

Trabajo original

Asociación de la elevación de la proteína C reactiva con la escala de Villalta

Dr. Carlos Abel Gutiérrez-Díaz,* Dra. Daniela Absalón-de-Alba,*
Dr. Jorge Antonio Torres-Martínez,* Dr. Julio Serrano-Lozano*

RESUMEN

Introducción. Después de una trombosis venosa profunda (TVP) los pacientes tienen riesgo de desarrollar un síndrome posttrombótico (SPT). El factor que contribuye al desarrollo y progresión de dicha enfermedad es la hipertensión venosa ambulatoria crónica que ocasiona alteraciones en la microcirculación venosa. Existe evidencia clínica y experimental de que el proceso inflamatorio crónico tiene un rol muy importante en la aparición del SPT. Sin embargo, hasta la fecha los marcadores de la inflamación no han sido investigados a mediano y largo plazo en pacientes después de una trombosis venosa profunda. Un área atractiva de estudio involucra a los biomarcadores para estratificar a los pacientes en riesgo de desarrollar un SPT después de una TVP. Varios biomarcadores como la proteína C reactiva correlacionan con una menor resolución del trombo, sugiriendo un SPT más severo.

Objetivo. Demostrar que la elevación de la proteína C reactiva se asocia con la elevación de la escala en Villalta en los pacientes con una TVP.

Material y métodos. Previa autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos se realizó un ensayo clínico con asignación no aleatoria, prospectivo, comparativo, abierto, aplicado, biomédico y clínico, en el cual se estudiaron a los pacientes de cualquier edad que acudieron al Servicio de Angiología y Cirugía Vascular con TVP. Se solicitó el consentimiento informado por el paciente y un familiar responsable. Se midieron los niveles de proteína C reactiva y la escala de Villata a los seis meses y se crearon dos grupos con base en los niveles de proteína C reactiva: proteína C reactiva alta y proteína C reactiva baja. Una vez recolectados todos los datos, se compararon ambos grupos con un paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS) para determinar la relación entre la elevación de la proteína C reactiva y la elevación de la escala de Villalta.

Resultados. Se estudiaron un total de 40 pacientes, de los cuales 21 pertenecieron al grupo de proteína C reactiva alta y 19 al grupo de proteína C reactiva baja. La edad promedio para los pacientes del grupo de proteína C reactiva alta fue de 63.6 años y para el grupo de proteína C reactiva baja fue de 58.5 años. La mayoría de los pacientes pertenecieron al género masculino, con una proporción de 61.9% masculino y 38.1% femenino para el grupo de proteína C reactiva alta y 52.6% masculino y 47.4% femenino para el grupo de proteína C reactiva baja. El principal sitio de localización de la trombosis fue femoropoplíteo en ambos grupos, 52.4% en el grupo proteína C reactiva alta y 94.7% en el grupo proteína C reactiva baja. La principal causa de la trombosis venosa profunda fue idiopática. La mayoría de los pacientes fue tratada con antagonistas de vitamina K seguidos de enoxaparina y rivaroxaban. La duración promedio del tratamiento fue de seis meses. Se registraron todos los síntomas y signos del SPT. Los pacientes del grupo proteína C reactiva alta tuvieron niveles promedio de proteína C reactiva de 9.3 mg/dL con un puntaje de la escala de Villalta promedio de 9.9 ($p < 0.05$). Los pacientes del grupo proteína C reactiva baja tuvieron niveles promedio de proteína C reactiva de 1.6 mg/dL con un puntaje de la escala de Villalta promedio de 2.8 ($p < 0.05$).

Conclusión. Los resultados del estudio muestran que la elevación de la proteína C reactiva se relaciona con la elevación en la escala de Villata. La localización anatómica de la TVP tiene impacto

* Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

sobre la aparición del SPT. Los pacientes con una TVP en localización iliofemoral tienen más probabilidades de presentar un SPT.

Palabras clave: Trombosis venosa profunda, síndrome postrombótico, proteína C reactiva.

ABSTRACT

Introduction. After acute deep venous thrombosis patients are at increased risk for development of post-thrombotic syndrome. Factors that contribute to the development and progression of the disease include chronic ambulatory venous hypertension leading to disturbances in the venous microcirculation. There is increasing clinical and experimental evidence that inflammatory processes have a pivotal role in the setting of post-thrombotic syndrome. However, inflammation markers have not yet been investigated in patients after deep venous thrombosis in relation to their clinical mid term to long term outcome. An attractive area of research involves biomarkers to stratify patients at risk of post-thrombotic syndrome after deep venous thrombosis. Several biomarkers correlate with less complete thrombus resolution like C reactive protein, suggesting more severe post-thrombotic syndrome.

Objective. To demonstrate that the elevation of C reactive protein is in relation with the elevation in the Villalta score.

Material and methods. With the permission of the Ethics and Research Committee of the Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos we started a non randomized clinical assay, prospective, comparative, opened, applied and bioethical. We studied patients of any age that arrived to the Vascular Surgery Department with the diagnosis of deep venous thrombosis. Informed consent was required by the patient and the patient's responsible family. The C reactive protein levels and Villalta scale were measured 6 months after deep venous thrombosis and we create two groups on the basis of C reactive protein levels: high C reactive protein and low C reactive protein. Once the data was recollected, both groups where compared by a statistical program (SPSS) to determine the relation between elevation of C reactive protein and elevation of Villalta scale.

Results: A total of 40 patients were studied, 21 from the high C reactive protein group and 19 from the low C reactive protein group. The average age for the patients from the high C reactive protein group was 63.6 years old and for the low C reactive protein group 58.5 years old. The majority of the patients were male with a percentage of 61.9% male and 38.1% female in the high C reactive protein group and 52.6% male and 47.4% female in the low C reactive protein group. The main anatomical site of thrombosis was femoropopliteal in both groups, 52.4% in the high C reactive protein group and 94.7% in the low C reactive protein group. The main cause of thrombosis was idiopathic. The majority of patients were treated with vitamin K antagonists followed by low molecular weight heparin and rivaroxaban. The mean treatment duration was 6 months. All the post-thrombotic syndrome symptoms and signs were recorded. The patients in the high C reactive protein group had higher levels of C reactive protein: 9.3 mg/dL with a mean Villalta score of 9.9 ($p < 0.05$). The patients in the low C reactive protein group had lower levels of C reactive protein: 1.6 mg/dL with a mean Villalta score of 2.8 ($p < 0.05$).

Conclusion: The results of this study show that the elevation of C reactive protein is in relation with the Villalta scale elevation. The deep venous thrombosis anatomical site had an impact on the post-thrombotic syndrome appearance. Patients with iliofemoral localization have higher risk of post-thrombotic syndrome.

Key words: Deep venous thrombosis, post-thrombotic syndrome, C reactive protein.

MARCO TEÓRICO

Introducción

Todo médico que trata pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) reconoce la importancia de detener el proceso trombótico. Actualmente la anticoagulación es el tratamiento de elección para lo-

grar este objetivo. Es igualmente importante adoptar una estrategia de manejo que reduzca el riesgo de una TVP recurrente y el desarrollo del síndrome postrombótico (SPT).

El SPT es una secuela crónica de la TVP que ocurre a pesar de una anticoagulación adecuada. La morbilidad postrombótica ocurre en 25-46% de los pacientes después de estar anticoagulados por una TVP.

Esto fue resaltado por Kahn y cols. en un estudio prospectivo multicéntrico con una cohorte de 387 pacientes con TVP. A menos de dos años la mitad de los pacientes desarrollaron SPT con síntomas severos, incluyendo úlceras en 3%.¹

Como en la mayoría de muchas enfermedades, la prevención es la clave y el método más efectivo para disminuir el SPT es prevenir la TVP. Una vez que la TVP ocurre, debe ser tratada de forma que se altere la morbilidad postrombótica.

Definición

A diferencia de las enfermedades arteriales donde hay puntos definitivos de corte para la enfermedad arterial periférica (índice tobillo-brazo) o aneurismas de aorta abdominal (diámetro, tamaño), el SPT es más difícil de cuantificar. La mejor definición es a través de la escala de Villalta, que combina los síntomas y signos del paciente en un sistema de puntaje graduado. A un puntaje más alto la severidad del SPT es mayor. Un puntaje de 15 indica SPT severo. Esta escala es fácil de recordar, está estandarizada y validada, además, permite la evaluación de la severidad con cambios en el tiempo.²

La clasificación CEAP es muy útil en caracterizar de forma objetiva la enfermedad venosa crónica (EVC). Los parámetros en este sistema de clasificación incluyen los hallazgos clínicos, la etiología, la anatomía y la fisiopatología. La clasificación CEAP es útil, pero es una medición estática, por lo que no refleja la calidad de vida y el estado funcional.³

Además de su uso en el diagnóstico de la TVP, el ultrasonido dúplex es esencial para cuantificar el reflujo venoso, la localización anatómica de la trombosis y documentar una obstrucción trombótica. Sin embargo, la imagen no es parte de la definición del SPT y no correlaciona con la severidad. De forma similar la venoTAC y la venoRM pueden delinear la obstrucción trombótica, pero no son usadas de rutina excepto cuando se está planeado una intervención o se estudia una trombosis del segmento ilíaco o de la vena cava inferior.³

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico que ocasiona el SPT es la hipertensión venosa ambulatoria que a su vez es causada por el daño valvular y el reflujo, una vena rígida no complaciente y la obstrucción venosa. Las manifestaciones ocasionadas por el SPT ocurren en las extremidades inferiores, llegando a presentar cambios cutáneos (hiperpigmentación, corona flebectática, lipodermatoesclerosis y

ulceración). Una vez que los cambios cutáneos se presentan histológicamente hay presencia de fibrosis de la dermis y de una respuesta inflamatoria. Los factores involucrados incluyen la activación de leucocitos con adhesión y migración a través de la membrana basal, liberación de factores de crecimiento y activación de proteasas. Alteraciones en el metabolismo de hierro a nivel local pueden exacerbar este proceso.⁴

La aparición del SPT es progresiva con el tiempo, pero algunos pacientes tienen síntomas significativos al mes después de una TVP. Viceversa, los pacientes que desarrollan un SPT después de una TVP remota son muy raros. Las variables que predicen la morbilidad postrombótica incluyen la severidad de síntomas venosos al mes, localización iliofemoral, TVP recurrente ipsilateral, índice de masa corporal elevado, edad avanzada y sexo femenino. La trombosis de venas de la pantorrilla no está asociada al desarrollo de SPT. El reflujo valvular juega un rol esencial en el desarrollo del SPT en los segmentos afectados del sistema profundo, así como en el sistema superficial. El conocimiento de estos factores de riesgo es importante debido a que algunos de ellos son modificables.⁵

La trombosis venosa es un proceso inflamatorio y el trombo propiamente dicho es un ambiente inflamatorio con leucocitos, citocinas y múltiples mediadores inflamatorios, entre ellos, la proteína C reactiva. La comprensión de la fisiopatología de la pared venosa postrombótica deriva de modelos experimentales. En primer lugar, una trombosis que obstruye la totalidad de la vena ocasiona más lesiones que una trombosis con flujo peritrombótico debido a que la aposición directa del trombo a la pared de la vena promueve el proceso inflamatorio, este efecto de daño puede llegar a las válvulas venosas. Segundo, entre más grande sea el trombo en contacto con la vena, el daño es mayor. Tercero, el trombo ocasiona daño en la pared de la vena. Cuarto, cuando los leucocitos invaden el trombo y la pared de la vena, mediadores (como las proteinasas, factores de crecimiento y citocinas) son liberados y son la causa de activación de muchas vías de señalización inflamatoria. Por ejemplo, los leucocitos pueden mediar la liberación de metaloproteininas de la matriz MMP-2 y MMP-9 que promueven la fibrosis de la pared de la vena. La activación de los leucocitos es el factor más importante que ocasiona lesión en la pared venosa.⁶

Posteriormente el trombo promueve un cambio fenotípico de las células musculares lisas a un estado de síntesis y contráctil. Las células de músculo liso inflamatorias promueven la acumulación de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular.

lar que aumentan la fibrosis y la rigidez de la pared de la vena. Una fuerza importante que ocasiona estos cambios es la pérdida endotelial. Hay un aumento de la expresión de factor tisular que a su vez promueve la trombosis. El factor tisular es un factor primario en la iniciación de la trombosis venosa. El endotelio es crítico para una homeostasis normal al mantener un estado anticoagulante y liberar óxido nítrico, trombomodulina y sitios de unión para la antitrombina.⁷

Cuadro clínico

Los síntomas principales son dolor de la extremidad, edema y cambios cutáneos relacionados con la hipertensión venosa, la cual puede desencadenar la formación de una úlcera. Menos frecuentes es la trombosis venosa superficial, la tromboflebitis y la celulitis debido a la persistencia del edema. Los síntomas están presentes en combinaciones variables y en severidad variable dependiendo de cada paciente. El dolor es un componente muy importante del complejo de síntomas, generalmente se localiza en la extremidad distal, por debajo del sitio anatómico afectado por la trombosis, es tolerable, se exacerba con la deambulación, al estar de pie y sentado por mucho tiempo y disminuye con el reposo al momento de elevar las extremidades por encima del eje flebostático de la aurícula derecha, de esta forma se rompe el componente hidrostático de la presión venosa. La severidad del dolor está influenciada por muchos factores, desde la tolerancia individual al dolor hasta factores socioeconómicos y laborales. Muchos pacientes toman analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y narcóticos para mejorar el dolor. El edema es importante y además es causa de dolor, ya que aumenta la presión compartimental, en algunos pacientes es muy evidente porque produce fóvea y con el paso del día ocasiona molestias con el calzado debido al aumento de volumen del pie. Aproximadamente 20% de los pacientes no presenta dolor. Muchos pacientes presentan otros componentes sintomáticos como calambres de predominio nocturno, cansancio en las extremidades inferiores que se exacerba al estar mucho tiempo de pie o sentado y prurito.⁸

Con el paso del tiempo se crean vías colaterales al sitio de obstrucción venosa y la hipertensión venosa ambulatoria origina la aparición de telangiectasias (venas intradérmicas de menos de 1 mm de diámetro no palpables y con piel suprayacente morada a rojo brillante), venas reticulares (venas subdérmicas de 1 a 3 mm de diámetro no palpables y con piel suprayacente azul oscura) y venas varicosas (venas subcutáneas de más de 3 mm de diámetro

palpables y con piel suprayacente sin cambios de coloración). Cuando la hipertensión venosa ambulatoria origina daño a la microcirculación venosa y en la piel aparece una corona flebectática, dermatitis ocre o hiperpigmentación (oscurecimiento de la piel perimaleolar por depósito de hemosiderina), lipodermatoesclerosis (inflamación crónica y fibrosis de la piel y del tejido celular subcutáneo), atrofia blanca y eczema. Todos estos signos son secuelas crónicas del SPT y en el caso más avanzado hay aparición de úlceras de difícil control, ya que para mejorar la hipertensión venosa es necesario corregir la obstrucción venosa y el daño valvular, por lo que las úlceras son de difícil manejo, dolorosas y crónicas, con altos índices de recurrencia.⁸

Prevención del SPT al prevenir la TVP

Los pacientes que ameritan cirugía tienen más riesgo de TVP y, por lo tanto, la profilaxis es muy importante. Todos los pacientes que se someten a cirugía deben tener un asesoramiento de riesgo trombótico utilizando la escala de Caprini. El tipo y nivel de profilaxis va a depender del tipo de cirugía y de la especialidad. Los pacientes que se someten a cirugía aórtica tienen el riesgo más alto. La incidencia de tromboembolismo venoso postoperatorio en pacientes de cirugía vascular es de 2-20%. Los pacientes que presentan alto riesgo trombótico (antecedente de tromboembolismo venoso previo, historia familiar, cáncer activo) deben recibir profilaxis farmacológica y mecánica. Para otros procedimientos, como la cirugía carotídea, la única profilaxis recomendada es la deambulación.⁹

Debido a que la TVP recurrente se asocia a un SPT en todos los casos y conlleva a un tratamiento a base de anticoagulación por tiempo indefinido, aparece una pregunta importante: ¿Qué se debe hacer para reducir la TVP recurrente? La TVP recurrente es consecuencia de un daño a la pared de la vena. La calidad de la anticoagulación temprana en el primer episodio de TVP afecta la posibilidad de recurrencia. La anticoagulación subterapéutica en los primeros días aumenta el riesgo de TVP recurrente. Uno de los beneficios de las heparinas de bajo peso molecular es su excelente biodisponibilidad con la administración subcutánea, proporcionando niveles óptimos de anticoagulación en las primeras horas. Estudios comparativos entre enoxaparina y heparina no fraccionada han demostrado que las heparinas de bajo peso molecular mejoran la calidad de vida, tienen mayor resolución del trombo, menos complicaciones hemorrágicas y menor incidencia del SPT, incluyendo úlceras.¹⁰

Duración de la anticoagulación

La duración de la anticoagulación para una TVP tiene impacto en la recurrencia. Entre más tiempo se anticoague a un paciente, menor será el riesgo de recurrencia. Actualmente está aceptado que la duración mínima del tratamiento con antagonistas de vitamina K es de tres meses. La duración más prolongada del tratamiento se asocia con mayor riesgo de sangrado.⁹

Identificación de pacientes en riesgo de TVP recurrente

Se pueden identificar pacientes con alto riesgo de TVP recurrente, los cuales se beneficiarían de un tratamiento anticoagulante por más tiempo. Esto es aplicable para pacientes que se presentan con una TVP de primera vez y que tienen los factores de riesgo para predicción: TVP no provocada, cáncer activo, síndrome antifosfolípidos, localización iliofemoral, edad avanzada y sexo masculino. Por ejemplo, un paciente que desarrolla TVP después de una colectomía se trata mejor con tres meses de anticoagulación sin no hay ningún otro factor protrombótico. De forma contraria, si un paciente joven con historia familiar de trombosis venosa se presenta con una TVP no provocada se trata mejor con anticoagulación de por vida. El objetivo de ambos tratamientos es lograr un balance entre prevención de la recurrencia y el riesgo de sangrado.¹¹

A pesar de que existen muchos paradigmas para orientar la duración del tratamiento después de una TVP, dos opciones se pueden considerar a los 3-6 meses después de una TVP:

- Tomar un estudio de imagen del sistema venoso para detectar trombo residual o una alteración en la pared de la vena.
- Identificar pacientes con dímero-D elevado que refleje un metabolismo activo del trombo.

Los pacientes que presenten algunas de estas dos alteraciones se pueden considerar para un tratamiento extendido con anticoagulantes.

Prandoni y cols. evaluaron pacientes con ultrasonido para detectar trombo residual en el momento en que se terminó la anticoagulación. Demostró que hay tres veces más riesgo de una trombosis venosa recurrente en los pacientes que tenían trombosis residual comparado con los pacientes que no tenían trombo residual al momento de realizar el ultrasonido. Eichinger y cols. y Palareti y cols. utilizaron el dímero-D para evaluar la actividad del trombo y demostraron que niveles elevados de

dímero-D al momento de terminar la anticoagulación oral identificaba a pacientes con mayor riesgo de trombosis recurrente en los siguientes dos años y, por lo tanto, eran candidatos a un tratamiento extendido con anticoagulación.¹²⁻¹⁴

Los estados de hipercoagulabilidad están presentes en 50% de las TVP no provocadas. Actualmente sigue siendo controversial escoger a los pacientes para estudio de estados de hipercoagulabilidad. Sin embargo, la mayoría coincide en las siguientes indicaciones: localización anatómica atípica, edad menor a 40 años, recurrencia no provocada e historia familiar de tromboembolismo venoso. La razón principal de hacer el estudio es para determinar la duración de la anticoagulación. Hasta el momento no hay información suficiente que sugiera que el estado de hipercoagulabilidad aumenta el riesgo del SPT, independientemente de la magnitud y resolución de la TVP.¹⁵

Compresión y deambulación para la TVP aguda

El tratamiento inicial de la TVP aguda consiste en compresión efectiva y deambulación, ya que se ha demostrado que disminuyen la progresión del trombo, el volumen del trombo, el dolor y el edema. No hay evidencia de que ocasionen un cuadro de embolia pulmonar y hay una reducción de 50% en la aparición del SPT a los dos años. La inmovilidad aumenta el riesgo de embolia pulmonar.¹⁶

Estudios aleatorizados han demostrado la utilidad de la compresión de 30 a 40 mm Hg en el manejo de la TVP. La compresión debe abarcar por encima de la rodilla. Cuando se inicia la compresión de forma temprana y se continúa durante al menos dos años, la morbilidad postrombótica se reduce de 50 a 55% y de hecho se puede prevenir la aparición de úlceras. Si la extremidad está muy hinchada en la fase aguda se pueden utilizar vendajes antes de la media de compresión. Cuando las medias de compresión están disponibles se debe utilizar una compresión de 30 a 40 mmHg y se debe utilizar desde el momento en que el paciente se despierta hasta que se acuesta para reducir la morbilidad postrombótica.¹⁷

Estrategias para remover el trombo

La anticoagulación reduce la propagación del trombo, el riesgo de embolia pulmonar y el riesgo de trombosis venosa profunda recurrente; sin embargo, no afecta las consecuencias naturales de la obstrucción venosa y la destrucción valvular, lo cual resulta en hipertensión venosa ambulatoria.

Los pacientes con una TVP extensa (localización iliofemoral) están en mayor riesgo de SPT, lo cual hace pensar que al eliminar el trombo se reducirá la morbilidad postrombótica. Remover el trombo puede potencialmente disminuir el riesgo de recurrencia. Las estrategias para remover el trombo se han reconocido desde el 2008 en el American College of Chest Physicians Consensus Conference, incluyendo opciones como la trombectomía venosa y la trombolisis dirigida por catéter. A pesar de que no existe un grado de evidencia IA, actualmente se está realizando un estudio multicéntrico y comparativo, The Acute Venous Thrombosis: Thrombus Removal With Adjunctive Catheter-Directed Thrombolysis (ATTRACT) trial, el cual responderá la pregunta: ¿remover el trombo es mejor que la terapia médica para la TVP iliofemoral?¹⁸

Intervenciones para las secuelas del SPT

Los pacientes que de forma natural lisan el trombo o aquellos que son sometidos a una trombectomía venosa o trombolisis tienen menos probabilidades de desarrollar un SPT. Algunos pacientes se pueden presentar fuera de la ventana terapéutica y presentan secuelas que son refractarias al tratamiento con compresión. Es muy importante investigar si estos pacientes tienen estenosis u obstrucción del tracto de salida venoso (vena iliaca común). Esto se puede hacer mediante una resonancia magnética, venografía ascendente y ultrasonido intravascular. Segmentos venosos estenóticos u ocluidos se pueden tratar mediante una angioplastia percutánea con balón y con colocación de Stent. La mejoría en la calidad de vida y en el SPT está bien documentada con este procedimiento.

Los criterios específicos para determinar las lesiones que se beneficiarán más del tratamiento endovascular no están bien definidos. Algunos pacientes pueden tener mayor riesgo de falla del Stent, por ejemplo, a quienes se les coloca Stent en segmentos largos y aquellos que tienen mal vaso de entrada venoso.¹⁹

Las reconstrucciones valvulares complejas son raramente eficaces en los pacientes con síndrome postrombótico debido al daño subyacente de la vena y la destrucción valvular. En otras palabras, existe muy poco beneficio al reparar o reemplazar una válvula. Además, la degeneración a largo plazo de las válvulas ocurre después de estos procedimientos.²⁰

Actualmente se recomienda realizar un tratamiento para las secuelas del SPT con angioplastia con balón percutáneo y colocación de Stent y no se

recomienda utilizar la reconstrucción valvular debido a sus malos resultados a corto y largo plazo.

Medicamentos

A pesar de que no existen agentes farmacológicos dirigidos contra el SPT, algunas líneas de evidencia sugieren un beneficio potencial con ciertas terapias. El primer lugar el Daflon (fracción flavonoica purificada y mironizada) utilizado en la EVC y en segundo lugar la pentoxifilina, utilizada para tratar síntomas de la EVC y para la cicatrización de úlceras venosas. Estos medicamentos pueden ser de utilidad en el SPT; sin embargo, no han sido estudiados a fondo. Tienen la ventaja de que ocasionan mínimos efectos adversos.²¹

¿Qué es la proteína C reactiva?

La proteína C reactiva es un marcador de inflamación. Los niveles normales en adultos sanos son menores a 10 mg/L, pero pueden aumentar más de 10,000 veces en respuesta a una infección o a un proceso inflamatorio. La proteína C reactiva es miembro de la familia proteica de las pentraxinas, cuyos miembros se caracterizan por tener cinco subunidades con una forma pentagonal plana. Otras pentraxinas son el amiloide P y pentraxina-3, un reactante de fase aguda. El peso molecular de la proteína C reactiva es de 115 kDa. Dicha familia de proteínas está bastante conservada en la evolución. La proteína C reactiva es un componente del sistema inmune innato; sin embargo, su rol fisiológico es poco entendido. Se puede unir a fosfocolina, permitiendo el reconocimiento y eliminación de patógenos extraños que expresan la fosfocolina, y facilita la detección y aclaramiento de fosfolípidos de células lesionadas. Puede activar la vía clásica del complemento, estimular la producción de citocinas y se puede unir a receptores en células fagocíticas del sistema inmune. Estas propiedades sugieren que la proteína C reactiva está involucrada en la eliminación de patógenos y que tiene una interacción cercana con la inmunidad celular y humorral. La proteína C reactiva también tiene propiedades antiinflamatorias; sin embargo, estos efectos no están bien comprendidos.²²

La proteína C reactiva sérica es producida por los hepatocitos en respuesta a la citocinas como la interleucina-1, interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa. El control transcripcional de la síntesis es llevado por la interleucina-6, el principal mediador fisiológico. También puede ser producida por macrófagos en lesiones ateroescleróticas, en riñón, pulmón y cerebro. Después de una lesión aguda

como una cirugía, los niveles séricos de proteína C reactiva aumentan, iniciado a las 4 h, con un pico a los 2-3 días y con una posterior disminución, tomando en cuenta una vida media de 19 h. Los niveles plasmáticos se afectan con base en el grado y extensión de la lesión tisular y de la respuesta inflamatoria. Los niveles caen rápidamente una vez que el estímulo para la síntesis cesa. Estas propiedades la hacen útil para monitorizar la actividad de las enfermedades y la respuesta al tratamiento.²²

Niveles normales

Usando datos de aproximadamente 9,000 adultos en el US National Health and Nutritional Examination Survey (1999-2002) la media de los niveles de proteína C reactiva fue de 2.1 mg/L y 90% de los adultos tenía niveles de menos de 10 mg/L. Los niveles de proteína C reactiva fueron más altos en mujeres que en hombres y eran mayores conforme aumentaba la edad, presumiblemente secundario al aumento de la incidencia en patologías subclínicas y a variación normal. Un estudio de voluntarios jóvenes en Holanda demostró que la media de proteína C reactiva es de 0.8 mg/L, 90% presentó niveles menores a 3.0 mg/L o menos y 99% tenía niveles de 10 mg/L o menos. Actualmente está aceptado que niveles por encima de 10 mg/L reflejan una respuesta inflamatoria.²²

La proteína C reactiva es un marcador de inflamación y correlaciona con la severidad de la inflamación, pero no es específica de un padecimiento en particular. Otra aplicación importante de la proteína C reactiva es determinar la respuesta a la terapia. La proteína C reactiva se ha utilizado como un marcador en reumatología en casos de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y polimialgia reumática. En gastroenterología se utiliza para recaídas en enfermedad de Crohn y como marcador de severidad en una pancreatitis. También se ha postulado como un marcador de severidad en casos de asma y ayuda a guiar la terapia antibiótica en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. También es un marcador de inflamación cardiovascular y, por lo tanto, de riesgo cardiovascular e infartos. En el Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) study, pacientes sanos con concentraciones bajas de colesterol de baja densidad, pero con niveles altos de proteína C reactiva mayor a 2 mg/L fueron aleatorizados a una terapia con rosuvastatina, observando 54% de reducción de infarto al miocardio, 48% de reducción de infartos cerebrales y 20% de reducción de la mortalidad comparado con placebo. Como bio-

marcador en casos de infecciones ayuda en el diagnóstico, estratificación de la severidad, en el pronóstico y en el tratamiento.^{22,23}

La proteína C reactiva es usada como un adyuvante para clarificar la historia clínica y la exploración física o ayudar a monitorizar un diagnóstico ya establecido. Por sí sola tiene poca utilidad diagnóstica. Siempre hay que considerar algunas características clínicas con base en los resultados obtenidos de la proteína C reactiva. En los pacientes con choque séptico y falla hepática fulminante los niveles de proteína C reactiva están disminuidos, esto se debe a que la proteína C circulante se produce en el hígado y hay una alteración sintética en dicho órgano. Los datos de proteína C reactiva en pacientes con cirrosis hepática son contradictorios, pero los niveles de proteína C reactiva correlacionan con la capacidad sintética del hígado y cuando la función hepática está más dañada hay menos capacidad de síntesis de proteína C reactiva. Los niveles séricos de proteína C reactiva se encuentran bajos en casos de proteinuria masiva (más de 8 g/día) debido al aclaramiento de proteína C reactiva en la orina.²⁴

ANTECEDENTES

Un área atractiva de estudio incluye la presencia de biomarcadores que puedan estratificar a los pacientes que están en riesgo de desarrollar un SPT después de una TVP. Ciertos biomarcadores correlacionan con una mala resolución del trombo y con trombosis residual en humanos: molécula de adhesión intercelular-1, interleucina-6, proteína C reactiva, selectinas. La presencia de estos biomarcadores sugiere un SPT más severo.

Existe un aumento de evidencia clínica y experimental donde se ha demostrado que el proceso inflamatorio en combinación con alteraciones en los parámetros reológicos de la sangre juegan un rol muy importante en la TVP. Reiter y cols. demostraron que la proteína C reactiva se encuentra elevada en pacientes con una TVP, lo cual sugiere que la respuesta inflamatoria tiene un papel en el desarrollo y mantenimiento del proceso trombótico. Otros autores han demostrado que durante una TVP hay aumento en la expresión de la molécula de adhesión endotelial-1, un ligando expresado por el endotelio en respuesta a citocinas y que se ha vinculado con la aparición de tromboembolismo venoso.²⁵

Sin embargo, hasta la fecha, los marcadores de la respuesta inflamatoria y su relación a mediano y largo plazo no han sido estudiados en pacientes con TVP.

Krieger y cols. en el 2004 estudiaron 43 pacientes después de una TVP y midieron proteína C

reactiva, agregación de eritrocitos, concentración de fibrinógeno y cuenta de leucocitos. Los pacientes tuvieron una media de 28 meses de seguimiento con base en la clasificación CEAP y el Venous Clinical Severity Score. Estos autores encontraron que la proteína C reactiva se relaciona de forma independiente con la disfunción venosa después de una TVP. Concluyeron que la respuesta inflamatoria crónica está involucrada en la aparición de EVC después de una TVP. Algo importante a resaltar en este estudio es que los pacientes fueron seguidos con escalas para determinar EVC y no valorados directamente con la escala de Villalta, la escala para detectar SPT.²⁶

En otro estudio realizado en el 2011 por Gremmel y cols. se realizó la medición de proteína C reactiva al mes y a los tres, seis y 12 meses después de una TVP. El encontró que las elevaciones de los marcadores inflamatorios después de una TVP pueden reflejar un estado protrombótico, lo cual puede favorecer una retrombosis. La retrombosis es una causa conocida de SPT, y al reconocer el riesgo de retrombosis, estos pacientes pueden ser candidatos a un tratamiento extendido con anticoagulantes.²⁷

Se necesitan estudios para determinar la sensibilidad y especificidad en relación con el SPT. Idealmente, un biomarcador se tomará en el momento del diagnóstico de la TVP y en caso de ser positivo, podrá ayudar a la toma de decisiones para remover el trombo y ayudar a escoger el tipo de compesoterapia. Un biomarcador podrá ser evaluado con el paso del tiempo y sus cambios deberán reflejar el comportamiento de la enfermedad. Hasta el momento no se ha encontrado un biomarcador que cumpla con estos criterios para el SPT.

Planteamiento del problema

¿La elevación de la proteína C reactiva se asocia con la elevación de la escala de Villata en los pacientes con una TVP de miembro inferior a seis meses?

Justificación

Existe suficiente evidencia clínica y experimental donde se asocia el proceso inflamatorio con la gravedad del SPT. En estudios recientes la evidencia apoya la asociación de la elevación de la proteína C reactiva con el grado de inflamación en pacientes que sufrieron TVP, lo que sugiere el rol de un componente inflamatorio en la patogénesis del SPT.

Hasta el momento, los marcadores de la inflamación no han sido investigados en pacientes después

de una TVP y su relación con el pronóstico clínico a corto y mediano plazo permanece incierta.

Este estudio pretende determinar la asociación de la proteína C reactiva con la escala de Villalta con el fin de considerar en un futuro los niveles de proteína C reactiva como un factor predictivo en los pacientes que sufrieron TVP.

HIPÓTESIS

La elevación de la proteína C reactiva se asocia con la elevación de la escala de Villalta en los pacientes con una TVP.

- **Hipótesis alterna (Ha).** La elevación de la proteína C reactiva no se asocia con la elevación de la escala de Villalta en los pacientes con TVP.
- **Hipótesis nula (H0).** La elevación de la proteína C reactiva se asocia con la elevación de la escala de Villalta en los pacientes con una TVP.

OBJETIVO

- **Objetivo general.** Determinar que la elevación de la proteína C reactiva se asocia con la elevación de la escala de Villalta en los pacientes con una TVP.
- **Objetivos específicos.**
 - Realizar una medición de la proteína C reactiva a los seis meses en los pacientes que sufrieron TVP.
 - Determinar la escala de Villalta a los seis meses en los pacientes que sufrieron TVP.
 - Generar nuevas hipótesis a partir de los resultados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Recursos

- **Humanos.** El estudio se realizó por el responsable del proyecto, Dr. Carlos Abel Gutiérrez Díaz, en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, y los médicos asociados al servicio y el personal necesario para realizar la medición de la proteína C reactiva en plasma.
- **Físicos.** Se seleccionó un espacio físico dentro del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.
 - a) Equipo para toma de muestras de sangre: guantes, liga de caucho, agujas, jeringas y tubos de ensayo.

- b) Libreta de registro.
- c) Computadora PC.
- d) Ninguno extra de lo que se requiere.

Financiamiento

Sin recursos financieros.

Aspectos éticos

El presente estudio se considera de riesgo medio derivado de la toma de muestras de sangre; sin embargo, a cada paciente se le explicaron los beneficios, riesgos y alternativas de este mismo riesgo.

Las muestras de sangre se desecharon al término de la determinación de proteína C reactiva.

Se recabó el consentimiento informado por el paciente y un familiar responsable, así como la hoja de recolección de datos.

Diseño del estudio

Se realizó un ensayo clínico con asignación no aleatoria, prospectivo, comparativo, abierto, aplicado, biomédico y clínico.

- **Grupo de estudio.** Todos los pacientes con diagnóstico de TVP que se presentaron al Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.
- **Grupo problema.** Los pacientes que acudieron al Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE con una TVP y con una escala de Villalta mayor a 5 puntos.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier edad con una TVP de miembro inferior.
- Pacientes que tengan un primer cuadro de TVP.
- Pacientes que requieran tratamiento y seguimiento para la TVP.
- Pacientes que consintieran.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con cirugía por EVC.
- Pacientes con segundo cuadro de TVP (retrombosis).
- Pacientes bajo tratamiento para TVP.
- Pacientes que no acudieron al seguimiento a los seis meses.
- Pacientes a los que se les realizará un procedi-

miento dental dos semanas previas a la toma de sangre para medición de proteína C reactiva.

- Pacientes que presentaran una enfermedad infecciosa aguda en sistemas respiratorio, gastrointestinal o urinario, dos semanas previas a la toma de sangre para medición de proteína C reactiva.
- Pacientes que presentaran agudización de una enfermedad comórbida dos semanas previas a la toma de sangre para medición de proteína C reactiva.
- Pacientes que no consintieran.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no consintieran.
- Pacientes que decidieron salir del estudio.

Tipo de investigación

Se trató de un estudio experimental, transversal, prospectivo, comparativo, abierto, aplicado, biomédico y clínico.

- **Experimental.** Es aquella en la que se modifican intencionalmente las variables del fenómeno.
- **Transversal.** Es aquella en la que se examinan las características de un grupo en un momento dado o durante un tiempo limitado.
- **Prospectiva.** Es aquella que se planea a futuro y en la que previamente se definen con precisión las condiciones de estudio.
- **Comparativa.** Es aquella en la que se establece la comparación entre dos o más grupos o variables, establece relaciones de causa-efecto entre distintos fenómenos, es decir, formula hipótesis de tipo causal.
- **Abierta.** Cuando el investigador conoce las condiciones que pueden modificar las variables en estudio.
- **Aplicada.** Investigación original realizada para la generación de nuevos conocimientos, pero encaminada hacia una finalidad u objetivo práctico determinado.
- **Biomédica.** Actividad encaminada a generar nuevos conocimientos sobre los procesos biológicos del ser humano en sus diferentes sistemas de organización, que van desde niveles subcelulares hasta el organismo integral. Estos conocimientos pueden ser de otros sistemas biológicos diferentes al humano cuando, por la naturaleza del diseño requerido, no sea factible de llevarse a cabo en éste.
- **Clinica.** Actividad encaminada a generar nuevos conocimientos sobre los procesos patológicos

que afectan al ser humano como individuo y que se relacionan con los procesos de desarrollo, etiopatogenia, fisiopatogenia diagnóstico, pronóstico, tratamiento y complicaciones, tomando como referencia la historia natural de la enfermedad.

Descripción general del estudio

Previa autorización del Comité de Investigación del Hospital, se realizó un estudio transversal para determinar que la elevación de la proteína C reactiva se asocia con la elevación de la escala de Villata en los pacientes con una TVP. Se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico de TVP que se presentaron en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. Se incluyeron, excluyeron y eliminaron pacientes según los criterios descritos. A los pacientes se les citó en Consulta Externa del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular y se registraron enfermedades comórbidas, a todos se les solicitó un consentimiento informado para la investigación. A los seis meses se les realizó la escala de Villalta y se les determinó la proteína C reactiva en plasma. Se dividieron en dos grupos: un grupo con pacientes con proteína C reactiva alta y con escala de Villalta elevada y otro grupo con pacientes con proteína C reactiva baja y con escala de Villalta baja. Se recolectaron las siguientes variables: edad, género, enfermedades comórbidas; etiología, localización anatómica, tratamiento y duración del TVP; dolor, pesadez de la extremidad, parestesias, calambres, prurito, edema, induración, pigmentación, desarrollo de varices, eritema, dolor al comprimir la pantorrilla y presencia de una úlcera o no. Al término de la recolección de datos se compararon ambos grupos para determinar la asociación estadística de la

elevación de la proteína C reactiva con la elevación de la escala de Villata en pacientes con una TVP a seis meses.

RESULTADOS

La muestra total del estudio realizado estuvo integrada por 40 pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Todos los pacientes estudiados cumplieron con los criterios de inclusión mencionados anteriormente. Se crearon dos grupos de estudio, 21 pacientes en el grupo de proteína C reactiva alta y 19 pacientes en el grupo de proteína C reactiva baja. Como se muestra en la figura 1 la edad promedio de los pacientes estudiados al momento de realizar el estudio fue de 63.6 años en el grupo de proteína C reactiva alta y de 58.5 años en el grupo de proteína C reactiva baja. Demostrando que la edad de la población estudiada es similar en ambos grupos.

La figura 2 muestra la distribución por género de los pacientes en los diferentes grupos. Para el grupo de proteína C reactiva alta el porcentaje fue: 61.9% masculino y 38.1% femenino, para el grupo de proteína C reactiva baja el porcentaje fue: 52.6% masculino y 47.4% femenino. En ambos grupos predomina el sexo masculino y la distribución por género es muy parecida.

Todos los pacientes tenían el diagnóstico de una TVP. Con base en la localización anatómica de la TVP el grupo de proteína C reactiva alta tuvo los siguientes porcentajes:

- 47.6% iliofemoral.
- 52.4% femoropoplítea
- 0% subclavia-axilar.

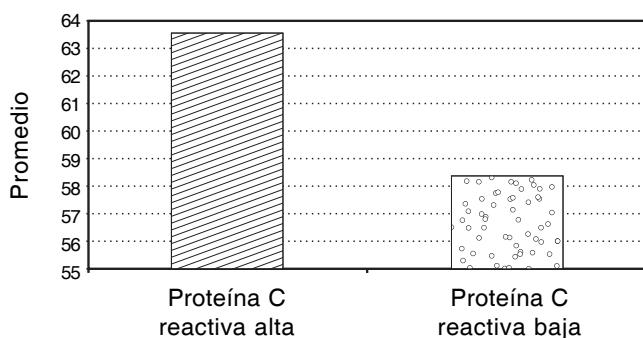


Figura 1. Diferencias en la edad entre ambos grupos.
Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

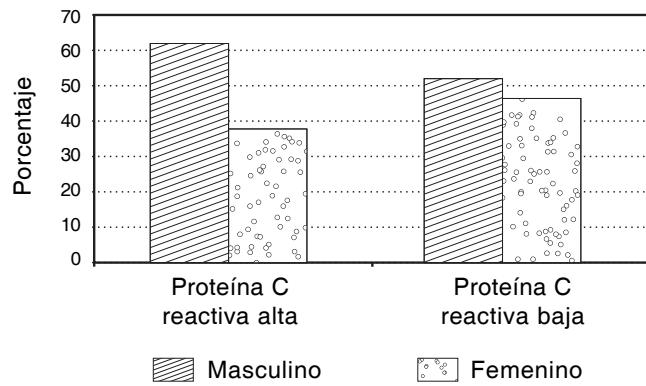


Figura 2. Diferencias en género entre ambos grupos.
Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

El grupo de proteína C reactiva baja tuvo los siguientes porcentajes:

- 0% iliofemoral.
- 94.7% femoropoplíteas.
- 5.3% subclavia-axilar.

Como se demuestra en la *figura 3*, en ambos grupos el sitio de localización más frecuente es a nivel femoropoplíteo; sin embargo, en el grupo proteína C reactiva alta hay más pacientes con localización iliofemoral. En ambos grupos es similar la localización subclavia-axilar debido a la rareza de una TVP en esta región anatómica.

Con base en la etiología de la TVP, el grupo proteína C reactiva alta presentó los siguientes porcentajes:

- 28.6% idiopática.
- 23.8% inmovilización por hospitalización.
- 14.3% inmovilización por cirugía mayor con anestesia de más de 30 min de duración.

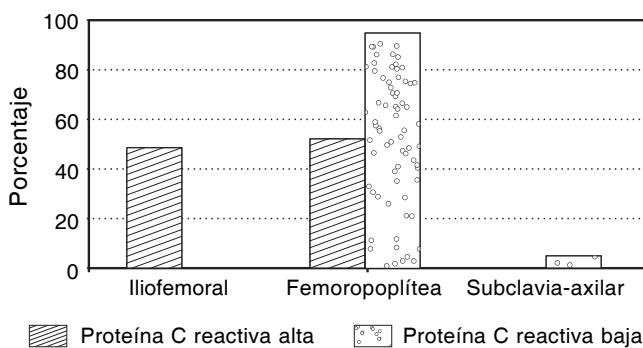


Figura 3. Diferencias en la localización de la trombosis venosa profunda entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

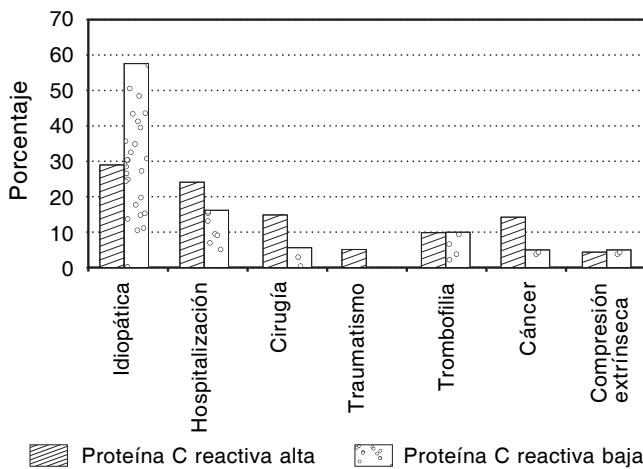


Figura 4. Diferencias en la etiología de la trombosis venosa profunda entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

- 4.8% inmovilización por traumatismo.
- 9.5% trombofilia.
- 14.3% cáncer activo.
- 4.8% por compresión extrínseca (miomas uterinos).

El grupo de proteína C reactiva baja presentó los siguientes porcentajes:

- 57.9% idiopática.
- 15.8% inmovilización por hospitalización.
- 5.3% inmovilización por cirugía mayor con anestesia de más de 30 min de duración.
- 0% inmovilización por traumatismo.
- 10.5% trombofilia.
- 5.3% cáncer activo.
- 5.3% por compresión extrínseca.

Como se muestra en la *figura 4*, la etiología más común en ambos grupos es la idiopática, seguida de la inmovilización (hospitalización, cirugía y trauma) y con una distribución similar de causas menos frecuentes como trombofilia, cáncer y compresión extrínseca.

Todos los pacientes con el diagnóstico de trombosis venosa profunda fueron tratados a base de antiocoagulantes. El grupo de proteína C reactiva alta fue tratado con acenocumarina 81%, enoxaparina 14.3% y rivaroxaban 4.8%. El grupo de proteína C reactiva baja fue tratado con acenocumarina 68.4%, enoxaparina 5.3% y rivaroxaban 26.3%. Como se muestra en la *figura 5*, la mayoría de los pacientes fueron tratados con acenocumarina (antagonista de la vitamina K); sin embargo, en el grupo de proteína C reactiva baja hay una proporción mayor de pacientes tratados con rivaroxaban (inhibidor directo del factor Xa).

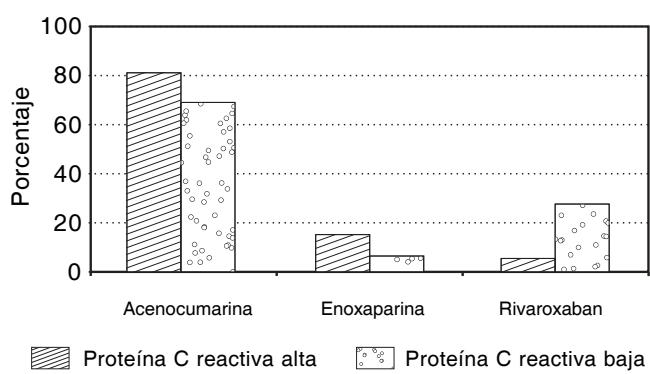


Figura 5. Diferencias en el tratamiento de la trombosis venosa profunda entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Una vez iniciado el tratamiento de la TVP cada paciente es individualizado con base en sus factores de riesgo protrombóticos para definir la duración del tratamiento. En el grupo de proteína C reactiva alta 4.8% de los pacientes permaneció anticoagulado por tres meses, 80.9% permaneció anticoagulado por seis meses y 14.3% permaneció anticoagulado por tiempo indefinido. En el grupo proteína C reactiva baja 31.6% de los pacientes permaneció anticoagulado por tres meses, 52.6% permaneció anticoagulado por seis meses y 15.8% permaneció anticoagulado de forma indefinida. Como se muestra en la *figura 6*, la mayoría de los pacientes permaneció anticoagulado durante seis meses en ambos grupos.

El sistema de clasificación de Villalta consta de 11 variables, las cuales se analizaron de forma independiente. El dolor es la primera de las variables que califica este sistema y se definió como una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial. El grupo de proteína C reactiva alta presentó los siguientes porcentajes:

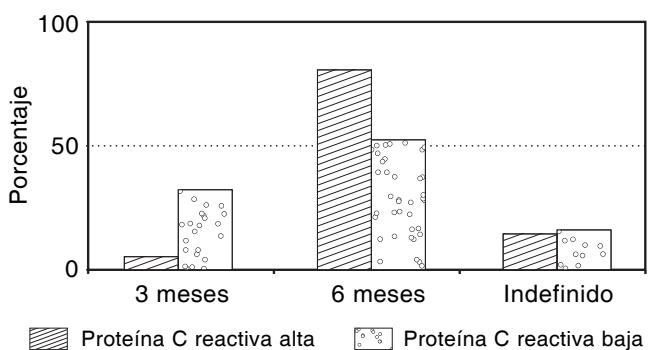


Figura 6. Diferencias en la duración del tratamiento de la trombosis venosa profunda entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

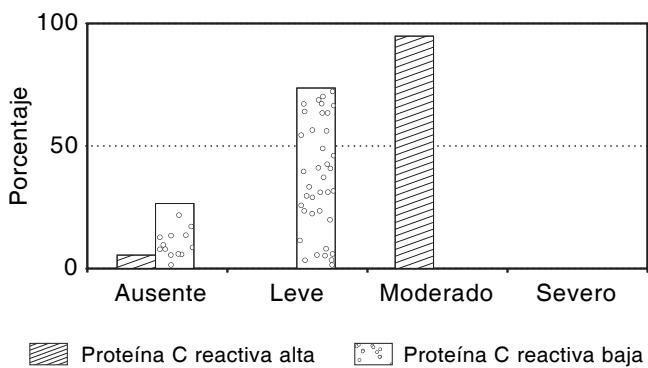


Figura 7. Diferencias en el dolor entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

- 4.8% dolor ausente.
- 0% dolor leve.
- 95.2% dolor moderado.
- 0% dolor severo.

El grupo proteína C reactiva baja presentó los siguientes porcentajes:

- 26.3% dolor ausente.
- 73.7% dolor leve.
- 0% dolor moderado.
- 0% dolor severo.

Como se muestra en la *figura 7*, la mayoría de los pacientes con proteína C reactiva alta presentaron niveles de dolor moderados, pero la mayoría de los pacientes con proteína C reactiva baja presentaron niveles de dolor leves e incluso dolor ausente.

La pesadez, definida como la sensación subjetiva de pesantez, cansancio o fatiga de las extremidades inferiores se presentó en el grupo proteína C reactiva alta con los siguientes porcentajes:

- 0% pesadez ausente.
- 52.4% pesadez leve.
- 42.9% pesadez moderada
- 4.8% pesadez severa.

En el grupo proteína C reactiva baja se tuvieron los siguientes porcentajes:

- 0% pesadez ausente.
- 100% pesadez leve.
- 0% pesadez moderada.
- 0% pesadez severa.

Como se observa en la *figura 8*, la mayoría de los pacientes en ambos grupos sufre de pesadez, un

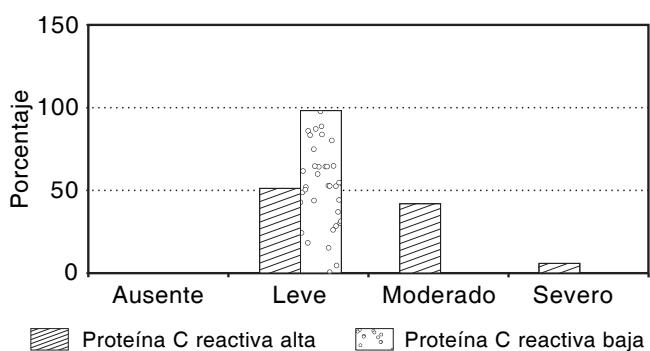


Figura 8. Diferencias en la pesadez entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

síntoma común en todos los pacientes después de una TVP; sin embargo, la gravedad del síntoma varía entre ambos grupos siendo más intensa en el grupo proteína C reactiva alta y más ligera o leve en el grupo proteína C reactiva baja.

Las parestesias definidas como la sensación anormal y subjetiva de hormigueo en las extremidades inferiores es un síntoma con presentación muy variable y se obtuvieron los siguientes porcentajes para el grupo proteína C reactiva alta:

- 71.4% parestesias ausentes.
- 28.6% parestesias leves.
- 0% parestesias moderadas.
- 0% parestesias severas.

En el grupo proteína C reactiva baja:

- 100% parestesias ausentes.
- 0% parestesias leves.
- 0% parestesias moderadas.
- 0% parestesias severas.

Como se demuestra en la *figura 9*, las parestesias son un componente sintomático poco común, sólo un escaso porcentaje de pacientes en el grupo proteína C reactiva alta presentó parestesias leves, pero la mayoría de los pacientes en el grupo proteína C reactiva alta y todos los pacientes en el grupo proteína C reactiva baja no presentaron parestesias.

Los calambres, definidos como un espasmo involuntario del músculo que ocasiona dolor, se presentaron con los siguientes porcentajes en el grupo proteína C reactiva alta:

- 33.3% calambres ausentes.
- 66.7% calambres leves

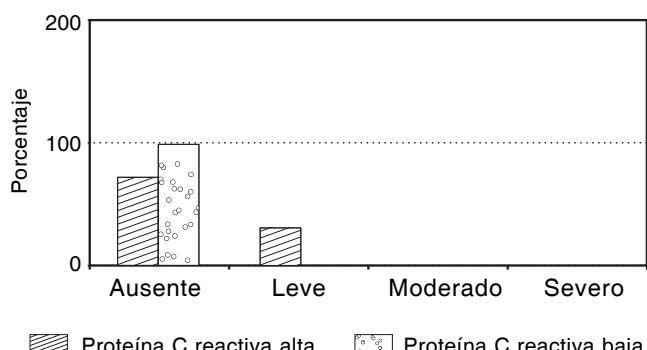


Figura 9. Diferencias en las parestesias entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

- 0% calambres moderados.
- 0% calambres severos.

En el grupo proteína C reactiva baja:

- 84.2% calambres ausentes.
- 15.8% calambres leves.
- 0% calambres moderados.
- 0% calambres severos.

Como se muestra en la *figura 10*, los calambres leves fueron un síntoma común en más de la mitad de los pacientes en el grupo proteína C reactiva alta y fue un síntoma raro en los pacientes del grupo proteína C reactiva baja. Ninguno de los grupos presentó este síntoma de forma moderada a severa y una característica importante es que casi todos los pacientes presentaban los calambres con predominio de horario, es decir, se presentaron predominantemente en la noche.

El prurito se definió como la irritación local en la piel que conlleva a la acción de rascarse. Es un síntoma asociado a enfermedad venosa y a cambios tróficos de la piel. En los pacientes con SPT hay cambios importantes en la piel que van desde el depósito de hemosiderina, daño endotelial, engrosamiento de la membrana basal, producción de colágeno y elastina y la liberación de factores de crecimiento y citocinas involucradas en el mecanismo fisiopatológico del prurito y en la activación de células plasmáticas a nivel local. En el grupo proteína C reactiva alta se obtuvieron los siguientes porcentajes:

- 85.7% prurito ausente.
- 14.3% prurito leve.
- 0% prurito moderado.
- 0% prurito severo.

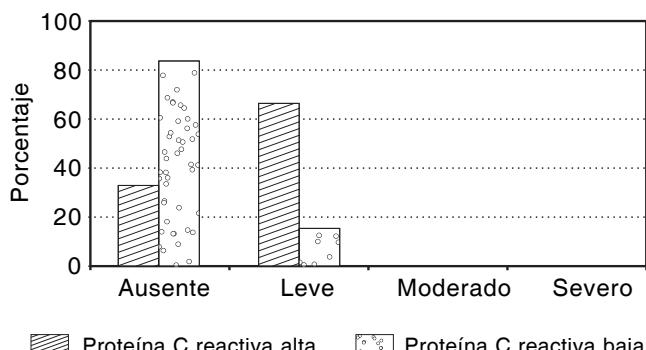


Figura 10. Diferencias en los calambres entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

En el grupo proteína C reactiva baja se obtuvieron los siguientes porcentajes:

- 100% prurito ausente.
- 0% prurito leve.
- 0% prurito moderado.
- 0% prurito severo.

Como se observa en la *figura 11*, el prurito no fue un síntoma común; sin embargo, en el grupo proteína C reactiva alta se presentó en 14.3% de los pacientes de forma leve, el resto de los pacientes no presentó prurito. En el grupo proteína C reactiva baja ninguno de los pacientes presentó prurito.

El edema definido como la acumulación de líquido en el espacio intersticial originado por una pérdida del balance de las fuerzas de Starling (cambios en la presión hidrostática capilar, presión oncótica capilar, presión hidrostática en el espacio intersticial y presión oncótica en el espacio intersticial) se observa en el tobillo y en la región pretibial, es de predominio vespertino y ocasiona una fóvea después de presionar con el dedo. En el grupo proteína

C reactiva alta se obtuvieron los siguientes porcentajes:

- 0% edema ausente.
- 28.6% edema leve.
- 42.9% edema moderado.
- 28.6% edema severo.

En el grupo proteína C reactiva baja se obtuvieron los siguientes porcentajes:

- 15.8% edema ausente
- 84.2% edema leve
- 0% edema moderado y 0% edema severo.

Es de llamar la atención que el edema es un signo muy frecuente después de una TVP, ya que casi todos los pacientes presentan en mayor o menor medida cierto grado de edema. Como se observa en la *figura 12*, en el grupo proteína C reactiva alta el edema está presente en todos los pacientes desde leve, moderado, y severo. En el grupo proteína C reactiva baja solo un escaso porcentaje no presentó edema y el resto de los pacientes presentó edema leve. Cuando se comparan ambos grupos se observa que sólo los pacientes con edema severo están en el grupo proteína C reactiva alta.

La induración definida como la fibrosis de la piel y del tejido celular subcutáneo es un cambio crónico de la piel asociado a enfermedad venosa e implica una respuesta inflamatoria crónica.

En el grupo proteína C reactiva alta se obtuvieron los siguientes porcentajes:

- 38.1% induración ausente.
- 52.4% induración leve.
- 9.5% induración moderada.
- 0% induración severa.

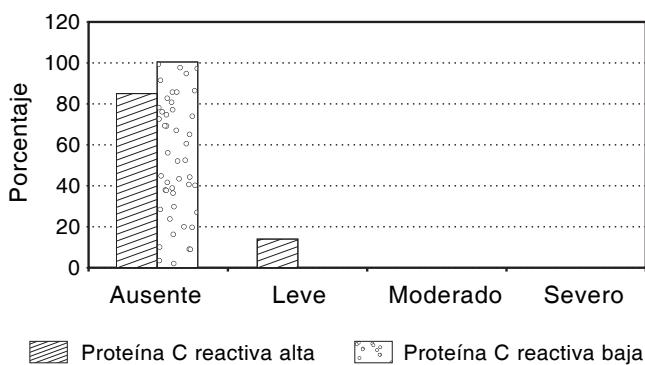


Figura 11. Diferencias en el prurito entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

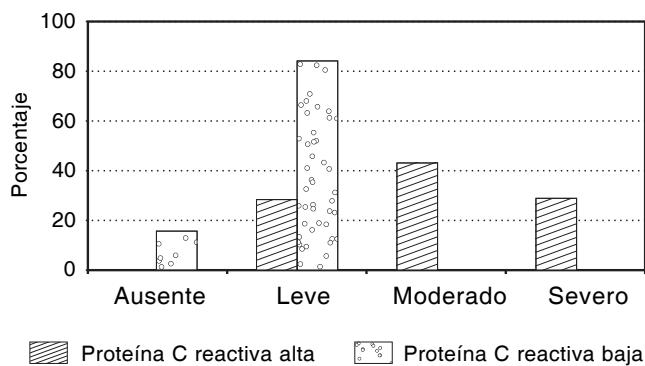


Figura 12. Diferencias en el edema entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

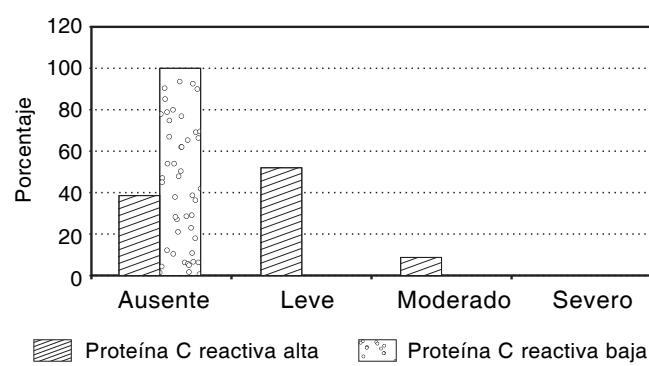


Figura 13. Diferencias en la induración entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

En el grupo proteína C reactiva se obtuvieron los siguientes porcentajes:

- 100% induración ausente.
- 0% induración leve.
- 0% induración moderada.
- 0% induración severa.

Como se muestra en la *figura 13*, el grupo proteína C reactiva alta presentó individuos con induración leve a moderada en comparación con el grupo proteína C reactiva baja donde ningún paciente presentó induración en la piel alrededor del tobillo.

La hiperpigmentación es definida como la coloración amarilla-café de la región perimaleolar. Este fenómeno se debe al depósito de hemosiderina a partir del atrapamiento y destrucción de eritrocitos en el sistema de alta presión venosa. Se obtuvieron los siguientes porcentajes en el grupo proteína C reactiva alta:

- 38.1% hiperpigmentación ausente.
- 47.6% hiperpigmentación leve.
- 14.3% hiperpigmentación moderada.
- 0% hiperpigmentación severa.

En el grupo proteína C reactiva baja:

- 100% hiperpigmentación ausente.
- 0% hiperpigmentación leve.
- 0% hiperpigmentación moderada.
- 0% hiperpigmentación severa.

Como se observa en la *figura 14*, el grupo proteína C reactiva alta presentó pacientes con hiperpigmentación leve a moderada, pero el grupo proteína

C reactiva baja no presentó pacientes con hiperpigmentación perimaleolar.

Las venas varicosas son definidas como venas subcutáneas ≥ 3 mm de diámetro que son palpables y que presentan una piel suprayacente normal. Tienen la característica de que son vasos alargados, tortuosos, dilatados y saculares. Dentro de esta definición también se incluyeron telangiectasias (venas intradérmicas menores a 1 mm de diámetro que no son palpables y que ocasionan una piel suprayacente de morada a rojo brillante) y venas reticulares (venas subdérmicas de 1 a 3 mm de diámetro que no son palpables y que ocasionan una piel suprayacente azul oscura). Se presentaron con las siguientes proporciones en el grupo proteína C reactiva alta:

- 0% várices ausentes.
- 19% várices leves.
- 81% várices moderadas.
- 0% várices severas.

En el grupo proteína C reactiva baja:

- 89.5% várices ausentes.
- 10.5% várices leves.
- 0% várices moderadas.
- 0% várices severas.

Como se puede observar en la *figura 15*, todos los pacientes del grupo proteína C reactiva alta desarrollaron telangiectasias, venas reticulares y venas varicosas. En el grupo proteína C reactiva baja sólo un escaso porcentaje desarrolló telangiectasias, venas reticulares y venas varicosas de forma leve, pero la gran mayoría no desarrolló várices.

El eritema, definido como un enrojecimiento de la piel por la vasodilatación de los capilares, generalmente ocurre por un proceso agudo, durante la

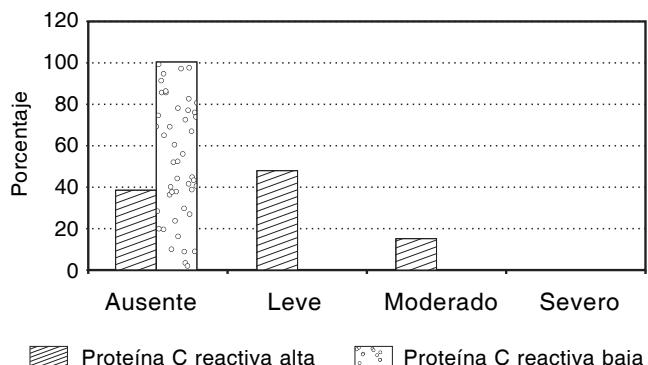


Figura 14. Diferencias en la pigmentación entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

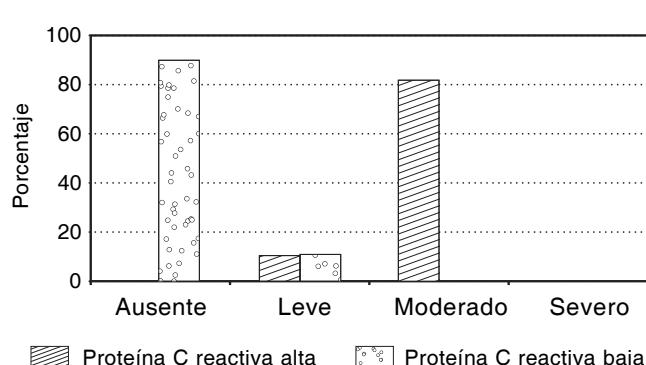


Figura 15. Diferencias en el desarrollo de várices entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

TVP, que ocasiona congestión venosa, con aumento de la presión hidrostática venosa y con la subsiguiente transmisión de la hipertensión venosa a los capilares. Se obtuvieron los siguientes resultados en el grupo proteína C reactiva alta:

- 95.2% eritema ausente.
- 4.8% eritema leve.
- 0% eritema moderado.
- 0% eritema severo.

En el grupo proteína C reactiva baja:

- 100% eritema ausente.
- 0% eritema leve.
- 0% eritema moderado.
- 0% eritema severo.

Como se muestra en la *figura 16*, el eritema no fue un signo importante en ambos grupos, siendo ausente en casi todos los pacientes.

El dolor al momento de comprimir la pantorrilla se presentó con los siguientes porcentajes para el grupo proteína C reactiva alta:

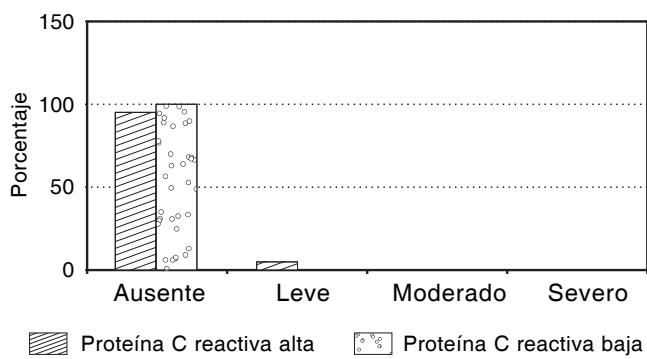


Figura 16. Diferencias en el eritema entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

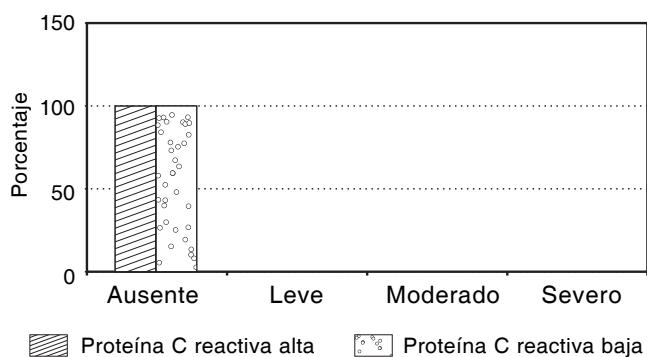


Figura 17. Diferencias en el dolor al comprimir la pantorrilla entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

- 100% dolor ausente.
- 0% dolor leve.
- 0% dolor moderado.
- 0% dolor severo.

En el grupo proteína C reactiva baja:

- 100% dolor ausente.
- 0% dolor leve.
- 0% dolor moderado.
- 0% dolor severo.

Como se observa en la *figura 17*, en ambos grupos no existió dolor al momento de comprimir la pantorrilla durante la exploración física.

La aparición de una úlcera es indicativo de una hipertensión venosa ambulatoria alta y, por lo tanto, de un SPT severo. Se obtuvieron los siguientes resultados en el grupo proteína C reactiva alta:

- 71.4% úlcera ausente.
- 28.6% úlcera presente.

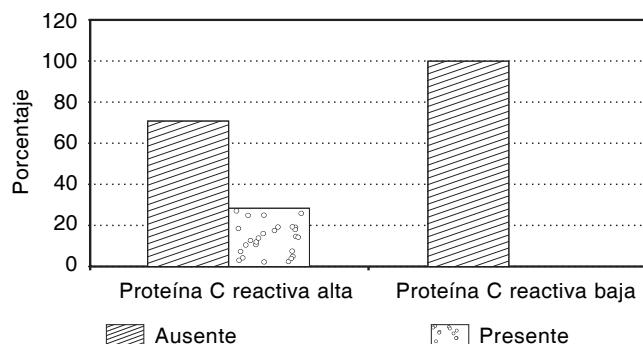


Figura 18. Diferencias en la aparición de una úlcera entre ambos grupos. Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

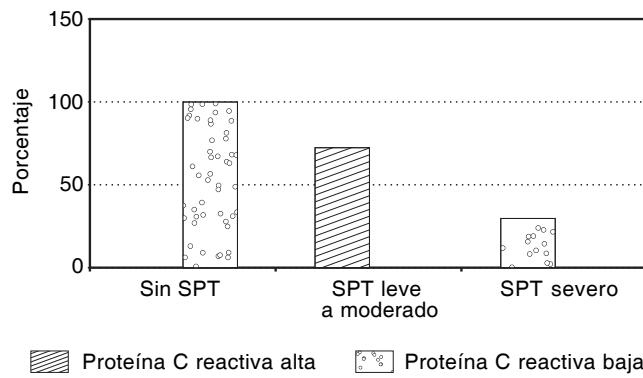


Figura 19. Diferencias en el síndrome postrombótico entre ambos grupos ($p < 0.05$). Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

En el grupo proteína C reactiva baja:

- 100% úlcera ausente.
- 0% úlcera presente.

Como se observa en la *figura 18*, únicamente el grupo proteína C reactiva alta tuvo pacientes con una úlcera, el grupo proteína C reactiva baja no tuvo pacientes con úlcera de origen venoso.

En la *figura 19* se muestra cómo los pacientes del grupo proteína C reactiva baja no tuvieron SPT en comparación con los pacientes con proteína C reactiva alta que presentaron SPT leve, moderado y severo. La mayoría de los pacientes con SPT severo presentaron una úlcera. Estos resultados llevan a decir que existe una correlación entre los niveles altos de proteína C reactiva y la presencia del SPT. En el grupo proteína C reactiva alta se presentaron los siguientes porcentajes:

- 0% sin SPT.
- 71.4% SPT leve a moderado.
- 28.6% SPT severo.

En el grupo proteína C reactiva baja se presentaron los siguientes porcentajes:

- 100% sin SPT.
- 0% SPT leve a moderado.
- 0% SPT severo.

En el *cuadro I* se muestran las diferencias entre la escala de Villalta y el valor de proteína C reactiva entre ambos grupos. En el grupo proteína C reactiva alta el valor promedio de la escala de Villalta es de 9.9 puntos con un valor de proteína C reactiva de 9.3 mg/dL. En el grupo proteína C reactiva baja el promedio de la escala de Villalta fue de 2.8, lo cual no es diagnóstico de SPT, con un valor de proteína C reactiva de 1.6 mg/dL.

En el *cuadro II* se describen las diferencias en las variables demográficas entre ambos grupos con el valor de p. Se observa que los pacientes con proteína C reactiva alta y, por lo tanto, con síndrome post-trombótico, con mayor frecuencia tienen trombosis a nivel iliofemoral. La trombosis en este sitio se asocia con SPT debido a la obstrucción venosa, la

CUADRO I
Diferencias en la escala de villalta y proteína c reactiva entre ambos grupos ($p < 0.05$)

	Grupo PCR alta	Grupo PCR baja	Valor de P
Escala de Villata	9.9 ± 2.2	2.8 ± 0.6	< 0.05
PCR	9.3 ± 2.5 mg/dL	1.6 ± 0.9 mg/dL	< 0.05

CUADRO II
Diferencias en las variables demográficas y clínicas entre ambos grupos

	Grupo PCR alta	Grupo PCR baja	Valor de P
Edad	63.6 ± 19.1	58.5 ± 16.1	> 0.05
Escala de Villata	9.9 ± 2.2	2.8 ± 0.6	< 0.05
PCR	9.3 ± 2.5	1.6 ± 0.9	< 0.05
Masculino	61.9% (n = 13)	52.6% (n = 10)	> 0.05
Femenino	38.1% (n = 8)	47.4% (n = 9)	> 0.05
Ilio-femoral	47.6% (n = 10)	0% (n = 0)	< 0.05
Femoropoplítea	52.4% (n = 11)	94.7% (n = 18)	< 0.05
Subclavia-axilar	0% (n = 0)	5.3% (n = 1)	< 0.05
Idiopática	28.6% (n = 6)	57.9% (n = 11)	> 0.05
Hospitalización	23.8% (n = 5)	15.8% (n = 3)	> 0.05
Cirugía	14.3% (n = 3)	5.3% (n = 1)	> 0.05
Traumatismo	4.8% (n = 1)	0% (n = 0)	> 0.05
Trombofilia	9.5% (n = 2)	10.5% (n = 2)	> 0.05
Cáncer	14.3% (n = 3)	5.3% (n = 1)	> 0.05
Compresión extrínseca	4.8% (n = 1)	5.3% (n = 1)	> 0.05
Acenocumarina	81.0% (n = 17)	68.4% (n = 13)	> 0.05
Enoxaparina	14.3% (n = 3)	5.3% (n = 1)	> 0.05
Rivaroxaban	4.8% (n = 1)	26.3% (n = 5)	> 0.05
Tres meses	4.8% (n = 1)	31.6% (n = 6)	> 0.05
Seis meses	80.9% (n = 17)	52.6% (n = 10)	> 0.05
Indefinido	14.3% (n = 3)	15.8% (n = 3)	> 0.05

CUADRO III
Diferencias en las variables (síntomas) de la escala de Villalta entre ambos grupos

	Grupo PCR alta	Grupo PCR baja	Valor de P
Dolor			
Ausente	4.8% (n = 1)	26.3% (n = 5)	< 0.05
Leve	0% (n = 0)	73.7% (n = 14)	< 0.05
Moderado	95.2% (n = 20)	0% (n = 0)	< 0.05
Severo	0% (n = 0)	0% (n = 0)	< 0.05
Pesadez			
Ausente	0% (n = 0)	0% (n = 0)	< 0.05
Leve	52.4% (n = 11)	100% (n = 19)	< 0.05
Moderado	42.9% (n = 9)	0% (n = 0)	< 0.05
Severo	4.8% (n = 1)	0% (n = 0)	< 0.05
Parestesias			
Ausente	71.4% (n = 15)	100% (n = 19)	< 0.05
Leve	28.6% (n = 6)	0% (n = 0)	< 0.05
Moderado	0% (n = 0)	0% (n = 0)	< 0.05
Severo	0% (n = 0)	0% (n = 0)	< 0.05
Calambres			
Ausente	33.3% (n = 7)	84.2% (n = 16)	< 0.05
Leve	66.7% (n = 14)	15.8% (n = 3)	< 0.05
Moderado	0% (n = 0)	0% (n = 0)	< 0.05
Severo	0% (n = 0)	0% (n = 0)	< 0.05
Prurito			
Ausente	85.7% (n = 18)	100% (n = 19)	> 0.05
Leve	14.3% (n = 3)	0% (n = 0)	> 0.05
Moderado	0% (n = 0)	0% (n = 0)	> 0.05
Severo	0% (n = 0)	0% (n = 0)	> 0.05

mayor carga del trombo y la destrucción valvular en sentido distal. La mayoría de los pacientes en ambos grupos fueron tratados con antagonista de vitamina K durante seis meses.

En el *cuadro 3* se observan las diferencias en los cinco componentes sintomáticos de la escala de Villalta. Es importante resaltar que los pacientes del grupo proteína C reactiva alta presentaron más dolor y pesadez, lo cual correlaciona con la mayor aparición de SPT en este grupo.

En el *cuadro 4* se observan las diferencias en los seis componentes signológicos de la escala de Villalta. Los pacientes del grupo proteína C reactiva alta fueron los únicos que presentaron úlceras de origen venoso.

En el *cuadro 5* se observan los diferentes porcentajes de presentación del SPT en cada grupo de estudio. En el grupo proteína C reactiva baja no hubo pacientes con SPT. En el grupo de proteína C reactiva alta todos los pacientes presentaron SPT y 28.6% fue catalogado como severo, con la presencia de una úlcera.

MÉTODOS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez recolectados todos los datos los niveles de proteína C reactiva se asociaron con la clasificación de Villalta en un paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS) para determinar el valor pronóstico de proteína C reactiva en el SPT.

Las variables continuas se compararon con una prueba de *t* de Student, las variables nominales se compararon con una prueba χ^2 o prueba exacta de Fischer, y las variables ordinales se compararon con una prueba *U* de Mann-Whitney.

DISCUSIÓN

Después de una TVP se ha reportado que 23-60% de los pacientes desarrolla un SPT en menos de dos años a pesar a ser tratados con una anticoagulación apropiada. De todos estos pacientes, 10% desarrollará SPT severo, incluyendo la aparición de úlceras venosas.

CUADRO IV
Diferencias en las variables (signos) de la escala de Villata entre ambos grupos

	Grupo PCR alta	Grupo PCR baja	Valor de P
Edema			
Ausente	0% (n = 0)	15.8% (n = 1)	< 0.05
Leve	28.6% (n = 6)	84.2% (n = 16)	< 0.05
Moderado	42.9% (n = 9)	0% (n = 0)	< 0.05
Severo	28.6% (n = 6)	0% (n = 0)	< 0.05
Induración			
Ausente	38.1% (n = 8)	100% (n = 19)	< 0.05
Leve	52.4% (n = 11)	0% (n = 0)	< 0.05
Moderado	9.5% (n = 2)	0% (n = 0)	< 0.05
Severo	0% (n = 0)	0% (n = 0)	< 0.05
Pigmentación			
Ausente	38.1% (n = 8)	100% (n = 19)	< 0.05
Leve	47.6% (n = 10)	0% (n = 0)	< 0.05
Moderado	14.3% (n = 3)	0% (n = 0)	< 0.05
Severo	0% (n = 0)	0% (n = 0)	< 0.05
Várices			
Ausente	0% (n = 0)	89.5% (n = 17)	< 0.05
Leve	19.0% (n = 4)	10.5% (n = 2)	< 0.05
Moderado	81.0% (n = 17)	0% (n = 0)	< 0.05
Severo	0% (n = 0)	0% (n = 0)	< 0.05
Eritema			
Ausente	95.2% (n = 20)	100% (n = 19)	> 0.05
Leve	4.8% (n = 1)	0% (n = 0)	> 0.05
Moderado	0% (n = 0)	0% (n = 0)	> 0.05
Severo	0% (n = 0)	0% (n = 0)	> 0.05
Dolor a la compresión			
Ausente	100% (n = 21)	100% (n = 19)	> 0.05
Leve	0% (n = 0)	0% (n = 0)	> 0.05
Moderado	0% (n = 0)	0% (n = 0)	> 0.05
Severo	0% (n = 0)	0% (n = 0)	> 0.05
Úlcera			
Ausente	71.4% (n = 15)	100% (n = 19)	< 0.05
Presente	28.6% (n = 6)	0% (n = 0)	< 0.05

CUADRO V
Diferencias en las proporciones de síndrome postrombótico (spt) entre ambos grupos

	Grupo PCR alta	Grupo PCR baja	Valor de P
Sin SPT	0% (n = 0)	100% (n = 19)	< 0.05
SPT leve-moderado	71.4% (n = 15)	0% (n = 0)	< 0.05
SPT severo	28.6% (n = 6)	0% (n = 0)	< 0.05

Los parámetros inflamatorios han sido poco estudiados en la trombosis venosa profunda. Existe un aumento en la producción de marcadores inflamatorios como la interleucina-6, interleucina-8, proteína quimioattractiva de monocitos y proteína C

reactiva en pacientes con una TVP. Muchas de las elevaciones de estos marcadores se han cuantificado a los seis meses. Lo anterior ha sugerido que la TVP inicia una respuesta inflamatoria crónica que a su vez ocasiona daño en la pared de la vena y las

válvulas, lo cual correlaciona con la aparición de un SPT. El impacto de la respuesta inflamatoria crónica está relacionado con la severidad del SPT.²⁸

En un estudio realizado por Krieger y cols. se incluyeron 43 pacientes con antecedente de una TVP. Se les midió la proteína C reactiva encontrando que su elevación se relaciona con la severidad de la disfunción venosa cuantificada a través de la escala CEAP y el Venous Clinical Severity Score. Ellos concluyeron que la inflamación crónica y los cambios en los parámetros reológicos de la sangre están involucrados en el desarrollo del SPT. En el presente estudio los pacientes con escalas de Villalta más altas tuvieron los valores más altos de proteína C reactiva, lo cual correlaciona con los datos publicados por otros autores señalando la relación que existe entre el SPT y la respuesta inflamatoria crónica.²⁶

La escala de Villalta ha sido recientemente recomendada y estandarizada para definir el SPT por el Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. En nuestro estudio la encontramos como una herramienta fundamental, útil y fácil de realizar. Es una escala reproducible y con mucha aplicabilidad clínica, ya que permite detectar de forma objetiva a los pacientes con SPT. Además, permite una evaluación dinámica, ya que cambia conforme al tratamiento en comparación con la clasificación CEAP que es estática.

En el Post-thrombotic syndrome 3 years after deep venous thrombosis in the Thrombosis and Pulmonary Embolism in Out-Patients (TULIPA) PLUS Registry, la mayoría de los pacientes con SPT fueron clasificados como leves a moderados, y sólo un pequeño porcentaje fue catalogado como severo. En nuestro estudio tuvimos un comportamiento muy similar, ya que la mayoría de los casos de SPT fue clasificada como leves a moderados (71.4%) y sólo una cuarta parte (28.6%) fue severa. Los principales síntomas y signos observados en nuestros pacientes con SPT fueron el dolor, sensación de pesadez, calambres de predominio nocturno, edema, aparición de telangiectasias, venas reticulares y venas varicosas.²⁹

De forma similar, con respecto a la etiología de la trombosis, el comportamiento de nuestro grupo de estudio es muy similar al reportado en la literatura, ya que la mayoría de los casos fueron idiopáticos, seguidos de inmovilización por hospitalización, cirugía o trauma y al final causas diversas como cáncer, compresión extrínseca y trombofilia. El tratamiento para la TVP es similar al reportado en la literatura, predominantemente con antagonistas de vitamina K; sin embargo, la aparición de los nue-

vos anticoagulantes orales ha revolucionado el esquema de tratamiento de la TVP, con un incremento en el uso de inhibidores directos del factor IIa y Xa. Lo mismo se ve reflejado en este estudio con la introducción del rivaraxoban hace dos años, ya que 4.8% de los pacientes del grupo proteína C reactiva alta y 26.3% del grupo proteína C reactiva baja fueron tratados con dicho medicamento.¹⁸

Las guías del American College of CHEST Physicians recomiendan una duración mínima de la anticoagulación de tres a seis meses. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes fue tratado durante seis meses, lo cual dependió de la presencia o ausencia de factores de riesgo protrombóticos.¹⁸

Es de llamar la atención que en el grupo proteína C reactiva alta el sitio más común de localización de la TVP fue el femoropoplíteo (52.4%) seguido del iliofemoral 47.6% comparado con el grupo proteína C reactiva baja donde el sitio más frecuente fue el femoropoplíteo (94.7%). Uno de los factores más importantes que afecta la tasa y severidad del SPT es la localización de la TVP. Los pacientes que presentan una trombosis venosa profunda proximal (iliofemoral) tienen más riesgo de desarrollar un síndrome postrombótico. En el estudio TULIPA la frecuencia del SPT fue de 32.4% para TVP iliofemoral vs. 15.6% para TVP femoropoplítea. En nuestro estudio, el grupo proteína C reactiva alta albergó todos los casos de SPT así como todos los casos de trombosis iliofemoral, lo cual correlaciona con la aparición de SPT, y localización proximal del trombo.²⁹

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio realizado muestran que la elevación de la proteína C reactiva se asocia con la elevación de la escala de Villalta. La localización anatómica de la TVP tiene impacto sobre la aparición del SPT. Los pacientes con una TVP en localización iliofemoral tienen más probabilidades de presentar un SPT. Los resultados obtenidos indican que la elevación de la proteína C reactiva en pacientes con SPT es indicativo de una respuesta inflamatoria crónica localizada en la pared de la vena.

REFERENCIAS

1. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 698-707.
2. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 879-83.

3. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpenter PH, Głowiczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248-52.
4. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488-98.
5. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 698-707.
6. Deatrick KB, Eliason JL, Lynch EM, Moore AJ, Dewyer NA, Varma MR, et al. Vein wall remodeling after deep vein thrombosis involves matrix metalloproteinases and late fibrosis in a mouse model. *J Vasc Surg* 2005; 42: 140-8.
7. Furie B. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 259: 938-49.
8. Seshadri R, Neglén P. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2319-27.
9. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl.): 381S-453S.
10. Gonzalez-Fajardo JA, Martin-Pedrosa M, Castrodeza J, Tamames S, Vaquero-Puerta C. Effect of the anticoagulant therapy in the incidence of post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism: comparative study of enoxaparin versus coumarin. *J Vasc Surg* 2008; 48: 953-9.
11. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 298-310.
12. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955-60.
13. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071-4.
14. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780-9.
15. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA* 2009; 301: 2472-85.
16. Henke PK, Ferguson E, Varma M, Deatrick KB, Wakefield GT, Woodrum DT. Proximate versus nonproximate risk factor associated primary deep venous thrombosis: clinical spectrum and outcomes. *J Vasc Surg* 2007; 45: 998-1003; discussion 1003-4; quiz 1005-7.
17. Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger KA. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2008; 47: 1015-21.
18. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl.): 454S-545S.
19. Neglen P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg* 2007; 46: 979-90.
20. Knipp BS, Ferguson E, Williams DM, Dasika NJ, Cwikiel W, Henke PK, et al. Factors associated with outcome after interventional treatment of symptomatic iliac vein compression syndrome. *J Vasc Surg* 2007; 46: 743-9.
21. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaides A, Jaeger K, Carpenter P, et al. Venoactive drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 33: 309-19.
22. Calderon A, Wener M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein. *Hosp Med Clin* 2012; e313-e337.
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
24. Vincent J, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the Critically Ill Patient: C-reactive Protein. *Crit Care Clin* 2011; 27: 241-51.
25. Gonzalez-Ordóñez AJ, Fernandez-Carreira JM, Fernandez-Alvarez CR, Obaya RV, Macias-Robles MD, Gonzales-Franco A, et al. The concentrations of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and lipids are independently associated with venous thromboembolism. *Haematologica* 2003; 88: 1035-43.
26. Krieger E, van Der Loo B, Amann-Vesti B, Rousson V, Koppensteiner R. C-reactive protein and red cell aggregation correlate with late venous function after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2004; 40: 644-9.
27. Gremmel T, Ay C, Seidinger D, Pabinger I, Panzer S, Koppensteiner R. Soluble p-selectin, D-dimer, and high-sensitivity C-reactive protein after acute deep vein thrombosis of the lower limb. *J Vasc Surg* 2011; 54: 48S-55S.
28. Roumen-Klappe E, den Heijer M, van Uum S, van der Ven-Jongekrijg J, van der Graaf F, Wollersheim H. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2002; 35: 701-6.
29. Hach-Wunderle V, Bauersachs R, Gerlach H, Eberle S, Schellong S, Riess H, Carnarius H, et al. Post-thrombotic syndrome 3 years after deep venous thrombosis in the Thrombosis and Pulmonary Embolism in Out-Patients (TULIPA) PLUS Registry. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis* 2013; 1: 5-12.

Correspondencia:

Dr. Carlos Abel Gutiérrez-Díaz
Adolfo Prieto, Núm. 1037-102
Col. Del Valle
C.P. 03100, México, D.F.
Tel.: 55 1850-2747
Correo electrónico:
doctor_abelgudi@hotmail.com