

# Diagnóstico y tratamiento de la flegmasia cerulea dolens

Andrés Lázaro Brodsky<sup>1</sup>, Marcelo José Melero<sup>2</sup>, Carlos Darío Carbia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>División Hematología y <sup>2</sup>Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires  
Dirección postal: Andrés L. Brodsky, Av. Córdoba 2351, 3er piso división Hematología, Sección Hemostasia 1120 Buenos Aires.  
e-mail: albrodsky01@yahoo.com.ar  
Fax: (5411) 5950-8754.

Fecha de recepción: 29/5/09  
Fecha de aprobación: 20/7/09



ARTÍCULO  
ESPECIAL

HEMATOLOGIA, Vol. 13 N° 2: 68-72  
Mayo-Agosto 2009

## RESUMEN

La flegmasia cerulea dolens (FCD) y la gangrena venosa (GV) constituyen una complicación grave y poco frecuente de la trombosis venosa profunda. Si la trombosis es masiva y bloquea completamente el retorno venoso del miembro afectado, se produce isquemia tisular (FCD). De persistir el trastorno circulatorio, el sufrimiento tisular progresa a la necrosis (GV) con pérdida del miembro y/o de la vida del paciente. El reconocimiento clínico precoz de la FCD (caracterizado por dolor extremo del miembro involucrado, edema masivo, eritema y cianosis) permite instituir de inmediato un tratamiento agresivo de desobstrucción venosa que puede salvar el miembro afectado. Sugerimos, además de las medidas de soporte local y general y anticoagulación intravenosa inmediata, la trombolisis química y mecánica endovascular como abordaje de elección, que suele permitir una repermeabilización venosa precoz, con resolución del cuadro clínico. De no ser factible, la fibrinólisis sistémica es la opción preferida para salvar el miembro, aunque la tasa de repermeabilización es menor. Las fasciotomías y la colocación de filtro en vena cava inferior están contraindicados.

**Palabras clave:** trombosis venosa profunda, flegmasia cerulea dolens, gangrena venosa, trombofilia, filtro en vena cava inferior, trombolisis.

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FLEGMASIA CERULEA DOLENS

La flegmasia cerulea dolens (FCD) como complicación isquémica y la gangrena venosa (GV) como evolución a necrosis tisular constituyen una complicación grave e infrecuente de la trombosis venosa profunda<sup>1</sup>.

La fase isquémica (FCD) –potencialmente reversible– no suele ser diagnosticada ni tratada como una emergencia médica, lo que contribuye a su mal pronóstico, con evolución a gangrena y su consecuente morbimortalidad.

Dada la rareza de esta patología, no existen recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia médica.

En esta revisión buscamos destacar y alentar un diagnóstico precoz y proponer estrategias terapéuticas adaptadas a diferentes disponibilidades asistenciales.

## UNA PATOLOGÍA POCO RECONOCIDA

“Una paciente de 72 años fue derivada al Hospital de Clínicas, procedente de otro instituto universitario, por una trombosis venosa profunda (TVP) íleo-femorales derecha, para colocación de filtro en VCI. Presentaba como antecedentes una metaplasia mielóide agnógena con mielofibrosis de larga evolución e hidronefrosis por cálculos renales bilaterales con insuficiencia renal aguda que motivó su internación. Como consecuencia de la profilaxis antitrombótica desarrolló una trombocitopenia inducida por heparina (HIT) con TVP. Al ingreso la paciente presentaba un miembro inferior edematoso, eritematoso y con dolor de reposo difuso de intensidad extrema, que obligó al uso de opiáceos, sin ser interpretada como FCD...”

Cuando la TVP es oclusiva, suele ser sintomática y presentarse con edema, cianosis y/o eritema y dolor localizado en el trayecto venoso comprometido, originado por la inflamación de la pared venosa con trombosis. En la FCD, a diferencia de la TVP convencional, el bloqueo del retorno venoso es masivo y completo. El aumento de la presión venocapilar hace desaparecer 2 gradientes de presiones: 1° el de arteriolas-capilares-vénulas que mantiene la perfusión de los tejidos y 2° el gradiente intersticio-extremo venular del lecho capilar que permite el drenaje del líquido extracelular. Las consecuencias son 1° la isquemia

tisular por detención del flujo capilar, 2º la aparición de edema masivo y 3º el aumento de la presión intersticial que genera el colapso arteriolar cuando se supera el valor crítico de cierre de las arteriolas<sup>1</sup>, lo que agrava aún más la isquemia tisular.

El paciente presenta dolor intenso de reposo, extendido a todo el miembro involucrado, edema masivo de instalación brusca, eritema (por vasodilatación refleja por anoxia) y cianosis distal, que preanuncia la inminente necrosis tisular<sup>2</sup>.

**La Flegmasia Cerulea Dolens es a la Gangrena Venosa lo que el Angor Prolongado es al Infarto Agudo de Miocardio.**

Los factores predisponentes más frecuentes son las trombofilias adquiridas (enfermedades malignas<sup>3</sup>, HIT<sup>4,5</sup>, síndrome antifosfolipídico<sup>6</sup>) y más raramente las congénitas. Los factores precipitantes (que desencadenan y/o agravan la TVP inicial) son la inmovilidad prolongada, la inserción de filtros en vena cava inferior<sup>7,8</sup> y el inicio de la anticoagulación con dicumarínicos<sup>4,9,10</sup>.

## UNA URGENCIA MÉDICA DE GRAVES CONSECUENCIAS

“...Tras colocación del filtro en VCI y de un catéter de hemodiálisis, la paciente presentó necrosis masiva de miembro inferior derecho con acidosis metabólica fatal sin poder ser compensada con hemodiálisis ni bicarbonato i.v., lo que impidió el tratamiento fibrinolítico sistémico indicado”.

La FCD librada a su evolución progresa rápidamente (en horas) con necrosis progresiva de los tejidos afectados (GV), compromiso hemodinámico –por el gran edema y el empleo de opiáceos– y alteraciones metabólicas (acidosis láctica). No sólo se encuentra amenazada la viabilidad del miembro, sino la vida del paciente.

El diagnóstico requiere el reconocimiento de esta entidad, basado en la tríada clínica dolor insoportable de reposo no limitado al trayecto venoso + edema masivo + eritema con tinte cianótico. El eco doppler venoso muestra habitualmente la presencia de una trombosis extensa oclusiva total.

En el presente caso no se debió haber insertado un filtro en VCI dado el estado trombofílico severo (por HIT + Sme. Mieloproliferativo). Se debería haber iniciado una desobstrucción venosa por cateterismo con trombolisis combinada mecánica y química o en su defecto una trombolisis sistémica y posterior tratamiento anticoagulante del HIT con 1 antitrombínico directo (no disponible en ese momento en la Argentina).

“Una paciente de 60 años con diagnóstico de T.V.P. femoropoplítea izquierda fue tratada con



Fig. 1.- El edema y cambio de coloración del miembro izquierdo de la paciente N° 2 son evidentes. Se destaca la presencia de pequeñas áreas oscuras alrededor del dedo gordo, correspondientes a áreas de gangrena venosa inicial.

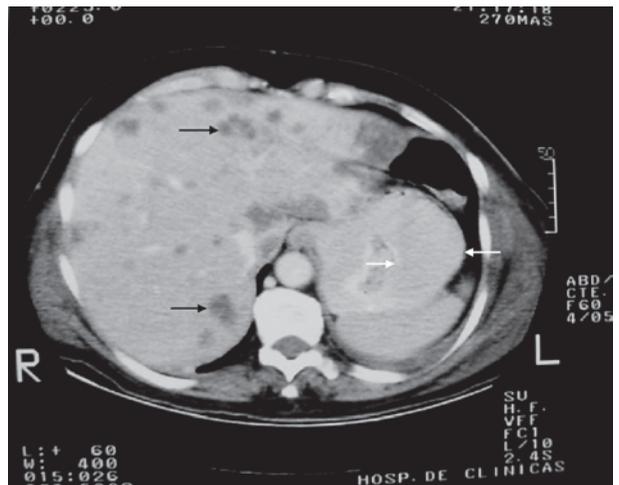


Fig. 2.- Tomografía computada abdominal de la paciente N° 2. Se destaca el engrosamiento difuso de la pared gástrica (flechas blancas) y las imágenes nodulares hipodensas múltiples en hígado (flechas negras) sugestivos de neoplasia gástrica avanzada

heparina i.v. y luego con acenocumarol oral. Ingresó por aumento del edema, eritema y dolor lancinante de reposo en todo el miembro inferior y relleno capilar enlentecido bajo anticoagulación adecuada (R.I.N.: 2,21). Un ecodoppler mostró conservación de la circulación arterial y trombosis venosa profunda oclusiva total ileo-femoral-poplítea-tibiales izquierda y suboclusiva fémoropoplítea derecha. Se diagnosticó una FCD y se efectuaron 2 propuestas terapéuticas: 1.- fibrinolisis sistémica vs. 2.- fasciotomía descompresiva...”

---

*Tratamiento de la flegmasia cerulea dolens*


---

## OBJETIVOS

- 1) Corregir la hipoperfusión sistémica y local
    - Soporte hemodinámico
    - Elevación del miembro afectado
  - 2) Frenar la propagación del trombo y prevenir la embolia
    - Anticoagulación agresiva con heparina i.v.
  - 3) Restaurar a la brevedad la circulación del miembro afectado
    - Tratamiento endovascular multimodal
 De no ser factible
    - Fibrinólisis regional por catéter intraarterial
 ó
    - Fibrinólisis sistémica
 De estar contraindicada
    - Evaluar trombectomía quirúrgica
  - 4) Medidas Contraindicadas
    - Fasciotomías descompresivas
    - Colocación de Filtro en VCI
    - Tratamiento anticoagulante oral hasta resolución de la FCD
    - Anticoagulación por vía subcutánea
- 

Fig. 3.- Algoritmo terapéutico sugerido para la flegmasia cerulea dolens

Ante la sospecha diagnóstica el tratamiento debe ser inmediato y agresivo, con un abordaje multidisciplinario. Las primeras medidas están orientadas a **mejorar el estado hemodinámico del paciente** (expansión con fluidos i.v. para corregir el shock/hipotensión arterial), reposo en cama con elevación importante ( $\geq 45^\circ$ ) del miembro afectado –para mejorar el retorno venoso–, y **anticoagulación i.v. inmediata de alto rango**<sup>11, 12</sup>, con dosis de heparina no fraccionada (HNF) superiores a las habituales (bolo de 10.000 U y dosis de mantenimiento para obtener valores de anti Xa > 0,6 U/mL) –rango terapéutico de anti Xa para HNF de 0,3 a 0,7 U antiXa/mL– para detener en forma inmediata la extensión del proceso trombótico.

No es recomendable el empleo de heparina de bajo peso molecular ni de pentasacárido dados el requerimiento de un efecto anticoagulante inmediato (por ello el bolo i.v. de 10.000 U), la inestabilidad hemodinámica de estos paciente que puede alterar la función renal y/o la absorción subcutánea de fármacos y la frecuente necesidad de procedimientos invasivos (por ej. cateterismos) que requieren la reversión inmediata de la anticoagulación.

De no haber mejoría del cuadro clínico en las 6 horas siguientes, y dada la gravedad de estos pacientes, lo ideal es poder emprender un tratamiento multimodal por vía endovascular, cateterizando el sistema venoso para abordar el trombo y efectuar fibrinólisis química local, administrando un goteo prolongado del fibrinolítico directamente dentro del trombo por el catéter (rtPA 1 a 2 mg/hora con o sin

bolo inicial)<sup>13,14</sup> + trombolisis mecánica con fragmentación y aspiración del trombo + angioplastia con balón y/o colocación de stent en los sitios de obstrucción venosa parcial residual<sup>15,16</sup>. La desobstrucción veloz del sistema venoso evita la necrosis tisular, alivia el dolor por isquemia venosa y quita al paciente de la situación de riesgo vital.

En caso de no disponibilidad de un servicio de cirugía vascular que pueda afrontar dicho tratamiento, debe optarse por la fibrinólisis sistémica, como alternativa accesible para intentar desobstruir velozmente el sistema venoso (como ocurrió en el presente caso).

“...Se administró estreptokinasa i.v. (500.000 U en bolo y luego infusión i.v. continua de 100.000 U/hora). Tras una mejoría sintomática inicial en las primeras 12 hs., el dolor recidiva y se extiende al otro miembro. Simultáneamente la FCD progresa a GV en dedos del miembro inferior izquierdo (foto 1). Un nuevo ecodoppler venoso muestra progresión de la trombosis venosa derecha a una oclusión completa. La paciente presenta disnea súbita, constatándose 1 T.E.P. por aparición de defectos nuevos de perfusión en una 2° centellografía pulmonar respecto a una previa. Se le coloca un filtro en V.C.I. y se administran altas dosis de heparina i.v. La paciente mejora lentamente, delimitando las áreas de necrosis por gangrena venosa, con resolución paulatina del dolor y de los síntomas de obstrucción venosa. Una T.C. de abdomen (foto 2) muestra engrosamiento de la pared gástrica e imágenes nodulares hipodensas en hígado, sugestivas de metástasis de un cáncer gástrico, que no pudo ser confirmado mediante endoscopia y biopsia. Es rotada luego a heparina de bajo peso molecular, tratamiento con el cual fue dada de alta”.

La fibrinólisis sistémica, como nos ilustra el caso anterior, lisa el trombo en no más del 60% de los casos de TVP<sup>16</sup>. Pese a ello, permite salvar el miembro afectado en la mayoría de los pacientes<sup>18, 2, 19</sup>, probablemente al permeabilizar la circulación colateral por pequeñas venas<sup>18</sup>. Las dosis de fibrinolíticos sistémicos han sido muy variables en diferentes trabajos, pero las sugeridas son 100 mg de rtPA i.v. en 2 horas o estreptokinasa, 250.000 a 500.000 U en 30 a 60 minutos y luego en infusión continua de 100.000 U/hora por un lapso de 12 a 72 hs (según respuesta)<sup>20</sup>.

Otras alternativas para desobstruir velozmente el sistema venoso son la fibrinólisis regional por catéter intraarterial<sup>21</sup> o la trombectomía quirúrgica<sup>22,23</sup> (con alto riesgo dado el estado crítico del paciente).

La fasciotomía descompresiva no está indicada como terapéutica en la FCD. Las amputaciones y resecciones de tejidos necróticos deben ser tardías, cuando el daño se ha delimitado, con el objetivo de conservar tejidos y segmentos viables del miembro.

Tampoco está indicada la colocación de un filtro en V.C.I., dado el riesgo de progresión a GV y de obstrucción trombotica del filtro. Una excepción es con el tratamiento endovascular multimodal, donde algunos equipos de cirugía vascular colocan el filtro para prevenir embolias pulmonares asociadas al procedimiento.

Finalmente la anticoagulación oral, dado que genera inicialmente un estado protrombótico por descenso precoz de la proteína C, puede desencadenar una FCD y/o precipitar la progresión a GV en estos pacientes<sup>24</sup>. Su inicio debe postergarse hasta que el paciente resuelva la FCD en forma completa y superponerse al empleo de anticoagulantes parenterales.

## CONCLUSIONES

La FCD y la GV son manifestaciones sucesivas de una forma grave y poco frecuente de TVP. Constituyen una emergencia médica cuyo reconocimiento precoz puede salvar el miembro y aún la vida del paciente.

Ocurren habitualmente en pacientes con trombofilias adquiridas (especialmente neoplasias y H.I.T).

Su tratamiento es idealmente multidisciplinario e incluye medidas de soporte hemodinámico, cuidados locales, anticoagulación agresiva, y trombolisis química y/o mecánica (ver cuadro 1).

El objetivo terapéutico es restablecer de inmediato, en la etapa de Flegmasia Cerulea Dolens, la circulación venosa, para evitar el infarto venoso de los territorios afectados con pérdida del miembro amenazado.

Idealmente la trombolisis debe hacerse por vía venosa endovascular, combinando fibrinolíticos locales, trombolisis mecánica, angioplastia venosa y colocación de stents (abordaje multimodal) que permite una alta tasa de repermeabilizaciones (superior al 70-80%)<sup>5,25</sup>. En su defecto, creemos que la fibrinólisis regional por catéter intraarterial es la opción preferible<sup>21</sup>. En caso de no disponerse de opciones endovasculares, la fibrinólisis sistémica es la terapéutica a indicar. Finalmente, en situaciones en que los fibrinolíticos estén contraindicados, puede considerarse efectuar una trombectomía quirúrgica con o sin trombolisis mecánica endovascular como último recurso para salvar el miembro amenazado<sup>26</sup>.

## ABSTRACT

### Diagnosis and treatment of phlegmasia cerulea dolens.

Phlegmasia cerulea dolens (PCD) and venous gangrene (VG) are infrequent and severe complications of deep vein thrombosis. If thrombosis is massive, completely occluding the venous outflow of the affected limb, tissue ischemia ensues (PCD). With ongoing circulatory impairment, tissue

damage evolves to necrosis, with limb and/or life loss. Early clinical recognition of PCD (characterized by excruciating pain, massive edema, erythema and cyanosis of involved limb) allows an immediate and aggressive limb saving treatment to restore venous outflow. We suggest –besides local and general support therapy and immediate intravenous anticoagulation of PCD– chemical and mechanical endovascular thrombolysis should be the first approach. This generally leads to a quick venous repermeabilization with clinical resolution. If endovascular thrombolysis is unavailable, systemic fibrinolysis seems the best option to save the limb, although patency rates are lower. In this setting, fasciotomies and vena cava filters are contraindicated.

**Key words:** deep vein thrombosis, phlegmasia cerulea dolens, venous gangrene, thrombophilia, inferior vena cava filter, thrombolysis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Perkins JMT, Magee TR, Galland RB. Phlegmasia caerulea dolens and venous gangrene. *Br J Surg*. 1996; 83: 19-23.
- Elliot MS, Immelan EJ, Jeffery P, et al. The role of thrombolytic therapy in the management of phlegmasia caerulea dolens. *Br J Surg*. 1979; 66: 422-4.
- Yang M-H, Fan FS, Chen P-M, et al. Venous gangrene in a patient with adenocarcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol*. 2000; 30 (6): 276-8.
- Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 66-70.
- Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CEM, et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1997; 127: 804-12.
- Baethge BA, Payne, DK. Phlegmasia cerulea dolens associated with the lupus anticoagulant. *West J Med*. 1991; 211-13.
- Aruny JE, Kandarpa K. Phlegmasia caerulea dolens, a complication after placement of a bird's nest vena cava filter. *Am J Roentgenol*. 1990; 154: 1105-6.
- Shem K. Phlegmasia cerulea dolens: rare complication of vena cava filter placement in man with paraplegia. *J Spinal Cord Med*. 2008; 31: 398-402.
- Warkentin TE. Venous limb gangrene during warfarin treatment of cancer-associated deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 589-93.
- Georgin S, Pouchot J, Raschilas F, Barette S, Lebret Lerolle D, Vinceneux P. Paradoxical venous limb gangrene complicating oral anticoagulation in a patient with cancer-associated deep venous thrombosis. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 1126-8.
- Hood BD, Weaver FA, Modrall JG, Yellin AE. Advances in the treatment of Phlegmasia caerulea dolens. *Am J Surg*. 1993; 166: 206-10.
- Patel KR, Paidas CN. Phlegmasia caerulea dolens: the role of non-operative therapy. *Cardiovasc Surg*. 1993; 1 (5): 518-23.
- Jackson LS, Wang XI, Dudrick SJ et al. Catheter-directed thrombolysis and or thrombectomy with selective endovascular stenting as alternatives to systemic anticoagulation for treatment of acute deep vein thrombosis. *Am J Surgery*. 2005; 190: 864-68.
- Sillesen H, Just S, Jorgensen M, et al. Catheter-directed thrombolysis for treatment of ilio-femoral deep vein thrombosis is durable, preserves venous valve function and may prevent

- chronic venous insufficiency. **Eur J Vasc Endovasc Surg.** 2005; 30: 556-62.
15. Dayal R, Bernheim J, Clair DG, et al. Multimodal percutaneous intervention for critical venous occlusive disease. **Ann Vasc Surg.** 2005; 19: 235-40.
  16. Chaer RA, Dayal R, Lin SC, et al. Multimodal therapy for acute and chronic venous thrombotic and occlusive disease. **Vasc Endovasc Surg.** 2005; 39 (5): 375-80.
  17. Tapson V. Fibrinolytic (thrombolytic) therapy in pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Up to Date. Febrero 2009.
  18. Schweizer J, Kirch W, Koch R, et al. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep vein thrombosis. **JACC.** 2000; 36: 1336-43.
  19. Tardy B, Moulin N, Mismetti P, Decousus H, Laporte S. Intravenous thrombolytic therapy in patients with phlegmasia caerulea dolens. **Haematologica.** 2006; 91: 281-2.
  20. Paquet KJ, Popov S, Egli H. Richtlinien und ergebnisse der konsequenten fibrinolytischen therapie der phlegmasia caerulea dolens. **Dtsch Med Wochenschr.** 1970; 16: 903-4.
  21. Wlodarczyk ZK, Gibson M, Dick R, Hamilton G. Low-dose intra-arterial thrombolysis in the treatment of phlegmasia caerulea dolens. **Br J Surg.** 1994; 81: 370-2.
  22. Eklof B, Arfvidsson B, Kistner R, Masuda EM. Indication for surgical treatment of iliofemoral vein thrombosis. **Hematol Oncol Clin North Am.** 2000; 14 (2): 471-82.
  23. Abid A, Denguir R, Kaouel K, et al. [Venous thrombectomy. Six case reports]. **Tunis Med.** 2003; 81 (1): 67-71.
  24. Cahill RA, Redmond HP. Postoperative phlegmasia caerulea dolens: a case report and consideration of potential iatrogenic factors. **J Med Case Reports.** 2007; 1:163-67.
  25. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J, Labropoulos N, Houghton SH. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. **Radiology.** 1999; 211 (1): 39-49.
  26. Gociman B, Castillo-Sang M, Margni M, Almaroof B, Nazzal M. Successful treatment of phlegmasia cerulea dolens with combination surgical and catheter-assisted thrombectomy. **Vascular.** 2009; 17 (2): 108-11.