóstico de lisis con tratamiento fibrinolítico . b). Control post-tratamiento: lisis total.

compresión que sufre la vena ilíaca por la arteria ilíaca derecha, la aparición secundaria de sinequias y la disminución del calibre de la luz a ese nivel, y su asociación con trombosis (295). Comerota (128) y Hill (301) observa estos fallos terapéuticos de recanalización en pacientes a los que se había administrado agentes trombolíticos por vía sistémica. Nosotros esperábamos que con la infusión locorregional se obtendrían unos resultados más próximos a los trombos no oclusivos, con el fin de explicar el porqué de este fracaso analizamos el estudio flebográfico basal y su patrón de circulación colateral en el sector femoro-ilíaco y observamos que los pacientes presentaban en el momento del diagnóstico una importante e hipertrofiada red de circulación colateral a través del plexo pre-púbico y pre-sacro para desviar la sangre desde

subyacente y sin circulación colateral. El contraste administrado a través de la vena pedal mostraba dificultad para alcanzar los segmentos proximales y permanecía estancado en el MI. El control flebográfico reveló una progresión de la trombosis hasta la primera vena en la que existía una ruta de circulación colateral importante generalmente la femoral común, quedando la trombosis autolimitada hasta esa localización (Figura 29). Creemos que el motivo de esta progresión fue provocado por un estancamiento muy importante donde los factores procoagulantes superaban el efecto trombolítico local lo que conducía a una progresión de la trombosis a ese nivel.

Con el fin de evitar esta progresión pueden plantearse las siguientes alternativas:

- a) añadir tratamiento anticoagulante al agente fibrinolítico para inhibir los factores activados de la coagulación, tal y como recomienda Laserra y cols (302).
- b) administrar tratamiento fibrinolítico in situ a altas dosis para provocar una lisis acelerada del trombo y permitir nuevamente el flujo de la sangre, en este caso, para prevenir que una fragmentación o movilización del trombo pudiera provocar un EP se le puede asociar un filtro de vena cava temporal.
- c) en este momento existen varios prototipos de catéteres para realizar trombectomía mecánica por vía percutánea (303).

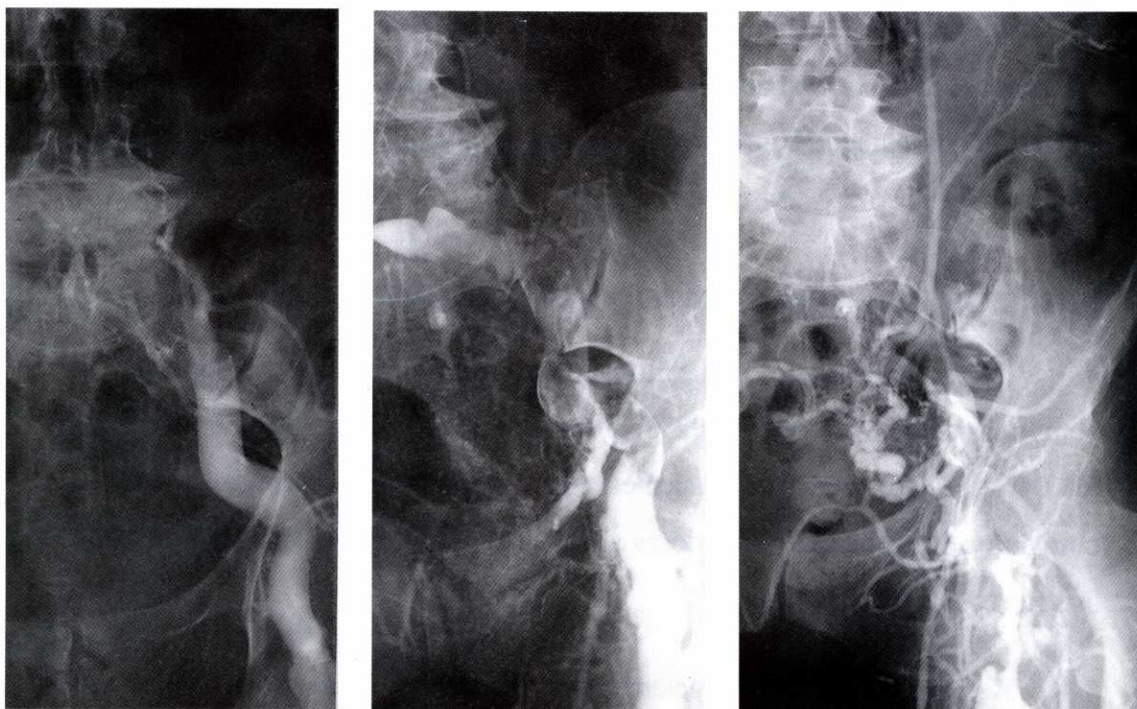


Figura 29 (a, b, c). a). Trombo oclusivo en íliaca común con signos flebográficos de hipertensión venosa. b). Progresión del trombo, a pesar del tratamiento fibrinolítico. c). Detención de la trombosis en vena femoral común con red de circulación colateral bien establecida.

El estudio pormenorizado de las comparaciones de la lisis de los diferentes sectores entre sí revela correlación entre la íliaca común y la íliaca externa ($r=0,85$) y la femoral común ($r=0,63$), y la íliaca externa con la femoral común ($r=0,75$), de la femoral común con la femoral superficial ($r=0,62$) y las poplíteas ($r=0,64$), la femoral superficial con el sector del Hunter ($r=0,65$) y este con las poplíteas ($r=0,69$) y las pantorrillas ($r=0,5$) y por último las pantorrillas con las poplíteas ($r=0,74$) como se expresa en la Tabla XVIII. Estas similitudes hablan a favor de un comportamiento funcional parecido, pues siempre se observa con la vena inmediatamente superior o inferior a la analizada tal como ya habíamos observado cuando analizábamos las características del trombo antes del tratamiento.

Si además del índice cuantitativo con respecto a la lisis total, analizamos las características del trombo en razón a su localización más cefálica, dividiéndolos en oclusivos y no oclusivos observamos que cuando la porción

proximal era no obstructiva la lisis era prácticamente total independientemente del sector (230,231) cuando la porción más cefálica del trombo era obstructiva los resultados empeoraban cuando este limite se sitúa en las ilíacas comunes (Figura 26).

D. DURACIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA Y TROMBOLISIS

De los 92 pacientes con sintomatología inferior a 8 días de duración, se obtuvo lisis total en 44 (47,82%) y lisis mayor del 75% en 58 pacientes (63,04%). En el grupo de pacientes con sintomatología entre 8-15 días se obtuvieron 10 trombolisis superiores al 75% (31,25%). En 4 (12,5%) de ellos la lisis fue total (Tabla XIII).

Resaltar que de los 44 pacientes con lisis totales, 37 se sitúan en el grupo de enfermos con sintomatología clínica inferior a 5 días; y que 8 enfermos asintomáticos desde el punto de vista de la TVP en el momento del diagnóstico en 7 se obtuvo lisis total.

Nuestros datos confirman, como en los resultados de estudios previos (218,221,237,238), que en los pacientes con síntomas superiores a 7 días se obtiene pobre respuesta. La infusión locorregional no mejora los resultados respecto a los previamente publicados. Habrá que esperar a los resultados de los estudios con tratamiento fibrinolítico local, tema que es, en este momento, la continuación de este trabajo en los que se ha observado mejores respuestas en trombos con clínica superior a 15 días (233).

Para finalizar esta discusión nos gustaría comentar que a pesar de que ya han pasado mas de 30 años desde las primeras comunicaciones sobre la eficacia y los problemas del tratamiento con agentes trombolítico en la ETV (303), que existe un consenso general de que los agentes trombolíticos causan una disolución mas rápida y eficaz que con la utilización de anticoagulantes (225), y que la selección cuidadosa de los pacientes con la disminución de técnicas invasivas realizadas durante el tratamiento fibrinolítico disminuye

dramáticamente las complicaciones (304), la utilización de estos agentes es todavía muy escasa en el tratamiento de la ETV.

El presente estudio demuestra que un análisis pormenorizado de las características del trombo, su localización o su patrón de distribución son de una inestimable ayuda para la planificación y el éxito de la terapia fibrinolítica. Aunque la administración del agente fibrinolítico por vía locorreional es mejor que la vía sistema, incluso empleando la mitad de la dosis, hay todavía ciertas trombosis de las denominadas masivas y con gran componente obstructivo en las que esta terapéutica es poco efectiva. Nuevas técnicas de aproximación del fibrinolítico al trombo, como son los métodos percutáneos o una combinación de ambos, pueden aumentar la eficacia de este tipo de terapéutica y es este aspecto nuestra línea de investigación futura.

6.- CONCLUSIONES

I. CONCLUSIONES

1. De los 868 segmentos totales estudiados, 66,59% de los segmentos estaban trombosados y 33,41% de ellos permeables, en el estudio flebográfico inicial. Hubo un predominio de trombos oclusivos (66,67%) sobre trombos no oclusivos (36,33%).
2. Los segmentos proximales se trombosaron menos que los distales.
3. Observamos trombosis masiva de la extremidad inferior en 38 pacientes, 23 localizadas en MII y 15 en el MID. En 15 casos los trombos eran oclusivos en todos los segmentos. Lo que contrasta con la ausencia de miembros totalmente trombosados con trombos no-oclusivos.
4. La distribución anatómica de los segmentos trombosados reveló que en 72,58% de los casos el origen del trombo estaba situado en las venas de las pantorrillas, y en el 22,6% el origen se encontraba en las venas proximales. En 6 pacientes con trombosis en segmentos discontinuos el origen fue múltiple.
5. La trombosis de la vena iliaca común y externa es más frecuente en el MII que en el MID. Predominaron los trombos oclusivos sobre los no oclusivos en estas localizaciones. No se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de afectación de ambos miembros y de los trombos oclusivos y no oclusivos en ningún otro sector.
6. Comparando entre sí los diferentes segmentos trombosados, tanto con los trombos oclusivos como con los no-oclusivos, las venas y segmentos clasificados se asemejan al inmediatamente superior e inferior. Estas similitudes hablan a favor de un comportamiento funcional parecido.

6.- CONCLUSIONES

7. El tratamiento fibrinolítico locorregional, aproxima el fibrinolítico al trombo y aumenta su efectividad. El índice de Marder medio pre-tratamiento fue de $28,15 \pm 10,78$ y post-tratamiento de $10,74 \pm 12,57$ lo que significa que hubo un 61,84% de lisis global, las diferencias entre ambos índices fueron muy significativas.
8. En pacientes con variantes anatómicas no es necesario realizar ninguna corrección al índice de Marder.
9. A índices de Marder menores hay más pacientes con lisis total. Se obtuvo un 80% de lisis totales en pacientes con índice de Marder <20 , siempre que no esté implicado el sector iliaco.
10. Con valores cuantitativos iguales no se obtienen lisis iguales. Existen otros factores morfológicos y locales que influyen el resultado final.
11. La duración media del tratamiento fue menor a lo estipulado en otros protocolos ($52'31 \pm 18,01$ horas). La utilización de tiempos individualizados, basados en los resultados de las lisis obtenidas al analizar los estudios radiológicos de control, fue muy útil en 10 pacientes en los que se suspendió el tratamiento a las 24 horas. los mejores resultados se obtuvieron en pacientes con sintomatología clínica inferior a 8 días.
12. La infusión locorregional no mejora los resultados en pacientes con clínica superior a 10 idas.
13. El tratamiento locorregional permite utilizar dosis menores disminuyendo el numero de complicaciones e incrementando su seguridad. Nuestra complicaciones hemorrágicas fueron bajas (6,33%).

14. Se obtuvieron lisis totales del trombo en el 38,7%, lisis superiores en 75% en 68 pacientes (54,83%), lisis entre el 50 y 74% en 28 pacientes (22,58%) y lisis menor del 50% (9,68%). En 16 pacientes (12,9%) no se evidenció mejoría radiológica al finalizar el tratamiento, en 3 de ellos se observó progresión del proceso trombótico. Nuestros resultados fueron muy satisfactorios.
15. Se lisaron 338 segmentos. Esto supone una lisis total del 58,47% de los segmentos previamente trombosados.
16. Se obtuvo un mayor número de lisis en los segmentos venosos distales que en los proximales.
17. Los trombos que se caracterizan desde el punto de vista flebográfico por un defecto de opacificación intraluminal, rodeados de una fina capa de material de contraste que ocupa el espacio entre el trombo y la pared de la vena son trombos no-oclusivos, y es signo de buena respuesta al tratamiento. La obliteración completa de la luz de una vena corresponde a un trombo oclusivo y presentan una respuesta terapéutica menor.
18. Al finalizar el tratamiento trombolítico se lisaron el 81,90% de los trombos no oclusivos y el 45,10% de los trombos oclusivos. Las lisis fueron significativamente superiores en los trombos no-oclusivos con respecto a los oclusivos.
19. Se obtuvo lisis del 100% de los trombos no-oclusivos en las venas iliaca común e iliaca externa. Los resultados son globalmente mejores que los publicados previamente con tratamientos trombolíticos administrados por vía sistémica.
20. Las lisis obtenidas en los trombos oclusivos proximales son mejores que los resultados obtenidos previamente para los trombos oclusivos de esa misma localización, pero son peores que cuando se analizan la lisis de los trombos no-

6.- CONCLUSIONES

oclusivos o incluso de los oclusivos en otras localizaciones. Los trombos iliofemorales obstructivos no se lisan satisfactoriamente por vía locorregional y los no-oclusivos responden muy bien al tratamiento fibrinolíticos.

21. Cuando la porción más cefálica del trombo era no obstructiva la lisis era prácticamente total independientemente del sector analizado.
22. Las características flebográficas del trombo su localización anatómica y la extensión de la trombosis son datos fundamentales para predecir la eficacia del tratamiento trombolítico incluso cuando este se administra por vía locorregional.

7.- BIBLIOGRAFÍA

I. BIBLIOGRAFÍA

1. Anning ST. The historical aspects of venous thrombosis. *Med Hist* 1957, 1: 28-37.
2. Robb-Smith AHT. The growth of knowledge of the functions of the blood. In Macfarlane RG, Robb-Smith AHT (eds): *Functions of the blood*. New York. Academic Press, 1961, pag 635, pp XV-Liv.
3. Hippocrates. *The Genuine Words of Hippocrates* (Adams EF, transl), vol 2. New York, Wm. Wood and Co, 1886; 305-306.
4. Silberberg M. The causes and mechanisms of thrombosis. *Physiol Rev* 1938; 18: 197-228.
5. Saint-Pathus, Guillaume de. Les miracles de Saint Louis, in Fay PB (ed): *Classiques Francais de moyen age*. Paris Honore Champion 1932; 23-6
6. Malpighi M. *De polypo cordis*, 1986, Forester JM (trans). Uppsala, Almquist and Wikels 1956; 12-14.
7. Stehpens WE. History of aneurysms. *Med Hist* 1985; 2: 274-280.
8. Behivieni A, quoted by Long ER. *A history of Pathology*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1928; 291-298.
9. Wiseman R. *Several chirurgial treatises*, 2d ed London, R Norton and J Macock (eds) 1686; vol 1, 577-582.
10. Richardson BW. *The cause of the coagulation*. London, Churchill 1858, 466-470.
11. Virchow R. Phlogose und thrombose in Gefässsystem. En Virchow R (ed): *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschafteichen Medicin*, 1856, Frankfurt, Von Meidinger Sohn, pp 458-636.
12. Virchow R. Ein Vortag über die thrombose vom Jahre 1945. En Virchow R (ed) *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschafteichen Medicin*, 1856, Frankfurt, Von Meidinger Sohn, pp 478-481.

13. Brinkhous KM. The problem in perspective. En Sherry S, Brinkhous KM, Genton E, Stengel JM (eds). *Thrombosis 1969*, Washington DC, National Academy of Sciences pp 335-338.
14. Roëntgen WC. On a new kind of rays. Erste Mitt. Sitzber. Phys Med Ges (Wurzburg) 1895, 137.
15. Berberisch J, Hirsch S. Die röntgenographische Darstellung der arterien und venen am lebenden. München Klin Wochenschr 1923, 49: 2226
16. Bauer G. A venographic study of thromboembolism problems. *Acta Chir Scand* 1940; 84(Suppl 161):1-9.
17. Bauer G. Early diagnosis of venous thrombosis by means of venography and abortive treatment with heparin. *Acta Med. Scand* 1940, 107:136-147.
18. Bauer, G. A roentgenological and clinical study of the sequels of thrombosis. *Acta Chir. Scand* 1942; 86: 1-126.
19. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 1969; 20: 219-223.
20. Cranley JJ, Canos AJ, Sull WJ. The diagnosis of deep vein thrombosis. Fallibility of clinical signs and symptoms. *Arch Surg* 1976; 111: 34-36.
21. O'Donnel TF, Abbot WM, Athanasoulis CA. Diagnosis of deep vein thrombosis in the outpatient by venography. *Surg Gyn Obstet* 1980; 150: 69-79.
22. Konttine YP. Fibrinolysis: Chemistry, Physiology, Pathology and Clinic. Finland 1968, Cy. Star. Ab; pp 643-649.
23. Morgagni JB. The seats and causes of disease. 1769 Vol III, libro IV, London.
24. Hunter J. A treatise on the blood. 1812, London.
25. Andral G. Practical haematology. An essay on the blood in disease. Meigs JF, Stillé A (trans). 1844 Philadelphia, Lea and Blanchard, pp 129.
26. Morawitz P. Über einige postmortale Blutveränderungen. *Beitr Chem Physiol Pathol Brunshweig*. 1906, 8: 1-14.
27. Denis PS. Essai sur l'application de la chemie a l'estude phisiologique du sang de l'home et a l'estude phisiopathologique, hygieneque et therapeutique des maladies de cette humeur. 1838 Bechert, Paris, pp 366.

28. Dastre A. Fibrinolyse dans le sang: conditions necessaries a une exacte determination de la fibrine du sang. Arch Physiol Norm Pathol 1893, 5: 661-663.
29. Christensen LR, McLeod MC. A proteolytic enzyme of serum: characterization, activation and reaction with inhibitors. J Gen Physiol 1945, 28: 559-583.
30. Kaplan MH. Nature and role of the lytic factor in hemolytic streptococcal fibrinolysis. Proc Soc Exp Biol Med 1944, 57: 40-46.
31. Milstone HA: A factor in normal human blood which participate in streptococcal fibrinolysis. J Immunol 1941, 42: 109-112.
32. Conradi H. Uber die Beziehung der Autolyse zur Blutgrinnung. Betr Chem Physiol Pathol 1848; 1: 136-182.
33. Fleisher MS, Loeb R. On tissue fibrinolisin. J Biol Chem 1915; 21: 477-501.
34. Astrup T, Permin PM. Fibrinolysis in the animal organism. Nature 1847; 159: 618-682.
35. Goodpasture EW. Fibrinolysis in chronic hepatic insufficiency. Bull Johns Hopkins Hosp 1914; 20: 200-205.
36. Sherry S, Fletcher A, Alkjaersig N. Fibrinolysis and fibrinolytic activity in man. Physiol Rev 1959; 39: 343-381.
37. Kwaan HC, Lo R, McFadzean AJS. On the production of plasma fibrinolytic activity within veins. Clin Sci 1957; 16: 247-253.
38. Nolf P. De la nature de hypoleucocitose propeptonique. Arch Int Physiol 1904; 1: 247-260.
39. Ogston D, Bennett J, Mackie M. Properties of a partially purified preparation of a circulatin plasminogen activator. Thromb Res 1976; 8: 275-284.
40. Bachmann F, Kruithof IEKO. Tissue plasminogen activator chemical and physiological aspects. Semin Thromb Hemost 1987; 13: 6-17.
41. Niewiarowski S, Prou-Wartelle O. Role du facteur contact (Facteur Hageman) dans la fibrinolyse. Thromb Diath Haemost 1959; 3: 593-603.
42. Gratia A. Quoted by Kontinne YP, En: Fibrinolysis: Chemistry, Physiology, Pathology and Clinics. Finland, Cy. Star. Ab., 1968, pp 643-652.

43. Tillett WS, Gramer RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933; 58: 485-502.
44. Christensen RL, McLeod MC. A proteolytic enzyme of serum: characterization activation and reaction with inhibitors. *J Gen Physiol* 1945; 28: 559-583.
45. Ratnoff OD. Estudios on a proteolytic enzyme in human plasma. II. Some factors influencing the enzymes activated by chloroform and by streptococcal fibrinolysin. *J Exp Med* 1948; 87: 211-228.
46. Sherry S, Tillett WS y Read CT. The use of streptokinase-streptodornase in the treatment of hemothorax. *J Thorax Surg* 1951; 21: 275-279.
47. McFarlane RG, Pilling J. Observation on fibrinolysis: plasminogen, plasmin and antiplasmin content of human blood. *Lancet* 1946; 2: 562-565.
48. Urokinase-Streptokinase pulmonary embolism trial. phase II. Results. A comparative study. *Jama* 1974; 229: 1606-1613.
49. May R y Nissl R. Phlebographische studien zur anatomieder beinvenen. *Röfo* 1966; 104: 171-176.
50. Saadoon Kadir: Atlas of normal and variant angiographic anatomy 1991 W.B. Saunders Company.
51. Gin-Chung Liu, Ernest J. Ferris, John R. Reifsteck, max E. Baker: Effect of anatomic variations on deep venous Thrombosis of the lower extremity. *AJR* 1986; 146: 845-848
52. Mulvy, R.B. Ascending phlebography and iliac vein opacification. *Radiology* 1970; 97: 51-54.
53. Cockett F.B. The iliac compression syndrome. *Brit.J. Surg.* 1965; 52: 816-819.
54. Ferris E, Vittimberga F, Byrne J, Nabseth D, Shapiro J. The Inferior Vena Cava after ligation and plication. *Radiology* 1967; 89: 1-10
55. Kwaan HC, Samama MM. Initial phase of hemostasis. En *Clinical thrombosis* HC Kwaan HC y MM Samama, eds CRC Press Inc Florida 1989 pp 7-12
56. Rosenberg RD, Rosenberg JJ. Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest* 1984; 74: 1-4
57. Esmon CT Thereregulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 1987; 235: 1348-1352.

58. Erickson LA, Schleef RR, Ny T. The fibrinolytic systems of the vascular cells. *Clin Haematol* 1985; 14: 513-530.
59. Rodgers GM. Hemostatic properties of normal and perturbed vascular cells. *FASEB J* 1988; 2: 116-123.
60. Sixma JJ. Platelet adhesion in health and disease. En thrombosis and hemostasis. Verstraete M, Vermeylen J, Ligne R, Arnout J. (Eds). Leuven University Press, Leuven, Belgium, 1987, PP 127-146.
61. Aarts PAMM, Bolhuis PA, Sakariassenks. Red blood cell size is important for adherence of blood platelets to artery subendothelium. *Blood* 1983; 62: 214-218.
62. DeGroot Ph C, Reinders JH, Sixma JJ. Perturbation of human endothelial cells by thrombin or PMA changes the reactivity of their extracellular matrix towards platelets. *J Cell Biol* 1987; 104: 697-701.
63. Leytin VL, Garbunova NA, Misselwitz F y cols. Step-by-step analysis of adhesion of human platelets to a collagen coated surface. Defective initial attachment and spreading of platelets in von Willebrand's disease. *Thromb Res* 1984; 34: 51-54.
64. Haslem RJ. Signal transduction in platelets activation. En Thrombosis and hemostasis. Verstrate M, Vermeylen J, Lijnen R, Arnout J. eds. Leuven University Press. Leuven Belgium 1987, PP 147-151.
65. Zucker MB, Nachmias VT. Platelets activations. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 2-7.
66. Zucker MB, Broekman MJ, Kaplan KL. Factor VIII related antigen in human blood platelets. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 675-82.
67. López Fernández MF, Ginsberg MH, Ruggeri ZM. Multimeric structure of platelets factor VIII/von Willebrand factor: the presence of the larger multimers and their reassociation with thrombin stimulated platelets. *Blood* 1982; 60: 1132-1138.
68. Melitech JP, Jackson CM, Majerus PW. Interaction of coagulation factor Xa with human platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 4033-4036.
69. Teitel JM, Rosenberg RD. Protection of factor Xa from neutralization by the heparin-antithrombin complex. *J Clin Invest* 1983; 71: 1383-1391.

70. Morawitz P. Die chemie der blutferinnung ergebnisse der physiologic biologische chem. Exp Pharmacol 1905; 4: 307-310.
71. Nemersm Y. Tissue factor and hemostasis. Blood 1988; 71: 1-8.
72. Østerud B, Rapaport SI. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation. Proc Nat Acad Sci USA 1977; 74: 5260-5264.
73. Broze GJ. The tissue factor pathway of coagulation. En Thrombosis and Hemorrhage. J Loscalzo, AI Schafer, eds. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1994: 57-86.
74. Colman RW. Surface-mediate defence reactions:the plasma contact activation system. J Clin Invest 1984; 73: 1249-1253.
75. Thompson AR. Structure, fuction and molecular defects of factor IX. Blood 1986; 67: 565-572.
76. Mann KG, Jenny RJ, Krishnaswamy S. Cofactor proteins in the assembly and expresion of blood clotting enzyme complexes. Annu Rev Biochen 1988; 57: 915-956.
77. Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. En Thrombosis and Hemorrhage. J Loscalzo, AI Schafer, eds. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1994: 3-12.
78. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. Thromb Haemost 1995;74:1-6.
79. Caen J, Rosa PJ. Platelet-vessel wall interaction: from the bedside to molecules. Thromb Haemost 1995;74:18-25.
80. Rapaport SI, Rao LVM. The tissue factor pathway: how it has become a "prima ballerina". Thromb Haemost 1995;74:25-35.
81. Bauer KD, Rosemberg RD. The Pathophysiology of the prethrombotic state in human insights gained from studies using markers of hemostatic system activation blood 1987; 70: 343-350.
82. Alberca I, Gómez E. Fisiopatología general de la coagulación y sus inhibidores. En Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. Eds A. López Borrascas, CL

- Arocha Piñango, CC Campos Guerra, A Parera, S Paulousky, G Ruiz Argüelles, JF San Miguel. Ediciones Universidad de Salamanca 1992; Vol III:158-168.
83. Schwartz ML, Pizzo SV, Hill RL et al. Human factor XIII plasma and platelets: Molecular Weights, subunit structure, proteolytic action and cross-linking of fibrinogen and fibrin. *J Biol Chem* 1973; 248: 1395-1407.
 84. Budzynski AZ, Olexa SA, Pandya BV. Fibrin polymerization sites in fibrinogen and fibrin fragments. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 408: 301-313.
 85. Esmon CT. The role of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989; 264: 4743-4746.
 86. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-1373.
 87. Collen D, Lijnen HR. Molecular basis of fibrinolysis as relevant for thrombosis therapy. *Thromb Haemost* 1995;74:167-171
 88. Majjar KA, Cellular receptors in the regulation of plasmin generation. *Thromb Haemost* 1995;74:294-301.
 89. Handin RI, Loscalzo J. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. En: Braunwald E, ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 4^o ed. Philadelphia: Saunders, 1992: 1769-1789.
 90. Mayer M. Biochemical and biological aspects of the plasminogen activation system. *Clin Biochem* 1990; 90 B: 691-708.
 91. Raun D, Lever R, Taylor PO, Starzl TE. synthesis of human plasminogen by the liver. *Science* 1980; 208: 1036-1037.
 92. Verstrate M, Vermynen J. *Thrombosis*. London: Pergamon Press, 1984: 46.
 93. Kluft C, Dooije Waard G, Emeiss JJ. Role of the contact system in fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost* 1987; 13: 50-68.
 94. Gurewich V. Activation of fibrin bound plasminogen by pro-urokinase and its complementariness with that by tissue plasminogen activator. *Enzyme* 1988; 40: 97-108.
 95. Marder VJ. Thrombolytic therapy: overview of results in major vascular occlusions. *Thromb Haemost* 1995;74:101-105.

96. Takada A, Takada Y. Activation of Glu-plasminogen by urokinase in the presence of fibrinogen, fibrin and SK-potentiator. *Thromb Res* 1981; 22: 497-501.
97. Samama MM, Acar J. Thrombolytic therapy: future issues. *Thromb Haemost* 1995;74:106-110.
98. Holmes WE, Pennica D, Blader H et al. Cloning and expression of the gene for pro-urokinase in *Echerichia Coli*. *Biotechnology* 1985; 3: 923-929.
99. Strickland DK, Morris JP, Castellino FJ. Enhancement of the streptokinase-catalyzed activation of human plasminogen by human fibrinogen and its plasminolysis products. *Biochemistry* 1982; 21: 721-728.
100. Ouimet H, Loscalzo J. Fibrinolysis. En: *Thrombosis and Hemorrhage*. J Loscalzo, AI Schafer, eds. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1994: 127-143.
101. Bachmann F. The enigma PAI-2. Gene expression evolutionary and functional aspects. *Thromb Haemost* 1995;74:172-179.
102. Schneider J, Friderichs E, Ginzler WA, Flohe L. Aditive fibrinolysis by recombinat single-chain urokinase type plasminogen activator (r-scu-PA) in rabbit pulmonary thrombosis. *Thromb Res* 1989; 56: 59-66.
103. Francis CW, Marder VJ, Barlow GH. Plasmic degradation of crosslinked fibrin: characterization of new macromolecular soluble complexes and a model of their structure. *J Clin Invest* 1980; 66: 1033-1039.
104. Rubio N. Receptores celulares de los componentes de la fibrinolysis. XXXIII Reunión de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. *Sangre* 1991; 36: (suppl 3): 15-22.
105. Hamsten A, Wiman b, Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of rapid inhibitors of tissue type plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1557-1563.
106. Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 475-489.

107. Stein PD, Evans H. An autopsy study of leg vein thrombosis. *Circulation* 1967; 35: 671-681.
108. Beckering RE Jr, Titus JL. Femoral-popliteal venous thrombosis and pulmonary embolism: *Am J Clin Pathol* 1969; 52: 530-537.
109. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular to bed-rest. *Br J Surg* 1957; 45: 209-236.
110. McLachlin J, Paterson JC. Some basic observations on venous thrombosis and pulmonary embolis. *Surg Gynecol Obstet* 1951; 93: 1-8.
111. Mclachlin AD, Mclachlin JA, Jory TA, Rawling EG. Venous stasis in the lower extremities. *Ann Surg* 1960; 152:678-683.
112. Kravitz E, Karino T. Pathphysiology of deep vein thrombosis. En *venous Thromboembolic disorders*. JR Lecrec (ed) Lea and Febiger 1991 Philadelphia London pp 54-64.
113. Sevitt S. Pathology and pathogenesis of deep vein thrombi. En *Venous problems*. JJ Bergan, JST Yao eds 1978. Chicago year book.
114. Hammer JD, Malone PC, Silver LA. The PO₂ in venous valve pockets: Its possible bearing on thrombogenesis. *Br J Surg* 1981; 68: 166-170.
115. Comerota AJ, Stewart GJ, Operative venous dilation and its relation to post operative deep venous thrombosis en Goldhaber SZ (ed): *Prevention of venous thromboembolism*. New York, Marcel Deker 1993 pp 25-50.
116. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endotelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1986; 163:740-745.
117. Pabinger I, Brückner S, Kyrle PA, Schneider B, Korninger HC, Niessner H, Lechner K. Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C, and Protein S: prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patients screening. *Blood Coag and Fibrinol* 1992; 3: 547-543.
118. Heijboer H, Brandjes D, Büller H, Sturk A, ten Cate SW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 1991; 36: 249-254.
119. Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *New Eng J Med* 1994; 330: 517-522.

120. Arcelus JI, Candocia S, Traverso CI, Fabrega F, Caprini JA, Hasty JH. Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. *Sem Thromb Hemost* 1991; 17: 313-318.
121. Sevitt S. The structure and growth of valve pocket thrombi in femoral veins. *J Clin. Pathol* 1974; 27: 517-528.
122. Thomás ML, McAllister V. The radiological progression of deep venous thrombus. *Radiology* 1971; 99: 37-42.
123. Rabinov K, Paulin S. Venography of the lower extremities. En *Abrams angiography: vascular and interventional radiology*, third edition. HL Abrams ed: Boston, Little, Brown and Co 1983: 1877-1921.
124. Markel A, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE. Valvular reflux after deep vein thrombosis: Incidence and time of occurrence. *J Vasc Surg* 1992; 15: 377-384.
125. Raju S. Venous insufficiency of the lower limb and stasis ulceration. *Ann Surg* 1983; 197: 688-697.
126. Lindner DJ, Edwards JM, Phinney ES, Taylor LM, Porter JM. Long-term hemodynamic and clinical sequelae of lower extremity deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1986; 4: 436-442.
127. Browse NL, Clemenson G, Lea Thomas M. Is the postphlebotic leg always postphlebotic? Relation between Phlebographic appearances of deep vein thrombosis and late sequelae *BMJ* 1980; 281: 1167-1170.
128. Rutherford RB: The role of thrombectomy in the management of iliofemoral venous thrombosis. In Rutherford RB (ed) *Vascular surgery*. Philadelphia WB Saunders 1993; p 1785-1815.
129. Haeger K. Problems of acute deep vein thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 1969; 20: 219-23.
130. Hirth J, Hull RD. Natural history and clinical features of venous thrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds). *Hemostasis and Thrombosis: basic principles and clinical practice*. Philadelphia: JB Lippincott, 1987; 1210-1218.

131. Landefeld CS, McGuire E, Cohen AM. Clinical findings associated with acute proximal deep vein thrombosis: a basic for quantifying clinical judgment. *Am J Med* 1990; 88: 382-388.
132. Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972; 104: 134-144.
133. Mulvey RB. Ascending phlebography and iliac vein opacification. *Radiology* 1970; 97: 57-59.
134. Pavlov H. Simplified outpatient lower extremity venography. *Radiology* 1978; 126: 525-527.
135. Coel MN. Adequacy of lower limb venous opacification: comparison of supine and upright venography. *AJR* 1980; 134: 163-165.
136. Lea TM, McAllister V, Tonge K. Simplified Phlebography in deep venous thrombosis. *Clin Radiol* 1971; 22: 490-494.
137. Lea TM, MacDonald LM. The accuracy of bolus ascending phlebography in demonstrating the ilio-femoral segment. *Clin Radiol* 1977; 28: 165-171.
138. Bettmann MA, Robbins A, Braun SD, Wetzner S, Dunnick NR, Finkelstein J. Contrast venography of the leg: Diagnostic efficacy, tolerance, and complication rates with ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 1987; 165:113-116.
139. Kakkar VV. Venous thrombosis today. *Haemostasis* 1994; 24: 86-104.
140. Kakkar VV. Fibrinogen uptake test for detection of deep vein thrombosis: A review of current practice. *Semin Nucl Med* 1979;7:229-235.
141. Lagerstedt C, Olsson C-G, Fagher B, Oqvist B. ^{99m}Tc plasmin in 394 consecutive patients with suspected deep venous thrombosis. *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 771-775.
142. Hull R, Hirsch J, Powers P. Impedance plethysmography: The relationship between venous filling and sensitivity and specificity of proximal vein thrombosis. *Circulation* 1981; 58: 898-902.
143. Paiement G, Wessinger SJ, Walman AC, Harris WH. Surveillance of deep vein thrombosis in asymptomatic total hip replacement patients. Impedance phlebography and fibrinogen scanning versus roentgenographic phlebography. *AM J Surg* 1988; 155: 400-404.

144. Leclerc JR, Illescas F, Jarzem P. Diagnosis of deep vein thrombosis. In: Leclerc JR (ed). Venous thromboembolic disorders. Philadelphia, London: Lea and Febiger, 1991; 176-228.
145. Turnbull TL, Dymowski JJ, Zalut TE. A prospective study of hand-held doppler ultrasonography by emergency physicians in the evaluation of suspected deep vein thrombosis. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 691-695.
146. Waite RH, McGhan JP, Daschbach M, Hartling RP. Diagnosis of deep vein thrombosis using duplex b ultrasound. *Ann Intern Med* 1989;11:297-304.
147. Becker DM, Philbrick JT, Abbitt PL. Real-time ultrasonography for the diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis. The wave of the future?. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1731-1734.
148. Mantoni M. Diagnosis of deep venous thrombosis by duplex sonography. *Acta Radiol* 1990;30:575-579.
149. Froelich JA, Dorfman GS, Cronan JJ, Urbanck PJ, Herndon JH, Aaron RK. Compression ultrasonography for the detection of deep venous thrombosis in patients who have a fracture of hip. *J Bone Joint Surg* 1989; 71A: 249-256.
150. Borris LC, Christiansen HM, Lassen MR, Olsen AD, Schoett P. Comparison of real-time B-mode ultrasonography and bilateral ascending flebography for detection of postoperative deep thrombosis following elective hip surgery. *Thrombo Haemostas* 1989; 61: 363-365.
151. Vaccaro JP, Cronan JJ, Dorfman GS. Outcome analysis of patients with normal compression US examinations. *Radiology* 1990; 175: 645-649.
152. Habscheid W, Hoehmann M, Wilhelm T, Epping J. Real-time ultrasound in the diagnosis of acute deep venous thrombosis of the lower extremity. *Angiology* 1990; 16: 599-607.
153. Mussurakis S, Papaioannou S, Vorus D, Vrakatselis T. Compression ultrasonography as a reliable imaging monitor in deep venous thrombosis. *Surg Ginecol Obstet* 1990; 171: 233-239.
154. Zerhouni EA, Barth KH, Siegelman SS. Demonstration of venous thrombosis by computed tomography *Am J Roentgeno* 1980; 134: 753-756.

155. Bauer AR Jr, Flynn RR computed tomography diagnosis of venous thrombosis of the lower extremities and pelvis with contrast material. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 12-15.
156. Vogelzang RL. Computed tomography and magnetic resonance imaging of venous disorders. In: Bergan JJ, Yao JST, eds. *Venous disorders*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991; 91-122.
157. Evans AJ, Sostman HD, Knelson MH, Spritzer CE, Newman GE, Paine SS, Beam CA. Detection of deep venous thrombosis: prospective comparison of MR imaging with contrast venography. *AJR* 1993; 161: 131-139.
158. Erdman WA, Jayson HT, Redman HC, Miller GL, Parkey RW, Pescock RN. Deep venous thrombosis of extremities: role of MR imaging in the diagnosis. *Radiology* 1990; 174: 425-431.
159. Sostman HD, Debatin JF, Spritzer CE, Coleman RE, Grist TM, McFall JR. MRI in venous thromboembolic disease. *European Radiology* 1993; 3: 53-61.
160. Francis CW, Foster TH, Totterman S, Brenner B, Marder VJ, Bryant RG. Monitoring of therapy for deep venous thrombosis using magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 1989; 30: 445-446.
161. Soler R, Rodríguez E, López Fernández M^F, Marini M. MR imaging in inferior vena cava thrombosis. *European J Radiol* 1995; 19: 101-107.
162. Pabinger I, Brücker S, Kyrle PA, Schnider B, Corninger Hc, Niessner H, Lechner K. Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C, and protein S: Prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patients screening. *Blood Coagulation and fibrinolysis* 1992; 3: 547-553.
163. Bounameaux H, Khabin E, Huber O, Schneider PA, Didier D, Rever G. Value of liquid crystal contact thermography and plasma levels of D-dimers for screening of deep venous thrombosis following general abdominal surgery. *Thromb Haemost* 1992; 67: 603-606.
164. Boneu B, Bes G, Pelzer H, Sie P, Boccalon H. D dimers, Thrombin antithrombin III complexes, and prothrombin fragment 1+2: Diagnostic value in clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1991; 65: 28-31.

165. Boisclair MD, Ireland H, Lane DA. Assesment of hypercoagulable states by measurement of activation fragments and peptides. *Blood Reviews* 1990;4:25-40.
166. Paramo JA, Boer AC de, Colucci M, Jonker JJC, Collen D. Plasminogen activators inhibitor PA-inhibitor activity in the blood of patiens with deep vein thrombosis. *Thromb Haemostas* 1985 57: 59-61.
167. Speiser W, Hallek R, Koppensteiner R, Stümpflen A, Kapiotis S Minar E, Lechner K. D-dimer and TAT measurement in patiens with deep venous thrombosis: Utility in diagnosis and judgement of anticoagulant effectiveness. *Thromb Haemostas* 1990; 64: 196-201.
168. The DUTENOX study group: Markers of haemostatic sixtem activation in acute deep venous thrombosis- evolution during the first days of heparin treatment. *Thromb Haemost* 1993; 70: 909-914.
169. Bruhn HD, Conard J, Mannucci PM, Monteagudo J, Pelzer H, Reverter JC, Samama M, Tripodi A, Wagner C. Multicentric evaluation of a new assay for prothrombin F1+2 determination. *Thromb Haemost* 1992; 68: 413-417.
170. López Fernández MF, Batlle J, Soler R, Marini Diaz M. Markers of haemostatic system activation in 80 patients with deep venous thrombosis submitted to fibrinolytic therapy. *Fibrinolysis* 1995; 9:231-236.
171. Batlle J, del Rio F, López Fernández MF, Martin R, López Borrasca A. Effect of dextran on FVIII/FvW structure and function. *Thromb Haemost* 1985; 54: 697-699.
172. Landefield CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatients therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-152.
173. Weinmann EE, Salzman EW. Deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1630-1941.
174. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Tech M, Gent M, Kelton JG. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335.

175. Leyvraz PF, Richard S, Bachmann F. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis 1983; 309: 954-958.
176. Caen JP. A randomized double-blind study between a low molecular weight heparin (Kabi 21165) and standard heparin in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery-a French multicentre trial. *Thromb Res* 1988; 59: 216-222.
177. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR. The efficacy and safety of low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152-156.
178. Kakkar VV, Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ. Low molecular weight heparin versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341: 259-265.
179. Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN, Roberts R, Wells PS, Hirsh J. Efficacy and cost of low molecular weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1105-1112.
180. Eriksson BI, Kälebo P, Ekmon S, Lindbratt S, Kerry R, Clore P. Direct thrombin inhibition with rec-hirudin CGP 39393 as prophylaxis of thromboembolic complications after total hip replacement. *Thromb Haemost* 1994; 72: 227-231.
181. Turpie AGG, Weitz JJ, Hirsh J. Advances in antithrombotic therapy: novel agents /BL. *Thromb Haemost* 1995;74:565-570.
182. Hallenbach S, Needham K, Frey L. Recombinant human factor Xa (Asn 322-Ala 419) is a potent antithrombotic agent in a rabbit model of venous thrombosis. *Circulation* 1992; 86: 410 (resumen).
183. Barrett DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled clinical trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-1312.
184. Raskob GE, Dunica SS. Treatment of venous thromboembolism. *Current Opinion in Hematology* 1994; 1: 329-335.
185. Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM, Rosenberg R. Management of heparin therapy controlled prospective trial. *N Engl J Med* 1975; 292: 1046-1050.

186. Hull R, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent M, Turpie G, McLoughlin D. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Eng J Med* 1982; 306: 189-194.
187. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panjo AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1260-1264.
188. Brandjes DPM, Heijboer H, Buller HR, DeRijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocumarol and heparin compared with acenocumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1485-1489.
189. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565-1574.
190. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight based heparin dosing nomogram compared with a "standard" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-881.
191. Elliot CG, Hiltunen SJ, Luchyta M, Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Lenson RL, Yeates S, Kitterman N. Physician guided treatment compared with a heparin protocol for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 999-1004.
192. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 104-109.
193. Kershaw B, White RH, Mungall D, Van Honten J, Brettfeld S. Computer assisted dosing of heparin. Management with dosing a pharmacy-based anticoagulation service. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1005-1011.
194. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruikshank M, Weitz J, Anderson D, Johnson M. A randomized trial comparing activated thromboplastin time heparin assays in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994; 154: 49-56.
195. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent H, Kelton JG. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335.
196. Fiesinger JN, Ludmanháki K, Soderberg K, Holmquist A, Kher A, López Fernández MF, Gatterer E, Hallert C, Kim HC, Ohlsson CG. A multicentric

- comparison of once daily subcutaneous Fragmin and continuous intravenous heparin in treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* (sometido para su publicación).
197. Prandani P, Lensing AW, Büller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M, Casara O, Ruol A, ten Cate JW. Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441-445.
198. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF. 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.
199. Simonneau G, Charbonnier B, Desconsus H, Piachon B, Ninet J, sie P, Silsiguen M, Combe S. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1541-1546.
200. Lindmarker P, Holmström M, Granguist S, Johnson H. Comparison of once daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72: 186-190.
201. Research Committee of the British Thoracic Society: Optimun duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 873-876.
202. Ansell JE. Oral anticoagulant therapy: fifty years later. *Arch Intern Med* 1993; 153: 586-596.
203. Loeliger EA. ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 1985; 53: 155-156.
204. Hirsh R, Poller L. The internationalized normalized ratio: a guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med* 1994; 154: 282-288.
205. Hull R, Hirsh J, Hay R, Carter C, England C, Gent M, Turoie AG, McLoughlin D, Dodd P, Thomas M. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-1681.

206. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in out-patients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of out-patients therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-152.
207. Ten Cate JW, Koopman HHW, Prims MH, Böller HR. Treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995;74:197-203.
208. Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM et al. Management of heparin therapy: A controlled prospective trial. *N Engl J Med* 1975; 292: 1046-1050.
209. Strandness DD, Langlois Y, Cramer M et al. Long term sequelae of acute venous thrombosis. *JAMA* 1983; 250: 1289-1294.
210. Moore DJ, Himmell PD, Summer DS. Distribution of venous valvular incompetence in patients with the post phlebitis syndrome. *J Vas Surg* 1986; 3: 49-53.
211. Graor RA. Thrombolytic therapy for deep vein thrombosis and pulmonary emboli. In Bergan JJ, Yao JST (eds) *Venous disorders*. 1991 Saunders, Philadelphia pp 170.
212. López Fernández MF. Tratamiento fibrinolítico en la enfermedad tromboembólica venosa. *Sangre* 1993; 38: suplemento 2, 19-27.
213. Robertson BR, Nilsson IM, Nylander G. value of streptokinase and heparin treatment of acute deep venous thrombosis. *Acta Chir Scand* 1968; 136: 203-208.
214. Browse NK, Thomas ML, Pim MP. Streptokinase and deep vein thrombosis. *Br Med J* 1968; 3: 717-720.
215. Kakkar VV, Howse CT, Laws JW et al. Late results of treatment of deep vein thrombosis. *Br Med J* 1969; 1: 808-811.
216. Robertson BR, Nilsson IM, Nylander G. Thrombolytic effects of streptokinase as a valuated by phlebography of deep venous thrombosis of the leg. *Acta Chir Scand* 1970; 136: 173-180.
217. Tsapogas MJ, Peabody RA, Wuk I et al. controlled study of thrombolytic therapy in deep vein thrombosis. *Surgery* 1973; 74: 973-984.
218. Astedt B, Robertson B, Hager K. Experience with standardized streptokinase therapy of deep venous thrombosis. *Surge Gynecol Obstet* 1974; 139: 387-388.

219. Duckert F, Muller G, Nyman D et al: treatment of deep vein thrombosis with streptokinase. *Br Med J* 1975; 1: 479-481.
220. Porter JM, Seaman AJ, Common HH et al. Comparison of heparin and streptokinase in the treatment of venous thrombosis. *Am J Surg* 1975; 41: 511-517.
221. Marder VJ, Soulen RL, Atichartakarn V et al. Quantitative venographic assessment of deep venous thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin. *J Lab Chir Med* 1977, 89: 1018-1029.
222. Arnesen BL, Eic H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of mayor pulmonary embolism. *Act a Med Scand* 1978; 203: 465-470.
223. Elliot MS, Immelman EJ, Jeffery P et al. A comparative randomized trial of heparin versus streptokinase in the treatment of acute proximal venous thrombosis: An interim report of a prospective study. *Br J Surg* 1979; 66: 838-848.
224. Watz R, Savidge GR. Rapid thrombolysis and prevention of valvular function in high deep vein thrombosis. *Act a Med Scand* 1979; 205: 293-298.
225. Goldhaber SZ, Buring JE, Lipnick RJ eel al. Pooled analyses of randomized trial of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep vein thrombosis. *Am J Med* 1983; 76: 393-397.
226. Shulman S, Lockner D, Granquist S et al. A comparative randomized trial of low dose versus high dose streptokinase in deep vein thrombosis of the thigh. *Thromb Haemost* 1984; 51: 261-265.
227. Lasierra J, Martin Nuño MA, Nájera MJ, San Martin E, Cabezudo M Vilades E, Perera C. Heparina ajustada y uroquinasa a dosis bajas en el tratamiento de las trombosis venosas profundas de extremidades inferiores. *Sangre* 1992; 37 (4): 168.
228. Iaccarino V. Local venous thrombolysis. In Dondelinger RF, Rossi P, Kurdziel JC, Wallace S, (eds), *Interventional radiology*. Stuttgart. New York Georg Thieme Verlag: 1990, p 653-661.

229. Palombo D, Porta C, Brustia P, et al. La thromboyise loco-régionale dans la thrombose veineuse profonde. *Phlebologie* 1993; 46:293-302.
230. Théry C, Bauchart JJ, Lesenne M, et al. Predictive Factors of effectiveness of streptokinase in deep venous thrombosis. *Am J Cardiol* 1992; 69:117-122.
231. Meyerovitz MF, Polak JF, Goldhaber SZ, et al. Short-term response to thrombolytic therapy in deep venous thrombosis: Predictive value of venographic appearance. *Radiology* 1992; 184:345-348.
232. Comerota AJ, Aldridge SC. Thrombolytic therapy for deep venous thrombosis. *Semin Vasc Surg* 1992 ; 5:76-81.
233. Semba ChP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: Aggressive therapy with catheter directed thrombolysis. *Radiology* 1994; 191: 487-494.
234. Turpil AGG, Levine MN, Hirsh J et al. Tissue plasminogen activator (rt-PA) vs heparin in deep vein thrombosis. *Chest* 1990; 97 (sup): 1725-1755.
235. Bounameaux H, Banga JD, Bluhmki E, Coccheri S, Fiessinger JN, Haarmann W. Double blind, randomized comparison of systemic continuous infusion of 0.25 versus 0.50 mg/kg/24 h of alteplase over 3 to 7 days for treatment of deep venous thrombosis in heparinized patients: results of the European thrombolysis with rt-PA in venous thrombosis (ETTT) trial. *Thromb Haemost* 1992;
236. Rogers LQ, Lutcher Cal. streptokinase therapy for deep vein thrombosis: A compressive review of the English literature. *Am J Med* 1990; 88: 389-395.
237. Seaman AJ, Common HH, Rosh J et al. deep vein thrombosis treated with streptokinase or heparin. *Angiology* 1976; 27: 547-556.
238. Theiss W, Wirtzfeld A, Fink U et al. The success rate of fibrinolytic therapy in fresh and old thrombosis of the iliac and femoral vein. *Angiology* 1983; 34: 61-69.
239. Mavor GE, Bennett B, Galloway JMD et al. Streptokinase in iliofemoral venous thrombosis. *Br J Surg* 1969; 56: 564-570.
240. Bell WR, Meek AG. Guidelines for the use of thrombolytic agents. *N Engl J Med* 1979; 301: 1266-1270.
241. Kakkar VV, Flanc C, Howe CT et al. Treatment of deep vein thrombosis. A trial of heparin, streptokinase and Alvin. *Br Med J* 1969; 1: 806-810.

242. Kakkar VV, Flanc C, O'Shea M, Flute PT et al. Treatment of the deep vein thrombosis with streptokinase. *Br J Surg* 1969; 56: 178-183.
243. Marder VJ. The use of thrombolytic agents: Choice of patients, drug administration, laboratory monitoring. *Ann Intern Med* 1979; 90: 802-808.
244. Ott P, Eldrup E, Oxholm P, Vestergard A, Knudsen JB. Streptokinase therapy in the routine management of deep venous thrombosis in the lower extremities: a retrospective study of phlebographic results and therapeutic complications. *Acta Med Scand* 1986; 219: 295-300.
245. Darke SG. The management of acute venous thrombosis. En Greengalgh RM, Hollier HL (eds). *Emergency vascular surgery*. London, WB Saunders 1992; 489-498.
246. Elliot MS, Immelman EJ, Jeffery P, et al. The role of thrombolytic therapy in the management of phlegmasia caerulea dolens. *Br J Surg* 1979; 66:422-424.
247. Browse NL, Burnand KG, Lea Thomas M. Deep vein thrombosis: treatment. In Browse NL, Burnand KG, Lea Thomas M (eds) *Diseases of the veins. Pathology, diagnosis and treatment* London Edward Arnold: 1988 p 501-541.
248. Rutherford RB. The role of thrombectomy in the management of ileofemoral venous thrombosis. In Rutherford RB (ed) *Vascular surgery*. Philadelphia WB Saunders 1989; p 1569-1574.
249. Hood DB, Weaver FA, Modrall JG, et al. Advances in the treatment of phlegmasia cerulea dolens. *Am J Surg* 1993; 166: 206-210.
250. Shull KC, Nicolaides AN, Fernández JF. Significance of popliteal reflux in relation to ambulatory venous pressure and ulceration *Arch Surg* 1979; 114: 1304-1308.
251. Meissner MH, Manzo RA, Bergelin RO. Deep venous insufficiency: the relationship between lysis and subsequent reflux *J Vasc Surg* 1993; 18: 596-608.
252. Albrechtsson U, Andersen J, Elnarsson E et al. Streptokinase treatment of deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Surg* 1981; 116: 33-37.
253. Bieger R, Boekhout-Mussert RJ, Hohmann F et al. Is streptokinase useful in the treatment of deep vein thrombosis?. *Acta Med Scand* 1976;199: 81-82.

254. Johansson E, Ericson K, Zetterquist S. Streptokinase treatment of deep venous thrombosis of the lower extremity. *Acta Med Scand* 1976; 199: 89-94.
255. Kakkar VV. Treatment of deep vein thrombosis. *Pro R Soc Med* 1970; 63:133-135.
256. Norgren L, Gores JE. Venous function in previously thrombosed leg. *Act a Chir Scand* 1977; 143: 421-424.
257. Olow B, Johanson C, Andersen J et al. Deep venous thrombosis treated with a standard dosage of streptokinase. *Act a Chir Scand* 1970; 136: 181-189.
258. Rosch J, Dotter CT, Seaman AJ et al. Healing of deep venous thrombosis: venographic finding in a randomized study comparing streptokinase and heparin. *AJR* 1976; 1 27: 553-558.
259. Arnesen H, Hoiseth A, Ly B. Streptokinase or heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Act a Med Scand* 1982; 211: 65-68.
260. Common HH, Seaman AJ, Rosch J et al. Deep vein thrombosis treated with streptokinase or heparin. *Angiology* 1976; 27: 645-654.
261. Johansson L, Nylander G, meaner U et al. Comparison of streptokinase with heparin: late results in the treatment of deep venous thrombosis. *Act a Med Scand* 1979; 206: 93-98.
262. Kakkar VV, Lawrence D. Hemodynamic and clinical assessment after therapy for acute deep vein thrombosis. *Am J Surg* 1985; 150 (sup 4A): 54-63.
263. Killewich LA, Bedford GR, Beach KW. Spontaneous lysis of deep vein thrombi: rate and outcome. *J Vasc Surg* 1989; 9: 87-97.
264. Levine MN, Goldhaber SZ, Califf RM, Gore JM, Hirsh J. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest* 1992; 102: suppl: 364S-373S.
265. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy: current status. *N Engl J Med* 1988; 318: 1512-1520, 1585-1595.
266. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Thrombolytic therapy in thrombosis: a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Inter Med* 1980; 93: 141-144.

267. Arnesen H, Heilo A, Jakobsen E et al. A prospective study of streptokinase and heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1978; 203: 457-463.
268. Meissner AJ, Misiak A, Ziemski JM et al. Hazards of thrombolytic therapy in deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1987; 74: 991-993.
269. Schulman S. studies on the medical treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1985; 704 (sup): 1-68.
270. Goldhaber SZ, Polak JF, Feldstein ML, Meyerovitz MF, Creager MA. Efficacy and safety of repeated boluses of urokinase in the treatment of deep venous thrombosis. *Am J Cardiol* 1994; 73: 75-79.
271. D'Angelo A, Mannucci PM. Outcome of treatment of deep vein thrombosis with urokinase relationship to dosage, duration of therapy, age of the thrombus and laboratory change. *Thromb Haemost* 1984; 51: 236-239.
272. Mavor GE, Galloway JMD. Iliofemoral venous thrombosis: pathological considerations and surgical management. *Br J Surg* 1969; 56:45-59.
273. Lansing AM, Davis WM. Five-years follow-up study of iliofemoral venous thrombectomy. *Ann Surg* 1968; 168:620-628.
274. Plate G, Einarsson E, Ohlin P, Jensen R, Qvarfordt P, Eklof B. Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula: The treatment of choice in acute ileofemoral venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1984; 1:867-876.
275. Comerota AJ. Venous trombectomy and arteriovenous fistula versus anticoagulation in the treatment of ileofemoral venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1992; 15:887-889.
276. Bernstein EF. Cava interruption procedures. En Rutherford RB, (Ed). *Vascular Surgery*. 4rd ed, Philadelphia: W.B.
277. Greenfield LJ, Michna BA. Twelve-year clinical experience with the Greenfield vena cava filter. *Surgery* 1988;10:706-712.
278. Athanasoulis CA. Complications of vena cava filters. *Radiology* 1993;188:614-615.
279. Ten Cate JW, Koopman MW, Prins MH, Büller R. Treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995; 74:197-203.

280. Schwieder G, Grimm W, Siemens HJ, Flor B, Hilden A, Gmelin E, Friedrich HJ, Wagner T. Intermittent regional therapy with rt-PA is not superior to systemic thrombolysis in deep vein thrombosis (DVT)- a German multicenter trial. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1240-1243.
281. Graor RA, Young JR, Risius B et al. Cost-effective comparison of streptokinase and urokinase in the treatment of deep vein thrombosis. *Ann Vasc Surg* 1987; 1: 524-528.
282. Boucek RJ, Murphy WP. Segmental perfusion of the coronary arteries with fibrinolysis in man following a myocardial infarction. *Amer J Cardiol* 1960; 6: 525-533.
283. Clark ML, Howell M, Hawkey C. Arterial occlusion treated with streptokinase. A report of two cases. *Post-grad Med J* 1965; 41:96-100.
284. Hirsh J, Hale GS, McDonald IG, et al. Resolution of acute massive pulmonary embolism after pulmonary arterial infusion of streptokinase. *Lancet* 1967; 2: 593-597.
285. Dotter CT, Rösch J, Seaman AJ. Selective clot lysis with low-dose streptokinase. *Radiology* 1974;111: 31-37.
286. Clouse ME, Stokes RK, Perry RJ, Wheeler HG. Percutaneous intraarterial thrombolysis: analysis of factors affecting outcome. *JVIR* 1994; 5: 93-96.
287. Schulman S, Lockner D. Local venous infusion of streptokinase in DVT. *Thromb Res* 1984;34:213-216.
288. Tovar E, Marini M, Diaz Pardeiro P, Martinez Caamaño S, Castro Perez JM, Galloso A, Beraza A. Fibrinólisis locorregional con urokinasa en el tratamiento de las trombosis venosas profundas. *Angiología* 1989; 6:223-237.
289. Cossio JAJ, Ortin PM, Riera L, Reparaz L. Erprobung einer neuen methode in der lokoregionalen behandlung mit urokinase bei tiefer venenthrombosen (TVT). *Phlebol* 1992; 21:119-122.
290. Tilsner V. Fibrinólisis tardia de las trombosis venosas referidas a los resultados, efectos derivados, y lisis a largo plazo. En Tilsner B y Lenau H, (eds) fibrinólisis and urokinase Serono symposium nº31. Academic Press, London y New York 1980.

291. Bonnet J, Reynaud J, Colle L, Brotier L, Benchimoll V, Bricaud M. Effectiveness of double fibrinolytic treatment in subacute deep thrombosis of the lower limbs. *Arch Mal Coeur* 1987; 80:1248-1253.
292. Durham JD, Rutherford RB. Assessment of long term efficacy of fibrinolytic therapy in the ischemic extremity. *Semin Intervent Radiol* 1992; 9:166-173.
293. Mavor G, Galloway JM. The iliofemoral venous segment as a source of pulmonary emboli. *Lancet* 1967;1:871-874.
294. Kakkar VV, Howe CT, Flank C, Clarke MB. Natural history of post-operative deep vein thrombosis. *Lancet* 1969;2 230-232.
295. Cockett FB, Thomas ML, Negus D. The iliac compression its relation to iliofemoral thrombosis and the pots-thrombotic syndrome . *Br Med J.* 1967; 2:14-18.
296. Stamatakis JD, Kakkar VV, Lawrence D, Bentley PG. The origin of thrombi in the deep veins of the lower limb: a venographic study. *Br J Surg* 1978; 65:449-451.
297. Gray BH, Graor RA. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Post Graduate Medicine* 1992;91:207-220.
298. Markel A, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE. Pattern and distribution of thrombi in acute venous thrombosis. *Arch Surg* 1992; 127: 305-309.
299. May R, Turner J. Ein Gefäßsporn in der vena iliaca communis sinistra als ursache der überwiegend linksseitigen Beckenvenenthrombosen. *Ztsch. Kreislaufforschung* 1956; 45: 912-916.
300. Bell WR, Meek AG. Guidelines for the use for thrombolytic agents. *N Engl J Med* 1979; 301:1266-1270.
301. Hill SL, Martin D, Evans P, Massive venous thrombosis of the extremities. *Am J. Surg* 1989; 158: 131-135.
302. Lasierra J, Martin M, Vilades E, Najera MJ, Association of heparin with low doses of urokinase in the treatment of deep venous thrombosis. *Haemostasis* 1994; :14.
303. Castañeda-Zuñiga WR, Yedlicka JW, Carlson JE, Hunter DW, Ponomar-Sulepov, Tadavarthy SM, Herrera MA, Amplatz K. Mechanical trombectomy.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- En *Interventional Radiology*, WR Castañeda-Zuñiga y S Murthy Tadavarthy eds 1992 Willians and Wilkins Baltimore 636-664.
304. Browse J, Hale GI, McDonald IG. Streptokinase therapy in acute major pulmonary embolism: Effectiveness and problems. *Br Med J* 1968; 4:729-734.
305. Fennerty AG, Levine Hirsh J. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest* 1989; 95:2 (supplement) 88 S-97 S.

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Servicio de Bibliotecas



1700757466