

Trombosis venosa: aspectos particulares

Selected topics in venous thrombosis

Trombosis venosa profunda en miembros superiores: rol del laboratorio

Deep venous thrombosis in upper limbs.
Role of the laboratory

Rossi EB

*Sección Hemostasia, Laboratorio de Salud Pública,
Sistema Provincial de Salud, Tucumán*

rossieleonorab@yahoo.com.ar



SIMPOSIO 1

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 44-49
Septiembre 2016

Palabras clave: Trombosis venosa profunda miembros superiores,
Trombofilia
Dímero D

Keywords: Deep venous thrombosis in upper limbs,
Thrombophilia,
D-Dimer.

La trombosis venosa profunda de los miembros superiores (TVPMS) se refiere a trombosis de las venas braquial, subclavia y/o axilar y corresponden al 11% de todos los casos de trombosis venosa profunda⁽¹⁾. La TVPMS primaria es una patología poco frecuente que representa un tercio de las trombosis de los miembros superiores, de presentación espontánea, sin factores desencadenantes aparentes (trombosis idiopática) o después de un ejercicio extenuante (trombosis por esfuerzo). La TVPMS secundaria se desarrolla como consecuencia de una patología subyacente, principalmente neoplasias que conlleven a la utilización de catéteres venosos centrales, cirugías recientes, inmovilización prolongada, etc. Durante mucho tiempo fue considerada una entidad poco frecuente, en la actualidad el mayor uso de los catéteres venosos centrales permanentes para el tratamiento de las neoplasias, condujo a que se incrementara la sospecha clínica de TVPMS. El riesgo de desarrollar un tromboembolismo pulmonar (TEP)

como consecuencia de una TVPMS es menor que en la trombosis de miembros inferiores, un 10 a 25% de pacientes con TVPMS pueden desarrollar un TEP, así que resulta crucial la pronta detección para un tratamiento precoz a fin de evitar el tromboembolismo pulmonar, el síndrome post trombótico y la recurrencia de la trombosis⁽²⁻⁵⁾.

¿Es útil utilizar el dímero D en la exclusión del TVPMS?

El método diagnóstico de referencia para la TVPMS es la venografía de contraste, la cual es invasiva, no resulta muy fácil de implementar y requiere la utilización de radiación ionizante. Como métodos alternativos se utilizan la ultrasonografía y la resonancia magnética, pero la ultrasonografía puede presentar resultados falsos negativos. En una revisión sistemática de 346 pacientes la especificidad de la ultrasonografía para TVPMS sintomática fue de aproximadamente 94% y la sensibilidad 97 %⁽⁶⁾.

La trombosis venosa profunda de los miembros inferiores representa más del 90% de las trombosis, es por esto que la estrategia diagnóstica para la exclusión de TVP de los miembros inferiores en pacientes ambulatorios está ampliamente estudiada y establece un enfoque combinado de escala de predicción clínica y valores de DD^(7,8).

Esta experiencia en el algoritmo de exclusión del TVP de miembros inferiores se utilizó como punto de partida para crear un algoritmo similar para los miembros superiores⁽⁹⁾. Constans y colaboradores desarrollaron y validaron un puntaje de decisión clínica para TVPMS basado en cuatro parámetros: presencia de material venoso (catéter venoso central o marcapasos) +1, dolor localizado +1, edema unilateral +1 y otro diagnóstico -1⁽¹⁰⁾ (Tabla 1). Utilizando esta puntuación como punto de partida, Kleijnjan y col diseñaron un algoritmo combinando secuencial con el puntaje de decisión clínica de Constans, el test de DD y, de ser necesario, la ultrasonografía

para pacientes ambulatorios e internados. En primer lugar se evalúa el puntaje de decisión clínica y se divide en probable (2 ó 3) y poco probable (≤ 1). En el grupo poco probable se mide el DD por métodos sensibles utilizando el punto de corte de exclusión de TVP y TEP en miembros inferiores (500 ng/mL FEU). Si la probabilidad clínica es baja con DD negativo se descarta trombosis venosa, no se realiza ultrasonografía y se controla al paciente durante 3 meses. Baja probabilidad clínica y DD alterado es indicación de ultrasonografía. En los 406 pacientes estudiados el algoritmo propuesto sería seguro en excluir TVPMS y trombosis venosa superficial de miembros superiores en un 96% de pacientes; la tasa de fracaso de 0,4% con un límite superior del intervalo de confianza del 2,2%. La combinación de DD normal con un puntaje clínico de poco probable permitió excluir TVP y TVS de MS en un 21% de los pacientes sin ultrasonografía, lo cual impactaría en ahorro de tiempo de diagnóstico y costos⁽¹¹⁾.

Tabla 1. Puntuación de decisión clínica de Constans

Evaluar	Puntaje
Presencia de material venoso (catéter, marcapaso, etc)	1
Dolor localizado	1
Edema unilateral	1
Otro diagnóstico posible	-1

La utilización de DD para el diagnóstico trombotico de los miembros superiores ha sido poco estudiada. La tabla 2 se compara los estudios referidos a la prueba de DD en la evaluación de trombosis en miembros superiores. Los resultados de Mermimod y colaboradores, realizado en un pequeño grupo de pacientes (n= 52) ambulatorios e internados con sospecha clínica de TVPMS, refirieron al DD como una técnica con una alta sensibilidad (100% IC95%: 78-100%), baja especificidad (14% IC95%: 4-29%), alto valor predictivo negativo (100% IC95%: 47-100%) y bajo valor predictivo positivo (32% IC 95%: 19-47%), lo que generó dudas acerca de la utilidad de la prueba de DD para la exclusión de TVPMS⁽¹²⁾. Las revisiones posteriores no recomendaron la utilización del DD para exclusión de TVPMS debido a que la mayoría estos pacientes presentan otras comorbilidades como catéteres venosos centrales, neoplasias activas, procedimientos invasivos recientes que producen una elevación de

los niveles de DD^(1,4,13).

Kleijnjan diseñó un estudio prospectivo (ARMOUR) en el que intervinieron 16 centros de Europa y EEUU con 406 pacientes, para determinar la factibilidad y seguridad de un algoritmo combinado de probabilidad clínica, prueba de DD y ultrasonografía para la trombosis venosa profunda de los miembros superiores. Este estudio demostró que el algoritmo diagnóstico no invasivo que incluye el puntaje clínico de Constans, la prueba de DD y la ultrasonografía es seguro para la exclusión de TVPMS y TVSMS en un 96% de los pacientes, pero no se determinó la exactitud diagnóstica del DD para la TV profunda y TV superficial de los miembros superiores⁽¹¹⁾.

Sartori y colaboradores determinaron la exactitud diagnóstica de la prueba de DD en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de trombosis venosa profunda y superficial de miembros superiores. Del estudio de 239 pacientes surgió que los niveles

plasmáticos de DD fueron significativamente mayores en los pacientes con TVP. La sensibilidad de la prueba de DD fue de 92% (IC 95%: 73-99%) y la especificidad de 60% (IC 95%: 52-67%), con un valor predictivo negativo de 98% (IC 95%: 93-100%)

y un valor predictivo positivo de 25% (IC95%: 17-35%), concluyendo que el VPN para la exclusión de TVP de MS fue mayor al 93% por lo cual, para estos autores, la determinación de DD resultaría útil para el diagnóstico de TVPMS⁽¹⁴⁾.

Tabla 2. Dímero D: especificidad, sensibilidad, valor predictivo negativo para la exclusión de trombosis venosa profunda de miembros superiores.

Autor	Merminod	Sartori	Kleinjan (ARMOUR)
Año	2006	2015	2014
N	52	239	406
Evento trombotico	TV profunda	TV profunda y superficial	
Pacientes	Internados y ambulatorios	Ambulatorios sintomáticos	Internados y ambulatorios
Neoplasias	23/52	39/239 (16,3%)	135 (34%)
Catéter venoso central	18/52	14/239 (5,9%)	141/406 (35%)
Método	ELISA VIDAS	STA Lia Test	Látex cuantitativos y ELISA
Punto de corte	500 µg/L	500 ng/mL FEU	
Sensibilidad	100% (IC 95%:78-100%)	92% (IC 95%:73-99%)	
Especificidad	14% (IC 95%: 4-29%)	60% (IC 95%: 52-67%)	
Valor predictivo negativo	100 % (IC 95%: 47-100%)	98% (IC 95%: 93-100%)	
Valor predictivo positivo	32% (IC95%: 19-47%)		

El dímero D es una mezcla de productos de degradación de la fibrina estabilizada, por lo tanto no es un analito homogéneo, motivo por el cual todavía no se dispone de un estándar universal. Los fabricantes utilizan dos tipos de calibradores: fragmentos purificados de DD que se informan en “unidades dímero D” (UDD) o el producto de la digestión controlada por plasmina de fibrinógeno purificado coagulado en presencia de FXIII que se expresa en “unidades equivalentes de fibrinógeno” (FEU), cada una de ellas informadas en distintas medidas de concentración como ng/mL o mg/L, generando una amplia gama de posibilidades, lo cual dificulta mucho la interpretación y la comparación de los resultados y evidencia la urgente necesidad de una estandarización en los informes de DD⁽¹⁵⁾.

¿Se debe realizar un estudio de trombofilia en pacientes que sufrieron una TVPMS idiopática?

La trombosis es el resultado de la culminación de factores de riesgo clínicos que incluyen estados hipercoagulables y factores extrínsecos. El grupo de pacientes que sufrieron un evento trombotico y potencialmente se beneficiaría con un estudio de trombofilia son los pacientes en los que no está claro si la causa de la trombosis que sufrieron fue idiopática o provocada^(16,17).

En los pacientes que sufrieron TVP la prevalencia de anomalías de la coagulación parece ser mayor en pacientes con trombosis idiopática que en la trombosis inducida por catéteres o por esfuerzo. Se observó mayor frecuencia en portadores heterocigota de factor V Leiden y protrombina G20210A y en

pacientes con deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S. Blom y colaboradores realizaron un estudio caso control con 179 pacientes con TVPMS y 2399 controles normales. La frecuencia del FVL heterocigota fue del 11,8% en los pacientes con TVPMS y del 5,4% en los controles. No se encontró homocigota para FVL y un 0,2% en los controles. El 4,9% de los pacientes estudiados fueron heterocigotas para P20210 y el 2,1% de los controles, mientras que no se encontraron homocigotas de P20210. Finalmente concluyen que pacientes con cáncer y mutación protrombótica tienen un incremento del riesgo de 20 veces comparados con los pacientes con cáncer sin mutaciones de trombofilia⁽¹⁸⁾. Martinelli y col estudiaron 115 pacientes con TVPMS y una población control de 797 sanos⁽¹⁹⁾. Ser heterocigota para las mutaciones de FVL y P20210 incrementa el riesgo de trombosis en 6 y 5 veces respectivamente. No se encontró homocigota mutados ni en pacientes ni normales. Para la deficiencia de los inhibidores fisiológicos clásicos (AT, PC y PS) considerados juntos se asoció con un incremento del riesgo de 5 veces, mientras que no se encontró asociación con hiperhomocisteinemia. Se observó un efecto sinérgico en la asociación entre las mutaciones de FVL y P20210 y los anticonceptivos que incrementa el riesgo 14 veces^(20,21). La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con TVPMS varía entre el 3,7% y el 26,8% de acuerdo a los distintos reportes⁽¹⁹⁻²²⁾.

Recientemente se demostró una asociación independiente entre el aumento del riesgo de TVPMS y el incremento de factores (VIII, vW y FBG) y grupo sanguíneo no O, mientras que no se observó incremento del riesgo por aumento de otros factores. Se describió que el incremento de los factores II, IX y XI aumenta el riesgo de trombosis de los miembros inferiores, pero no así el de los miembros superiores. Esta diferencia podría explicarse porque la trombosis de los miembros inferiores esta inducida principalmente por la estasis venosa (internación, viaje prolongado, inmovilización por yeso), mientras que la de los miembros superiores sería por injuria de las paredes vasculares (catéteres, esfuerzo). No está claro si el incremento de FVIII y vW y fibrinógeno, como reactantes de fase aguda, son causa o consecuencia de la TVP, sin embargo los niveles fueron similares si la muestra fue tomada antes o después de un año de ocurrido el evento trombótico. Estos

datos concuerdan con lo estudiado para la TVP en miembros inferiores, sugiriendo que es probable que estos factores sean causa más que consecuencia del evento trombótico⁽²³⁾.

De acuerdo a los resultados de registros importantes, en la TVP de MS es bastante frecuente encontrar un estado de hipercoagulabilidad⁽²²⁾. Como la mayoría de los episodios trombóticos están relacionados con un esfuerzo extremo, neoplasias o catéteres venosos centrales, un chequeo regular de trombofilia eventualmente no modificaría el manejo clínico del paciente. Más aún el riesgo de recurrencia es bajo. Se realizó un estudio denominado Leiden Thrombophilia Study follow-up (LETS) buscando determinar el riesgo de recurrencia. En este estudio sólo incluyó 21 pacientes con TVP de los miembros superiores de 453 y encontraron un riesgo de recurrencia con un mínimo incremento con FVL (HR 1,3 IC95%: 0,8-2,1) y nulo a P20210 (HR 0,7 IC95%: 0,3-2,0), mientras que la deficiencia de los anticoagulantes naturales AT, PC y PS tuvieron un riesgo de recurrencia ligeramente mayor (1,8 IC95%: 0,9-3,7)⁽²⁴⁾. Resultados similares publicó De Stefano que encontró un riesgo de recurrencia moderado con deficiencia de AT (HR: 1,9 IC95%: 1,0-3,9) y PC o PS (HR: 1,4 IC95%: 0,9-2,2)⁽²⁵⁾. El síndrome antifosfolípido fue asociado por algunos autores con un ligero incremento del riesgo de recurrencia de trombosis venosa profunda⁽²⁶⁾ mientras que otros no encontraron diferencias significativas⁽²⁷⁾.

La mayoría de los episodios trombóticos de los miembros superiores se deben a neoplasias, catéteres centrales, esfuerzos extremos. ¿Se justifica el estudio en pacientes que sufrieron su primer evento trombótico en miembros superiores? La respuesta es controvertida, la mayoría de los autores concluyen que dicho estudio no modifica la conducta clínica del paciente, mientras que otros la valoran de gran utilidad para ese tercio de pacientes que presentan TVP de miembros superiores idiopática. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes que fundamente la prolongación de la anticoagulación en los pacientes con TVPMS y trombofilia⁽²⁸⁾.

Concluyendo: el estudio de trombofilia hereditaria se justificaría en el pequeño grupo de pacientes que tuvieron trombosis venosa profunda de miembros superiores idiopática y debería tenerse en cuenta en pacientes jóvenes, mujeres en edad fértil, con historia familiar de trombosis.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Grant J, Stevens S et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost.* 2012;108:1097-1108.
2. Spencer FFA, Emery C, Lessard D, Golberg RJ. Worcester Venous Thromboembolism Study. Upper extremity deep vein thrombosis: a community-based perspective. *Ann J Med.* 2007;120:678-84.
3. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest.* 2008;133:143-8.
4. Kucher N. Deep-Vein Thrombosis of the Upper Extremities. *N Engl J Med.* 2011;364:861-9.
5. Spiezia L, Simioni P. Upper extremity deep vein thrombosis. *Inter Emerg Med.* 2010 5:102-109.
6. Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PM, Buller HR, Porreca E, Rutjes AW. Accuracy of diagnostic test for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2010;8:684-92.
7. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolisms. *J Thromb Haemost.* 2007 suppl5 1:41-50.
8. Tripodi A. D-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clinical Chemistry.* 2011;57:9,1256-1262.
9. Dhakal P, Gundabolu K, Bhatt V. An Algorithmic approach to management of Venous Thromboembolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2016 I-7.
10. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, Perusat S, Nguon M, Degeilh M et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2008;99:202-7.
11. Kleinjan A, Di Nisio MD, Beyer-Westendorf J et al. Safety and feasibility of a diagnostic algorithm combining clinical probability, D-Dimer testing, and ultrasonography for suspected upper extremity deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2014;160:451-457.
12. Merminod T, Pellicciotta S, Bounameaux H. Limited usefulness of D-dimer in suspected deep vein thrombosis of the upper extremities. *Blood Coagul Fibrin.* 2006;17:225-227.
13. Czihal M, Hoffman U. Upper extremity deep venous thrombosis. *Vascular Medicine.* 2011;16(3):191-202.
14. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E et al. D-Dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis. *Thromb Res.* 2015;135:673-678.
15. Lippi G, Tripodi A, Simundic AM, Favaloro E. International Survey on D-Dimer Test Reporting: A Call for Standardization. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:287-293.
16. Masuda EM, Lee RW, Okazaki IJ, Benyamini P, Kistner RL. Thrombophilia testing has limited usefulness in clinical decision-making and should be used selectively. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis.* 2015;3:228-35.
17. Kyrle P, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet.* 2005;365:1163-74.
18. Blom JW, Doggen C, Osanto S, Rosendaal F. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2471-8.
19. Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, Passamonti S, Mannucci P. Risk Factors and Recurrence Rate of Primary Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremities. *Circulation.* 2004;110:566-570.
20. Lijfering W et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2497 relatives. *Blood.* 2009;113(21):5314-5322.
21. Nikolova-Vlahova M et al. Antiphospholipid antibodies in patients with upper-extremity deep vein thrombosis. *Central European Journal of Immunology.* 2015; 40(3):307-310.
22. Linnemann B, Meister F et al. Hereditary and acquired thrombophilia in patients with upper extremity DVT: results from the MAISTHRO registry. *Thromb Haemost.* 2008;100:440-446.
23. Flinterman LE, van HylckamaVlieg A, Rosendaal FR, Doggen CJ. Venous thrombosis of the upper extremity: effect of blood group and coagulation factor levels on risk. *Br J Haematol.* 2010;149:118-123.
24. Christiansen SC; Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia,

- Clinical Factors, and Recurrent Venous Thrombotic Events. *JAMA*. 2005;293:2352-2361.
25. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Toemene D, Za T, Pagnan A et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants Antithrombin, Protein C, and Protein S. *Haematologica*. 2006;91:695-8.
 26. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Duration of Anticoagulation Study Group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med*. 1998;104:332-8.
 27. Gisemberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood*. 1995;86:3685-91
 28. Hoffman U, Spannagl M. Deep venous thrombosis of the upper extremity: Is thrombophilia a relevant clinical issue? *Thromb Haemost*. 2008;100:369-370.