

¿Debemos anticoagular a un paciente con trombosis en sitios inusuales?

Coordinador: José Ceresetto²
Beatriz Grand¹, Alberto Maneyro³

*Dpto. Medicina Interna. Servicio de Hematología CEMIC¹
Serv. de Hematología, Hospital Británico², Sev. de Hematología, Hospital Churrucá³*

Fecha de recepción: 20-07-02
Fecha de aprobación: 30-08-02



CONTROVERSIAS EN HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

HEMATOLOGIA, Vol. 6 N° 2: 47-55
Mayo-Agosto, 2002

Palabras claves: trombosis, sitios inusuales, anticoagulación.

INTRODUCCION

No son pocos los casos en los que la trombosis venosa ocurre en un territorio diferente al clásico corredor miembros inferiores - pulmón. Estas trombosis que se localizan en sitios relativamente infrecuentes son en la mayoría de los casos motivo de interconsulta al hematólogo, que debe definir la conducta anticoagulante en situaciones donde aún en los textos de consulta habitual no está claro cuál es la conducta a seguir. De hecho el último consenso americano de terapia antitrombótica (ACCP 2001) ni siquiera menciona el tratamiento de las trombosis venosas fuera de la clásica trombosis de miembros inferiores y la embolia de pulmón.

Por otro lado recientemente fue revisado este tema por la Subcomisión de Hemostasia y Trombosis de la Sociedad Argentina de Hematología en una encuesta multicéntrica desarrollada en 19 instituciones en nuestro país y publicada en la revista Hematología de Octubre del 2001 (número del Congreso Argentino de Hematología "Hemasur 2001"). En esta revisión de 117 pacientes con trombosis atípica (excluyendo las trombosis de miembro superior, vena cava superior o inferior y trombosis en venas superficiales) el 47% fueron trombosis de retina, 27% de venas esplácnicas, 23% venas cerebrales y 3% venas renales. No se analizó aún en cada subgrupo de pacientes la incidencia de trombofilia pero en forma global el 57% de los pacientes estudiados tenían algún marcador positivo. El registro continúa abierto con la idea de ampliar la base de datos y poder sacar nuevas conclusiones de utilidad para todos.

El tema de trombosis en sitios inusuales sigue siendo motivo de publicaciones y controversias y por esto nos parece importante establecer algunas normas para el manejo de estos pacientes y su tratamiento.

Para esta revisión vamos a considerar 4 territorios como trombosis en sitios inusuales:

- 1) Trombosis de senos venosos del SNC: Se lo considera sub-diagnosticado. Aquí hay una mayor evidencia sobre la indicación de tratamiento anticoagulante precoz con heparina, aún en presencia de hemorragia cerebral. Pero, ¿cuánto tiempo mantener la anticoagulación? ¿Están indicados los fibrinolíticos?
- 2) Trombosis de vena porta y vena mesentérica: Suele haber algún factor local desencadenante, pero también debe descartarse un síndrome mieloproliferativo o una patología trombofílica. La conducta sugerida ante una trombosis aguda que no tiene isquemia intestinal ¿podría ser el uso de fibrinolíticos y luego anticoagular?
- 3) Trombosis en vena central de la retina: Generalmente la causa de la trombosis no es isquémica y salvo en casos especiales no se recomienda anticoagulación. ¿Vale la pena estudiar trombofilia en todos los pacientes?
- 4) Trombosis de vena renal: ¿Es necesario anticoagularlos?

BEATRIZ E. GRAND

TROMBOSIS EN SITIOS INUSUALES

Actualmente el manejo antitrombótico de las trombosis en sitios inusuales (TSI) se encuentra establecido con más claridad para algunas localizaciones como el caso de la trombosis venosa mesentérica

y de senos venosos, siendo controvertido para otras como es el caso de las trombosis de la vena central de la retina. El uso de algunas drogas como los agentes trombolíticos tiene indicaciones controvertidas y con escasa evidencia en la literatura.

1) TROMBOSIS SENOS VENOSOS CEREBRALES

La trombosis de senos venosos cerebrales (TSV) tiene una presentación clínica heterogénea y con frecuencia es subdiagnosticada. El espectro de presentación clínica es amplio con síntomas como cefalea, déficits neurológicos focalizados, convulsiones, alteraciones del estado de conciencia y edema de papila, hipertensión intracraneal aislada y trombosis del seno cavernoso (dolor, oftalmoplejía, proptosis y quemosis). Su forma de comienzo puede ser súbita o progresiva. Dada la inespecificidad de la sintomatología clínica con la cual se presenta la TSV, es importante tener presente la posibilidad de su presencia para solicitar aquellos estudios neurorradiológicos que confirmen el diagnóstico y poder instalar el tratamiento antitrombótico correspondiente.

La anticoagulación con heparina es el tratamiento de elección aún con evidencias de la existencia de infartos hemorrágicos asociados a la TSV. Estas recomendaciones se han dado en base al resultado de estudios randomizados, metaanálisis y estudios observacionales, utilizando tanto heparina no fraccionada como heparina de bajo peso molecular. Luego del uso de heparina se recomienda el pasaje a anticoagulación oral. El tiempo recomendable es de 3 a 6 meses pero puede prolongarse en casos de detectarse trombofilia asociada.

De la experiencia clínica surge la siguiente recomendación: 1- Evaluar trombofilia y 2- Solicitar una evaluación neurorradiológica previo a la suspensión. Dada la localización de la trombosis, una complicación que se observa es la formación de fístulas. La evaluación radiológica nos permite determinar el grado de resolución de la TVC y prolongar la anticoagulación independientemente del hallazgo o no de trombofilia asociada.

El papel de los agentes trombolíticos es incierto. Se ha reportado el uso de urokinasa mediante la cateterización selectiva de los senos venosos. La trombolisis quedaría en forma selectiva para aquellos pacientes con progresión del cuadro neurológico a pesar del tratamiento anticoagulante.

Por último debemos considerar la TSV en niños donde el manejo de la misma con agentes trombolíticos ha sido tema de recientes revisiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Sixth ACCP Consensus Conference on antithrombotic therapy. *Chest* 119: 300-320s 2001.
2. **Critical Decisions in Thrombosis and Hemostasis:** Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. Duke R. Chapter 14. 1998.
3. Cerebral sinovenous thrombosis in children. de Weber G., Andrew M, Adams C et al. *NEJM*, 345: 417-423; 2001.
4. Cerebral sinovenous thrombosis in children. Meyer M. *NEJM*, 345: 1777-1778; 2001.
5. Thrombolytic therapy: 2001. V. J. Marder. *Blood Reviews* 15, 143-157; 2001.
6. Trombosis venosa cerebral. Granero G, Meschengieser S., Lazzari M. *Hematología Argentina* Vol 5 Nº 2: 144; 2001.

2) TROMBOSIS DE VENA PORTAL Y MESENTÉRICA

La Trombosis venosa mesentérica (TVM) ocupa el 5-15% de los eventos isquémicos mesentéricos, involucrando con mayor frecuencia la vena mesentérica superior. En la actualidad el diagnóstico temprano es posible gracias a técnicas de diagnóstico incruentas, con una disminución de las laparotomías y permitiendo la instalación temprana del tratamiento. La presentación puede ser aguda, subaguda y crónica. Las formas crónicas son las que debutan como trombosis portal o esplénica. La TVM aguda y subaguda son las que se asocian con un elevado riesgo de infarto intestinal. Clínicamente es importante la sospecha de una TVM frente a un paciente que se presenta con dolor abdominal agudo. Otros signos y síntomas como la diarrea y el sangrado gastrointestinal hablan de progresión del cuadro que puede llegar a peritonitis y perforación intestinal. A diferencia de lo que sucede con la trombosis arterial, en la TVM la progresión de la oclusión es gradual. Este concepto es importante en el momento de definir la conducta terapéutica.

Eventos clínicos como la pancreatitis o procedimientos quirúrgicos pueden predisponer a la TVM en pacientes con estado de hipercoagulabilidad.

En dos tercios de los pacientes se reconoce la causa patogénica de la trombosis: estados protrombóticos hereditarios y/o adquiridos, cáncer, síndromes mieloproliferativos, procesos inflamatorios e ingesta de anticonceptivos orales.

La conducta sugerida en un paciente con TVM es iniciar el tratamiento anticoagulante con heparina sólo o asociado a la cirugía. El poder instalar en forma temprana el tratamiento anticoagulante incrementa la sobrevida y disminuye la recurrencia. El tratamiento posterior va a ser dictado por los hallazgos de la cirugía. El pasaje a anticoagulación oral se hace cuando la progresión de la isquemia fue con-

trólada. El tiempo mínimo de seguimiento de anticoagulación sugerido es de 6 meses, pero el mismo puede prolongarse en el caso de detectarse factores protrombóticos hereditarios y/o adquiridos.

En relación al uso de trombolíticos la postura es variable, sugiriéndose la indicación en forma personalizada según cada caso clínico. Es importante destacar que recientemente salió publicada una carta en respuesta a una revisión previa sobre el manejo de la TVM. En la misma sus autores destacan el papel importante que tiene el tratamiento trombolítico. Haskal y col. refiere su experiencia en 10 pacientes con trombosis portal-mesentérica utilizando infusión de trombolíticos por vía de un cateter transyugular. Por este mecanismo se crea un shunt intrahepático, se mantiene la permeabilidad portal con disminución de la presión. En relación a este último punto consensos recientes no incluyen el uso de los shunts intrayugulares como indicación del tratamiento de la TVM. Otros autores reportaron su experiencia con el uso de terapéutica trombolítica con urokinasa en la arteria mesentérica superior en una paciente con TVM y portal, seguido de anticoagulación con heparina y luego anticoagulantes orales. También se describió el uso de trombolíticos en pacientes con trombosis portal luego de trasplante hepático.

En conclusión el uso de trombolíticos reportado en la literatura se basa en reportes con escasos pacientes como para poder establecer una conducta general. Si bien el uso de trombolíticos puede acompañarse de complicaciones severas, no están contraindicados y plantearse su uso en determinados casos puede ser beneficioso. El potencial beneficio clínico debe considerarse superior al riesgo de complicaciones hemorrágicas. Los resultados efectivos pueden estimular la realización de estudios futuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thrombolytic therapy:2001. V. J. Marder. *Blood Reviews* 15, 143-157; 2001.
2. Mesenteric Venous Thrombosis. S. Kumar, M. Sarr, P. Kamath. *NEJM*, 345: 1683-1688; 2001.
3. Mesenteric Venous Thrombosis. Letter. *NEJM* 346: 1252-1253, 2002.
4. Mesenteric Venous Thrombosis: successful treatment by intraarterial lytic therapy. Train J.S., Ross H., Weiss J.D. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 9: 461-4; 1998.
5. Transhepatic mechanical thrombectomy followed by infusion of TPA into the superior mesenteric artery to treat acute vein thrombosis. Rosen M.P., Sheiman R. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 11: 195-8; 2000.

3) TROMBOSIS VENA CENTRAL DE LA RETINA

Uno de los desórdenes vasculares de la retina más frecuentes es la TVCR.

El papel que desempeñan los diferentes factores de riesgo hemostático en la TVCR es poco conocido. Los datos disponibles son escasos y si bien hay trabajos que demuestran la prevalencia de ciertos factores trombofílicos en la TVCR, su papel en la fisiopatología no está confirmado. Desde un punto de vista clínico es importante establecer cuándo debemos pedir estudios de trombofilia, qué estudios son los que se tienen que solicitar y que conducta terapéutica adoptar en caso de tener resultados positivos.

La hipertensión arterial, dislipidemias, diabetes etc. son factores predisponentes para desarrollar una TVCR. En relación con factores trombofílicos se describió elevación del PAI-1, hiperhomocisteinemia, Factor V Leiden, aumento de la resistencia a la proteína C (RPCA) activada y polimorfismo del gen de la MTHFR homocigota. Los resultados de un PAI-1 y Lp(a) elevados sugieren el posible papel de la hipofibrinólisis. También se describió una elevación de anticuerpos anticardiolipina Ig G e Ig M y presencia de anticoagulante lúpico con TVCR.

No hay consenso sobre los estudios de trombofilia que hay que solicitar, sí se puede sugerir el estudio de: homocisteinemia, RPCA y anticuerpos anticardiolipinas e inhibidor lúpico. Si bien el PAI-1 se encontró elevado en una estudio reciente, el mismo puede ser un reactante de fase aguda y no se determinará un tratamiento anticoagulante por este sólo hallazgo.

Estudios recientes reportaron a la hiperhomocisteinemia como un factor de riesgo independiente en la TVCR. Por otra parte en aquellos pacientes en los cuales se considere que los factores de riesgo habituales como la hipertensión y/o alteraciones metabólicas no justifique la TVCR se sugiere la búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos. Pudiendo justificarse el inicio en agudo de anticoagulación en caso de hallarse inhibidor lúpico positivo y/o títulos moderadamente elevados de anticuerpos anticardiolipinas.

En conclusión el estudio de trombofilia en pacientes con TVCR suma otros factores adicionales a los factores de riesgo clásico como la hipertensión arterial. Se requiere de estudios prospectivos que establezcan si estos factores trombofílicos hallados elevados en TVCR son factores de riesgo o simples marcadores de TVCR. Hasta el momento parecería que la hiperhomocisteinemia representaría un factor tratable en pacientes con TVCR. Aunque no puede aún establecerse que el descenso de la homocisteína puede prevenir el riesgo de recurrencia de la TVCR. Se considera de importancia la realización de estudios que evalúen el impacto del tratamiento vitamínico en pacientes con TVCR e hiperhomocisteinemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thrombophilic Risk Factors in Patients with Central Retinal Vein Occlusion. R Marcucci, L Bertini, D. Prisco. *Thromb Haemost* 86: 772-6; 2001.
2. Moderate hyperhomocysteinemia and retinal vein occlusion. A Angelo, A Tavola, R Brancato. *Throm Haemost* 87: 1079-9; 2002.
3. Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors. *American J Ophthalmol.* 128: 725-731; 1999.
4. Trombosis venosa de retina. Korin, Kordich, Sánchez Avalos y col. *Acta Bioquímica Latinoamericana* Sup 2: 111, 2001.

4) TROMBOSIS VENA RENAL

La TVR ocurre tanto en niños como en adultos, puede ser uni o bilateral con una forma de presentación aguda o de comienzo gradual y muchas veces con una sintomatología no referida al riñón. Es un cuadro raro de ver en pacientes ambulatorios sin síndrome nefrótico. En los niños se observa en relación con cuadros agudos de deshidratación severa; en los adultos puede asociarse con injuria abdominal, tumores renales o enfermedades renales con cambios degenerativos en los túbulos renales (síndrome nefrótico). A veces la primer manifestación es la embolia de pulmón diagnosticándose con posterioridad la TVR. En un 10-30% de pacientes con TVR se detectaron centellogramas pulmonares V/Q alterados.

La forma de presentación aguda puede acompañarse de dolor dorsal, fiebre, hematuria y a veces de fallo renal. El tratamiento es la anticoagulación con heparina y luego anticoagulantes orales.

TVR en Sme nefrótico: Aquellos enfermos con síndrome nefrótico tienen aumentada la incidencia del tromboembolismo venoso profundo, de vena renal y arterial. Se hallaron variables de hemostasia alteradas que podrían ser marcadores de un estado de hipercoagulabilidad latente en este síndrome (descenso de antitrombina III, elevación de FpA y fibrinógeno). Por otra parte es más frecuente la TVR en aquellas patologías glomerulares con injuria mediada por mecanismos inmunes (complejos inmunes). Menos frecuente es la presentación de la TVR en forma aguda con dolor en los flancos, infarto renal, hematuria micro o macroscópica, elevación de LDH y diámetro del riñón afectado en los estudios radiológicos. Estos pacientes son los que se benefician con el tratamiento anticoagulante con heparina, precedido en algunos casos del tratamiento trombolítico. La proteinuria significativa es una complicación observada en pacientes previamente sanos con TVR aguda y se han reportado casos que se beneficiaron con trombolíticos y anticoagulación con heparina.

Hay dos aspectos a considerar en relación con la terapéutica antitrombótica del estado de hipercoagulabilidad del Sme nefrótico: anticoagulación profiláctica y tratamiento de la trombosis establecida. De acuerdo a la bibliografía existente no hay recomendaciones de anticoagular en forma profiláctica. Sin embargo hay casos individuales que deben monitorearse de cerca por ser de alto riesgo como es la nefropatía membranosa y niveles de albumina menores a 2 gr/dl.

Por el contrario, sí se recomienda el tratamiento con heparina y anticoagulantes orales en pacientes con TVR establecida. Probablemente se deba continuar la anticoagulación mientras persista en síndrome nefrótico.

Por último el papel de los agentes trombolíticos no está definido basándose su uso en el balance entre sus riesgos y beneficios. Se conocen casos aislados y se requiere de experiencia adicional. La trombectomía quirúrgica se dejaría para casos individuales que no responden a la heparina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thrombolytic therapy: 2001. V. J. Marder. *Blood Reviews* 15, 143-157; 2001.
2. Acute Renal Vein Thrombosis, oral contraceptive use and hyperhomocysteinemia. H Chan, M Nowaczyk. *Mayo Clin Proc.* 76: 212-214; 2001.
3. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. Amigo M.C. In *Hughes Syndrome*. M.A. Kamashta Editor. 2000.

ALBERTO MANEYRO

TROMBOSIS DE LOS SENOS VENOSOS CEREBRALES (TSVC)

La TSVC es una situación clínica infrecuente pero que reúne varias características que deben ser tenidas en cuenta:

1. Sus signos y síntomas son inespecíficos (cefaleas, signos neurológicos focales, convulsiones, signos de hipertensión endocraneana, trastornos neuropsiquiátricos) y su forma de comienzo es variable (aguda o progresiva); esto hace que, salvo en situaciones concretas (p. ej. en el puerperio), no se la tenga presente en el diagnóstico diferencial neurológico.
2. Su diagnóstico puede ser sospechado por T.A.C. cerebral pero debe ser confirmado por resonancia magnética nuclear o angiografía por resonancia.
3. Su pronóstico puede ser favorable si se instituye el tratamiento adecuado.

Varios estudios, randomizados y de observación, que incluyeron entre 20 y 60 pacientes, demostraron la eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante con heparina no fraccionada, con mejoría clínica en 87% o más de los casos tratados (inclusive, un estudio reciente debió ser suspendido a causa de 3 muertes en el grupo que recibía placebo). Es importante señalar que casi todos los estudios incluyen pacientes con infartos venosos hemorrágicos, sin que esto tuviera un impacto negativo en la evolución. También se utilizó la heparina de bajo peso molecular (Nadroparina, 90 U antiXa/kg c/12 horas) con resultados similares.

No hay consenso uniforme con respecto a la duración del tratamiento con heparina, si bien, en general, se ha administrado durante períodos más prolongados que para la TVP de miembros inferiores. Algunos estudios la mantienen durante 2 a 3 semanas, mientras que otros la utilizan hasta la mejoría o estabilización de los síntomas neurológicos; inclusive, los estudios de TSVC puerperal mantienen la heparinoterapia (usualmente HBPM) durante 30 días. Tampoco existe un acuerdo estricto con respecto a la duración del tratamiento con dicumarínicos; la misma oscila en 3 a 6 meses de acuerdo a los estudios, salvo en aquellos casos descritos con factores protrombóticos persistentes (neoplasia subyacente, trombofilia, TVP previa) en los cuales se justifica el tratamiento en forma indefinida.

Con respecto a los trombolíticos (uroquinasa, t-PA), existen informes de su uso en TSVC que incluyen cerca de 70 pacientes en total, administrados en casi todos los casos en forma local (intratrombo). Uroquinasa: 200000 - 1000000 UI en infusión local; t-PA: dosis de carga de 25 mg + infusión de 1 mg/hora en 19 horas. Si bien los resultados fueron en general favorables, debe tenerse en cuenta que:

1. Los estudios individuales incluyeron un número escaso de pacientes
2. Los trombolíticos fueron mayormente utilizados en combinación con heparina.
3. No hubo estudios comparativos entre trombolíticos y heparina (cuya eficacia y seguridad están comprobadas en esta patología).

En función de esto, y hasta la eventual aparición de estudios randomizados, los trombolíticos estarían indicados en aquellos pacientes que empeoran clínicamente a pesar de la anticoagulación con heparina y que muestran extensión documentada de la trombosis venosa.

A modo de conclusión, el manejo de los pacientes con TSVC debería incluir:

1. Alto grado de sospecha de esta entidad e implementación de los métodos sensibles y específicos (RMN, angiorrresonancia) para su diagnóstico.
2. Tratamiento anticoagulante con heparina hasta la mejoría o resolución de los síntomas o por lo menos por 2 a 3 semanas.
3. Trombolíticos locales en caso de progresión clínica y extensión documentada de la trombosis a pesar del tratamiento con heparina.
4. Dicumarínicos (RIN: 2-3) durante 3 a 6 meses o en forma indefinida si existe factor protrombótico persistente.
5. La búsqueda de un factor etiológico (neoplasia, infección, colagenopatía, anticuerpos antifosfolípidos) en todos los pacientes. La detección de trombofilia congénita estaría indicada en aquellos pacientes jóvenes sin causa detectable de la trombosis; en particular debe descartarse la presencia de factor V Leiden, descrito en 10-20% de los pacientes con TCVS en 3 series.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousser, MG; Barnett, HJM. Cerebral Venous Thrombosis. En: Barnett, HJM; Mohr, JP; Stein, BM; Yatsu, FM. *Stroke - Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 3° Ed. Churchill Livingstone. 1998.
2. Einhäupl, KM; Villringer, A; Meister, W; Mehraein, S; Garner, C; Pellkofer, M; Haberl, RL; Pfister, HW; Schmiedek, P. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet*; 338: 597-600; 1991.
3. Frey, JL; Muro, GJ; McDougall, CG; Dean, BL; Jahnke, HK. Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke*; 30(3): 489-494; 1999.
4. Nagaraja, D; Taly, AB; Haridas, VT; Veerendrakumar, M; Sbbakrishna, DK. Heparin in haemorrhagic infarction in cerebral venous sinus thrombosis. *J Assoc Physicians India*; 46(8): 706-707; 1998.
5. Niclot, P; Bousser, MG. Cerebral Venous Thrombosis. *Curr Treat Options Neurol*; 2(4): 343-352; 2000.
6. Philips, MF; Bagley, LJ; Sinson, JP; Raps, EC; Galetta, SL; Zager, EL; Hurst, RW. Endovascular thrombolysis for symptomatic cerebral venous thrombosis. *J Neurosurg*; 90(1): 65-71; 1999.

TROMBOSIS DE LA VENA CENTRAL DE LA RETINA (TVCR)

La oclusión de la vena central de la retina es de observación más frecuente en adultos (más de la mitad de los casos se observan en individuos mayores de 65 años). Desde el punto de vista clínico-oftalmológico y del pronóstico puede dividirse en dos formas: isquémica y no isquémica. Las formas no isquémicas son las más frecuentes (en aproximadamente el 75% de los casos) y tienen relación con la estasis venosa retiniana; presentan moderada pérdida de la agudeza visual y se resuelven favorable-

mente en cerca del 85% de los casos a los 6 a 12 meses. Las formas isquémicas se manifiestan con pérdida importante de la agudeza visual, que en muchos casos puede ser permanente como resultado del compromiso macular; existe, además, alto riesgo de desarrollo de glaucoma neovascular en los casos no tratados.

Existen factores de riesgo clásicos para la TVCR que se observa en el adulto: arteriosclerosis, hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia, glaucoma, y, menos frecuentemente; síndromes de hiper-viscosidad. Sin embargo, la aparición de este cuadro en ausencia de dichos factores de riesgo o en individuos más jóvenes, llevó a la publicación de numerosos estudios de prevalencia de los diferentes estados trombofílicos, con resultados dispares. Dada su alta prevalencia en los pacientes con TVP, una de las alteraciones más estudiadas ha sido el factor V Leiden. Existen 15 estudios que incluyen un total de cerca de 700 pacientes; sólo en cinco de ellos se muestran diferencias significativas de prevalencia de factor V Leiden entre los pacientes con TVCR y el grupo control; es de notar que dichos estudios incluían pacientes menores de 50 años o con TVP previa. Con respecto a la mutación de la protrombina (G20210A), dos estudios que incluyeron un total de 181 pacientes no mostraron diferencias significativas entre pacientes y controles. En cuanto a la hiperhomocisteinemia, cinco de seis estudios disponibles (con un total de 370 pacientes) encuentran una alta prevalencia de tal alteración en pacientes con TVCR; inclusive, uno de los estudios (Hansen L, et al; *Acta Ophthalmol Scand*; 78(5): 523-526; 2000) que encuentra la mayor frecuencia (32,5%), incluye pacientes de hasta 70 años de edad. Con respecto a los anticuerpos antifosfolípidos (AAF), se encuentran 9 estudios en los últimos 6 años, con 345 pacientes evaluados en total; siete de estos estudios muestran una alta prevalencia de AAF en pacientes con TVCR; dos de las publicaciones que muestran las mayores tasas incluyeron exclusivamente pacientes menores de 55 años (Scott, JA et al; *Ophthalmologica*; 215(3): 217-221; 2001) y menores de 45 años (Abu El-Asrar, et al; *Int Ophthalmol*; 20(4): 197-204; 1999); en este último grupo, los AAF fueron más frecuentes en aquellos individuos con pobre agudeza visual a la presentación.

En función de lo expuesto, podría concluirse que:

1. No se justificaría el estudio sistemático para trombofilia en aquellos pacientes mayores de 55-60 años con TVCR de forma de presentación no isquémica, con factores predisponentes evidentes (hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia, glaucoma).

2. Sí se justificaría el estudio de trombofilia (congénita y adquirida) en aquellos pacientes:
 - a. Menores de 55 años.
 - b. Con antecedentes de tromboembolismo venoso previo.
 - c. Con TVCR recurrente.
 - d. Con forma isquémica a la presentación.
 - e. Mayores de 55 años, sin factores de riesgo clásicos, sobre todo si muestran evolución a formas isquémicas (en este grupo de pacientes es más importante descartar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y de hiperhomocisteinemia).

Con respecto al tratamiento, no hay evidencias claras en la literatura sobre la utilidad de la anticoagulación en los pacientes con TVCR, salvo en las formas isquémicas o asociadas a trombofilia: la mayoría de los pacientes tratados recibieron heparina a dosis plenas, seguida de dicumarínicos. Cabe señalar que en aquellos pacientes con TVCR e hiperhomocisteinemia que recibieron tratamiento anticoagulante, el mismo podría suspenderse luego de observar una normalización sostenida de la homocisteína plasmática bajo tratamiento con ácido fólico.

Existen algunos estudios recientes de tratamiento trombolítico local (uroquinasa, t-PA) exitoso en TVCR de forma isquémica, pero el escaso número de pacientes tratados impide obtener conclusiones válidas respecto de la eficacia y seguridad de esta estrategia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Backhouse, O; Parapia, L; Mahomed, I; Lee, D. Familial Thrombophilia and retinal vein occlusion. *Eye*; 14 (1): 13-17; 2000.
2. Hansen, L; Kristensen, LH; Bek, T; Ingerslev, J. Markers of thrombophilia in retinal vein thrombosis. *Acta Ophthalmol Scand*; 78(5): 523-526; 2000.
3. Kanski, JJ. *Clinical Ophthalmology: A systematic approach*. 4^o Ed. Harcourt. 2000.
4. Lahey, JM; Tunc, M; Kearney, J; Modlinski, B; Koo, H; Johnson, RN; Tanaka, S. Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age. *Ophthalmology*; 109(1): 126-131; 2002.
5. Paques, M; Vallee, JN; Herbreteau, D; Aymart, A; Santiago, PY; Campinchi-Tardy, F; Payen, D; Merlan, JJ; Gaudric, A; Massin, P. Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*; 84(12): 1387-1391; 2000.
6. Weiss, JN; Bynoe, LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*; 108(12): 2249-2257; 2001.

TROMBOSIS VENOSAS MESENTÉRICA (TVM) Y PORTAL (TP)

La trombosis venosa mesentérica da cuenta del 5-15% de los eventos isquémicos mesentéricos, siendo

más frecuente el compromiso mesentérico superior. Su diagnóstico es difícil (muchos casos siguen diagnosticándose por laparotomía o autopsia) y requiere de la TAC (90% de sensibilidad para vasos grandes), RMN o angiografía mesentérica (en las TVM de vasos de pequeño calibre). El 75% de las TVM son secundarias, ya sea a factores locales (cirugía abdominal, en especial esplenectomía; pancreatitis; sepsis intraabdominal) o sistémicos (síndromes mieloproliferativos: policitemia vera, trombocitemia escencial; hemoglobinuria paroxística nocturna; neoplasias; trombofilia hereditaria y anticuerpos antifosfolípidos).

Desde el punto de vista clínico, existen 3 formas:

1. La forma aguda, de comienzo brusco y con alto riesgo de infarto intestinal;
2. La forma subaguda, con dolor abdominal de días o semanas de evolución, que no lleva al infarto;
3. La forma crónica, que habitualmente se acompaña de trombosis portal y/o esplénica y presenta las complicaciones de la hipertensión portal.

La TVM aguda con infarto intestinal y peritonitis requiere tratamiento quirúrgico de urgencia (resección intestinal), seguido de anticoagulación con heparina, comenzando en forma intraoperatoria. En las formas subagudas o agudas sin evidencias de infarto intestinal está indicado el tratamiento anticoagulante inmediato con heparina, el cual debe mantenerse hasta la estabilización del cuadro clínico. A partir de ese momento debe iniciarse el tratamiento con dicumarínicos; la duración sugerida para este tratamiento (si no existe trastorno protrombótico subyacente) es de 6 a 12 meses.

Con respecto a los trombolíticos (uroquinasa, t-PA) usados en forma local, sólo existen informes de su uso en pacientes individuales, con evolución favorable en varios casos. El riesgo de hemorragia y su baja efectividad si son usados en forma diferida, junto con la falta de estudios controlados, hacen que esta modalidad terapéutica tenga indicaciones limitadas más allá de su uso en ensayos clínicos.

La trombosis de la vena porta reviste algunas características clínicas similares a las mencionadas para la TVM. Se la puede observar asociada a: cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático, pancreatitis, sepsis intraabdominal, síndromes mieloproliferativos, hemoglobinuria paroxística nocturna y estados trombofílicos. Su forma de presentación puede ser aguda, con dolor abdominal (sobre todo si hay compromiso agregado del retorno venoso mesentérico), o crónica, en la cual predominan los síntomas de hipertensión portal (ascitis, hematemesis por várices esofágicas, esplenomegalia). El diagnóstico suele efectuarse con ecodoppler

y TAC helicoidal, y en los casos dudosos, con RMN o angiografía.

El tratamiento de la TP aguda se basa en la anticoagulación con heparina en forma temprana luego de efectuado el diagnóstico, si no existe isquemia intestinal, seguida luego de dicumarínicos. Con respecto al uso de trombolíticos, valen las mismas consideraciones que para la TVM. En cuanto a la TP crónica (que incluye la cavernomatosis de la porta, por recanalización venosa parcial), su manejo es el de la hipertensión portal y sus complicaciones; no está indicada la anticoagulación, salvo para evitar la progresión del trombo en caso de efectuarse una anastomosis portosistémica o en caso de existir un trastorno protrombótico subyacente (debe buscarse trombofilia siempre que no exista un factor local evidente).

BIBLIOGRAFÍA

1. Choudhary, AM; Grayer, D; Nelson, A; Roberts, I. Mesenteric venous thrombosis: a diagnosis not to be missed!; *J Clin Gastroenterol*; 31(2): 179-182; 2000.
2. Condat, B; Pessione, F; Hillaire, S; Derringer, MH; Guillin, MC; Poliquin, M; Hadengue, A; Erlinger, S; Valla, D. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*; 120(2): 490-497; 2001.
3. Hassan, HA; Raufman, JP. Mesenteric venous thrombosis. *South Med J*; 12(6): 558-562; 1999.
4. Janssen, HL. Changing perspectives in portal vein thrombosis. *Scan J Gastroenterol*; suppl (232): 69-73; 2000.
5. Kumar, S; Sarr, MC; Kamath, PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Eng J Med*; 345(23): 1683-1688; 2001.
6. Sheen, CL; Lamparelli, H; Milne, A; Green, I; Ramage, JK. Clinical features, diagnosis and outcome of acute portal vein thrombosis. *QJM*; 93(8): 531-534; 2000.

TROMBOSIS DE LA VENA RENAL (TVR)

La TVR en el adulto puede ocurrir en asociación con síndrome nefrótico (20 a 50% de los casos), carcinoma renal y trasplante renal (4 a 5% de los casos; después del rechazo, es la causa más frecuente de fracaso del injerto).

La forma de presentación puede ser crónica y asintomática (la más frecuente), o aguda, con dolor lumbar y en flanco y hematuria macroscópica; es frecuente la embolia pulmonar (puede observarse hasta 25% de casos asintomáticos con centellograma ventilación perfusión positivos). La confirmación diagnóstica requiere estudios por imágenes (TAC, RMN, cavografía, angiografía).

En cuanto al tratamiento, hay consenso, en la mayoría de las revisiones, en el uso de la anticoagulación con heparina, seguida de dicumarínicos; con una duración no inferior a los 6 meses; esta estrate-

gia no sólo reduce el riesgo de embolia pulmonar sino que también mejora la función renal en los casos asociados a síndrome nefrótico.

Se ha informado el uso de trombolíticos (Uroquinasa: 200000 UI en 60 minutos, por infusión en la vena o arteria renal, o por vía endovenosa: 4400 UI/kg en bolo + 4400 UI/kg en infusión continua por 12 horas) en casos individuales y en grupos pequeños de pacientes, con resolución de los trombos en la mayoría de los casos. Dada la falta de datos con respecto a la seguridad y eficacia de los trombolíticos en comparación con la heparina, su uso actual se limitaría a aquellos casos de TVR con compromiso bilateral, insuficiencia renal aguda, extensión a vena cava inferior y progresión del dolor o embolismo pulmonar a pesar de heparinoterapia adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lam, KK; Lui, CC. Successful treatment of acute inferior vena cava and unilateral renal vein thrombosis by local infusion of recombinant tissue plasminogen activator. *Am J Kidney Dis*; 32(6): 1075-1079; 1998.
2. Markowitz, GS; Brignol, F; Burns, ER; Koenigsberg, M; Folkert, VW. Renal vein thrombosis treated with thrombolytic therapy: case report and brief review. *Am J Kidney Dis*; 25(5): 801-806; 1995.
3. O'Dea, MJ; Malek, RS; Tucker, RM; Fulton, RE. Renal vein thrombosis. *J Urol*; 116(4): 410-414; 1976.
4. Ortega Herrera, R; Medina Benítez, A; Hernández Abas, MJ. Renal vein partial thrombosis in 3 recipients of kidney transplantation. *Arch Esp Urol*; 53(1): 45-48; 2000.
5. Ross, DL; Lubowitz, H. Anticoagulation in renal vein thrombosis. *Arch Intern Med*; 138(9): 1349-1351; 1978.
6. Wu, ZL; Zhou, KR; Liao, LT. Renal vein thrombosis and selective arterial or venous thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis*; 3(1): 67-70; 1996.

CONCLUSIONES

Debemos considerar el tratamiento anticoagulante ante:

- 1- **Trombosis de seno venoso cerebral:** Anticoagular con heparina aún en presencia de infartos cerebrales hemorrágicos asociados. Puede usarse heparina estándar o de bajo peso molecular en dosis plena de anticoagulación. El tiempo de administración de la heparina es más prolongado que en la TVP y varía de 2-3 semanas a un mes, o hasta mejorar y estabilizar los síntomas neurológicos. Luego pasa a anticoagulación oral (AO) por 3-6 meses. Se recomienda evaluar trombofilia si no hay un factor local claro y un control neuroradiológico previo a suspender los AO. El uso de trombolíticos locales queda reservado para la progresión clínica y extensión documentada de la trombosis a pesar del tratamiento con heparina.

- 2- **Trombosis de vena mesentérica (TVM) y portal:** La TVM crónica se asocia a trombosis portal o esplénica y a HTPortal y no requiere tratamiento anticoagulante. La TVM aguda y subaguda deben anticoagularse para disminuir el riesgo de infarto intestinal. Se inicia con heparina a dosis plena hasta estabilizar el cuadro clínico y descartar la cirugía. Luego se pasa a AO por 6 a 12 meses. En caso de necrosis intestinal puede ser necesario una cirugía de urgencia. El uso de fibrinolíticos es anecdótico y según cada caso clínico. El estudio de trombofilia solo se justifica en ausencia de factores locales.
- 3- **Trombosis de la vena central de la retina.** Solo se recomienda anticoagulación en pacientes con trombosis venosa del tipo isquémica o asociada a trombofilia. No se justificaría anticoagular ni hacer el estudio de trombofilia a pacientes > 55 años con trombosis de tipo no isquémico y con factores predisponentes evidentes como hipertensión arterial, diabetes, hiperlipémia y glaucoma. Sí se recomienda un estudio de trombofilia especial (debe tener homocistinemia, resistencia a proteína C activada, inhibidor lúpico y anticardiolipinas) en pacientes < a 55 años, con antecedentes de enfermedad tromboembólica o de trombosis de retina previa o con la forma isquémica.
- 4- **Trombosis de vena renal:** Debe anticoagularse con heparina la trombosis aguda, con o sin TEP asociado, aún en presencia de hematuria macroscópica. Luego se pasa a AO por 3 a 6 meses. En el caso de un síndrome nefrótico asociado debe mantenerse la anticoagulación mientras este se mantenga activo. Los trombolíticos se limitarían a pacientes con compromiso trombotico bilateral, con falla renal aguda, extensión a VCI y progresión del dolor o TEP pese al tratamiento con heparina.

SUMMARY

Anticoagulation in atypical venous thrombosis: *Cerebral venous thrombosis:* There is good evidence to suggest that heparin is not only effective but also safe even in the presence of intracerebral hemorrhage. The duration of heparin therapy is between 2 to 4 weeks and then switched to warfarin for 3 to 6 months. Thrombolytic agents are indicated in case of progression under heparin treatment. *Acute Portal or Mesenteric veins thrombosis* needs anticoagulation with heparin until the clinical situation is stable. If there is evidence of intestinal ischemia, emergency surgery is warranted. Thrombophilic states investigation is necessary only when no local predisposing conditions are found. *Central retinal vein occlusion* doesn't need anticoagulation in most cases, specially in > 55 years old patients with predisposing factors like hypertension, dia-

betes, hyperlipemia and glaucoma. Thrombophilic tests must be performed in < 55 years old patients, with ischemic retinal vein thrombosis, and in patients with a history of thrombosis. Tests must include fasting homocystein level, anticardiolipin antibody, lupus anticoagulant and activated protein C resistance. *Acute renal vein thrombosis* should receive heparin even if the patient has

gross hematuria. Duration of anticoagulant treatment is longlasting if the patient has nephrotic syndrome. Thrombolysis only is recommended if there is bilateral vein thrombosis with renal insufficiency or progression of thrombosis under anticoagulation with heparin.

Key words: thrombosis, unusual sites, anticoagulation