

Factores relacionados con trombosis venosa profunda en pacientes con celulitis/erisipela en dos instituciones de alto nivel de complejidad

Estudio de casos y controles

Factors related to deep vein thrombosis in patients with cellulitis/erysipelas at two high-complexity facilities

A case-control study

MÓNICA ZULUAGA-QUINTERO, EDWIN JESÚS ARIZA-PARRA, NATALIA ZAPATA-HINCAPIÉ
• MEDELLÍN (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2109>

Resumen

El diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa de miembros inferiores en presencia de infección de tejidos blandos (celulitis/erisipela): es difícil de determinar con sólo los hallazgos clínicos, lo que lleva a un sobreuso de la ecografía Doppler que resulta innecesaria en muchos casos. En Colombia a la fecha no hay estudios que reporten la prevalencia simultánea de éstas dos condiciones.

Objetivo: determinar cuáles son los factores que se relacionan con trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con celulitis/erisipela en miembros inferiores.

Materiales y métodos: estudio de casos y controles. Pacientes atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe y la IPS universitaria entre enero de 2018 y diciembre de 2019 con diagnóstico de celulitis/erisipela y a quienes se les realizó Doppler venoso de miembros inferiores. Se consideraron variables demográficas, clínicas, paraclínicas e imagenológicas.

Resultados: en total se identificaron 637 pacientes con diagnóstico de celulitis y erisipela de miembros inferiores en el periodo de estudio en ambas instituciones. De estos en 18,5% (118 pacientes) se solicitó ecografía Doppler de miembros inferiores para descartar trombosis venosa profunda, encontrando un total de 25 estudios positivos (21,19%). Del total de esta muestra fueron 56 hombres (47,4%) con una media de edad de 65 años. La mayoría de casos (55,08%), tuvieron riesgo intermedio según la escala de Wells. Los antecedentes más frecuentes relacionados con trombosis fueron: inmovilización 33%, linfedema 29,66%, enfermedad renal crónica 23,73%. La presencia de neoplasia fue el antecedente que demostró significancia estadística para la presencia de trombosis OR 5 (1,64-15,16) (P=0,0056).

Conclusiones: la presencia de celulitis no es un hallazgo único que justifique la realización de Doppler, y el uso de imagen de rutina dentro del abordaje diagnóstico no está justificado si no existen otros factores de riesgo de trombosis. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2109>).

Palabras clave: *trombosis venosa profunda, celulitis, erisipela, factores de riesgo.*

Abstract

Lower extremity venous thromboembolism in the presence of soft tissue infection (cellulitis/erysipelas) is difficult to diagnose using clinical findings alone. This leads to an overuse of Doppler ultrasound, which is unnecessary in many cases. In Colombia, there are no studies to date reporting the simultaneous prevalence of these two conditions.

Dra. Mónica Zuluaga-Quintero: Internista, Epidemióloga, Departamento de Medicina Interna Hospital Pablo Tobón Uribe; Dr. Edwin Jesús Ariza-Parra: Internista, Epidemiólogo, Departamento de Medicina Interna IPS Universitaria Medellín; Dra. Natalia Zapata-Hincapié: Internista, Departamento de Medicina Interna Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín (Colombia). Correspondencia: Mónica Zuluaga-Quintero. Medellín (Colombia). E-Mail: mzulu28@hotmail.com
Recibido: 9/II/2021 Aceptado: 3/II/2022

Objective: to determine which factors are related to deep vein thrombosis in patients with lower extremity cellulitis/erysipelas.

Materials and methods: a case-control study. Patients seen at Hospital Pablo Tobón Uribe and the university hospital between January 2018 and December 2019 who were diagnosed with cellulitis/erysipelas and underwent lower extremity venous Doppler. Demographic, clinical, laboratory and imaging variables were considered.

Results: altogether, 637 patients with a diagnosis of lower extremity cellulitis and erysipelas were found during the study period in both institutions. Of these, 18.5% (118 patients) had a lower extremity Doppler ultrasound ordered to rule out deep vein thrombosis, finding a total of 25 positive studies (21.19%). Out of the total sample, 56 (47.4%) were male, with a mean age of 65 years. Most of the cases (55.08%) had an intermediate risk according to the Wells scale. The most common patient factors related to thrombosis were: immobility 33%, lymphedema 29.66%, and chronic kidney disease 23.73%. Neoplasms were the factor which showed statistical significance for the presence of thrombosis OR 5 (1.64-15.16) (P=0.0056).

Conclusions: cellulitis is not a unique finding to justify carrying out a Doppler test, and the routine use of this imaging technique in the diagnostic approach is not justified if there are no other risk factors for thrombosis. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/abc.2022.2109>).

Keywords: *deep vein thrombosis, cellulitis, erysipelas, risk factors.*

Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores es una condición de alta morbilidad que lleva a complicaciones como la embolia pulmonar secundaria y el síndrome posttrombótico, siendo los principales factores de riesgo descritos: estado de hipercoagulabilidad, historia familiar de trombosis, daño de la pared vascular, cirugía, inmovilización, cáncer activo, la edad, obesidad, hospitalización, uso de estrógenos y progestágenos (1, 2). La ecografía Doppler de miembros inferiores es la prueba estándar para el diagnóstico, ya que tiene buena sensibilidad, especificidad y es no invasiva; sin embargo, el problema actual es el sobreuso de ésta herramienta sin una correlación adecuada entre los hallazgos clínicos y factores de riesgo de TVP que justifiquen su realización (3, 4).

Los hallazgos clínicos que se presentan en celulitis/erisipela de miembros inferiores y en TVP de extremidades son similares y en la mayoría de ocasiones confusos. En ambas situaciones se describe: dolor, edema o sensibilidad en la pantorrilla, eritema y endurecimiento de la piel con cambios en ocasiones en la coloración; lo cual hace difícil diferenciar un proceso de otro con sólo el examen físico. Es frecuente que a muchos pacientes que ingresan con sospecha diagnóstica de celulitis/erisipela (CE) se realice ecografía Doppler de miembros inferiores para evaluar la presencia de TVP concomitante, siendo en muy pocos casos éste estudio positivo, lo cual sugiere que los predictores clínicos son poco específicos y existe un sobreuso de ésta herramienta diagnóstica con un porcentaje alto de resultados no concluyentes que no son útiles y que por el contrario incrementan los costos para el sistema de salud (3). El objetivo de este trabajo fue determinar cuáles son los factores que se relacionan con trombosis venosa profunda en pacientes con celulitis/erisi-

pela en miembros inferiores que justifiquen la realización de imagen Doppler. Con la hipótesis de que los antecedentes patológicos relacionados con hipercoagulabilidad y estasis venosa son los factores de riesgo más significativos de TVP en presencia de CE.

Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles incluyendo pacientes mayores de 18 años, que consultaron al servicio de urgencias con diagnóstico de CE de miembros inferiores y se les realizó Doppler, entre enero de 2018 a diciembre de 2019. Se excluyeron pacientes que cursaron con fascitis necrotizante como complicación. Se definió como casos a los pacientes con diagnóstico de CE en miembros inferiores y que se les documentó TVP en Doppler. Por su parte controles a pacientes que tuvieron diagnóstico de CE y se les solicitó Doppler por sospecha de TVP, pero con estudio negativo para trombosis.

Se calculó una muestra probabilística aleatoria simple teniendo en cuenta el antecedente más común descrito en estudios previos: TVP, con una prevalencia en casos de 44%. Un intervalo de confianza de 95%, poder del 80%, un error de 0.05, relación caso-control de 1:4 y Odds Ratio (OR) de 5; requiriendo un total de 95 pacientes, 19 casos y 76 controles.

Inicialmente se realizó una prueba piloto para documentar la frecuencia de realización de Doppler en los pacientes y descripción completa de las variables a estudiar.

Para el control de sesgos se incluyó una muestra representativa de la población de diferente gravedad, durante el mismo periodo de tiempo, incluyendo admitidos en servicios de urgencias y hospitalización. Se realizó revisión de la información y registro de variables de cada institución por cada investigador.

Plan de análisis

A partir de una base de datos registrada en el programa Microsoft Excel se realizó análisis de los datos con el programa Epi Info 7.2.4

Análisis univariado: se realizó una tabla de frecuencias donde se describe para las variables cuantitativas la media con desviación estándar y para las variables cualitativas la frecuencia absoluta y relativa.

Para la comparación de los grupos de pacientes con diagnóstico de TVP y sin TVP en el análisis bivariado, se calculó para las variables cualitativas Chi cuadrado o test exacto de Fisher y cálculo del OR con su respectivo intervalo de confianza. El nivel de significancia estadística fue dado por un valor P menor de 0.05. La única variable cuantitativa fue la edad y esta no se incluyó en el análisis bivariado. Se realizó regresión logística para determinar el efecto de variables confusoras y relacionadas con la variable dependiente TVP.

Resultados

Se identificaron en total 637 pacientes con diagnóstico de CE de miembros inferiores entre los años 2018 y 2019 en ambas instituciones. De estos a 118 pacientes se les solicitó ecografía Doppler de miembros inferiores, encontrando un total de 25 casos positivos para TVP (21.19%). Las características demográficas, clínicas y de laboratorio en ambos grupos se describen en la Tabla 1. Respecto a los signos clínicos el más prevalente fue el dolor en la extremidad en 95.76% de pacientes, seguido de la asimetría de extremidades en 88.14% y edema unilateral en 79.66%. Se presentó fiebre en sólo 33.05%. El cálculo de la escala de Wells no se realizó en 11 casos, teniendo en su mayoría riesgo intermedio 55.08%.

Se dividieron los pacientes en aquellos con TVP y sin TVP, luego se realizó un análisis bivariado para comparar los factores de riesgo identificados para TVP en los dos grupos. Encontrando un aumento del riesgo no explicado por el azar para el antecedente de neoplasia, con un OR de 5 (1.64-15.16) (P= 0.0056). Ninguna de las otras variables clínicas ni de laboratorio demostró diferencia estadísticamente significativa. Aunque cabe resaltar que el antecedente de neuropatía periférica tiene un OR de 6.2 con un límite inferior del intervalo de confianza muy cercano a la unidad, pero no estadísticamente significativo (0.97-39.41) (P= 0.063). Así como el eritema en extremidades con OR de 0.16 (0.02-1.02) (P=0.063) con un límite superior del intervalo cercano a 1 (Tabla 2).

Para el análisis de regresión logística, se estableció con un nivel de confianza de 95% el efecto de las variables relacionadas con antecedentes conocidos que aumentan la probabilidad de enfermedad tromboembólica venosa como: antecedente de inmovilidad, enfermedad oncológica, uso de terapia hormonal, historia personal de TVP, neuropatía periférica; y relacionadas con signos al examen físico con potencial efecto confusor: eritema de extremidades sin incluir aquellos con probable colinealidad como edema

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes (n= 118).

Variable	N/ Frecuencia% / Media (DS)
Sexo, Masculino (%)	56 (47.46)
Edad en años	65 (45-85)
Dímero D positivo	14 (11.86)
PCR elevada	63 (53.38)
Leucocitosis	29 (24.58)
Neutrofilia	31 (26.2)
Lesiones en piel	30 (25.42)
Fiebre	39 (33.05)
Edema inferior a la rodilla	80 (67.80)
Edema superior a la rodilla	16 (13.56)
Edema superior e inferior a la rodilla	8 (6.78)
Eritema en extremidades	113 (95.76)
Edema unilateral de extremidades	94 (79.66)
Asimetría de extremidades	104 (88.14)
Dolor en extremidades	113 (95.76)
Dolor articular	19 (16.10)
Dolor en cordón venoso	15 (12.71)
Circulación colateral	16 (13.56)
Wells Riesgo alto (3 o más puntos)	35 (29.66)
Wells Riesgo moderado (1-2 puntos)	65 (55.08)
Wells Riesgo bajo (0 puntos)	7 (5.93)
Uso de terapia hormonal	3 (2.54)
Obesidad	17 (14.41)
AP TEP	2 (1.69)
AP ICC	21 (17.80)
AP EPOC	14 (11.86)
AP ACV	10 (8.47)
AP DM	23 (19.49)
AP VIH	1 (0.85)
AP TVP	17 (14.41)
AP trauma en la extremidad	23 (19.49)
AP procedimiento	23 (19.49)
AP neuropatía periférica	5 (4.24)
AP linfedema	35 (29.66)
AP lesión en piel	16 (13.56)
AP de inmovilización	39 (33.05)
AP ERC	28 (23.73)
AP enfermedad oncológica	16 (13.56)
AP celulitis/ erisipela	27 (22.88)
AP Cirrosis	8 (6.78)
AP anticoagulación	12 (10.17)
AF TEV	3 (2.54)

AP: antecedente personal, AF: antecedentes familiar, TVP: trombosis venosa profunda, ERC: enfermedad renal crónica, VIH: virus inmunodeficiencia humana, DM: diabetes mellitus, ACV: accidente cerebrovascular, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, TEP: tromboembolismo pulmonar, TEV: tromboembolismo venoso, PCR: protetina C reactiva.

Tabla 2. Análisis bivariado.

Variable	Sin TVP (%): total 93	Con TVP (%): total 25	Odds ratio (IC 95%)	p
AF TVP	2(2.1)	1 (4)	1.89(0.16 – 21.80)	0.5138
AP TVP	12(12.9)	5 (20)	1.68(0.53-5.34)	0.3531
AP Anticoagulación	10(10.7)	2 (8)	0.72 (0.14-3.52)	1.0
AP cirrosis	6(6.4)	2 (8)	1.26 (0.23-6.66)	0.6762
AP infección de piel	24 (25.8)	3 (12)	0.39 (0.20- 1.42)	0.1852
AP oncológico	8 (8.6)	8(32)	5 (1.64-15.16)	0.0056*
AP ERC	22 (23.6)	6(24)	1.01(0.36-2.86)	1
AP inmovilidad	29 (31)	10(40)	1.47 (0.59 – 3.66)	0.4744
AP Lesión en Piel	13(13.98)	3(12)	0.83 (0.21-3.20)	1
AP linfedema	27 (29.03)	8(32)	1.15 (0.44 – 2.98)	0.8075
AP neuropatía	2(2.1)	3(12)	6.20(0.97 – 39.41)	0.0632
AP procedimiento	18(19.3)	5(20)	1.04(0.34-3.15)	1
AP trauma	20(21)	3(12)	0.49 (0.13-1.83)	0.3979
AP VIH	1(1.08)	0	0	1
AP DM	17(18.2)	6(24)	1.41 (0.49- 4.06)	0.5721
AP ACV	9(9.6)	1(4)	0.38(0.046-3.22)	0.6864
AP EPOC	9(9.6)	1(4)	0.38 (0.04- 3.22)	0.6864
AP ICC	17(18.2)	4(16)	0.85(0.25- 2.80)	1
AP TEP	2(2.15)	0	0	1
AP Terapia hormonal	1(1.08)	2(8)	8 (0.69-92.11)	0.1131
AP Obesidad	14(15)	3(12)	0.77 (0.20-2.91)	1
Asimetría Extremidades	81(87)	23(91)	1.70 (0.35-8.16)	0.7312
Circulación Colateral	12(12.9)	4(16)	1.28 (0.37- 4.39)	0.7436
Dolor trayecto venoso	11(11.8)	4(16)	1.41 (0.41-4.91)	0.5198
Dolor Extremidades	89(95)	24(96)	1.07 (0.11- 10.10)	1
Lesiones en piel	26(27.9)	4(16)	0.49 (0.15-1.56)	0.3035
Edema Bilateral	18(78.8)	6(24)	1.31 (0.45- 3.76)	0.5862
Edema Unilateral	75(80.6)	19(76)	0.76 (0.26-2.17)	0.5862
Extensión del edema	NA	NA	NA	0.1422
Eritema extremidades	91(97.8)	22(88)	0.16 (0.02-1.02)	0.06326
Fiebre	32(34.4)	7(28)	0.74 (0.28-1.95)	0.6366
Taquicardia**	4(4.3)	2(8)	NA	0.1122
Leucocitosis**	23(24.7)	6(24)	NA	0.9451
Neutrofilia**	24(25.8)	7(28)	NA	0.9451
PCR**	15(16)	3(12)	NA	0.2265
Dimero D **	NA	NA	NA	08687

* $p < 0.05$ significativa a 2 colas por prueba exacta de Fisher**Variable cualitativa politómica cálculo con χ^2

NA: No aplica

AP: antecedente personal, AF: antecedentes familiar, TVP: trombosis venosa profunda, ERC: enfermedad renal crónica, VIH: virus inmunodeficiencia humana, DM: diabetes mellitus, ACV: accidente cerebrovascular, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, TEP: tromboembolismo pulmonar, PCR: proteína C reactiva.

Tabla 3. Análisis por regresión logística multivariable.

Variable	Odds ratio (IC 95%)	P
AP TVP	2.29 (0.56-9.29)	0.246
AP oncológico	5.67 (1.68-19.09)	0.005
AP inmovilidad	2.04 (0.65-6.33)	0.216
AP neuropatía	9.36 (1.36-64.47)	0.023
AP terapia hormonal	18.08 (1.43-228.11)	0.025
Eritema extremidades	0.10 (0.01 – 0.88)	0.038

asimétrico y dolor en extremidades. Los factores relacionados con TVP que demostraron diferencia estadísticamente significativa fueron la terapia hormonal con OR de 18.08 (1.43-228.11), el antecedente de enfermedad oncológica con OR ajustado de 5.67 (1.68-19.09), neuropatía periférica con OR ajustado de 9.36 (1.36-64.47) y no se documentó relación con la presencia de eritema en extremidades con OR de 0.10 (0.01-0.88) (Tabla 3).

Discusión

La prevalencia de TVP en celulitis o erisipela concomitante varía entre 0-15% (5, 6). Nosotros identificamos un porcentaje un poco mayor de 21%. Maze y colaboradores describen 15% de pacientes con celulitis que se sometieron a Doppler de quienes sólo 0.5% fueron positivos para TVP (7) y una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2013, incluyó 1054 pacientes con celulitis/erisipela de quienes 18 tuvieron TVP, con una tasa de incidencia general de 2.1 %, pero en todos se demuestra la baja concurrencia de ambas condiciones (8). Adicionalmente identificamos un porcentaje de realización de eco Doppler de 18.5% similar e incluso más bajo que lo descrito en otros reportes. Afzal et al, publican un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de celulitis de extremidades en quienes el porcentaje de realización de Doppler fue cercano a 70% y de éstos sólo 6% fueron positivos para TVP (4). Esto demuestra que también hay un sobreuso de esta ayuda diagnóstica en nuestro medio, incrementando costos injustificados para el sistema de salud.

Específicamente en celulitis/erisipela de miembros inferiores, los factores de riesgo para la presencia de trombosis concomitante en éste escenario no están claramente definidos, ya que con algunos no se ha demostrado asociación en los estudios, lo que explica la poca utilidad de los modelos usuales de predicción clínica de TVP (4-8). Afzal et al, encontraron que el antecedente de trombosis, accidente cerebrovascular previo, el edema en pantorrilla e hipertensión arterial tienen significancia estadística para concurrencia de ambas condiciones (4). En nuestro estudio encontramos que el antecedente de enfermedad oncológica fue una variable

significativa y precisa para la presencia de TVP en contexto de celulitis, si bien es un factor de riesgo descrito para trombosis, no había sido demostrada su asociación en el contexto de infección concurrente en otros reportes (4-8). Igualmente, la historia de neuropatía periférica y uso de terapia hormonal mostraron asociación en el análisis multivariado luego de ajustar por variables relacionadas con TVP. Respecto a los signos clínicos no encontramos que los reactantes de fase aguda ni los cambios inflamatorios o de medidas en la extremidad fueran indicadores de TVP. Hallazgo similar a lo descrito en otras cohortes (8), pero llama la atención que en nuestro estudio la presencia de eritema en la extremidad se comportó como un factor en contra del diagnóstico de TVP, demostrando significancia estadística luego de ajustar por variables confusoras; lo que genera una hipótesis que debe ser confirmada en estudios posteriores. Si bien la infección puede ser un factor de riesgo de trombosis, nosotros al igual que en publicaciones previas, encontramos que no debe ser un hallazgo único que justifique la realización de Doppler. En vista de que la presencia de los dos diagnósticos en conjunto es rara, la mayoría de autores sugieren que en ausencia de factores de riesgo conocidos para TVP es innecesario el uso de imagen de rutina dentro del abordaje diagnóstico inicial (5-7). Este trabajo por tratarse de un estudio de casos y controles tiene limitaciones, pues está sujeto a sesgos de selección e información, no podemos determinar el porcentaje de pacientes con celulitis a quienes no se realizó Doppler y si presentaron TVP, lo cual subestima la incidencia de éste diagnóstico; y sólo se incluyeron dos años de seguimiento de dos instituciones de la ciudad con un tamaño de muestra pequeño que pudo explicar la no asociación de algunas variables descritas. Sin embargo, nuestros resultados son importantes pues plantean una idea inicial de la coexistencia de estas dos patologías, potenciales factores relacionados y da pautas para mejorar la actividad de la práctica clínica con uso adecuado del recurso.

Conclusiones

- La presencia de celulitis no es un hallazgo único que justifique la realización de Doppler, y el uso de imagen de rutina dentro del abordaje diagnóstico no está justificado si no existen otros factores de riesgo de trombosis.
- Este trabajo sugiere que el antecedente de enfermedad oncológica, neuropatía periférica y uso de terapia hormonal son predictores clínicos de TVP asociada en el contexto de infección de tejidos blandos, lo cual se puede tener en cuenta en la práctica diaria.
- Se plantea hipótesis de posibles variables relacionadas con la presencia concomitante de TVP en celulitis, pero se requieren estudios adicionales prospectivos para validar estos hallazgos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Hospital Pablo Tobón Uribe y a la IPS Universitaria Medellín, por permitir la realización de éste trabajo.

Referencias

1. **Kahn S, Lim W, Dunn A, Cushman M, Dentali F, Akl E Et al.** Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;**141**(2 Suppl): e195S-e226S
2. **Di Nisio M, van Es N, Büller H.** Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;**388**(10063):3060-3073
3. **Heit J, Spencer F, White R.** The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;**41**(1):3-14.
4. **Afzal M, Saleh M, Razvi S, Hashmi H, Lampen R.** Utility of Lower Extremity Doppler in Patients with Lower Extremity Cellulitis: A Need to Change the Practice? *South Med J* 2015 Jul;**108**(7):439-44
5. **Bersier D, Bounameaux H.** Cellulitis and deep vein thrombosis: a controversial association. *J Thromb Haemost* 2003;**1**:867Y868
6. **Bendick P.** Cellulitis and the prevalence of deep vein thrombosis. *J Diagn Med Sonog* 1996; **12**:170-74
7. **Maze M, Skea S, Pithie A, et al.** Prevalence of concurrent deep vein thrombosis in patients with lower limb cellulitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2013; **13**:141.
8. **Gunderson C, Chang J.** Risk of deep vein thrombosis in patients with cellulitis and erysipelas: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2013;**132**(3):336-40.

