



Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario - Argentina



FCM Facultad de Ciencias
Médicas · UNR

Carrera: Medicina

Tercer Ciclo: Diagnóstico, Tratamiento y Recuperación

Área: Clínica Médica 5to año



UNIDAD TEMÁTICA 34: EDEMAS DE MIEMBROS INFERIORES. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA. TROMBOFILIAS.

Autores: Julieta Palma¹, Luciana Carli², Sofía Percara²

¹Clínica Médica- UDA Hospitales Municipales.

²Ayudante de Cátedra Clínica Médica- UDA Hospital Centenario.

OBJETIVOS:

- Explorar el edema como síntoma y como signo clínico, identificando los distintos síndromes edematosos, y valorando su importancia en la práctica clínica.
- Integrar los conocimientos de fisiopatología del edema con el objetivo de orientar el razonamiento diagnóstico. Diferenciar el edema localizado del edema generalizado, reconociendo las principales patologías asociadas a cada una de estas presentaciones clínicas.
- Reconocer la presentación clínica de la trombosis venosa profunda (TVP), incluyendo sus formas de mayor gravedad, como la *flegmasia alba dolens* y la *flegmasia cerúlea dolens*.
- Identificar las distintas herramientas diagnósticas utilizadas ante la sospecha de TVP, considerando los criterios de gravedad, las pruebas de laboratorio y los métodos de diagnóstico por imágenes.
- Analizar los criterios que orientan la indicación de tratamiento ambulatorio o de internación hospitalaria, y conocer los distintos esquemas de anticoagulación empleados en el manejo de la TVP.
- Identificar las situaciones en las que está indicado el estudio de trombofilias e integrar los factores de riesgo asociados a la TVP y a los estados de hipercoagulabilidad.

Contenidos a recuperar: Fisiopatología del edema (Injuria). Hemostasia y trombosis (Defensa). Estados de hipercoagulabilidad (Defensa). Semiología del edema y del sistema venoso (Injuria).

CASO CLÍNICO:

Motivo de consulta: dolor y edema de miembro inferior izquierdo.

Enfermedad actual: Maite de 33 años (actualmente), de visita a sus padres en Rosario (vive en CABA), consulta a través de la Guardia de Sanatorio Privado, derivada por Hernán, luego de llamado telefónico de Ma. del Pilar, su madre.

Cuadro clínico de 72 horas de evolución caracterizado por edema en miembro inferior izquierdo, y dolor intenso que no cede con reposo ni analgésicos comunes.

No refiere traumatismos recientes, y no puede precisar exactamente cuándo comenzó el dolor. Reconoce estar irritable hace algunos meses y con dificultad para conciliar el sueño. En algunas oportunidades percibió palpitaciones al subir escaleras o cuando realizaba su rutina habitual de actividad física (Pilates).

Hace una semana regresó de Estados Unidos donde visitó a su hermano Benito, quién le expresó preocupación por notarla más delgada de lo habitual. Durante el viaje de vuelta ya tuvo que comenzar a trabajar (es diseñadora de Indumentaria) y sospecha que su malestar está relacionado con el estrés que le provoca el lanzamiento de su nueva línea de invierno.

Antecedentes personales:

- Anemia ferropénica en tratamiento sustitutivo irregular con sulfato ferroso 200 mg/día. Refiere que le provoca náuseas y distensión abdominal.
- Menarca a los 12 años. FUM: Hace 14 días. Ritmo regular sin alteraciones. G1 P0 C0 A1 (Aborto espontáneo hace dos años, aproximadamente a la 6ta semana de gestación, sin precisar mayores detalles ni estudios. Utiliza anticonceptivos orales y método de barrera.

Hábitos:

- Dieta variada. Confiesa que a veces saltea comidas por estar trabajando.
- Tabaquista 8 paquetes/año. Ha intentado dejarlo sin éxito.
- Asiste a pilates 1 o 2 veces por semana.

Antecedentes familiares:

- Madre: hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto, nódulo tiroideo, colitis ulcerosa, dermatopolimiositis y reciente diagnóstico de cáncer de colon
- Padre: no realiza controles médicos, obesidad, desconoce otros antecedentes
- Abuela paterna: diabetes e hipertensión arterial
- Abuelo paterno: fallecido por ACV a los 77 años
- Abuela materna: artritis reumatoidea, cáncer de pulmón
- Hermano sano
- Hermana menor: vitíligo, lupus eritematosos sistémico

Examen físico: Signos vitales: TA 110/60 mmHg FC 88 lpm FR 16 rpm T 36.5°C Sat. O₂ 98% (FI02 0.21). Presenta conjuntivas pálidas. Ritmo cardíaco regular. No se auscultan soplos. Buena entrada de aire bilateral, sin ruidos agregados. Abdomen globuloso, distendido, depresible, doloroso a la palpación profunda en mesogastrio. Ruidos hidroaéreos aumentados. **Miembro inferior izquierdo:** aumento de diámetro del miembro respecto del contralateral > 4 cm, godet ++, aumento de temperatura local. Homans y Ollows positivo unilateral. Miembro inferior derecho: sin alteraciones, tono, trofismo y temperatura conservados. Lúcida, sin foco neurológico motor ni sensitivo.

PREGUNTAS GUÍA:

- ✓ *Identifique el dato guía. Con los datos obtenidos hasta ahora, intente armar una representación del problema en una sola frase. A partir de esto plantee las diferentes hipótesis diagnósticas.*
- ✓ *Revise causa de edemas periféricos. Unilaterales y bilaterales. Características clínicas y semiológicas que orientan a las distintas entidades nosológicas.*
- ✓ *¿Qué son los signos de Homans y Ollows? ¿Qué utilidad y confiabilidad presentan para el diagnóstico de TVP?*
- ✓ *¿Puede confirmar el diagnóstico a través de la clínica? ¿Se puede estimar la probabilidad clínica de TVP solo con la anamnesis y el examen físico?*
- ✓ *¿Considera que Maite tiene una presentación grave? ¿Con qué celeridad y qué exámenes complementarios solicitaría?*
- ✓ *¿En qué escenarios la clínica es suficiente para iniciar una conducta terapéutica?*
- ✓ *Identifique los factores de riesgo asociados a trombosis venosa profunda en general y presentes en Maite en particular. ¿Qué jerarquía le otorga al antecedente de aborto?*
- ✓ *¿Qué información aporta el dímero D y cuáles son sus limitaciones?*
- ✓ *¿En qué contexto estaría indicado descartar tromboembolismo pulmonar?*

A los 40 minutos de la consulta se obtienen los resultados de los exámenes complementarios solicitados:

- **Ecografía doppler de miembros inferiores:** Vena ilíaca externa izquierda: no compresible, con material ecogénico intraluminal compatible con trombo, con ausencia de flujo Doppler color. Vena femoral común izquierda: no compresible, ocupada por material trombótico, sin señal de flujo espontáneo ni con maniobras de compresión distal. Vena femoral superficial izquierda: compromiso trombótico continuo, no compresible, sin flujo detectable. Vena poplítea izquierda: no compresible, con trombo intraluminal y ausencia de flujo venoso. Aumento del calibre venoso proximal al sitio de obstrucción, sin desarrollo de circulación colateral. Sistema venoso profundo del miembro inferior derecho permeable y compresible. Sistema venoso superficial sin signos de trombosis. **Conclusión: Hallazgos compatibles con trombosis venosa profunda proximal extensa ilio-fémoro-poplítea izquierda.**

- Laboratorio:

Hemoglobina (g/dL)	11.5
Hematocrito (%)	34
VCM (fl)	72
HCM (pg)	29
RDW (%)	17
Glóbulos blancos (/mm)	6400
Neutrófilos (%)	72
Eosinófilos (%)	1
Basófilos (%)	0
Linfocitos (%)	36
Monocitos (%)	1
Plaquetas (/mm)	160.000
Glicemia (mg/dl)	78
Urea (mg/dl)	45
Creatinina (mg/dl)	0.80

Bilirrubina total (mg/dL)	1
TGO (UI/L)	35
TGP (UI/L)	30
FAL (UI/L)	64
GGT (UI/L)	50
LDH (UI/L)	230
VES (mm/1° hora)	60
PCR (mg/L)	54
TP (seg)	11
APTT (seg)	25
Dímero D (ng/mL)	1000
VIH	No reactivo
VHB	No reactivo
VDRL	+
Pruebas treponémicas	Negativas

PREGUNTAS GUÍA:

- ✓ *A partir de los resultados de laboratorio, ¿qué alteraciones analíticas resultan esperables en este contexto y cuáles aportan información relevante para el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento?*
- ✓ *El dímero D se encuentra elevado (1000 ng/mL): ¿cómo debe interpretarse este valor en una paciente con alta probabilidad clínica y confirmación ecográfica de TVP? ¿Aporta información adicional en este punto evolutivo o modifica la conducta?*
- ✓ *La ecografía Doppler informa una TVP proximal extensa ilio-fémoro-poplíteo: ¿qué implicancias clínicas y pronósticas tiene la extensión del trombo? ¿Este hallazgo redefine la gravedad del cuadro y la necesidad de internación o de estrategias terapéuticas específicas?*
- ✓ *Frente a este diagnóstico confirmado, ¿es necesario solicitar estudios complementarios adicionales en forma sistemática? Fundamente si corresponde ampliar el estudio por riesgo de tromboembolismo pulmonar o complicaciones asociadas.*
- ✓ *¿Cuál sería el esquema de anticoagulación inicial más adecuado en esta paciente?*
- ✓ *Justifique la elección del fármaco, la vía de administración y el ámbito de tratamiento (internación o ambulatorio).*
- ✓ *¿Durante cuánto tiempo debería mantenerse la anticoagulación? Analice la duración del tratamiento considerando la extensión de la TVP y los factores de riesgo presentes.*
- ✓ *¿Está indicado el estudio de trombofilias en esta paciente? En caso afirmativo, especifique cuándo, en qué contexto clínico y qué alteraciones sería pertinente investigar, evitando estudios innecesarios.*

Evolución: Se realiza interconsulta al Servicio de Hematología que inicia tratamiento anticoagulante con enoxaparina 1mg/kg cada 12 hs por vía SC. Se solicitan en esta instancia estudios de trombofilias hereditarias con los siguientes resultados:

- **Factor V Leiden (G1691A):** No detectada
- **Mutación Protrombina (G20210A):** No detectada
- **Antitrombina (actividad):** 102 % (VR 80–120 %) Δ *Puede disminuir en fase aguda, consumo, heparina o trombosis activa.*
- **Proteína C (actividad):** 98 % (VR 70–140 %) Δ *Disminuye en fase aguda, hepatopatía, coagulación intravascular diseminada (CID), uso de antagonistas de vitamina K (AVK).*
- **Proteína S libre:** 92 % (VR 60–130 %) Δ *Disminuye en fase aguda, embarazo, ACO, inflamación.*

Se decide en esta instancia iniciar *switch* con acenocumarol, le indican 1 mg día (¼ de comprimido) y control al cabo de una semana. Le indican estrictas pautas de alarma.

PREGUNTAS GUÍA:

Bibliografía sugerida: https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-s-4-indice/consenso_vitamina_k/

- ✓ ¿Por qué considera adecuado el inicio de tratamiento con enoxaparina? Realice un breve repaso sobre farmacocinética y farmacodinamia aplicada, cuál es su vida media, cuando comienza su efecto terapéutico. ¿Posee antídoto?
- ✓ Maite le consulta por los “nuevos anticoagulantes directos”, conocidos como DOAC, quiere usarlos porque no precisan controles y escuchó que son “más seguros” ¿Son más seguros? ¿Cuál es su vida media? ¿Tienen antídoto? ¿Están contraindicados en algún escenario? ¿Son útiles para prevenir ETV en todas las trombofilias?
- ✓ Compare sobre ventajas y desventajas del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K. Perfil farmacodinámico, vida media, etc.
- ✓ ¿Por qué se solicitaron sólo estudios de trombofilias hereditarias? ¿Considera necesario ampliar el estudio? ¿Considera necesario repetir estas determinaciones? ¿Cuáles y cuándo?
- ✓ ¿Cuándo y qué estudios solicitaría para evaluar la presencia de síndrome antifosfolípidos (SAF)? ¿Qué relevancia clínica y terapéutica tienen los mismos?

Evolución (parte II): Maite concurre al control de anticoagulación tras una semana de tratamiento con enoxaparina (1 mg/kg cada 12 hs) y acenocumarol (1 mg día). Obtiene un RIN = 1.7. Su médica le explica que para prevenir la ocurrencia de ETV es preciso obtener un RIN en rango terapéutico, es decir entre 2 y 3, y que deben aumentar un 10% la dosis:

Si Maite toma 1 mg día, es decir 7 mg semanales, un aumento del 10% es = 0.7 mg.

Entonces se le indica tomar ¼ de comprimido todos los días, excepto los días lunes en los que deberá tomar ½ comprimido. Debe continuar concomitantemente el tratamiento con enoxaparina y concurrir a control en 1 semana nuevamente.

ANEXO. MARCO TEÓRICO

Trombofilia: un concepto en construcción. Predisposición, riesgo y azar

Julieta Palma

*“¿le pregunto al azar
acaso porque sé
que el azar no responde?*

*y así y todo
el azar
¿Es realmente un azar?”*

Preguntas al azar - Mario Benedetti

La palabra trombofilia proviene del griego, de: *thrombos* (coágulo o grumo) y *philia* (acción, tendencia o inclinación). Cómo describe fielmente su nombre se trata de una predisposición o “afición” de la sangre a formar trombos (coágulos) de manera anormal.

¿Se trata de una enfermedad? **No**, no es una enfermedad, **es una alteración en la hemostasia, hereditaria o adquirida, que predispone al desarrollo de trombosis.**

La predisposición no define ocurrencia, pero aumenta la probabilidad de un evento. Es importante tener presente que la detección de alteraciones moleculares o serológicas en ausencia de manifestaciones clínicas no constituye, por sí sola, una indicación terapéutica. La toma de decisiones basada exclusivamente en marcadores de laboratorio, sin evidencia de eventos clínicos comprobados, puede conducir a intervenciones innecesarias o potencialmente perjudiciales. Por ello, la evaluación del riesgo trombótico debe integrarse siempre al contexto clínico del paciente, diferenciando claramente entre predisposición biológica (trombofilia) y sus manifestaciones clínicas.

¿Cuándo sospechar trombofilia? A QUIENES DEBEMOS ESTUDIAR...

Pacientes sintomáticos

1. Tromboembolismo venoso (TEV), si:
 - Primer episodio espontáneo en < 50 años
 - Asociado a un factor de riesgo transitorio (ej: vuelo, anticonceptivos orales) en <50 años. *Evento desproporcionado para el tipo de factor de riesgo.*
 - Recurrente, espontáneo o provocado a pesar de tromboprofilaxis adecuada.
 - Asociado a estrógenos, embarazo o puerperio.
 - Antecedentes familiares de TEV (≥2 familiares de primer grado, <50 años, sin causa clara)

☞ No importa sólo que haya un factor de riesgo, sino también si ese factor explica **razonablemente** el evento.

2. Localizaciones trombóticas inusuales:

- Trombosis venosa superficial recurrente en <50 años
- Trombosis de vena central o ramas de la retina en <45 años sin factores de riesgo cardiovasculares
- Trombosis esplácnica (portal, mesentérica, Budd-Chiari) sin causa local
- Trombosis de senos venosos cerebrales (sin causa loco-regional)
- TVP de miembro superior o cuello sin catéter ni compresión extrínseca.

☞ Además de trombofilias, sospechar y buscar: hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), NMPC

3. Trombosis arterial

- Evento arterial en <50 años SIN factores de riesgo cardiovascular

☞ Pensar en SAF.

4. Situaciones particulares

- Necrosis cutánea por antagonistas de vitamina K (AVK): déficit de proteína S (PS), proteína C (PC).

Sujetos asintomáticos sólo si:

- Familiar de 1er grado con trombofilia conocida e historia de TEV clínicamente relevante.
- Mujeres asintomáticas que intentan embarazo o requieren terapia hormonal estrogénica, con familiares de primer grado con trombofilia conocida sintomática.

Les propongo reflexionar sobre esto a partir de un ejemplo:

Josefina, 28 años, consulta para iniciar tratamiento hormonal de reafirmación de género. En el contexto de estudios de laboratorio de rutina, presenta VDRL reactivo, con prueba treponémica negativa. Ante la sospecha de interferencia analítica, su médico tratante considera la posibilidad de presencia de anticoagulante lúpico.

Se completa estudio de trombofilia adquirida, confirmándose en dos determinaciones separadas por 12 semanas:

Anticoagulante lúpico: positivo en título alto

Anticuerpos anticardiolipinas: IgM positivo moderado, IgG positivo moderado

Anticuerpos anti-β2-glicoproteína: resultado indeterminado

La paciente no presenta antecedentes personales de trombosis arterial ni venosa, ni eventos obstétricos. No refiere síntomas compatibles con enfermedad autoinmune sistémica. A partir de estos hallazgos, se realiza derivación a Hematología para evaluación.

¿La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en una paciente sin antecedentes de trombosis contraindica el inicio de un tratamiento hormonal? ¿Implica la necesidad de anticoagulación profiláctica? ¿Qué estamos interpretando realmente cuando solicitamos estos estudios, una enfermedad, un aumento del riesgo o un hallazgo de laboratorio? ¿Qué conducta es razonable adoptar en ausencia de eventos clínicos? ¿Cómo deberían estos resultados integrarse de manera adecuada en la toma de decisiones clínicas?

Por estas y otras preguntas, es que, al iniciar el estudio de trombofilias y puntualmente de SAF van a encontrarse con innumerables controversias. Frente a este escenario, el **razonamiento clínico** constituye nuestra principal herramienta para tomar decisiones prudentes, individualizadas y basadas en el contexto del paciente.

El estudio de trombofilia no es rutinario, es dirigido. Se justifica cuando el evento: temprano y/o inusual y/o recurrente y/o desproporcionado y/o tiene impacto pronóstico o terapéutico.

Para la toma de estas decisiones y la correcta interpretación clínica es necesario estudiar la clasificación y las características de las trombofilias (con relevancia clínica) conocidas hasta la fecha:

Trombofilias	ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
Hereditarias	- Deficiencia de antitrombina - Deficiencia de proteína C - Deficiencia de proteína S - FVL homocigota - PT20210 homocigota - Dobles heterocigotas (FVL / PT20210) - y otras trombofilias combinadas	- FVL heterocigota - PT20210 heterocigota - Hiperhomocisteinemia
Adquiridas	Síndrome antifosfolípidos (SAF)	Hiperhomocisteinemia

Trombofilias hereditarias:

Desde el punto de vista fisiopatológico, las trombofilias hereditarias pueden clasificarse en dos grandes grupos. Por un lado, se encuentran las **deficiencias de los principales inhibidores naturales de la coagulación**, que incluyen la **antitrombina (AT)**, la **proteína C (PC)** y la **proteína S (PS)**. Estas deficiencias son poco frecuentes en la población general, con una prevalencia menor al 0,5%, pero se consideran de **alto riesgo**. Suelen identificarse en el contexto de familias con antecedentes personales y familiares significativos de trombosis venosa, y el evento trombótico suele manifestarse a edades tempranas, generalmente antes de los 50 años.

Por otro lado, se reconocen **polimorfismos genéticos con ganancia de función, entre los cuales los más relevantes son el factor V Leiden (FVL) y la mutación del gen de la protrombina**. Estas alteraciones son considerablemente más frecuentes en la población general occidental, con una prevalencia estimada entre el 3% y el 9%, aunque existen variaciones importantes según el origen étnico. A diferencia de las deficiencias de AT, PC y PS, estas mutaciones se asocian a una trombofilia de menor intensidad, y el riesgo trombótico suele ser más bajo cuando se presentan de manera aislada, suelen manifestarse en asociación a factores de riesgo adquiridos o transitorios, como cirugías, traumatismos, embarazo, puerperio o inmovilización prolongada.

Es importante destacar que la mayoría de las trombofilias hereditarias se presentan en forma heterocigota, lo que condiciona un riesgo trombótico variable y refuerza la necesidad de una evaluación clínica integral que contemple tanto los factores genéticos como los adquiridos al momento de estimar el riesgo individual de tromboembolismo venoso.

Trombofilias adquiridas: SAF

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una trombofilia adquirida, inmunomediada, definida por la asociación entre eventos trombóticos y/o morbilidad obstétrica y la presencia persistente de anticuerpos antifosfolipídicos (aPL). Puede presentarse como entidad aislada (SAF primario) o asociado a enfermedades autoinmunes, especialmente lupus.

Desde el punto de vista clínico, el SAF se manifiesta principalmente por:

- Trombosis venosa, que es la forma más frecuente.
- Trombosis arterial, menos común pero clínicamente relevante.
- Complicaciones obstétricas características.

Debe sospecharse SAF ante trombosis no provocada, recurrente, de localización inusual, o en pacientes jóvenes, así como ante **morbilidad obstétrica típica**, especialmente cuando no hay otra causa evidente.

Pausa para repasar los criterios obstétricos

Se consideran criterios obstétricos:

- ***≥ 1 muerte fetal inexplicada a partir de la semana 10 de gestación.***
- ***≥ 1 parto prematuro antes de la semana 34 por preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria.***
- ***≥ 3 abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10, descartadas causas anatómicas, hormonales o cromosómicas.***

El diagnóstico requiere la combinación de criterios clínicos y criterios de laboratorio. Ante la sospecha, deben solicitarse los tres anticuerpos antifosfolipídicos:

- Anticoagulante lúpico
- Anticardiolipina (IgG y/o IgM)
- Anti-β2-glicoproteína I (IgG y/o IgM)

*Para confirmar el diagnóstico, la positividad debe ser **persistente**, demostrada en **al menos dos determinaciones separadas por 12 semanas**. La positividad aislada o transitoria no define SAF.*

***Es importante recordar:** ✗ NO estudiar durante la fase aguda, durante el embarazo o puerperio precoz; ✓ Sí estudiar 3 meses después del evento y valorar interferencias del tratamiento anticoagulante instaurado.*

El perfil de anticuerpos es clave para la estratificación de riesgo. Los pacientes con **triple positividad** (los tres anticuerpos positivos) presentan mayor riesgo trombótico y de recurrencia. Esta clasificación condiciona la conducta terapéutica, ya que hasta la fecha, siguen siendo los antagonistas de la vitamina K los fármacos de elección para los perfiles de alto riesgo (triple positivos), reservando el uso de DOAC para casos de menor riesgo trombótico.

El SAF es una entidad en la que el diagnóstico correcto y la elección adecuada del tratamiento según el perfil inmunológico son fundamentales para prevenir recurrencias.

Lo que el estudio de trombofilia puede —y no puede— responder

La identificación de trombofilia no permite predecir el momento ni la ocurrencia del primer evento trombótico, no discrimina con certeza el riesgo individual de recurrencia, no identifica diferencias en mortalidad y no justifica modificar el tratamiento anticoagulante inicial ni la profilaxis estándar indicada por el contexto clínico. Aun durante períodos de alto riesgo, el valor predictivo positivo de un estudio anormal es bajo, y una proporción significativa de los eventos trombóticos continúa siendo espontánea, independientemente de los resultados del laboratorio.

Definidos estos límites, la utilidad del estudio de trombofilia debe entenderse como selectiva y contextual. Su principal aporte radica en identificar subgrupos de pacientes con mayor susceptibilidad trombótica.

Asimismo, el conocimiento de una trombofilia **puede respaldar la indicación de profilaxis tromboembólica en situaciones puntuales que, en ausencia de este dato, no la hubieran justificado**, siempre en el marco de una evaluación clínica integral. Fuera de estos contextos, el estudio no modifica conductas y puede inducir a intervenciones innecesarias.

En este marco, la trombofilia debe interpretarse como un **factor de susceptibilidad**, no como una causa suficiente ni como un determinante aislado. Su estudio no busca certezas absolutas, sino aportar información parcial para la toma de decisiones clínicas individualizadas.

La trombofilia aporta información sobre susceptibilidad, pero no sustituye al razonamiento clínico ni elimina la incertidumbre inherente a la enfermedad trombótica.