

Archivos de Cardiología de México

Volumen 74
Volume

Suplemento 3
Supplement

Julio-Septiembre 2004
July-September

Artículo:

Diagnóstico, estratificación y tratamiento
de la tromboembolia pulmonar aguda.
Guías y Recomendaciones del Capítulo
de Circulación Pulmonar de la Sociedad
Mexicana de Cardiología

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)

Diagnóstico, estratificación y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda

Guías y Recomendaciones del Capítulo de Circulación
Pulmonar de la Sociedad Mexicana de Cardiología

Grupo de Trabajo:

Coordinador: Carlos Jerjes-Sánchez D

Secretario: José J. Elizalde González

Miembros: Julio Sandoval Zárate, Pedro Gutiérrez-Fajardo, Mario Seoane García de León, Alicia Ramírez-Rivera, Tomas Pulido, Miguel Beltrán, Efrén Santos, Edgar Bautista, Carlos Ibarra-Pérez, Roberto Arriaga-Nava.

Abreviaturas:

TEP: Tromboembolia pulmonar

ETVP: Enfermedad tromboembólica venosa pulmonar

HAP: Hipertensión arterial pulmonar

DVD: Disfunción del ventrículo derecho

TF: Terapia fibrinolítica

TVP: Trombosis venosa profunda

TA: Tensión arterial

ECG: Electrocardiograma

HNoF: Heparina no fraccionada

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

TPa: Tiempo parcial de tromboplastina parcial activada



Índice

Abreviaturas	S547
Prólogo	S550
Objetivos	S550
Introducción	S550
Definición	S550
Clasificación	S550
Epidemiología	S551
Indicadores de riesgo para TVP	S551
Indicadores de riesgo para mortalidad	S552
Patogenia de la trombosis	S554
Fisiopatología	S555
Historia natural	S557
Estratificación de riesgo y diagnóstico	S559
Sospecha clínica	S560
Estratificación	S562
Diagnóstico	S564
Diagnóstico diferencial	S568
Tratamiento	S568
Nivel de evidencia	S568
Anticoagulación	S569
Inhibidores indirectos de trombina	S569
Antagonistas de la vitamina K	S570
Filtros en vena cava	S572
Terapia fibrinolítica	S573
Embolectomía quirúrgica	S575
Referencias	S576
Glosario	S585

Index

Abbreviations	S547
Prologue	S550
Objective	S550
Introduction	S550
Definition	S550
Classification	S550
Epidemiology	S551
DVT risk markers	S551
Mortality risk markers	S552
Thrombosis pathogenesis	S554
Physiopathology	S555
Natural history	S557
Diagnosis and risk stratification	S559
Clinical suspicion	S560
Stratification	S562
Diagnosis	S564
Differential diagnosis	S568
Treatment	S568
Evidence level	S568
Anticoagulation	S569
Thrombin indirect inhibitors	S569
Vitamin K antagonists	S570
Cava venous filters	S572
Fibrinolytic therapy	S573
Surgical embolectomy	S575
References	S576
Glossary	S585

Prólogo

Las recomendaciones y guías para el tratamiento de la tromboembolia pulmonar (TEP) aguda fueron encomendadas al Capítulo de Circulación Pulmonar por la Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Cardiología 2002-2004, el día 16 de enero del año 2002 y se entregaron en extenso el 16 de diciembre del 2003. Los miembros del Capítulo fueron propuestos por el Coordinador y aceptados por la Mesa Directiva. Para este efecto se congregaron miembros de la Sociedad, expertos y con reconocimiento en el ámbito nacional e internacional en enfermedad tromboembólica venosa pulmonar, (ETVP) hipertensión arterial pulmonar, (HAP) disfunción del ventrículo derecho, (DVD) trombosis, terapia fibrinolítica (TF) y anticoagulación. Todos los miembros del capítulo participaron en la preparación del documento. Estas guías y recomendaciones fueron realizadas en su totalidad por el Capítulo de Circulación Pulmonar de la Sociedad Mexicana de Cardiología y la industria farmacéutica no tuvo participación.

Objetivo

La primera parte trata de establecer a través de una revisión no-sistematizada, el estado actual de la TEP. Se propone una clasificación que incluye pacientes con enfermedad cardiopulmonar, grupo no considerado previamente,¹ y se establecen direcciones prácticas de diagnóstico y estratificación contextualizadas a nuestro medio. La segunda parte refleja el estado actual del tratamiento de la TEP a través de una revisión sistematizada y crítica de la literatura.

Introducción

A pesar de los importantes avances en la profilaxis, diagnóstico y tratamiento, la TEP se mantiene como un grave problema de salud mundial. La incidencia en Europa Occidental es de 60,000 a 100,000 casos nuevos por año.¹ En Estados Unidos de Norteamérica es de 600,000, con una mortalidad aproximada de 50,000 a 200,000 habitantes por año.² La dimensión de este problema se refleja en las últimas cuatro décadas por la incidencia sostenida en estudios de autopsia (15%) y el porcentaje alto de diagnóstico erróneo *pre mortem* (30%).² En México, estudios de la década de los años ochenta y noventa, reportan resultados similares.³⁻⁷ El registro alemán MAPPET, demostró alta mortalidad hospitalaria (31%) en pacientes con inestabilidad clínica⁸ y en el registro internacional ICOPER la mortalidad a tres

meses fue del 17%.⁹ En este estudio, México participó con 186 pacientes cuya mortalidad a 90 días fue del 23%.

En nuestro país a pesar de que no conocemos bien su epidemiología, constituye una complicación habitual en la práctica médica nacional.¹⁰ Toda la evidencia previa sugiere que es una entidad frecuente, subdiagnosticada y con mortalidad alta.

Definición

La TEP y la trombosis venosa profunda (TVP) son parte de una misma entidad, la ETVP. La TEP más que una enfermedad bien definida,¹ es un síndrome que se origina como complicación de numerosos y diferentes padecimientos a partir de la formación de un trombo en el sistema venoso el cual emboliza a través del corazón derecho hasta alojarse en la circulación arterial pulmonar.

Clasificación

Este grupo de trabajo propone incluir pacientes sin y con enfermedad cardiopulmonar previa de acuerdo a la respuesta cardiopulmonar, grado de obstrucción vascular, HAP, así como, hallazgos clínicos y ecocardiográficos de DVD. La necesidad de considerar pacientes con pobre reserva cardiopulmonar deriva de evidencias que demuestran que en este grupo una TEP no-masiva, tiene un comportamiento similar al de una masiva, por mayor incidencia de choque cardiogénico (56% vs 2%) y mortalidad en relación a pacientes previamente sanos.²

Sin enfermedad cardiopulmonar previa

TEP masiva: a) inestabilidad clínica, b) obstrucción vascular $\geq 50\%$ o defectos de perfusión ≥ 9 segmentos, c) hipoxemia grave, d) DVD con hipoquinesia regional o global.

TEP submasiva: a) estabilidad clínica, b) obstrucción vascular $\geq 30\%$ o defectos de perfusión ≥ 6 segmentos, d) hipoxemia moderada, e) DVD con hipoquinesia regional.¹

TEP menor: a) estabilidad clínica, b) obstrucción de la circulación $< 20\%$ o defectos de perfusión ≤ 5 segmentos, d) sin hipoxemia, d) sin DVD.

Con enfermedad cardiopulmonar previa

TEP mayor: a) inestabilidad clínica, b) obstrucción de la circulación o perfusión pulmonar $> 23\%$, d) hipoxemia grave y refractaria, e) DVD con hipoquinesia global o regional.

TEP no-mayor: a) estabilidad clínica, b) obstrucción de la circulación o perfusión pulmonar < 23%, d) hipoxemia no-refractaria, e) sin DVD.

Epidemiología

En el mundo occidental la incidencia anual de TVP y TEP se estima de 1.0 a 0.5 por 1,000 respectivamente. En estudios de necropsia la prevalencia de TEP mortal sin sospecha clínica o que contribuye al fallecimiento varía de un 3% a un 8%.¹¹⁻¹⁵ Un metaanálisis de 12 estudios de autopsias demostró que el diagnóstico de TEP mayor no se realiza en más del 70% de los casos.^{16,17} En un hospital de corta estancia la incidencia anual fue de 48 y 23 personas por cada 100,000 para TVP y TEP respectivamente, lo que sugiere un ingreso anual de 170,000 nuevos casos de TEP aguda y 99,000 por recurrencia.⁵

En México de 1981 a 1990, en el Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS se realizaron 1,685 autopsias encontrando 252 casos (15%) con TEP.⁴ La incidencia para ambos sexos fue similar y aunque se observó en todas las edades, (11 a 90 años) el mayor número de casos se encontró entre los 50 y 80 años. Los principales indicadores de riesgo fueron: reposo prolongado, cirugía, edad avanzada y cáncer. La TEP fue causa directa de mortalidad en el 28%, contribuyó a ella en un 62% y constituyó un hallazgo incidental en el 10%.⁴

En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en 3,751 defunciones, (1985-1994) se realizaron 1,032 necropsias.⁵ El diagnóstico anatomopatológico de TEP se realizó en 231 casos de los cuales en 100 fue masiva (obstrucción de más de dos arterias lobares). Clínicamente sólo se sospechó en el 18% y fue la tercera causa de mortalidad (10%) superada únicamente por condiciones clínicas con falla circulatoria irreversible. La mayor incidencia se observó en menores de 10 años, en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiovascular por cardiopatía congénita.⁵ En este grupo, como ha sido descrito previamente,¹⁸ existió un alto grado de dificultad para sospechar el diagnóstico.

No obstante toda esta evidencia, es importante considerar que los estudios epidemiológicos se han realizado únicamente en algunos países, utilizando diferentes clasificaciones y criterios de diagnóstico, así como certificados de defunción lo que puede inducir un alto margen de error.¹ Por otra parte, las necropsias no se realizan en forma sistematizada, tienen sesgos en favor de

casos con problemas de diagnóstico⁴ y no es posible determinar con exactitud el porcentaje de casos sin expresión clínica, (TVP y/o TEP "silenciosa") por lo que no es posible conocer con exactitud su real prevalencia y mortalidad.¹

Indicadores de riesgo para TVP

Las alteraciones genéticas parecen explicar únicamente una minoría de los casos y su verdadera prevalencia es desconocida. Esta etiología debe sospecharse en pacientes < 40 años con un episodio de ETVP sin indicador de riesgo aparente, con TEP o TVP recurrente e historia familiar. La resistencia a la proteína C activada (Factor V de Leiden) se observa en el 90% de los casos, es ocho veces más frecuente en hombres > 70 años y el riesgo relativo para TVP es de 2.7. También incrementan el riesgo otros marcadores como la mutación del factor II 20210A, hiperhomocistinemia, (triplica riesgo de TVP idiopática) y deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S.¹

Debe considerarse como factor de riesgo cualquier padecimiento que condicione inmovilización prolongada o corta (7 días). En la *Tabla I* se observan indicadores de riesgo susceptibles o no de modificarse como procedimientos quirúrgicos y enfermedades asociadas con alteraciones de la coagulación, fibrinólisis, reológicas y vasos sanguíneos.¹⁹ Estudios clínicos²⁰ y de necropsia²¹ demuestran una incidencia alta en > 60 años, obesos, con tabaquismo e hipertensión arterial sistémica. En el registro internacional ICOPER la mayor incidencia (63%) se observó en mayores de 60 años.⁹ Algunos porcentajes de ETVP se pueden analizar en la *Tabla I*. Como se puede observar la incidencia es muy alta en enfermedad aterotrombótica cerebrovascular y coronaria, así como en presencia de disfunción ventricular. Aunque el riesgo en cualquier tipo de cirugía es alto, se incrementa en forma muy importante en procedimientos mayores y cirugías ortopédicas (*Tabla I*). En revascularización coronaria a pesar de recibir tratamiento antitrombótico intenso en el pre y postoperatorio inmediato el porcentaje es considerable.¹ En este grupo se han identificado como variables independientes de riesgo: infarto perioperatorio, fibrilación auricular, tipo sanguíneo A y derivación aorto-coronaria.¹⁹ Todo procedimiento quirúrgico es factor predisponente y la susceptibilidad persiste por 30 días, lapso que debe considerarse al establecer estrategias de prevención primaria o secundaria.²²

En mujeres con embarazo a término el riesgo de ETVP se incrementa cinco veces y es la principal causa de mortalidad. Un porcentaje muy alto desarrollan TVP antes del parto (*Tabla I*) y un porcentaje similar (66%) se complica con TEP posparto.²³ Los anticonceptivos orales incrementan tres veces la posibilidad de ETVP y aunque el riesgo relativo es alto, el absoluto es bajo, estimándose una TEP o TVP adicional por cada

10,000 personas por año. Los anticonceptivos de tercera generación (desogestrel, gestoden, norgestimato y progesterona) en combinación con estrógenos a dosis bajas parecen ser especialmente trombogénicos y el riesgo es mayor en presencia de trombofilia congénita. El embarazo, al cursar normalmente con un estado de hipercoagulabilidad, es considerado actualmente una trombofilia adquirida.^{22,23}

La frecuencia de ETVP en presencia de adenocarcinoma (mama, páncreas, ovario y broncogénico) es alta y la trombogénesis se ha atribuido a generación de trombina y secreción de procoagulantes a través de las células neoplásicas. Aproximadamente el 10% de los pacientes con TEP desarrollan cáncer.²⁴

En pacientes quirúrgicos hospitalizados la constipación es un factor de riesgo al incrementar la presión intraabdominal. La maniobra de Valsalva disminuye el retorno venoso y el gasto cardíaco, al finalizar la maniobra, el gasto se incrementa y produce aumento del flujo en el sistema venoso superficial y profundo y un gradiente de presión intravascular entre el sitio del trombo y los vasos intratorácicos.¹⁹

El empleo sistematizado de prevención primaria en enfermos con uno o más de estos indicadores de riesgo (*Tabla I*) podría disminuir la incidencia de ETVP, sin embargo, la profilaxis se encuentra muy limitada por desconocimiento o temor de complicaciones hemorrágicas.²⁵

Indicadores de riesgo para mortalidad por TEP

Enfermedades concomitantes

La asociación de edad avanzada y co-morbilidad son indicadores de riesgo alto para mortalidad. Las enfermedades más importantes son cáncer, (riesgo relativo (RR 3.8) disfunción ventricular izquierda, (RR 2.7) historia de enfermedad pulmonar crónica (RR 2.2) y edad > 60 años (RR 2.2).²⁶ En este grupo, la presencia de isquemia miocárdica por enfermedad aterosclerosa coronaria es frecuente y la presencia de una obstrucción crítica con isquemia extensa, puede inducir arritmias ventriculares graves, paro cardiorrespiratorio y muerte súbita.²⁷

En un estudio retrospectivo de 4,813 necropsias consecutivas²¹ un análisis de regresión identificó como variables independientes de mortalidad edad, (razón de momios (RM) 1.02; intervalos de confianza (IC 95%, 1.00 a 1.03) trauma, (RM 8.5; IC 95%, 2.20 a 32.81) trombo en aurícula o

Tabla I. Indicadores de riesgo, condiciones predisponentes y porcentaje de ETVP.

Activan hemostasis

Historia de ETVP

Trauma, (fractura de cadera, lesiones de columna)
Cáncer (mama, páncreas, ovario y broncogénico)
Quimioterapia, (adenocarcinomas metastáticos)
Valvulopatía o prótesis valvular
Catéter central o electrodo de marcapaso

Inducen estasis

Inmovilidad prolongada o corta (7 días)
Enfermedades médicas mayores
Infarto agudo del miocardio (5%-35%)
Enfermedad cerebrovascular aguda (60%)
Insuficiencia cardíaca (12%)
Insuficiencia respiratoria crónica
Cirugía (H, (5%) AM (15%-30%) FC (50%-75%) C, (50%-100%) RC (3%-9%)
Anestesia general, relajantes musculares
Embarazo y puerperio (75%)
Compresión local,
Viajes prolongados
Edad avanzada

Predisponen a tromboembolismo

Lupus eritematoso sistémico
Síndrome nefrótico
Policitemia vera,
Trombocitopenia primaria
Anticoagulante lúpico
Anticuerpos antifosfolípidos
Enfermedad de Behcet
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Síndromes de hipercoagulabilidad
Disfibrinogenemia
Neoplasias malignas y enfermedades mieloproliferativas

Predisponen a trombosis primaria

Deficiencia de inhibidores de la coagulación: antitrombina III, proteína C y S
Resistencia a la proteína C (Factor V de Leiden)
Mutación del gen de la protrombina

Alteraciones del sistema fibrinolítico: anormalidades y deficiencia del plasminógeno, deficiencia para su liberación o niveles anormales elevados del inhibidor del activador tisular del plasminógeno, anormalidades del fibrinógeno (VIII)

Misceláneos

Edad > 40 años, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, hiperhomocistinemia, trombos en cavidades derechas, dosis farmacológicas de estrógenos, sepsis, constipación

H: hernioplastia; AB: abdominal mayor; FC: fractura de cadera; C: columna; RC: revascularización coronaria

ventrículo derecho (RM 1.96; IC 95%, 1.02 a 3.77) y trombosis en venas pélvicas (RM 3.46; IC 95%, 1.19 a 10.05).

Disfunción del ventrículo derecho

Clínica y experimentalmente el principal determinante de insuficiencia cardiorrespiratoria, hipoxemia refractaria y choque cardiogénico lo constituye una obstrucción de la circulación pulmonar > 30% asociada a DVD por isquemia subendocárdica o subepicárdica.^{2,10,28}

Hipotensión arterial

Una tensión arterial (TA) sistólica < 100 mmHg es el resultado final de DVD grave, es el indicador de riesgo clínico más importante para eventos adversos y se asocia con una mortalidad del 30%. Con frecuencia precede a complicaciones como paro cardiorrespiratorio, el cual se asocia a una mortalidad del 70%.² Un estado de hipotensión por DVD puede considerarse como un indicador de obstrucción vascular grave más acucioso que la misma angiografía pulmonar.² Este hallazgo clínico accesible, además de identificar subjetivamente posibles sobrevivientes de no-sobrevivientes, constituye la expresión clínica de una forma tardía y posiblemente irreversible de DVD.²

Hipoxemia refractaria

Aunque no puede considerarse como signo universal patognomónico de TEP, la hipoxemia por reducción del gasto cardíaco secundario a grave DVD es uno de los principales mecanismos de deterioro clínico.²⁸ Conforme el gasto disminuye, se incrementa la diferencia arteriovenosa de oxígeno y se reduce la saturación de oxígeno en el retorno sanguíneo del ventrículo derecho. Esta baja saturación venosa amplifica el impacto del cortocircuito anatómico normal de derecha a izquierda por encima de la presión arterial de oxígeno y magnifica el efecto de áreas con baja relación ventilación-perfusión.²⁸

Hipoquinesia del ventrículo derecho

Los resultados de cuatro registros demuestran que este hallazgo ecocardiográfico correlaciona con mayor incidencia de mortalidad y recurrencia.¹³ El registro internacional ICOPER, a través de un análisis multivariado estableció a la hipoquinesia del ventrículo derecho como una variable independiente de alta mortalidad en la fase hospitalaria y en el seguimiento a 90 días.⁹ En un re-

gistro suizo con seguimiento a un año, la DVD incrementó tres veces la mortalidad en comparación con el grupo que tuvo función ventricular derecha normal.²⁹ Dos registros alemanes lograron reproducir estos resultados.^{8,30}

En México, al comparar pacientes que fallecieron con sobrevivientes, antes de iniciar TF, la hipoquinesia global del ventrículo derecho fue el indicador de riesgo independiente con mayor poder para predecir mortalidad. Posterior a la TF los indicadores de riesgo fueron: ≥ 6 horas entre el inicio de los síntomas y el inicio de TF, ($p = 0.02$) HAP grave y sostenida, ($p = 0.001$) hipoquinesia del ventrículo derecho, ($p = 0.001$) hipoxemia ($p = 0.02$) e infarto del ventrículo derecho. ($p < 0.0001$) En el seguimiento, la hipoquinesia del ventrículo derecho fue el único indicador de riesgo independiente para recurrencia ($p = 0.02$). Estos resultados son similares a reportes previos y sugieren una relación estrecha entre mortalidad, TF tardía, fracaso terapéutico y un estadio tardío e irreversible de DVD.^{31,32}

Presión sistólica de arteria pulmonar

En pacientes llevados a TF y con seguimiento ecocardiográfico a un año, una presión sistólica ≥ 50 mmHg fue indicador de riesgo importante para HAP crónica, DVD y mortalidad.³³ En nuestro medio, la persistencia de HAP, ($p = 0.001$) y DVD ($p = 0.001$) también fueron variables independientes de mortalidad.³²

Foramen oval permeable

Un análisis multivariado demostró al foramen oval permeable como un factor de riesgo que incrementa 10 veces la mortalidad y quintuplica eventos cardiovasculares adversos como reflejo de HAP.³⁴

Trombo en tránsito

Un registro que incluyó 38 pacientes con TEP y trombo en tránsito, estableció estrecha relación con DVD y mal pronóstico.³⁵ En un registro multicéntrico realizado en México que incluyó 39 pacientes con características similares, la variable independiente con mayor riesgo para mortalidad fue la hipoquinesia grave del ventrículo derecho ($p 0.04$).³⁶ Esto sugiere que posiblemente la magnitud de la obstrucción vascular y la HAP con DVD secundaria tienen mayor participación en la mortalidad que el trombo en tránsito.

Patogenia de la trombosis

Virchow describió hace más de 150 años la tríada clásica para la formación de un trombo venoso: a) anomalías en el flujo sanguíneo, b) pared del vaso y c) constituyentes de la sangre. Considerando el conocimiento actual, en donde bajo ciertas circunstancias, algunos factores sistémicos magnifican estados protrombóticos locales, el concepto moderno de esta tríada podría incluir: a) disfunción endotelial con trombogenicidad en la superficie vascular, b) alteraciones en el flujo sanguíneo y c) fisiología plaquetaria, concentración y reactividad de proteínas hemostáticas y elementos celulares. (indicadores hemoreológicos y de coagulación)^{25,37}

Coagulación

En condiciones normales la hemostasis óptima es el resultado de un equilibrio entre sustancias procoagulantes y anticoagulantes. La función procoagulante incluye factores hemostáticos, que al activarse a través de una proteólisis adecuada, generan trombina que posteriormente se convertirá en fibrinógeno y fibrina. La función anticoagulante se basa en el efecto de inhibidores como antitrombina III, proteína C y S, de la vía extrínseca y del activador tisular del plasminógeno. Si se incrementa la actividad de los factores hemostáticos se genera un estado trombofílico que clínicamente puede expresarse como un estado de trombosis.

Trombofilia

Es un incremento en la actividad de los mecanismos de coagulación en ausencia de trombosis y ocurre antes de que ésta se exprese clínicamente. Su detección temprana permitiría identificar individuos de riesgo alto para fenómenos de trombosis y recurrencia, que podrían beneficiarse con estrategias de prevención primaria o secundaria.

Trombogénesis

En los últimos años se han logrado importantes avances en el conocimiento de la trombogénesis gracias al descubrimiento de nuevas anomalías de la coagulación comunes a la población en general. La interacción entre gen-gen o gen-medio ambiente con factores de riesgo, es la clave para entender por qué, sólo algunos individuos desarrollan trombosis en el escenario de una circunstancia clínica o momento específico.³⁷

Interacción gen-gen

El factor V de Leiden al combinarse con una deficiencia de proteína C, produce una interacción que incrementa el riesgo de trombosis. Hallazgos similares se han reportado en portadores de deficiencia de proteína S, antitrombina y protrombina 20210A.³⁸

Factor V de Leiden

Es un factor protrombótico importante común en caucásicos-americanos. Considerando que las proteínas C, S y la antitrombina son los principales inhibidores naturales del sistema procoagulante, la deficiencia heterocigótica de éstas lleva a una excesiva formación de trombina. Cuando el factor V muta en los sitios de unión de la proteína C activada, se torna menos sensible a la proteína C y S (anticoagulante natural) resultando en una resistencia a la proteína C activada (potente anticoagulante endógeno) que al agregarse al plasma prolonga el tiempo de la tromboplastina parcial activada.^{22,38}

Factor de coagulación VIII

Aunque concentraciones anormales de los factores de coagulación no correlacionan con mutaciones que alteran la secuencia normal de un gen, (deficiencias) sí expresan cambios en la regulación de su actividad. Enfermedades adquiridas que afecten órganos productores de estos factores, (hígado, endotelio, etcétera) pueden explicar concentraciones altas de los mismos.³⁸

Interacción gen-medio ambiente

Debe investigarse el efecto aditivo de los factores genéticos y ambientales ya que para el riesgo de trombosis varias anomalías genéticas podrían ser tan comunes como algunas condiciones predisponentes. Este sinergismo se ha observado en familias con trombofilia, (deficiencia de proteína C, S y antitrombina) en donde por el uso de anticonceptivos orales existe mayor riesgo de trombosis durante el embarazo o puerperio. En la población general, se ha demostrado que en las embarazadas portadoras del factor V de Leiden tienen mayor incidencia de trombosis. Sin embargo, para muchas combinaciones de factores de riesgo no hay una realidad estimada y las conclusiones se basan en evidencia escasa.³⁸ No obstante, la trombosis es una enfermedad en la cual los factores de riesgos adquiridos y genéticos interactúan dinámicamente.

Disfunción endotelial

El sistema fibrinolítico constituye uno de los principales mecanismos endógenos diseñados para impedir trombosis vascular e igualmente participa en la progresión de la aterosclerosis y atero-trombosis. La actividad de este sistema depende del balance que existe entre los activadores e inhibidores del plasminógeno, los cuales se sintetizan en las células endoteliales y del músculo liso de la pared vascular.³⁹

Las proteínas de anticoagulación que ahí se sintetizan (antitrombina, proteína S y C) cubren todo el sistema de coagulación y actúan en varios puntos estratégicos para atenuar la cascada y disminuir la acumulación de fibrina.⁴⁰ Considerando que la actividad de las proteínas de anticoagulación depende de la integridad y del funcionamiento óptimo del endotelio vascular,⁴⁰ un estado de hipercoagulabilidad podría ser la expresión de disfunción endotelial. Estudios recientes sugieren que el uso de estatinas disminuye el riesgo de TVP al mejorar la función endotelial y reducir el riesgo de trombosis mediado por proteínas de anticoagulación.⁴¹

Históricamente, la deficiencia (primaria o secundaria) de estas proteínas de anticoagulación se ha considerado mecanismo exclusivo para trombosis venosa.⁴² Sin embargo, evidencias recientes sugieren que este modelo también participa en fenómenos de trombosis arterial periférica, coronaria y cerebral.⁴⁰⁻⁴⁷ Además, parece existir una posible asociación entre disfunción endotelial crónica (aterosclerosis) y TVP idiopática o que por lo menos estas dos condiciones tienen factores de riesgo común, como edad avanzada, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, enfermedad vascular arterial periférica, hiperlipidemia, anticoagulante lúpico, factor V de Leiden, hiperhomocistinemia y dímero-D anormal.⁴¹

Trombosis y actividad plaquetaria

En el sistema vascular este proceso es dinámico, con fenómenos casi simultáneos de trombosis y fibrinólisis endógena. Cuando el estímulo local supera a la lisis endógena se establece la trombosis, la extensión y el tamaño depende del desequilibrio entre ambas fuerzas. La formación de un trombo es improbable cuando el estímulo no es intenso y las defensas intrínsecas se encuentran intactas.¹⁰

Se requiere un contacto entre el flujo circulante y un endotelio con disfunción o ruptura para iniciar los eventos bioquímicos complejos (depósito rá-

pido de plaquetas, eritrocitos, leucocitos y fibrina insoluble) que dan lugar al tapón hemostático que inicia el proceso de reparación. Tradicionalmente se acepta que el trombo arterial (ruptura de placa) se forma predominantemente por plaquetas y fibrina (trombo blanco) y el venoso por eritrocitos y fibrina. (trombo rojo) En éste, históricamente la actividad plaquetaria se considera irrelevante, lo que ha traído importantes implicaciones terapéuticas.⁴⁸ Para el “trombo rojo” se utilizan inhibidores indirectos de trombina y antagonistas de la vitamina K y la inhibición plaquetaria se reserva para el “trombo blanco”.⁴⁸

Sin embargo, algunos estudios experimentales con análisis morfológicos de trombos venosos demuestran importante adhesividad y agregación plaquetaria⁴⁸ con liberación de sustancias vasoactivas. (serotonina, difosfato de adenosina, prostaglandinas y tromboxano A₂). En el trombo venoso se ha demostrado actividad plaquetaria por incremento en la excreción urinaria del tromboxano A₂, cuya respuesta fisiológica incluye broncoconstricción e HAP por vasoconstricción local.^{48,49} Conforme la edad y remodelación del trombo son mayores la actividad plaquetaria disminuye, sin embargo, en la génesis de la retrombosis las plaquetas son determinantes.⁴⁸

Al igual que en los síndromes coronarios agudos, se requieren estudios con tecnología moderna para conocer la patomorfología actual del trombo venoso y su relación con adhesividad, agregación plaquetaria e inflamación.⁵⁰ Por otra parte, evidencias recientes sugieren una importante analogía entre enfermedad aterosclerosa y TVP, sugiriendo que aquélla puede inducir trombosis venosa o por lo menos que ambas condiciones comparten factores de riesgo comunes.⁴¹ Estos hallazgos permiten establecer la hipótesis de que la trombosis arterial y venosa pudieran ser el espectro continuo de una misma enfermedad por disfunción endotelial y secreción inapropiada de factores antitrombóticos endoteliales, responsables de trombosis y recurrencia.^{41,50}

Fisiopatología de la TEP

Sistema cardiopulmonar previo sano

Este modelo permite analizar la verdadera respuesta cardiovascular a la TEP y los mecanismos de compensación específicos a una obstrucción vascular grave. El comportamiento clínico y fisiopatológico se encuentra directamente relacionado con el tamaño del trombo y se ha correlacionado angiográficamente, con la presión

media de arteria pulmonar, aurícula derecha, PaO_2 y frecuencia cardíaca.

Resistencias vasculares pulmonares

Resistencias > 500 dinas/seg/cm⁻⁵ se correlacionan con una obstrucción vascular $> 50\%$ y una del 13% condiciona disminución transitoria de la PaO_2 que clínicamente se expresa por disnea transitoria. Cuando la obstrucción no es $> 25\%$ este síntoma por lo general es la única manifestación clínica.²

Hipertensión arterial pulmonar

Es el siguiente hallazgo clínico más frecuente y se observa cuando la obstrucción es del 25% al 30%. Una obstrucción $\geq 50\%$ genera en el ventrículo derecho una presión media máxima de 40 mmHg o sistólica de 60 mmHg determinada por ecocardiografía. Con cifras entre 30 y 40 mmHg de presión media el gasto cardíaco puede ser normal o bajo.²

Presión de la aurícula derecha

Su incremento tiene relación directa con la presión media de la arteria pulmonar y el grado de obstrucción vascular. Una elevación significativa sugiere grave obstrucción a la vía de salida del ventrículo derecho y provee un índice confiable del grado de compromiso del ventrículo derecho. Una presión auricular ≥ 10 mmHg sugiere obstrucción vascular $\geq 50\%$ y cuando es ≤ 10 mmHg indica que la obstrucción no rebasa el 25%. En presencia de una obstrucción aproximada del 30% no se han observado elevaciones significativas de la presión auricular.²

Gasto cardíaco

En presencia de una obstrucción vascular importante y en estadios tempranos, puede encontrarse normal o elevado por actividad simpática mediada por hipoxia, la cual incrementa la respuesta inotrópica/cronotrópica y la vasoconstricción. Esto último genera un gradiente de presión favorable para el ventrículo derecho al aumentar la precarga de la curva de Frank - Starling y apoya observaciones que sugieren que el gasto cardíaco se mantiene principalmente por el incremento del volumen latido más que por la frecuencia cardíaca. Para que el gasto disminuya se requiere una obstrucción $\sim 50\%$. Cuando estos mecanismos compensadores fallan, se observa DVD caracterizada por incremento de la presión media de la arteria pulmonar, dilatación del ven-

trículo derecho, aumento de la presión biauricular, mayor respuesta cronotrópica e hipotensión arterial.²

Sistema cardiopulmonar previo anormal

Este grupo de pacientes tiene inestabilidad clínica y hemodinámica aún con menor grado de obstrucción vascular y una mayor incidencia de choque cardiogénico (56% vs 2%). Hemodinámicamente se caracterizan por gasto cardíaco disminuido y presión media de arteria pulmonar que no correlaciona con el grado de obstrucción vascular pulmonar, (23%) pero sí con el de hipertensión venocapilar.² Este incremento de la presión capilar se atribuye a foramen oval permeable, isquemia con o sin necrosis del ventrículo derecho, interdependencia ventricular, disminución del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo e incremento de la presión auricular izquierda.^{2,10} Al analizar en nuestro medio pacientes con TEP y sistema cardiopulmonar previo sano, se demostró presión media de arteria pulmonar no mayor a 40 mmHg y presión capilar pulmonar normal. En pacientes con cardiopatía y neumopatía previa se observó mayor grado de HAP (52.3 ± 7.8 y 55.3 ± 5.7) e hipertensión venocapilar pulmonar (> 25 mmHg).⁵¹

Mecanismos de DVD

La DVD resulta de un incremento en la tensión de la pared y a isquemia que compromete la función de ambos ventrículos. El incremento en la impedancia del ventrículo derecho se debe a la obstrucción mecánica por el trombo, al grado de disfunción cardiopulmonar previa y a la vasoconstricción mediada por reflejos neuro-humorales. Una obstrucción $\geq 25\%$ incrementa la postcarga, dilata el ventrículo derecho² y como mecanismo compensador desarrolla un estado hiperdinámico para disminuir la impedancia. En esta fase el septum interventricular se desplaza hacia el ventrículo izquierdo y disminuye su distensibilidad, llenado y volumen diastólico final del ventrículo derecho. El incremento agudo de la presión del ventrículo derecho afecta la función del izquierdo normal e isquémico por la yuxtaposición de ambos ventrículos e interdependencia ventricular. La insuficiencia tricuspídea se atribuye a dilatación del aparato valvular tricuspídeo.¹⁰

Isquemia

Inicialmente el gasto cardíaco se mantiene a través de una taquicardia inducida por catecolami-

nas y por la reserva de precarga de la curva de Frank-Starling.² El incremento de la presión sistólica intracavitaria aumenta la tensión parietal sistólica y disminuye la perfusión subendocárdica, lo que induce un desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno por aumento en su consumo. Otros mecanismos contribuyen a este desbalance como taquicardia, incremento de la contractilidad y postcarga, presión intraeicárdica, compresión sistólica de vasos coronarios intramurales y vasoconstricción coronaria.¹⁰ El patrón de perfusión de la coronaria derecha ante este panorama, cambia de un patrón de perfusión sistólico – diastólico a uno de predominio diastólico como el ventrículo izquierdo, con lo que pierde un tercio de la perfusión. Con el incremento de la presión y tensión de la pared del ventrículo derecho, el gasto cardíaco declina y la TA se sostiene por vasoconstricción sistémica hasta que la reducción del gasto cardíaco hace disminuir la TA. Esto compromete la presión de perfusión coronaria en el ventrículo derecho, agrava la isquemia y establece un estado de disfunción a través de un círculo vicioso que puede causar la muerte.²

Necrosis

Si la isquemia se sostiene, el daño celular puede progresar a un infarto transmural o subendocárdico del ventrículo derecho en presencia o no de enfermedad coronaria aterosclerosa.^{1,2,6,10,31,32,52-56}

La isquemia sostenida induce DVD con hipoquinesia regional o global y un estado de choque cardiogénico irreversible. Factores inherentes como: taquicardia, hipotensión, hipoxemia y catecolaminas incrementan la extensión de la isquemia.^{6,48,55} Este modelo sugiere que toda HAP grave condicionaría un infarto del ventrículo derecho, sin embargo, algunas variables pueden modificar esta evolución, como lisis y/o fragmentación endógena del trombo, grado de hiperreactividad arterial pulmonar y/o arterial coronaria, resistencias vasculares, patrón coronario y circulación colateral.^{6,55} Estadíos avanzados e irreversibles de DVD e infarto del ventrículo derecho son variables independientes de mortalidad.³²

Mecanismos de insuficiencia respiratoria

Después de una obstrucción vascular (parcial o total) el primer evento respiratorio es la existencia de una zona con ventilación y mal perfundida, definida como un espacio muerto alveolar que incrementa el espacio muerto fisiológico. El segundo evento es la neumoconstricción (obstruc-

ción a nivel de la vía aérea pequeña y ductos alveolares) que intenta disminuir el espacio muerto alveolar y la ventilación desperdiciada. En la génesis de este mecanismo podrían participar sustancias como bradicinina, serotonina y la disminución del bióxido de carbono a nivel alveolar. El tercer evento y más importante es la hipoxemia arterial, hallazgo frecuente más no universal. La génesis y la gravedad de la hipoxemia es multifactorial, y destacan la enfermedad cardiopulmonar subyacente, el grado de obstrucción, apertura del foramen oval, el grado de DVD, de neumoconstricción y el nivel de hiperventilación asociado.⁵⁶

Los mecanismos de hipoxemia o que incrementan el gradiente alvéolo arterial incluyen: a) el desequilibrio en la relación ventilación-perfusión con la creación de unidades con relación < 1 , es por mucho el mecanismo más importante y se atribuye a sobreperfusión de unidades con ventilación normal o con hipoventilación; b) aumento en el cortocircuito intrapulmonar, que representa un extremo de la baja relación ventilación-perfusión y está dado por unidades no ventiladas con perfusión; c) disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre venosa secundaria a DVD. La disminución del gasto cardíaco reduce la presión parcial de oxígeno de la sangre venosa lo que amplifica el efecto deletéreo de una baja relación de la ventilación-perfusión.⁵⁶

Otro mecanismo que altera la relación ventilación-perfusión es la atelectasia pulmonar secundaria a la disminución del flujo capilar por obstrucción, disminución de la sustancia tensoactiva e inestabilidad alveolar secundaria. Este mecanismo puede alterar el intercambio del líquido transvascular e inducir edema pulmonar en la zona ocluida.⁵⁶

Historia natural

Sobre la base del conocimiento actual es difícil trazar la historia natural de la TEP. Por una parte, deriva de observaciones aisladas en humanos y de modelos experimentales difíciles de reproducir.²⁸ Por otra, es un síndrome más que una enfermedad definida y complicación de padecimientos numerosos y heterogéneos¹ (Tabla I).

Curso clínico

Independientemente del mecanismo, una vez que la trombosis se ha establecido en el sistema venoso, puede resolverse a través de la fibrinólisis endógena. Cuando ésta fracasa, el trombo se for-

ma principalmente en el sistema profundo de los miembros inferiores, venas pélvicas y miembros superiores. Clínicamente puede cursar sin manifestaciones clínicas o condicionar edema, inflamación y dolor. A diferencia de una TVP distal, una proximal sin tratamiento tiene riesgo alto de recurrencia.⁵⁷ Algunos trombos se organizan y recanalizan, mientras que otros, se extienden por el sistema venoso y eventualmente embolizan a las arterias pulmonares a través de la cava inferior, aurícula y ventrículo derecho.²² Catéteres o electrodos de marcapaso en el corazón derecho pueden dar lugar a trombos y eventualmente embolizar.

El espectro clínico de la TEP es muy amplio y va desde un evento menor incidental que clínicamente podría pasar desapercibido hasta una TEP masiva con choque cardiogénico y/o muerte súbita. La expresión clínica se relaciona con el estado previo del sistema cardiopulmonar, el grado de obstrucción vascular y la liberación de sustancias vasoactivas. El mayor riesgo de recurrencia se observa en las primeras 4 a 6 semanas. En ausencia de anticoagulación, la recurrencia se incrementa con una mortalidad aproximada de 25% a 30%. La anticoagulación óptima reduce el riesgo de eventos adversos (< 8%) y una TVP proximal con un trombo libre flotando, no parece incrementar el riesgo.^{1,57-59}

Semanas previas a una TEP grave generalmente existen varios eventos menores que a menudo escapan a la atención de los clínicos.⁶⁰ Estudios de anatomía patológica han demostrado trombos recientes, en organización y organizados de un 15% a un 60%.¹ Estos datos son importantes, ya que un diagnóstico temprano pudo evitar el fallecimiento por TEP masiva.⁶⁰

La DVD^{1,6,8-10,22,29-36,49,52,55,56} y la isquemia con micro o macronecrosis en presencia o no de enfermedad aterosclerosa^{1,2,6,10,31,32,43-47} parecen ser los determinantes mayores de mortalidad a corto plazo aunque otras variables como el foramen oval permeable,³⁴ la presión sistólica de la arteria pulmonar ≥ 50 mmHg³¹⁻³³ y el trombo en tránsito, también se relacionan con mala evolución.^{35,36} El pronóstico y significado del trombo en tránsito parece incierto y representa un trombo que embolizó del sistema venoso y que en su paso a la circulación pulmonar se encuentra temporalmente en la aurícula o ventrículo derecho. La mayoría se localizan en la aurícula derecha con una incidencia del 3% al 23. Considerando la reciente introducción del ecocardiograma en

el proceso de diagnóstico y que no en todos los casos se realiza, su verdadera incidencia es desconocida.⁶¹

La vasoconstricción pulmonar inducida por reflejos neurales, como liberación de factores humores plaquetarios, (serotonina, factores plaquetarios activados, etcétera) plasmáticos (trombina, péptidos vasoactivos C3a, C5a), tisulares (histamina) y la hipoxemia pueden contribuir a la HAP y DVD.² Experimentalmente existe evidencia para apoyar su participación y aunque desde el punto de vista clínico su relevancia es controversial,^{28,56} la actividad plaquetaria demostrada en ETVP podría apoyar su contribución.^{28,48,62} La participación en la génesis de la vasoconstricción pulmonar se apoya por casos con sistema cardiopulmonar previo sano y obstrucción vascular del 50% que cursan sin o mínima HAP.²⁸

No obstante que la TEP sin infarto es la regla y que el verdadero infarto pulmonar es la excepción, éste por lo general se observa en pacientes con disfunción ventricular o neumopatía preexistente.¹ La hemorragia alveolar debida a obstrucción de arterias pulmonares distales o a afluencia de flujo arterial bronquial se resuelve en la mayoría de los pacientes, pero en aquéllos con cardiopatía preexistente puede progresar a infarto pulmonar.¹ En la génesis del infarto pulmonar son determinantes las anomalías de la circulación bronquial en sus anastomosis con la circulación pulmonar, las cuales normalmente se encuentran cerradas y se abren al producirse una obstrucción pulmonar proximal. Si el flujo distal se mantiene a través de estas anastomosis se preserva la viabilidad del parénquima pulmonar. En presencia de hipertensión venocapilar pulmonar el flujo bronquial a través de las anastomosis genera edema o hemorragia pulmonar.⁵⁶ Sin embargo, es importante enfatizar que este concepto emerge de un estudio de anatomía patológica realizado en la década de los años setenta, incluyó sólo 65 pacientes y no se ha vuelto a reproducir clínica ni experimentalmente.⁶³

Posterior al evento agudo, el pronóstico depende del grado y rapidez de resolución del trombo y de la perfusión del sistema venoso profundo y arterial pulmonar. Esto depende entre otros, de la existencia de trombofilia congénita, anticoagulación óptima y factores de riesgo permanentes. En un estudio con análisis de sobrevivencia a 5 años la mortalidad se asoció a co-morbilidad subyacente como: edad avanzada, cáncer, enfer-

medad cardiopulmonar y vascular cerebral.³³ Dos estudios diseñados para evaluar diferentes regímenes fibrinolíticos y con seguimiento a 7 años, ofrecen alguna evidencia en relación a la historia natural en este grupo. Un subestudio del UPET (Urokinase Pulmonary Embolism Trial) y USPET (Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial) sugiere que esta terapéutica, disminuye recurrencia, mantiene la reserva pulmonar y previene HAP crónica.³³ En un estudio contemporáneo realizado en México que incluyó pacientes de alto riesgo con DVD llevados a TF, los que sobrevivieron la fase aguda y tuvieron efectiva anticoagulación oral por 6 meses se mantuvieron en clase funcional I, sin recurrencia, sin mortalidad y sin HAP crónica.³³

Estratificación de riesgo y diagnóstico

La trombosis venosa es siempre una grave enfermedad frecuentemente fatal, debido a que los fragmentos del trombo pueden desprenderse y ocluir ramas de la arteria pulmonar.....la oclusión de las ramas principales de la arteria pulmonar causa elevación súbita de la presión de estos vasos. Este incremento –contra el cual debe luchar el ventrícu-

*lo derecho para preservar la circulación- puede en ocasiones llevar a un paro cardiorrespiratorio.*⁶⁵

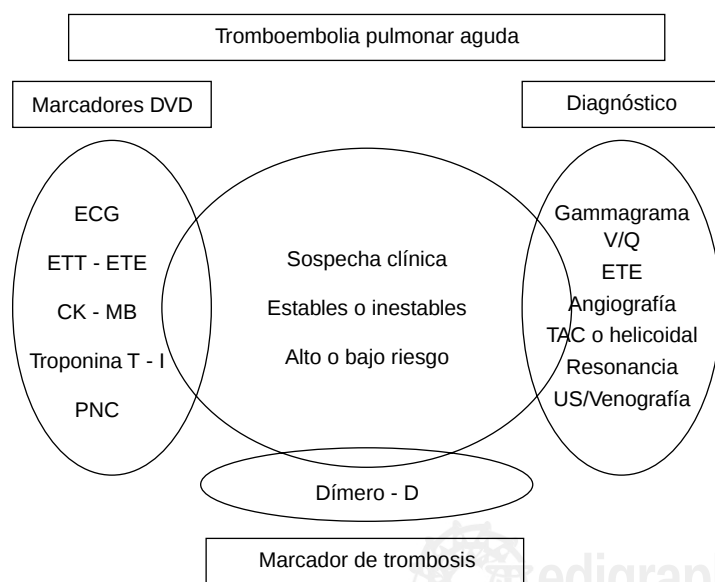
Picott 1884

El conocimiento histórico⁶⁵ y moderno de la fisiopatología de la TEP,^{1,2,10,28,49,52,55,56,66,67} ofrece bases suficientes para identificar a la DVD como la expresión clínica más importante y establecer sobre esta plataforma un abordaje de estratificación y diagnóstico que permita identificar pacientes de alto riesgo que pudieran beneficiarse con la sola anticoagulación (prevención secundaria) o terapéuticas diseñadas para inducir una lisis rápida como TF o embolectomía con catéter o quirúrgica. (tratamiento primario).⁶⁸

El abordaje de estratificación y diagnóstico depende de la cultura hospitalaria, circunstancias clínicas, competencia, experiencia y tecnología disponible,² por lo que cada área en particular debe crear un equipo interdisciplinario y un proceso de acuerdo a sus posibilidades. En TEP por el porcentaje tan alto de inestabilidad clínica inicial^{1,2,8,10,31,32,68,69} y mortalidad en la primera hora,² es necesario reconocer una “hora de oro” igual a la de la fase aguda del accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo con elevación del ST y trauma, en donde un tratamiento oportuno puede impactar en la evolución y sobrevivencia.^{2,70}

Por lo tanto, independientemente del proceso de estratificación y diagnóstico que se utilice, el objetivo final debe ser identificar pacientes de alto riesgo para iniciar un tratamiento rápido, a la medida de la obstrucción vascular, el grado de HAP y DVD, en el intento de disminuir incidencia de eventos adversos, tratamiento escalado (uso de aminas, ventilación mecánica, TF y embolectomía) y mortalidad.^{1,2,10,28,31,32,49,55,56,66,67,69,70}

En la *Figura 1*, se observan todos los elementos con los que en el momento actual es posible evaluar en cualquier paciente (círculo central) el grado de DVD y la circulación o perfusión pulmonar.⁷¹ En nuestro medio los tres primeros elementos (marcadores de DVD y de diagnóstico) son los más accesibles. El gammagrama pulmonar se situó en primer lugar por ser un método evaluado ampliamente en numerosos estudios clínicos, accesible y con bajo índice de complicaciones.^{1,10} A pesar de que el ecocardiograma transesofágico no fue diseñado para evaluar la circulación pulmonar es posible identificar trombos centrales. Un ultrasonido o flebografía positiva, al igual que un ecocardiograma transtorácico sugestivo de HAP aguda grave, pueden establecer en forma indirecta



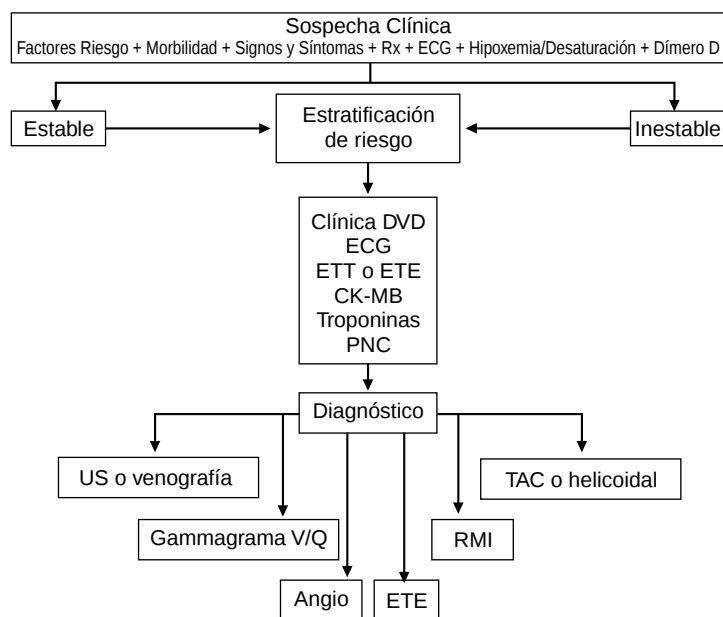
ECG, electrocardiograma; ETT, ecocardiograma transtorácico; ETE, ecocardiograma transesofágico; PNC, péptido natriurético cerebral; TAC, tomografía axial computarizada; US, ultrasonido.

Fig. 1. Marcadores de disfunción del ventrículo derecho, de trombosis y estudios que pueden utilizarse en el proceso de estratificación y diagnóstico.

ta el diagnóstico en presencia de sospecha clínica y estudios de circulación pulmonar no-diagnósticos. En la parte inferior de la *Figura 1* se situó el dímero – D (marcador de trombosis) cuyo valor negativo podría excluir el diagnóstico de TEP. Los marcadores biológicos específicos de trombosis, daño celular miocárdico y DVD, aunque útiles, en nuestro medio no se encuentran disponibles en todas las áreas de atención.^{72,73}

Sospecha clínica

Por el amplio espectro clínico de la TEP, la estratificación y el diagnóstico no pueden establecerse sobre la base de un síntoma o signo, ni en el solo hallazgo de una prueba que evalúe la movilidad del ventrículo derecho o el estado de la circulación o perfusión pulmonar. Una sospecha clínica alta requiere de un juicio clínico para analizar un proceso que debe incluir: a) ≥ 1 factor de riesgo para TVP, b) co-morbilidad, c) síntomas y signos clínicos, d) hallazgos electrocardiográficos y radiográficos, y e) demostración objetiva de hipoxemia y/o trombosis.



ECG, electrocardiograma; DVD, disfunción del ventrículo derecho; ETT, ecocardiograma transtorácico; ETE, ecocardiograma transesofágico; PNC, péptido natriurético cerebral; TAC, tomografía axial computerizada; US, ultrasonido; RMI: resonancia magnética; Angio, angiografía pulmonar.

Modificado de Goldhaber, referencia 74

Fig. 2. Diagrama de flujo del proceso de estratificación y diagnóstico. La piedra angular es la alta sospecha bajo el marco de un cuidadoso juicio clínico.

El riesgo debe establecerse inmediatamente al demostrar o descartar DVD, aunque esto clínicamente es posible, se requiere un marcador objetivo (*Figura 1*). En la *Figura 2* se establece el proceso para pacientes estables o inestables. La única forma de realizar el diagnóstico es evaluar el estado de la circulación pulmonar mediante cualquier método invasivo o no-invasivo. La elección dependerá de la circunstancia clínica, disponibilidad, capacidad y experiencia de cada centro o grupo de trabajo.² Sin embargo, dadas las alteraciones de la hemostasis por el tratamiento antitrombótico y en ocasiones fibrinolítico, es preferible utilizar un abordaje no-invasivo.⁷⁴

Factores de riesgo y co-morbilidad para ETVP

En la *Tabla I* se observan factores de riesgo y co-morbilidad asociados para ETVP. Identificar uno o más de estos factores en el proceso de estratificación y diagnóstico, permite identificar la posibilidad de una TVP como fuente embolígena.

Síntomas y signos

En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, los síntomas y signos tienen relación directa con el grado de obstrucción, HAP y DVD. En la fase aguda de una TEP sólo es posible realizar estudios de estratificación y diagnóstico en centros altamente especializados, por lo que es importante reconocer las manifestaciones clínicas de una TEP grave² (*Tabla II*). Síntomas como disnea súbita sostenida, síncope, dolor en cara anterior de tórax que recuerda el de un infarto agudo del miocardio y colapso cardiovascular o paro cardiorrespiratorio se han correlacionado con obstrucción angiográfica > 50%, HAP grave y DVD.² Son frecuentes en las primeras 24 horas signos clínicos como tercer ruido derecho, segundo ruido pulmonar acentuado, taquicardia, pulso filiforme y plétora yugular. Después de este lapso y a pesar de continuar con inestabilidad hemodinámica, estos signos son difíciles de identificar.^{2,75-77} La hipotensión arterial sistólica es un importante indicador clínico de riesgo y separa de una forma rápida y sencilla sobrevivientes de no-sobrevivientes.² Hipotermia de extremidades, pulso disminuido de amplitud y TA normal, sugiere alta impedancia y una TA sostenida por vasoconstricción inducida por catecolaminas.² Cualquiera de estos síntomas y/o signos permite identificar una TEP de riesgo alto (*Tabla II*).

Electrocardiograma

En relación al electrocardiograma (ECG) es importante enfatizar: **1)** No tiene ninguna utilidad para establecer el diagnóstico de TEP, para esto se requiere demostrar a través de cualquier método alteraciones de la circulación pulmonar. Sin embargo, en pacientes sin cardiopatía previa tiene alta sensibilidad para identificar HAP y dilatación aguda del ventrículo derecho. **2)** En TEP masiva o submasiva un ECG normal es poco frecuente.² **3)** No son comunes alteraciones del ritmo como fibrilación o flutter auricular, (0% a 5%) trastornos de conducción, arritmias ventriculares,² desviación del eje eléctrico $< 30^\circ$,^{78,79} bradicardia⁸⁰ y alteraciones sugestivas de pericarditis.^{81,82} **4)** Un AQRS $> 90^\circ$, $S_1Q_3T_3$ o $S_1S_{II}S_{III}$ asociado a desnivel positivo o negativo del ST y ondas T negativas profundas de V1 a V4 se han asociado a TEP grave e HAP aguda.^{2,83} **5)** La presencia de qR en V1 con elevación del ST demostró ser una variable independiente de mal pronóstico⁸⁴ o de infarto del ventrículo derecho en presencia de coronarias normales.^{55,84,85} **6)** Después de terapia fibrinolítica, la disminución

de la frecuencia cardíaca y la resolución de las alteraciones del segmento ST podrían considerarse como criterios indirectos de reperfusión.^{2,31,32} **7)** Recuperación de las ondas T sugiere restablecimiento de la circulación pulmonar y menor grado de HAP.⁸³

Aunque las bases fisiopatológicas de estos hallazgos pudieran no estar totalmente definidas, toda la evidencia experimental y clínica los establece como expresión de isquemia por HAP, incremento en la tensión de la pared y dilatación del ventrículo derecho.^{6,10,31,32,49,55,72,73,82,85} En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, este método accesible, barato y fácil de realizar, permite estratificar grupos de alto riesgo y establecer criterios indirectos de reperfusión.

Radiografía de tórax

Actualmente su principal utilidad es excluir en pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, padecimientos que simulan TEP como neumonía, neumotórax, etcétera. Cuando es normal incrementa la probabilidad de diagnóstico del gammagrama pulmonar perfusorio y podría eventualmente sustituir la fase ventilatoria. Para obtener proyecciones de buena calidad se requiere de una técnica acuciosa. Las proyecciones portátiles tienen poca utilidad en pacientes estables o inestables. En la *Tabla III* se observan los principales hallazgos radiográficos que en forma aislada o en combinación sugieren TEP. En presencia de una TEP masiva o submasiva una radiografía normal es un hallazgo infrecuente, pero se ha reportado en un 16% a 34%. La amputación y dilatación de la rama derecha o izquierda asociada a elevación del hemidiafragma se ha descrito en el 65%.⁸⁶ Cuando existe HAP grave se puede observar dilatación del corazón derecho, aumento en el diámetro y amputación de las ramas de la arteria pulmonar, oligohemia y elevación de uno o ambos hemidiafragmas. Es posible identificar un derrame pleural que oblitere uno o ambos senos costo diafragmático y ocasionalmente puede ser importante. También se ha descrito edema pulmonar unilateral en su variedad contralateral.⁸⁷

Hipoxemia

Aunque los mecanismos son multifactoriales y la gravedad se determina por otros indicadores como enfermedad cardiopulmonar subyacente, grado de obstrucción, foramen oval permeable, DVD, neumoconstricción e hiperventilación⁵⁶ es

Tabla II. Síntomas y signos.

TEP masiva, submasiva o mayor

Síntomas: disnea sostenida asociada a dolor en cara anterior de tórax sugestivo de isquemia coronaria, síncope, choque, paro cardiorrespiratorio.
Signos: aumento importante del trabajo respiratorio, taquicardia sostenida > 100 /minuto, tercer ruido derecho, 2º ruido pulmonar aumentado de intensidad, hipotensión sistólica (< 100 mmHg), hipotermia, diaforesis, disminución en la amplitud del pulso, cianosis, plétora yugular.

TEP menor

Síntomas: disnea y/o taquicardia transitoria, dolor pleural, palpitaciones, taquipnea transitoria, tos, esputo hemoptoico, sibilancias.
Signos: frote pleural

Tabla III. Signos radiográficos.

Silueta cardíaca: normal, dilatación de aurícula y/o ventrículo derecho

Vena cava superior: normal o dilatada

Vena ácigos: normal o dilatada

Tronco de la arteria pulmonar: normal o dilatado

Rama derecha o izquierda: normal, dilatada (> 14 mm), amputada

Flujo pulmonar: normal, oligohemia, (signo de Westermark) pleonemia, edema pulmonar unilateral

Atelectasias laminares: en lóbulos inferiores, medio o lingula. Son periféricas, largas o curvas, únicas o múltiples por encima de los diafragmas

Opacidad parenquimatosa: periférica y triangular, de vértice hacia la arteria pulmonar y base pleural (joroba de Hampton)

Diafragma: normal o elevado

Derrame pleural: no significativo o significativo

importante enfatizar: **1)** la hipoxemia no es uniforme, en los estudios UPET y PIOPED se observó una $\text{PaO}_2 \geq 80$ mmHg en el 12% y 19% respectivamente;² **2)** una P (A-a) O_2 normal no excluye el diagnóstico, en el PIOPED el 14% tuvo normoxemia. En el grupo sin enfermedad cardiopulmonar previa la P (A-a) O_2 fue normal en el 38% y con cardiopatía o neumopatía previa en el 14%;² **3)** una PaO_2 y/o P (A-a) O_2 normal sugiere TEP menor. En pacientes sanos con TEP una $\text{P (A-a) O}_2 \geq 20$ mmHg correlacionó con presión media de arteria pulmonar ≥ 20 mmHg y ≥ 3 defectos de perfusión;⁸⁸ **4)** la alcalosis respiratoria es un hallazgo frecuente y aun en pacientes con neumopatía obstructiva crónica e hipercapnia, se ha demostrado disminución de la PaCO_2 basal;⁵ en TEP masiva la acidosis respiratoria se explica por aumento del espacio muerto fisiológico (Vd/Vt) asociado a fatiga de músculos respiratorios y la metabólica es la expresión de bajo gasto, choque cardiogénico e hipoperfusión tisular;² **6)** hipoxemia refractaria, aun en presencia de TA normal indica grave DVD.^{6,31,32,36,55,56}

Si se considera terapia fibrinolítica (TF) y/o tratamiento antitrombótico intenso, se sugiere evitar punciones arteriales. Si ésta se considera necesaria debe realizarse en la arteria radial previa maniobra de Allen. Por el grado de trombosis y complicaciones hemorrágicas se recomienda evitar punciones en la arteria femoral. Aunque la determinación arterial de la PaO_2 es el mejor método, un procedimiento no invasivo como la oximetría de pulso es un excelente indicador de la saturación de oxígeno arterial. Los resultados se deben interpretar con cautela en pacientes críticos, > 60 años de edad y estados de hipoperfusión y/o hipotensión.

Marcadores biológicos de trombosis

Dímero-D

Para TEP o TVP este producto de degradación de los puentes de fibrina tiene sensibilidad > 99% cuando se obtiene un valor diagnóstico > 500 $\mu\text{g/L}$ a través de métodos cuantitativos o derivados de ELISA. Una cifra menor, razonablemente excluye trombosis aguda. Aunque la especificidad para fibrina es alta, esta misma especificidad para la fibrina de un trombo venoso es baja con un valor predictivo positivo bajo al no poder excluir otros padecimientos que cursan con valores elevados. Además, en individuos > 80 años (ICOPER 14%)² su especificidad no supera el 9% y en hospitalizados no parece tener relevancia.^{89,90}

Con otras pruebas (látex y aglutinación) se ha demostrado baja sensibilidad (85%) por lo que los resultados son desalentadores y de poco valor.⁹⁰

Se demostró alta sensibilidad en estudios con seguimientos de 3⁹¹ y 6 meses.⁹² El dímero-D excluyó TEP en 159 de 444 pacientes (36%) consecutivos con alta sospecha clínica, sin utilizar ningún otro método de diagnóstico. Ninguno recibió anticoagulación oral y a 3 meses no se observaron eventos adversos (0%, 95% IC: 0–2.3%).⁹¹ Otro estudio que incluyó 1,106 pacientes con sospecha de TEP se demostró una sensibilidad del 96.4% (95% intervalos de confianza: (IC) 87.5% a 99.6%) y valor predictivo negativo de 99.6%. (95% IC: 98.7% a 99.9%). En los que tuvieron valores normales (547 pacientes) y seguimiento a 6 meses, sólo en dos casos se observó recurrencia. A pesar de contar con dímero D diagnóstico, en todos los casos con TEP (24%) se realizaron otras pruebas de diagnóstico.⁹²

Limitaciones: **a)** baja especificidad para trombina del trombo venoso; **b)** varios padecimientos pueden elevar este marcador (cáncer, inflamación, infección y trombosis arterial); **c)** la mayoría de los estudios se han realizado con muestras reducidas y sin seguimiento.

Aunque este marcador de trombosis (ELISA) tiene alta sensibilidad y casi siempre excluye TEP aguda, aún no se ha integrado a estrategias de diagnóstico como la CK-MB y troponinas en síndromes coronarios agudos.⁹² Su sensibilidad y especificidad podría incrementarse si a una cifra < 500 $\mu\text{g/L}$ se asocia otra prueba, como la determinación del espacio muerto alveolar. Un dímero – D normal con alta sospecha clínica y métodos de diagnóstico no concluyentes, excluye con razonable seguridad el diagnóstico. No queda claro cuál es el significado pronóstico de pacientes con alta sospecha clínica con cifras entre 400 y 490 $\mu\text{g/L}$. En nuestro medio este método no es completamente accesible.

Estratificación

Marcadores biológicos de daño celular agudo miocárdico

Troponinas cardiacas

Estas macromoléculas llamadas troponinas T e I tienen una función esencial en el aparato contráctil del músculo estriado, cuando los miocitos se necrosan o sufren daño celular importante, pierden la integridad de la membrana y permiten su paso al tejido intersticial, donde a través de

capilares y el sistema linfático alcanzan la circulación sistémica.^{93,94} Niveles anormales indican daño agudo irreversible de la célula miocárdica, (micronecrosis) son mucho más sensibles que la CK o su fracción MB (macronecrosis) y no se elevan por lesión aguda del músculo estriado no cardiogénico.⁹⁵ Se han demostrado cifras anormales en síndromes coronarios agudos sin elevación del ST, insuficiencia renal, miocarditis, insuficiencia cardíaca, miocardiopatías infiltrativas e HAP crónica con DVD.^{96,97}

El mecanismo para su liberación se ha atribuido a incremento en la tensión de la pared del ventrículo derecho por sobrecarga de presión con daño celular y microinfarto. La dilatación aguda incrementa la demanda de oxígeno y reduce la perfusión de la coronaria derecha, aún en ausencia de enfermedad coronaria aterosclerosa.⁹⁵ Cifras de troponina T o I entre > 0.01 y 0.07 ng/mL correlacionan con mayor porcentaje de defectos segmentarios y con signos electrocardiográficos y ecocardiográficos de DVD.^{72,94,98-100} Se ha demostrado una relación directa entre mayor liberación de troponinas con la gravedad, recurrencia curso clínico complicado (uso de aminas, ventilación mecánica y TF) y mortalidad.^{72,94,98-100}

Limitaciones: **a)** una determinación con valor diagnóstico se obtiene hasta 4 horas después del ingreso;⁷² **b)** determinación positiva en presencia de dolor torácico, disnea, síncope o choque cardiogénico y cambios electrocardiográficos requiere excluir un SCA;⁹⁶ **c)** en TEP masiva (choque cardiogénico) y submasiva (TA normal con DVD) se han observado cifras normales en el 11% y 52% respectivamente;¹⁰¹ **d)** son marcadores de mal pronóstico en disfunción ventricular izquierda crónica y DVD por HAP secundaria,^{97,102} lo que impide diferenciar disfunción aguda o crónica del ventrículo derecho, como se propuso inicialmente;⁷² **e)** los valores no se han estandarizado,⁹³ y **f)** determinaciones cualitativas y/o cuantitativas no son accesibles en nuestro medio.

Troponina I y DVD ecocardiográfica

Un estudio reciente demostró a través de un análisis de regresión multivariado para eventos adversos un efecto agregado entre troponina I (> 0.06 µg/L) y la DVD ecocardiográfica. Se observó un incremento en forma exponencial, sin troponina ni ecocardiograma (0.765), con troponina I, (0.890) con ecocardiograma (0.858) y

con la combinación de ambos marcadores. (0.900) A tres meses de seguimiento el mayor porcentaje de sobrevida (98%) fue para los pacientes con troponina I negativa y ecocardiograma normal. El mayor valor predictivo para eventos adversos fue la combinación de los dos marcadores (75%, IC 95%,. 55% - 88%) en comparación con la solo ecocardiografía (41%, IC 95%, 28% - 56%) y troponina I (64%, 95% IC 46% - 79%).¹⁰³

No obstante que desconocemos el momento ideal para realizar determinaciones seriadas y si estos marcadores tienen mayor valor pronóstico que la DVD ecocardiográfica o son su justo equivalente,⁹⁵ la demostración objetiva de micronecrosis en el contexto de una TEP establece a la isquemia como marcador determinante en la génesis de la DVD y eventos adversos, y ratifica los mecanismos de isquemia clínicos^{6,10,31,32,55,82,104,105} y experimentales¹⁰⁶ propuestos en la década de los años ochenta y noventa.

Marcadores de disfunción ventricular derecha

Péptido natriurético cerebral

La presencia de este marcador se atribuye a la dilatación aguda del ventrículo derecho, depende de la dinámica y grado de obstrucción vascular y es útil en el diagnóstico y estratificación de pacientes con DVD.^{107,108}

En TEP con DVD esta prueba rápida, no invasiva, acuciosa y barata al utilizar valores de diagnóstico para disfunción del ventrículo izquierdo (< 90 pg/mL), demostró sensibilidad de 85%, (64% a 95%) especificidad 75%, (62% a 85%) valor predictivo negativo (93%, IC 95%, 81% a 98%) y positivo 57% (39% a 73%) y falló al estratificar el grupo hospitalario libre de complicaciones. Un valor diagnóstico < 50 pg/mL logró identificar casos libres de eventos adversos con una sensibilidad de 95%, (76% a 99%) especificidad 60%, (47% a 72%) valor predictivo negativo (97%, IC 95%, 81% a 99%) y positivo. (48%, IC 33% a 63%).¹⁰⁸

Limitaciones: **a)** no puede diferenciar disfunción del ventrículo izquierdo; **b)** se eleva en DVD por HAP primaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HAP por TEP crónica y cardiopatías congénitas con cortocircuito de derecha a izquierda; **c)** la mayor evidencia deriva de una muestra reducida (73 pacientes); **d)** amplitud en los intervalos de confianza; **e)** se deben explorar nuevos valores de diagnóstico ya que el actual se basó en disfunción ventricular izquierda;¹⁰⁸ **f)**

los valores no se han estandarizado y **g)** no es accesible en nuestro medio.

Estudios futuros deben confirmar si este marcador ofrece información complementaria a las troponinas y la DVD ecocardiográfica. En el momento actual, troponinas negativas con un péptido natriurético cerebral < 50 pg/mL estratifica una población libre de eventos adversos y posiblemente sin DVD. Este grupo podría considerarse para estancia hospitalaria corta o tratamiento ambulatorio.¹⁰⁸ En contraste, aquéllos con ambos marcadores elevados deben considerarse para evaluación ecocardiográfica urgente y posible tratamiento de reperfusión.

Ecocardiograma transtorácico

Este método no invasivo, de bajo costo y creciente accesibilidad (47% a 74%) es un elemento importante en la estratificación ya que identifica en forma indirecta la gravedad de la obstrucción vascular a través del grado de HAP y diferentes estadios de DVD específicos para TEP.^{10,29,30,32} El signo de McConnell caracterizado por acinesia o discinesia de la porción media de la pared libre del ventrículo derecho con movilidad apico-basal hiperkinética o normal, ha demostrado sensibilidad del 77%, especificidad de 94%, valor predictivo negativo de 96% y positivo del 74%, con una acuciosidad del 92%.¹⁰⁹ Estos hallazgos son muy característicos de TEP y correlacionan con datos clínicos de DVD (plétora yugular, insuficiencia tricuspídea, 2º ruido pulmonar acentuado) y electrocardiográficos de HAP aguda. (S1Q3T3 y ondas T negativas de V1 a V4).¹¹⁰ En un paciente con TEP clínicamente estable la hipoquinesia del ventrículo derecho es un signo de “inestabilidad inminente”.¹¹¹⁻¹¹³

En la fase aguda y a largo plazo es un excelente marcador indirecto de reperfusión y riesgo.^{10,32-34} Además, a través de proyecciones como eje largo, corto y apical 4 cámaras puede descartar padecimientos que simulan TEP como síndromes coronarios agudos, taponamiento cardíaco, disección de aorta, etcétera.¹⁰ A través del ecocardiograma es posible entrar en la fisiopatología de la DVD y establece un concepto objetivo y moderno de “*cor pulmonale* agudo”, extendiendo la sensibilidad del clínico más allá de la usual y subjetiva “estabilidad hemodinámica” que usualmente se basa en la sola determinación de la TA.³⁴

Limitaciones: **a)** aún no es lo suficientemente accesible; **b)** neumopatías crónicas y obesidad extrema dificultan el análisis del ventrículo derecho;

c) otras causas de HAP aguda también pueden condicionar dilatación del ventrículo derecho; **d)** se requiere experiencia para excluir DVD crónica de la aguda. Los datos para establecer esta diferencia son: a) hipertrofia ventricular > 5.0 - 7.0 mm; colapso inspiratorio normal de la vena cava inferior con índice > 40%; velocidad de la insuficiencia tricuspídea > 3.5 m/seg; presión sistólica de la arteria pulmonar > 60 mmHg.^{2,10,111-113}

Consideraciones sobre la estratificación de riesgo en TEP

A pesar de los importantes avances en el diagnóstico y tratamiento, la evaluación del riesgo para identificar el tratamiento apropiado (prevención secundaria o tratamiento primario) es un problema importante en la práctica clínica.⁷²

En el espectro clínico de la TEP, en un extremo se encuentra la TEP menor en donde la heparina es un puente a la anticoagulación oral. En este grupo, el mayor debate consiste en establecer si debe hospitalizarse por los tradicionales 5 ó 7 días o se acorta la estancia hospitalaria con heparina de bajo peso molecular (HBPM) incluyendo tratamiento ambulatorio.⁹⁵ En el extremo opuesto se encuentra la TEP masiva en donde la sobrevida depende de una rápida estratificación y diagnóstico para implementar un tratamiento urgente: remoción con éxito del trombo a través de TF o embolectomía.⁹⁵ En medio del espectro se encuentra la TEP submasiva, caracterizada por TA normal, hipoperfusión compensada y DVD,¹ en donde a pesar de evidencia a favor el empleo de TF es controvertido. Aunque en el momento actual no es posible establecer una estratificación de riesgo óptima, es importante identificar este grupo mediante cualquier estrategia ya que la mayoría se encuentra “hemodinámicamente estable”.

En la *Tabla IV* se han agrupado variables que en diferentes estudios han demostrado significado estadístico para mortalidad, eventos adversos, obstrucción > 50%, HAP grave y DVD. Estos elementos podrían ser útiles para estratificar un riesgo alto bajo diferentes circunstancias clínicas y tecnológicas.^{2,6,8-10,21,26-29,30-34,55,56,72-74,76,83,84}

Diagnóstico

Se establece al demostrar objetivamente obstrucción de la circulación o perfusión pulmonar a través del método más accesible y con el que se tenga mayor experiencia. Ninguna prueba invasiva o no invasiva establece en forma aislada el diagnóstico de TEP.

Gammagrama pulmonar ventilatorio/perfusorio

Tiene bajo costo, no es invasivo, puede evaluar el grado de perfusión pulmonar en forma repetida, no se contraindica por HAP grave, tiene bajo índice de reacciones alérgicas y en las últimas dos décadas ha sido el estudio de elección principalmente en pacientes con radiografía de tórax normal.¹¹⁴ En relación con la angiografía pulmonar tiene un valor predictivo positivo de 88% (IC 95%, 84-91%).¹¹⁵⁻¹²³

El **diagnóstico** se establece por defectos de perfusión que reproducen uno o más segmentos pulmonares. Los defectos pueden ser subsegmentarios, segmentarios o lobares, múltiples y bilaterales. Trombos grandes y centrales pueden eliminar por completo la perfusión de varios segmentos, lóbulos y hasta de un pulmón. El principio consiste en marcar arteriolas y capilares pulmonares para obtener un mapa de la circulación pulmonar mediante la inyección de aproximadamente 60,000 microesferas o macroagregados de albúmina humana marcadas con Tc-99, con un tamaño de 15 a 70 μ , las

cuales ocluirán transitoriamente cerca de 1,500 arteriolas pulmonares.¹⁰

Para un análisis bidimensional de los 18 segmentos vasculares pulmonares deben obtenerse proyecciones en posición anterior, posterior, así como laterales y oblicuas anteriores y posteriores tanto derechas como izquierdas. La posición posterior y oblicua posterior son básicas ya que identifican segmentos posteriores y laterales de los lóbulos inferiores que por lo general no pueden evaluarse en proyecciones anterior y laterales por el fenómeno "de deslumbramiento" que emite el pulmón opuesto.¹⁰

La fase ventilatoria se agregó sobre la hipótesis de que la ventilación pulmonar debe ser normal en las áreas no perfundidas, por lo que áreas ventiladas/no perfundidas establecen el diagnóstico. Se realiza usualmente en las mismas proyecciones y consta de 3 fases, **a)** inspiración única y sostenida, que se obtiene después de inhalar un gas inerte (xenón 133), mediante inspiración sostenida por 20 segundos, seguida de respiraciones a volumen corriente por 45 segundos (pueden documentarse áreas de ventilación anormal por disminución de la actividad en esta fase), **b)** fase de equilibrio, que se obtiene después de 3 a 5 minutos de respiración a volumen corriente y, **c)** fase de lavado, en la que se respira aire ambiente mientras se toman imágenes secuenciales que pueden mostrar zonas con retención del xenón 133.¹⁰

Tabla IV. Estratificación de riesgo alto.

Demográficas^{21,26,27}

> 70 años, cáncer, disfunción ventricular, enfermedad pulmonar crónica, isquemia miocárdica

Síntomas^{2,10,28,74}

Disnea sostenida asociada a dolor en cara anterior de tórax sugestivo de isquemia coronaria, síncope, choque o paro cardiorrespiratorio

Signos^{2,10,31,32,55,56,76}

Aumento del trabajo respiratorio, taquicardia, tercer ruido derecho, 2º ruido pulmonar aumentado de intensidad, hipotensión sistólica, (< 100 mmHg) hipotermia, diaforesis, plétora yugular

Laboratorio^{6,10,28,31,32,55,72,73}

Hipoxemia refractaria, troponina T (0.04 y 0.07 ng/mL) o I (> 0.1 y > 1.5 ng/mL) predictores de mal pronóstico, péptido natriurético cerebral, (> 50 pg/mL) elevación de CK-MB una o dos veces el valor normal

Electrocardiograma^{2,83,84}

S₁ - Q₃ - T₃, qR en VI con elevación transitoria o persistente del ST, elevación transitoria, desnivel negativo del ST u ondas T negativas de V1 a V4

Ecocardiograma^{8,9,29,30-34}

Hipoquinesia regional o global del ventrículo derecho, presión sistólica de arteria pulmonar > 50 mmHg, foramen oval permeable, trombo en tránsito en aurícula o ventrículo derecho

Ultrasonido o venografía⁸

Trombosis de venas pélvicas

Hemodinamia²

Presión media de arteria pulmonar de 30 a 40 mmHg, presión media de aurícula derecha $\geq$ 10 mmHg, resistencias pulmonares > 500 dinas/seg/cm.⁵

Circulación pulmonar²

Obstrucción o alteraciones de la perfusión > 30%

Todas las variables incluidas tienen significado estadístico para mortalidad y/o eventos adversos y/o obstrucción > 50%, y/o HAP grave y DVD.

Estratificación de las alteraciones de la perfusión

La clasificación del PIOPED requiere analizar la radiografía de tórax, número y tamaño de segmentos mal perfundidos y/o mal ventilados y calificó al gammagrama como probabilidad alta, intermedia, baja, muy baja y normal.^{10, 115} Recientemente el Consenso Mexicano sobre Enfermedad Tromboembólica Venosa recomendó clasificar el gammagrama como normal, no contribuye o diagnóstico.¹²⁴ Esto es importante ya que muchos enfermos se encuentran dentro de este grupo que de acuerdo al PIOPED corresponderían a probabilidad intermedia, baja o muy baja.¹¹⁵ El estudio PISA-PED propuso tres categorías para el diagnóstico de TEP: excluida (normal), probada (alta probabilidad, por lo menos un defecto segmentario o mayor con ventilación o radiografía de tórax normal), requiere ser excluida (no diagnóstico).¹²⁵ Algunos autores proponen en un gammagrama perfusorio de alta probabilidad o diagnóstico clasificar a la TEP de acuerdo al número de segmentos: a) menor < 3, b) mediana de 3 a 6, c) grande de 6 a 9 y masiva > 9.¹⁰⁵

Limitaciones: **a)** aún no se han revalidado signos indirectos como hipoperfusión global, lobar o segmentaria que traducen flujo lento por reperfusión u obstrucción vascular pulmonar, **b)** un trombo central recanalizado al permitir el paso del material radiactivo puede dar un falso negativo y subestimar el grado de obstrucción vascular, **c)** la compleja y poco práctica nomenclatura del PIOPED no contempla enfermos con neumopatía y/o cardiopatía, **d)** en el grupo con probabilidad intermedia o baja se ha demostrado TEP de un 33% al 12% respectivamente.¹⁰

Angiografía pulmonar selectiva

Es la prueba de oro para el diagnóstico y su indicación se relaciona con disponibilidad de pruebas no invasivas, estado clínico y necesidad de un diagnóstico de certeza. Tiene una sensibilidad del 98% y especificidad del 95% al 98% y es el método de elección cuando otras pruebas fallan o no están disponibles. Aunque su uso cada día es menos frecuente, aún es el estudio de primera elección cuando hay riesgo alto para hemorragia mayor.¹⁰ El **diagnóstico** se establece por defectos constantes de llenado intraarteriales y/o amputación del trayecto de una arteria. Los criterios indirectos son: áreas de oligohemia, flujo lento del medio de contraste y disminución del flujo venoso pulmonar.

Se debe realizar en posición anteroposterior a una velocidad de 3 a 4 radiografías por segundo y tomar proyecciones laterales y oblicuas sólo en casos de duda.¹⁰ La sustracción digital ha sustituido el método convencional, pero tiene menor definición para analizar vasos periféricos. Se debe realizar por personal experto y se recomienda un catéter cola de cochino del número 5 ó 7. El empleo de un balón puede ayudar a pasar el catéter a través de ventrículos y aurículas muy dilatadas. En algunos casos mediante una oclusión es posible disminuir la cantidad de medio de contraste.¹²⁶ Para obtener una buena opacificación se requiere inyectar medio de contraste no iónico mediante un inyector a velocidad de 30 a 40 mL/s para una dosis total de 1 mL/kg sin pasar de 100 mL en casos de angiografía convencional y 20 mL/h para sustracción digital. Aunque el procedimiento es seguro en presencia de HAP grave, no debe inyectarse el medio de contraste en el tronco de la arteria pulmonar con presión diastólica final del ventrículo derecho > de 20 mmHg y media de la arteria pulmonar > 50 mmHg.

Limitaciones: **a)** es invasivo; **b)** no distingue un trombo no organizado de uno organizado; **c)** no

detecta trombos menores de 3 mm; **d)** en presencia de HAP crónica pierde sensibilidad y especificidad; **e)** es caro; **f)** no es accesible aún en centros hospitalarios importantes, **g)** retarda el diagnóstico, **h)** difícil de realizar en pacientes críticos con soporte cardiopulmonar, **i)** puede inducir arritmias ventriculares mortales y perforación cardíaca, **j)** no está exento de complicaciones hemorrágicas mayores o menores en los sitios de punción, principalmente cuando se emplea TF.¹⁰ No obstante, en manos experimentadas es segura y se mantiene como el principal método objetivo para el diagnóstico y evaluación de la obstrucción vascular.

Tomografía helicoidal computarizada

Esta herramienta útil aunque controvertida en el diagnóstico, reportó en los primeros estudios una sensibilidad y especificidad del 90% al 100% para trombos en vasos segmentarios o mayores, en relación con la angiografía pulmonar. Estudios posteriores demostraron heterogeneidad en la sensibilidad (53% a 89%) y especificidad (78% a 100%), estableciéndola como un método controvertido en el proceso de diagnóstico.¹²⁷⁻¹³¹

El **diagnóstico** se realiza al identificar un trombo dentro de las arterias pulmonares mediante un defecto de llenado parcial o completo de bajo tono y rodeado por sangre opaca, o bien por la presencia de un vaso amputado incapaz de opacificarse. No es claro su valor en presencia de signos indirectos como atelectasias laminares, dilatación de las arterias pulmonares y derrame pleural.¹²⁹ Su carácter no invasivo reduce la posibilidad de complicaciones hemorrágicas.

Se coloca al paciente en posición supina con los brazos por encima de la cabeza y en posición perpendicular al cuerpo y alejándose del mismo para evitar compresión venosa en la unión toracobraquial. Con un inyector automático a través de un catéter central 20G se infunden 100 a 120 mL de medio de contraste no iónico (64%) con un retardo promedio de 14 segundos. Se realizan cortes continuos de 5 mm de grosor a velocidad de 5 mm/seg, reconstrucciones segmentarias a intervalos de 3 mm y planares en planos sagitales y oblicuos sobre las arterias pulmonares. Un primer corte se realiza en la ventana aorto pulmonar hasta el diafragma con un barrido caudo-craneal.¹³⁰ Para lograr un análisis adecuado se debe incluir suficiente volumen pulmonar con vasos subsegmentarios.

Limitaciones: **a)** la respiración puede inducir artefactos caracterizados por áreas de pseudo ate-

nuación que simulan en el vaso un trombo o un área no opacificada, **b)** tejido perivascular prominente puede confundirse con un trombo intravascular, **c)** masas excéntricas cercanas a la pared del vaso pueden simular un defecto de llenado total con amputación del vaso,¹³¹⁻¹³³ **d)** no es fácil de realizar en pacientes críticos.

Ecocardiograma transesofágico

El ecocardiograma transtorácico identifica signos de HAP para apoyar en forma indirecta el diagnóstico de TEP, en contraste el transesofágico establece un diagnóstico definitivo al visualizar un trombo en las porciones proximales de la rama derecha o izquierda de la arteria pulmonar.¹³⁴ Al compararlo con la tomografía helicoidal demostró menor sensibilidad (79% vs 100%) pero la misma especificidad (100% vs 90%) y fue superior en rapidez y facilidad para realizar el procedimiento en pacientes críticos.¹³⁵

Para establecer el **diagnóstico** se requiere demostrar contraste espontáneo o trombos a través de proyecciones óptimas lo cual se logra al pasar la sonda al esófago aproximadamente a 30 cm de la arcada dental o bien cuando se logra una proyección de cuatro cámaras a cero grados. Se debe evaluar diámetros de cavidades, grosor, estado contráctil y relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo. En esta posición se introduce la sonda hacia el estómago para valorar el diámetro y la función contráctil del ventrículo derecho. A partir de la posición cuatro cámaras se retira el transductor hacia una posición alta hasta visualizar los grandes vasos. Con retroflexión de la sonda en este plano es fácil evaluar el tronco de la arteria pulmonar y la porción proximal de sus ramas. En cualquiera de las posiciones se podrá obtener una imagen a cero y 90 grados con una sonda biplanar y de cero a 180° con una sonda multiplanar.¹³⁶

Al comparar la efectividad y seguridad de este procedimiento con el transtorácico en pacientes de alto riesgo llevados a TF, no hubo ninguna diferencia en el grado de HAP ni en los diámetros del ventrículo derecho o izquierdo. Sin embargo, el transesofágico demostró mayor grado de hipoquinesia del ventrículo derecho (23 vs 15, p 0.05), trombos en ventrículo o aurícula derecha, (22 vs 11, p 0.009) vena cava superior, (9 vs 0, p 0.001) tronco (6 vs 0, p 0.01) y ramas principales de la arteria pulmonar (11 vs 0, p 0.0002).¹³⁶ No se observaron eventos adversos atribuidos al procedimiento.^{136,137} Se

observó buena correlación entre la DVD ecocardiográfica con hallazgos electrocardiográficos de sobrecarga de presión.¹³⁸ Es el estudio de elección en alta sospecha clínica de TEP bajo ventilación mecánica, choque de etiología no precisada o paro cardiorrespiratorio.^{139,140}

Limitaciones: **a)** se pierde la continuidad de la arteria pulmonar izquierda por el efecto de protección del bronquio principal izquierdo, **b)** desconocemos la sensibilidad y especificidad cuando el procedimiento sale de centros experimentados, **c)** se requiere experiencia y destreza, **d)** no es lo suficientemente accesible.

Resonancia magnética

La angiografía por resonancia magnética convencional o angiorresonancia al compararse con otras pruebas tiene sensibilidad del 75% al 100% y especificidad del 42% al 90%. Cuando se comparó con la angiografía pulmonar la sensibilidad fue del 77% con especificidad del 98% y con la tomografía helicoidal la sensibilidad fue del 77% con especificidad del 87%.¹¹⁴

Una nueva técnica, la resonancia magnética con imagen directa del trombo, detecta la metahemoglobina del trombo e identifica trombosis sin el uso de medio de contraste. Esto evita las fallas de la resonancia convencional que requiere un marcador de trombosis para demostrar un defecto de llenado dentro del flujo sanguíneo.¹¹⁴ Esta técnica permite obtener una imagen simultánea del tórax y miembros inferiores, armonizando el diagnóstico con el concepto de que la TEP y TVP no son enfermedades diferentes y forman parte de un mismo espectro. Una ventaja de este método podría ser que en presencia de signos indirectos de TEP, el rastreo positivo de miembros inferiores para TVP incrementaría su especificidad. Aunque tiene un futuro importante se requiere mayor experiencia clínica para identificar su lugar en el proceso de diagnóstico.¹¹⁴

Limitaciones: **a)** no accesible en nuestro medio, **b)** la sensibilidad y especificidad se ha obtenido a través de estudios con muestras reducidas, **c)** no conocemos seguridad y efectividad, **d)** difícil de realizar en pacientes críticos, **e)** desconocemos costo-efectividad.

Todos los estudios de diagnóstico tienen baja sensibilidad y especificidad para identificar TEP subsegmentarias y a excepción del ecocardiograma transesofágico es difícil realizarlos en pacientes críticos.¹

Diagnóstico diferencial

En pacientes con indicadores de riesgo, (*Tabla I*) con o sin inestabilidad clínica (*Tabla II*) y de bajo o alto riesgo, es imprescindible establecer un diagnóstico diferencial (*Tabla IV*). En pacientes sin cardiopatía ni neumopatía previa se encuentra directamente relacionado con el grado de obstrucción vascular, DVD y grado de inestabilidad. En la *Tabla V* se observan las diferentes entidades que deben considerarse en relación con el grado de obstrucción vascular. En casos de TEP submasiva o masiva y considerando la gravedad de los diagnósticos diferenciales, es importante enfatizar que todos tienen mortalidad superior al 50% en la primera hora, por lo que se requieren abordajes de estratificación y diagnóstico rápidos que permitan esta-

blecer un tratamiento definitivo con seguridad y efectividad.

Cardiopatía y neumopatía previa

En este grupo la estratificación y el diagnóstico constituyen un reto de la medicina contemporánea. Se caracteriza por alto índice de ETVP, eventos adversos secundarios, mala función respiratoria y daño miocárdico. Una obstrucción vascular > 20% tendrá un comportamiento muy similar al de una TEP masiva o submasiva (*Tabla II*). El problema radica, en que hasta nuestro conocimiento, en este grupo no se ha revalidado ninguna prueba invasiva o no invasiva de estratificación o diagnóstico. Aún más, este grupo no fue considerado en las guías para el tratamiento y diagnóstico de la TEP de la Sociedad Europea de Cardiología.¹

El diagnóstico debe sospecharse en todo paciente ambulatorio u hospitalizado de alto riesgo^{141,142} con o sin profilaxis, con exacerbación súbita de su patología pulmonar o cardiovascular crónica y sin un claro factor desencadenante. (trasgresión dietética o medicamentosa, infección bronquial o pulmonar, isquemia aguda, etcétera). En el grupo con daño miocárdico el ecocardiograma pierde valor a menos que se identifique un trombo en tránsito o adherido a estructuras cardiovasculares. Los estudios diseñados para identificar trombos en la circulación pulmonar pierden sensibilidad y especificidad en casos con HAP crónica. Aunque los métodos de perfusión pulmonar pueden ser útiles en cardiopatías, en neumopatía crónica obstructiva o intersticial pierden sensibilidad y especificidad. El comportamiento clínico asociado a la detección de TVP y un marcador de trombosis positivo podría ser una estrategia interesante a estudiar. Los posibles diagnósticos diferenciales para TEP mayor o menor se observan en la *Tabla VI*.

Tabla V. Diagnóstico diferencial en pacientes previamente sanos.

TEP masiva o submasiva

SCA con o sin elevación del ST y necrosis miocárdica
SCA con desnivel negativo o trastornos inespecíficos del ST sin necrosis miocárdica
Choque cardiogénico
Síndrome aórtico agudo (dilatación aneurismática, úlcera penetrante o no, hematoma mural comunicante o no, disección aórtica)
Taponamiento cardíaco
Estado asmático
Neumotórax hipertensivo
Hipertensión arterial pulmonar primaria o secundaria grave

TEP menor

Neumonía
Bronquitis
Pleuritis
Asma
Neumotórax no hipertensivo
Pericarditis
Osteocondritis
Dolor muscular
Ansiedad

Tabla VI. Diagnóstico diferencial en cardiopatía o neumopatía previa.

TEP mayor

Edema agudo pulmonar cardiogénico
Disfunción de prótesis mecánica por trombosis
Choque cardiogénico por daño miocárdico
Insuficiencia respiratoria crónica agudizada grave
Neumotórax hipertensivo

TEP pulmonar menor

Insuficiencia cardíaca congestiva venosa
Neumopatía crónica exacerbada
Infección bronquial o pulmonar
Neumotórax no hipertensivo
Cor pulmonale descompensado

Tratamiento de la TEP

Nivel de evidencia

Los estudios con los que se integró esta sección se seleccionaron mediante investigación electrónica (MEDLINE) que abarcó la época moderna, (1990 a 2003) y se clasificaron de acuerdo a niveles de evidencia establecidos por el capítulo de circulación pulmonar. Estos niveles se establecieron en relación a la fisiopatogenia y grado de obstrucción vascular pulmonar determinantes en la génesis de las alteraciones cardiopulmonares.

Considerando que en la fisiopatogenia el grado de obstrucción de la circulación pulmonar determina el grado de las alteraciones cardiopulmonares, se consideró que en la fase aguda una estrategia terapéutica tiene **beneficio inmediato** por el grado de lisis del trombo y disminución de la DVD. Se definió **beneficio temprano** si en la fase hospitalaria el tratamiento impacta en recurrencia y mortalidad. Se estableció como **efecto sostenido** si el abordaje terapéutico logra reducir mortalidad, recurrencia y eventos adversos (hipertensión arterial pulmonar crónica (HAP) y síndrome postflebítico) en largos seguimientos. Por la heterogeneidad en el objetivo final de algunas formas de tratamiento se estableció el término de “*no aplica*” y cuando el análisis de los datos no apoyaron una terapéutica se consideró la expresión, “*no hay evidencia*”.

De acuerdo al nivel de evidencia los estudios se clasificaron de la siguiente manera:

- A. Estudios multicéntricos aleatorizados
- B. Meta-análisis
- C. Estudios aleatorizados de un solo centro
- D. Registros o cohortes de pacientes
- E. Consenso

Beneficio inmediato	Beneficio temprano	Efecto sostenido
Induce lisis del trombo reduce DVD	Reduce mortalidad y recurrencia	Evita mortalidad, recurrencia y eventos adversos

Modificado de: www.scardio.org/scinfo/slides/guidelines se visitó la página el 2 octubre de 2002

Anticoagulación Inhibidores indirectos de trombina Nivel de evidencia

Sobre la base de la evidencia obtenida y aunque los estudios con HNoF y placebo fueron realizados en la década de los años sesenta sin estratificar el riesgo (DVD o daño celular agudo) el beneficio de estos resultados se ha extendido en estudios recientes que han comparado HNoF con HBPM.

No aplica	A	No hay evidencia
Beneficio inmediato	Beneficio temprano	Efecto sostenido
Induce lisis del trombo reduce DVD	Reduce mortalidad y recurrencia	Evita mortalidad, recurrencia y eventos adversos

Barrit y Jordan en 1960 demostraron la efectividad de la heparina no fraccionada (HNoF) contra placebo en el tratamiento de la TEP en términos de mortalidad y se estableció como la principal terapéutica. Empero, la persistencia del trombo o su lenta resolución y recurrencia han significado un importante problema clínico.¹⁰ La HNoF como inhibidor primario de la trombina y del factor Xa, a través de la antitrombina modula la cascada de coagulación evitando la acción de la trombina sobre el fibrinógeno para formar fibrina. Tanto la HNoF como la HBPM reducen fenómenos de retrombosis al inhibir la trombina circulante, pero no actúan sobre la trombina ligada al trombo.¹⁴³ Impiden la agregación plaquetaria y de la fibrina ligada al trombo con lo que evita su crecimiento y permite que la fibrinólisis endógena actúe *in vivo*.¹⁰ Por todo lo anterior la HNoF y la HBPM son la piedra angular en el tratamiento de la TEP, sin embargo, no hay evidencia que demuestre una mejor evolución en presencia de DVD.

Tratamiento inicial

Consiste de anticoagulación intensa con un bolo de heparina de 5,000 A 10,000 UI seguido por una infusión continua endovenosa cuya velocidad deberá ajustarse de acuerdo al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) para mantener una relación 1.5 a 2.5 veces su valor en relación al control. Debido a la variabilidad de los reactivos se recomienda que cada laboratorio determine el rango de la relación del TTPa con el reactivo utilizado.¹ Este deberá corresponder a un rango de actividad anti-Xa de 0.3 a 0.6 UI con un método amilodítico, tales valores corresponden al porcentaje de 0.20–0.40 UI con la prueba del sulfato de protamina.¹⁴⁴ Aunque algunos autores recomiendan el uso de nomogramas para regular la velocidad de la infusión, éstos se han validado únicamente en poblaciones anglosajonas.¹⁴⁵ Se recomienda tomar el primer control del TTPa a las 4 horas de iniciada la infusión. Cuando existe resistencia para lograr efecto terapéutico del TTPa con dosis ajustadas de HNoF se recomienda determinar anti-Xa. Este fenómeno se ha atribuido a una mayor capacidad de la heparina para ligarse a diferentes proteínas plasmáticas.¹⁴⁶ Otra posibilidad sería sustituir la HNoF por HBPM considerando menor capacidad para ligarse a las proteínas del plasma.¹

Generalidades

Antes de iniciar la HNoF lo ideal sería tener un diagnóstico de certeza, sin embargo, puede administrarse en cualquier caso de sospecha alta. En estos casos no se recomienda sólo anticoagulación oral ya que además de no ser efectiva podría ser peligrosa.¹⁴⁷ Aunque la evidencia no es concluyente, se acepta una estrecha relación entre TTPa prolongado y complicaciones hemorrágicas.^{148,149} También se ha observado que estas complicaciones son más frecuentes cuando se combina la HNoF con procedimientos invasivos, lesiones locales o alteraciones de la hemostasia. Esto también aplica para las HBPM.¹

Desde que la HNoF puede condicionar trombocitopenia inducida por heparina se sugiere monitorizar el conteo plaquetario. Una disminución > 30% de la cifra basal es una señal de alerta. Una vez que se suspende la heparina, el número de plaquetas se normaliza en los siguientes 10 días. La frecuencia de trombocitopenia inducida por heparina es mayor con HNoF que con HBPM.¹

La HBPM podría sustituir a la HNoF en casos de TEP con estabilidad clínica y sin DVD, pero no puede recomendarse en TEP masiva ya que este grupo se ha excluido de los principales estudios.^{150,151} En TEP con estabilidad clínica la seguridad y efectividad de la HBPM en comparación con la HNoF se demostró en dos estudios aleatorizados y controlados.^{150,151} El uso de la HBPM podría acortar la estancia hospitalaria, mejorar la calidad de vida y sólo requiere monitorizar la cuenta plaquetaria al inicio y quizás cada 5 días. En nuestro medio la enoxaparina o fraxiparina podrían ser una alternativa en dosis de 1 mg/kg/cada 12 horas. Por la relación entre la vida media de la enoxaparina y la depuración renal se podría requerir modificar la dosis en > 75 años (0.75 mg/cada 12 horas) y con insuficiencia renal. Aunque existe una clara tendencia para el tratamiento ambulatorio de la TEP en pacientes sin DVD y sin TVP proximal grave, aún no conocemos la mejor estrategia de estratificación en este grupo.⁹⁵

En caso de hemorragia el amortiguador natural de la heparina es el sulfato de protamina, proteína con intensa actividad para unir y neutralizar las moléculas de heparina. Cada miligramo neutraliza 100 U de heparina y se debe calcular suponiendo que la heparina tiene una

vida media de 60 minutos. Se debe neutralizar la totalidad de la heparina administrada en la última hora, más la mitad de la hora precedente y la cuarta parte de la dosis de la hora anterior. Si el enfermo recibe 1,000 U/hora, habrá que neutralizar 1,000 U de la última hora, más 500 U de la anterior y 250 U de la precedente, es decir un total de 1,750 U que equivalen a 17.5 mg de protamina.¹⁵² El sulfato de protamina sólo inhibe el 60% de la actividad anti Xa de las HBPM.

Embarazo

Se puede administrar ya que no atraviesa la placenta y no ofrece ningún peligro para el feto. Es común la resistencia por lo que generalmente la dosis debe incrementarse. Después del parto, la heparina debe mantenerse por lo menos 6 semanas y después sustituirse por anticoagulación oral, principalmente warfarina, la cual no se excreta en la leche materna. Acerca del empleo de HBPM en TEP y embarazo aunque en uso cada vez más frecuente, la evidencia aún es limitada.^{1,153}

Cáncer

Por el mayor porcentaje de recurrencia se sugiere el empleo de HBPM a largo plazo utilizando las mismas dosis que han demostrado efectividad en TVP. Aunque no existe una evidencia clara parece lógico determinar anti-Xa. En este grupo se considera que la HBPM tiene mayor efectividad que la anticoagulación oral en la prevención secundaria.¹⁵⁴

Contraindicaciones

Absolutas: hemorragia activa, cirugía mayor, punción en un vaso u órgano de difícil compresión, hipertensión arterial no controlada (TA diastólica $\geq$ 110 mmHg o sistólica $\geq$ 180 mmHg).¹ Cualquier otra condición debe ser considerada como relativa y deberá valorarse el riesgo-beneficio.¹

Antagonistas de la vitamina K

Nivel de evidencia

Todos los datos obtenidos demuestran que desde la fase aguda y a los 3, 6, 12 meses y hasta 4 años, el empleo de dosis completa o reducida disminuye la incidencia de eventos adversos cardiovasculares en comparación a placebo.

No aplica	A	A
Beneficio inmediato	Beneficio temprano	Efecto sostenido
Induce lisis del trombo reduce DVD	Reduce mortalidad y recurrencia	Evita mortalidad, recurrencia y eventos adversos

Los anticoagulantes orales disponibles en México son la warfarina y la acenocumarina. Ambos se absorben en el intestino y se transportan en el plasma ligado a la albúmina, tienen un metabolismo hepático y se excretan por vía renal. La warfarina y acenocumarina tienen una vida media de 43 y 9 horas respectivamente, esto es importante ya que a mayor vida media se logran niveles de anticoagulación más estables. Los dos inhiben en el hígado la síntesis de cuatro proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X) y limita la carboxilación de las proteínas S y C (proteínas anticoagulantes) por lo que disminuye su actividad.^{1,155}

Tratamiento inicial

Si las condiciones lo permiten, se recomienda iniciar con anticoagulación oral al primer o segundo día de haber iniciado la infusión de heparina. Aunque la dosis de carga no ha demostrado obtener INR terapéuticos (2.0–3.0) más rápidos que la dosis de mantenimiento, (warfarina, 5 mg o acenocumarina, 3 mg c/24 horas)¹⁵⁶ en nuestro medio esto no ha sido estudiado y dosis iniciales de 10 y 15 mg de warfarina es una práctica común. La infusión de heparina debe mantenerse por 4 a 5 días hasta obtener un INR en rango terapéutico. Esto es importante ya que los antagonistas de la vitamina K inducen un estado de hipercoagulabilidad transitorio por la vida media corta de las proteínas S y C en comparación con otros factores de coagulación (II, VII, IX, X).¹

Generalidades

El INR debe monitorizarse diariamente hasta obtener dos determinaciones consecutivas en rangos terapéuticos. Posteriormente se recomienda en los siguientes 15 días, realizarlo dos a tres veces por semana. Después una determinación por semana durante 15 días podría ser suficiente. Una vez obtenido un rango terapéutico (2–3) se puede obtener cada 30 días, si los niveles son estables. Aunque no existe evidencia, en pacientes de riesgo alto para complicaciones hemorrágicas sería recomendable determinar junto con el INR (cada 30 días) un exa-

men general de orina y sangre oculta en heces para identificar complicaciones hemorrágicas en estadios tempranos. Todos los datos sugieren que un INR entre 2.0 y 3.0 es tan efectivo y seguro como INR mayores, (3.0 a 4.5) pero con menor incidencia de complicaciones hemorrágicas.^{149,150,157}

La duración de la anticoagulación oral depende del tipo de evento y la coexistencia de factores de riesgo permanentes. La recurrencia es menor para pacientes con riesgo transitorio (trauma, hospitalización, etcétera) que en aquéllos con riesgo permanente (cáncer) o ETVP idiopática.^{158,159} Resultados de estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados sugieren que la anticoagulación oral por 6 meses después de un primer episodio es mejor que 6 semanas por menor incidencia de eventos adversos en seguimientos a dos años (9.5% vs 18.1%).¹⁶⁰ Dos estudios recientes demuestran que después de anticoagulación por 6 meses, el empleo de dosis reducidas (INR 1.5–2.0)¹⁶¹ o dosis completas (INR 2.0–3.0)¹⁶² son más efectivas que placebo en seguimientos hasta de 4 años. El estudio PREVENT probó en pacientes con un primer episodio de ETVP idiopática y 6 meses de anticoagulación completa, que una dosis baja por otros 6 meses disminuye recurrencia (2.6/100 personas/años) en relación al grupo control (7.2/100 personas/año).¹⁶¹ Sin embargo, el estudio ELATE demostró que la dosis completa (INR 2.0–3.0) fue mejor que la reducida (INR 1.5–1.9) por menor recurrencia (0.7/100 personas/año, riesgo vs 1.9/100 personas/años). Ambos estudios coinciden en hemorragia mayor (1.1 vs 0.9/100 personas/año) y recurrencia (1.9 vs 2.6/100 personas/año) respectivamente.

Por menor incidencia de recurrencia en pacientes con riesgo transitorio, se recomienda anticoagulación oral de 6 meses. En pacientes sin factores de riesgo y un primer episodio debe considerarse anticoagulación por 12 meses. Seis meses con anticoagulación completa (INR 2.0–3.0) y otros 6 meses con dosis bajas (1.5–2.0) o completa (INR 2.0–3.0). Debe establecerse anticoagulación por tiempo indefinido cuando exista actividad neoplásica, recurrencia o factores de riesgo permanentes.

El evento adverso más frecuente son complicaciones hemorrágicas relacionadas estrechamente con la intensidad de la anticoagulación (INR > 3.0). Análisis multivariados sugieren que el riesgo de hemorragia se relaciona con enfermedad subyacente, edad, neoplasias renales o del aparato digestivo, úlceras y aneurisma cerebral.¹ Si hay indicación clínica, el efecto del anticoagulante se puede corregir con suspender el trata-

miento o administrar por vía oral o parenteral vitamina K (1–2 mg). Si la hemorragia es grave el efecto se puede revertir con plasma fresco o concentrado del complejo de protrombina.¹⁶³ El efecto secundario no-hemorrágico más frecuente en la primera semana es la necrosis dérmica y se ha asociado con malignidad y deficiencia de proteína C o S.¹⁶⁴

Embarazo

Todos atraviesan la barrera placentaria y durante el primer trimestre pueden producir aborto o embriopatía. Los anticoagulantes deben sustituirse por heparina durante este trimestre y 6 semanas antes del parto para disminuir el riesgo de hemorragia. La HBPM puede considerarse como el tratamiento de elección a largo plazo en este tipo de pacientes.¹⁶⁵

Filtros en vena cava

Nivel de evidencia

No obstante su amplio uso en la práctica médica contemporánea, la efectividad a corto y largo plazo y el nivel de evidencia se mantienen en espera del filtro ideal y del estudio prospectivo controlado que arrojen evidencia favorable.

No aplica	No hay evidencia	No hay evidencia
Beneficio inmediato	Beneficio temprano	Efecto sostenido
Induce lisis del trombo reduce DVD	Reduce mortalidad y recurrencia	Evita mortalidad, recurrencia y eventos adversos

En los últimos años su colocación se ha incrementado por la aparición de nuevas técnicas de abordaje percutáneo que facilitan el procedimiento.¹⁶⁶ Esto podría incrementarse aún más con los nuevos dispositivos transitorios diseñados para prevenir TEP en pacientes de alto riesgo por períodos cortos.^{166,167} Los cinco filtros más utilizados son: Greenfield de titanio, LGM/Venatech, Simon Nitinol y el llamado nido de pájaro.^{1,168-171} No existe ningún estudio comparativo entre estos dispositivos que permita establecer cuál es el más efectivo para prevenir TEP. En jóvenes se recomienda el filtro de Greenfield en posición suprarrenal por su baja incidencia de oclusión.^{172,173} Debe considerarse el filtro red de pájaro cuando la vena cava tiene un diámetro > 30 mm.¹⁷⁴ Sin embargo, como todo procedimiento invasivo puede complicarse con perforación de

la pared, migración caudal, así como hematoma y hemorragia en el sitio de la punción.¹

Aunque la recurrencia y mortalidad por TEP no son frecuentes después de la colocación de un filtro, su efectividad no puede determinarse ya que las principales series tienen seguimientos incompletos mal sistematizados y la mayoría no excluyen objetivamente TEP. El único estudio aleatorizado incluyó 400 pacientes con TVP con o sin TEP con anticoagulación (HNoF vs HBPM más anticoagulación oral) sola vs anticoagulación más filtro. En los primeros 12 días el grupo control tuvo mayor porcentaje de TEP con significado estadístico limítrofe ($p = 0.03$). A dos años, este porcentaje no fue significativo (3.4% vs 6.3%, $p = 0.16$) y la mortalidad fue similar en ambos grupos. (2.5% vs 2.5%).¹⁷⁵

Debido al carácter trombogénico de estos dispositivos una complicación frecuente es la oclusión del filtro con recurrencia de la ETVP. Con el filtro de Greenfield se ha reportado una incidencia del 6.2%¹⁷⁵ y con los nuevos filtros esto se incrementa hasta en un 11%.¹⁷⁶ El dispositivo LGM/Venatech en seguimiento a 6 años demostró obstrucción en el 30%.¹⁷⁷ A dos años la recurrencia de TVP fue significativamente más frecuente con el empleo de filtros (21%) que con tratamiento convencional (12%). Cuando el seguimiento se extendió a 6 años, el 59% tuvo evidencia clínica de insuficiencia venosa.¹⁷⁵ Al comparar 3,632 pacientes con filtro vs 64,333 controles con ETVP, el grupo con interrupción mecánica tuvo mayor porcentaje de reingreso hospitalario por TVP, comorbilidad asociada, hemorragia mayor, cáncer y enfermedad aguda cerebrovascular que el control.¹⁷⁸ Una revisión sistematiza que incluyó 568 referencias identificadas en un lapso de 25 años estableció que hasta que nueva y relevante evidencia sea publicada, la indicación para colocar un filtro en vena cava es narrativa y dependiente de una opinión subjetiva.¹⁷⁹

Indicaciones

Mayores: **a)** pacientes con TEP que no pueden recibir anticoagulación, **b)** TEP y/o TVP recurrente a pesar de adecuada anticoagulación, **c)** posterior a embolectomía quirúrgica.¹

Menores: **a)** trombo libre flotante en el sistema venoso profundo, sin embargo al compararse con anticoagulación no existió diferencia en relación a recurrencia, (3.3% vs 3.7%) (59) **b)** cirugía ortopédica en mayores de 60 años con antecedente de ETVP, **c)** pacientes con mínima re-

serva cardiopulmonar considerados para TF por TEP masiva o TVP proximal, **d)** enfermos con lesión neurológica importante. En estas indicaciones el riesgo/beneficio es controversial y requiere estudios comparativos de prevención primaria con HBPM.¹

Tratamiento adjunto

Después de la inserción de un filtro se debe utilizar anticoagulación oral, a menos que exista una contraindicación absoluta. Esto puede prevenir recurrencia de TVP, oclusión de la vena cava y trombosis en el sitio de inserción. No hay estudios aleatorizados, pero en la serie de Greenfield no se utilizaron anticoagulantes y se reportó una oclusión del 15%.¹⁸⁰ En dos estudios en donde además de la colocación del filtro se continuó con anticoagulación oral la oclusión fue del 8%.^{181,182}

Terapia fibrinolítica

Nivel de evidencia

En pacientes bien seleccionados la TF es un elemento terapéutico importante. Aunque no hay duda de su efectividad para mejorar la hemodinámica pulmonar y remodelación ventricular al inducir lisis del trombo, la evidencia que demuestre en la fase aguda y en el seguimiento reducción de mortalidad y eventos adversos, se encuentra en espera de estudios con suficiente poder estadístico.

A	C	D
Beneficio inmediato	Beneficio temprano	Efecto sostenido
Induce lisis del trombo reduce DVD	Reduce mortalidad y recurrencia	Evita mortalidad, recurrencia y eventos adversos

Farmacológicamente la TF más heparina tiene mayor posibilidad de inducir lisis de un trombo con HAP grave y DVD que la anticoagulación sola. La TF ha demostrado mejorar favorablemente (2 a 72 horas) variables independientes de mal pronóstico como HAP > 50 mmHg, hipoquinesia del ventrículo derecho, hipotensión y choque cardiogénico.^{1,10} En ese lapso reduce la presión media de la arteria pulmonar del 30% al 40%, incrementa el índice cardiaco de un 15% a un 80% y mejora significativamente la DVD.^{31,32,183-186} En estos estudios los grupos con heparina no mostraron ninguna modificación favorable sobre la hemodinámica pul-

monar, ni DVD ecocardiográfica.^{31,183-187} Un efecto similar se observó sobre la obstrucción vascular. La TF demostró rápida reducción de la obstrucción vascular en comparación con heparina en la primera (12% vs 0%) y siguientes 24 horas (35% vs 5%).¹⁸⁰ Sin embargo, a los 7 días la reducción de la obstrucción vascular fue similar para ambos grupos.

Estructura y función

Los dos fibrinolíticos disponibles en México son la estreptoquinasa y la alteplasa. La estreptoquinasa es un producto del estreptococo beta hemolítico del grupo C con peso molecular de 47,000 daltons, que induce indirectamente el paso de plasmina a plasminógeno a través de la formación del complejo estreptoquinasa-plasminógeno para convertirse en estreptoquinasa-plasmina. Este fibrinolítico tiene poca o ninguna especificidad para el trombo, y no se ha demostrado absorción, por lo que se produce degradación de fibrina, fibrinógeno, factores de coagulación y un estado lítico sistémico. La vida media es de 23 minutos con una final de 83 minutos, se elimina a través del sistema reticuloendotelial y su capacidad para inducir lisis es del 44% al 85%. Tras una infusión los anticuerpos antiestreptococo permanecen estables por 8 a 9 días y después se incrementan rápidamente para regresar al valor basal en un período de 4 a 6 meses.¹⁰

La alteplasa es un producto nativo recombinante con un peso molecular de 68,000 daltons. Este compuesto de proteasa de serina de una cadena de polipéptido contiene 527 aminoácidos y su principal atributo farmacológico es su fibrino-especificidad lo cual facilita su interacción con el plasminógeno ligado a la fibrina. Tiene una vida media de 4 minutos y su alta afinidad para el trombo es una función de componentes bioquímicos fundamentales del sistema fibrinolítico. Otra característica importante es que después de la primera administración no se producen anticuerpos, por lo que es posible volver a utilizarla.¹⁸⁸

Efectos procoagulantes

Ambos fibrinolíticos además de activar la fibrinólisis, inducen un estado de hipercoagulabilidad. Esto tiene particular importancia ya que la retrombosis se mantiene como un reto terapéutico. Los marcadores de hipercoagulabilidad incluyen el inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1, concentración de la masa del activador tisular, fibrinógeno, factor XII, complejo trombina-antitrombina, calicreina, plasmina y dímero D. En comparación a alteplasa, la estreptoquinasa tiene mayor efecto

procoagulante, por mayor incremento en la activación de la trombina, actividad de la calicreína y niveles de dímero D, así como, reducción del fibrinógeno y elevación persistente en las siguientes 48 horas.¹⁸⁸ Con cualquier régimen fibrinolítico se observan fenómenos de retrombosis dentro de los primeros minutos de terminada la infusión.¹⁰

Tratamiento inicial

Todos los regímenes fibrinolíticos que han demostrado mayor efectividad y menor porcentaje de complicaciones hemorrágicas se han utilizado en infusiones de 1 ó 2 horas.^{10,31,32,43,69,183–}

¹⁹⁹ La evidencia actual demuestra que reteplasa,¹⁹¹ estreptoquinasa^{31,32,189,193,196} alteplasa^{185,186,194,197,198} en infusiones de 1 ó 2 horas mejoran la hemodinámica cardiopulmonar y la remodelación del ventrículo derecho con menor índice de complicaciones hemorrágicas en comparación a infusiones largas (12 a 72 horas).⁴³ Los regímenes por vena periférica aprobados y

no aprobados por la FDA se pueden analizar en la *Tabla VII*.

Aunque sólo un estudio ha incluido pacientes con choque cardiogénico^{31,197} se acepta en forma universal que todo paciente con hipotensión o estado de choque y sin contraindicaciones (*Tabla VIII*) debe recibir TF. Un solo estudio ha demostrado reducir la mortalidad en TEP masiva con grave DVD y choque cardiogénico, el cual se suspendió por razones éticas con una muestra reducida.³¹ La TF se encuentra indicada en pacientes con TA, perfusión normal y evidencia ecocardiográfica de DVD, si no hay riesgo de hemorragia (TEP submasiva).¹ Sin embargo, aunque en este grupo existe evidencia a favor,^{183,185–199} principalmente cuando se utiliza en estadios tempranos de DVD,¹⁹² el beneficio directo es discutible.^{196–199} Se requiere un estudio aleatorizado y controlado, con suficiente poder estadístico que demuestre el beneficio de la TF en mortalidad y eventos cardiovasculares adversos. En ausencia de TEP masiva o submasiva la TF no se encuentra indicada a menos que exista inestabilidad hemodinámica por enfermedad cardiovascular o pulmonar previa. Sin embargo, en este grupo la evidencia es muy reducida.^{1,197} El empleo de refibrinólisis o TF de rescate es una alternativa que pudiera utilizarse en pacientes bien seleccionados.^{194,200}

Complicaciones

Las complicaciones hemorrágicas son el evento adverso más temido que limita el empleo de la TF en muchos casos. La causa más frecuente (14%) son las punciones venosas por la angiografía pulmonar,^{201,202} con una incidencia dos veces mayor en comparación a heparina sola²⁰³ y son causa de hemorragia mayor de un 36% a un 45%.^{203–206} La incidencia de hemorragia intracraneal en la literatura es de 1.9%.²⁰⁷ En nuestro medio en un total de 176 pacientes llevados a infusiones aceleradas de estreptoquinasa y alteplasa (1 hora) la incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0.6%^{10,31,32,186,189,196} y de hemorragia mayor del 6%. Para utilizar TF en pacientes de alto riesgo se debe analizar con detenimiento el riesgo-beneficio.²⁰⁸ Un meta-análisis de los únicos 9 estudios aleatorizados y controlados con heparina muestra un porcentaje importante de complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, en 8 de estos estudios el diagnóstico se realizó con angiografía pulmonar y en 6 se utilizaron infusiones largas, ambas situaciones estrechamente relacionadas con este tipo de complicaciones.¹⁹⁷

Tabla VII. Regímenes de terapia fibrinolítica.

Aprobados por la FDA

Estreptoquinasa 250,000 UI en 30 minutos seguido de 100,000 UI/hora/24 horas

Uroquinasa 4,400 U/kg como bolo inicial seguido de 4,400 U/kg/12 a 24 horas

Alteplasa 100 mg en infusión de 2 horas

No aprobados por la FDA

Uroquinasa 3, 000,000 U en infusión de 2 horas

Uroquinasa 15, 000 U/kg en 10 minutos

Estreptoquinasa 1,500,000 UI en infusión de 1 ó 2 horas

Reteplasa doble bolo de 10 U cada 30 minutos

Alteplasa 0.6 mg/kg en 10 minutos

Alteplasa 20 mg en bolo seguido de 80 mg en 1 hora

Tabla VIII. Contraindicaciones para terapia fibrinolítica.

Absolutas

Hemorragia activa

Hemorragia intracraneal reciente

Relativas

Cirugía mayor, parto, biopsia o punción en órgano o vaso no compresible, o hemorragia digestiva en los últimos 10 días

AVC isquémico en los últimos dos meses

Traumatismo grave en los últimos 15 días

Cirugía neurológica en los últimos 30 días

Hipertensión arterial sistémica sin control (TA diastólica > 110 mmHg o sistólica > 180 mmHg)

Reanimación cardiopulmonar traumática

Trombocitopenia < 100, 000/mm³

Embarazo

Modificada de la referencia 1

Abordaje de complicaciones hemorrágicas

Se debe neutralizar la plasmina y reponer los substratos del plasminógeno hemostáticamente activos, como fibrinógeno, factor V, factor VIII y plaquetas. Para neutralizar la plasmina se debe infundir inhibidores naturales como plasma fresco congelado. Al proveer inhibidores de la plasmina y del plasma, se reponen proteínas hemostáticamente activas que son degradadas por la plasmina, como fibrinógeno, factor V y factor VIII. Se recomienda iniciar con 4 unidades de plasma fresco congelado y titular la dosis subsiguiente para mantener niveles de fibrinógeno por lo menos en 100 mg%. Es importante establecer que la TF no es la única responsable de esta complicación y generalmente se requiere un daño reciente en la pared del vaso. Únicamente cuando existe la percepción de que el riesgo de la hemorrágica supera al de la TF se deben minimizar sus efectos.²⁰⁹

Embarazo

Es contraindicación relativa para TF, una cuidadosa revisión de la literatura demuestra que la evidencia depende de reportes y series de casos. En aproximadamente 200 embarazadas (14 a 40 semanas) que recibieron con éxito diferentes regímenes fibrinolíticos se observó baja mortalidad materna y fetal. (1% y 6%) Aunque la estreptoquinasa puede cruzar la barrera placentaria, la cantidad no es suficiente para inducir fibrinólisis fetal. Alteplasa es una alternativa más segura ya que no cruza la barrera placentaria, además, por su fibrino-especificidad induce menos hipofibrinogenemia y por consiguiente menos complicaciones hemorrágicas. Después de la TF el riesgo de hemorragia postparto se incrementa en un útero atónico por los niveles elevados de los productos de degradación de la fibrina.²¹⁰

Embolectomía quirúrgica

Nivel de evidencia

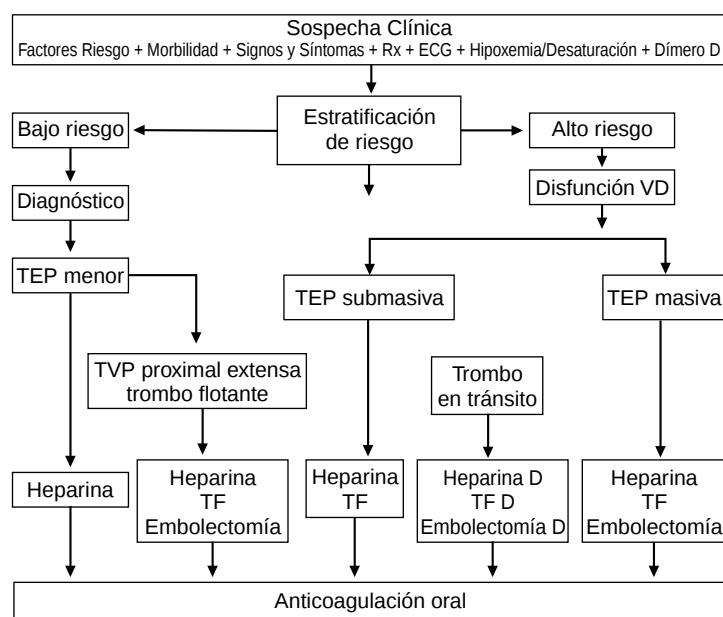
La evidencia de este procedimiento se encuentra limitada a cohortes de pacientes. La posibilidad de realizar estudios multicéntricos aleatorizados Aunque no hay estudios aleatorizados que de-

muestren que este procedimiento mejora la sobrevivencia en comparación a la TF o heparina, en general este procedimiento se considera efectivo y se utiliza con mucha frecuencia en la práctica médica. Antes del ecocardiograma la angiografía pulmonar era el estudio para establecer el diagnóstico de TEP masiva e indicar una embolectomía.^{1,211} Actualmente, a través de la modalidad transesofágica se obtiene en menor tiempo y de una forma no invasiva la misma información, confirma el diagnóstico y establece el tamaño, localización del trombo y grado de DVD.^{1,212-213} Históricamente el objetivo del procedimiento ha sido evitar la mortalidad por la falta de circulación pulmonar secundaria a la obstrucción de un trombo en el tronco o en una de las ramas mayores de la arteria pulmonar asociada a DVD. La mortalidad quirúrgica es muy alta (20% a 50%) ya que usualmente ingresan al quirófano pacientes con estadíos tardíos e irreversibles de DVD o moribundos después de una reanimación cardiopulmonar prolongada.^{1,215-218} Se consideran variables independientes de mortalidad, edad, duración de los síntomas y número de episodios. A pesar de la alta mortalidad quirúrgica (20%) en seguimientos hasta de 8 años el 84% se encuentra en clase funcional I ó II y la sobrevivencia es del 71%.¹ Aunque algunos autores sugieren que la embolectomía debe combinarse con la colocación de un filtro en vena cava,^{219,220} si no hay contraindicación para el empleo de anticoagulación, esto puede ser controvertido. Con el advenimiento de filtros transitorios, si se descarta TVP proximal en los siguientes 10 ó 14 días es posible considerar su retiro.

Indicaciones

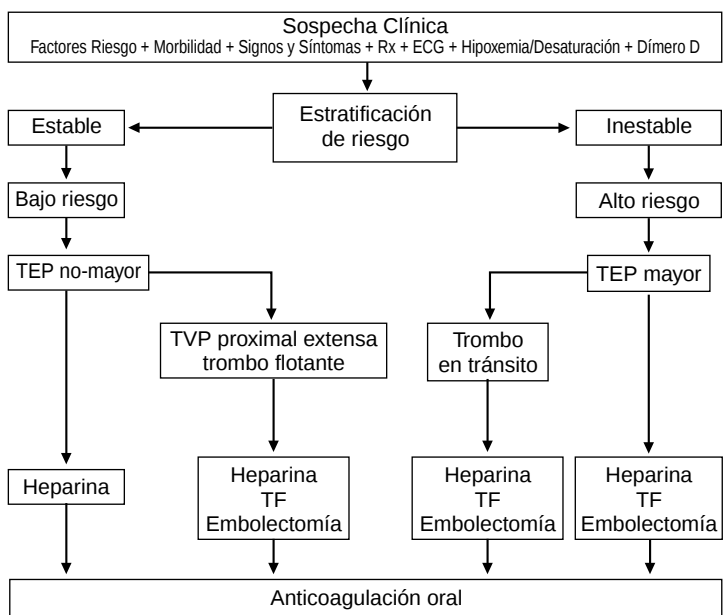
Debe considerarse cuando existe obstrucción subtotal o total de la arteria pulmonar principal o de sus ramas mayores y sin HAP fija. Las principales indicaciones son: **a)** TEP aguda masiva, **b)** contraindicaciones para TF y **c)** choque cardiogénico sin respuesta a tratamiento médico intenso (aminas vasoactivas, anticoagulación y TF).^{1,221-223} Un estudio reciente incluyó pacientes con obstrucción anatómica grave, DVD moderada o grave y TA normal. Aunque la muestra fue reducida (29 pacientes) la sobrevivencia en la fase aguda y en seguimiento a 10 meses fue del 89%. Este alto porcentaje se atribuyó a mejoría en las técnicas quirúrgicas (no circulación extracorpórea) y rápidos abordajes de estratificación y diagnóstico.²²³ Considerando el alto gra-

No aplica	D	D
Beneficio inmediato	Beneficio temprano	Efecto sostenido
Induce lisis del trombo reduce DVD	Reduce mortalidad y recurrencia	Evita mortalidad, recurrencia y eventos adversos



F, factor; Rx, radiografía de tórax; ECG, electrocardiograma; DD, dímero D.

Fig. 3. Diagrama de flujo del proceso de estratificación, diagnóstico y tratamiento de acuerdo a la clasificación propuesta.



F, factor; Rx, radiografía de tórax; ECG, electrocardiograma; DD, dímero D.

Fig. 4. Diagrama de flujo del proceso de estratificación, diagnóstico y tratamiento de acuerdo a la clasificación propuesta para pacientes con cardiopatía o neumopatía.

do de experiencia del grupo quirúrgico y médico,²²³ es difícil reproducir estos resultados en nuestro medio.

Propuestas terapéuticas y consideraciones finales

En el escenario actual la alta sospecha clínica es la piedra angular en el proceso de estratificación y diagnóstico. Debe estructurarse a través de un juicio clínico cuidadoso e incluye el análisis de variables de riesgo para TVP (Tabla I) y co-morbilidad asociada, así como datos que permitan evaluar de una forma accesible si existe o no DVD y trombosis aguda (Fig. 2). La estratificación de riesgo se debe realizar lo más rápido posible a través de marcadores de DVD (Fig. 1) además de otras variables que en cualquier circunstancia clínica y hospitalaria pueden identificar al paciente de riesgo alto (Tabla IV). El diagnóstico deberá establecerse a través de estudios invasivos o no-invasivos (Fig. 2). El proceso ideal deberá estructurarse en cada área hospitalaria sobre la base de la tecnología disponible.

De acuerdo a la clasificación propuesta y considerando el nivel de evidencia demostrado, se recomienda el uso de heparina y anticoagulación oral en cualquier forma de TEP (Figs. 3 y 4). El uso de la TF no obstante la baja evidencia demostrada en TEP masiva es el tratamiento de primera elección. En la submasiva aunque controversial, la evidencia sugiere que en pacientes bien seleccionados la evolución podría ser más favorable. En situaciones especiales, como TEP masiva o submasiva complicada con trombo en tránsito, la TF parece segura y tener menor mortalidad.^{61,224} La embolectomía aunque en grupos con gran experiencia, alta tecnología y buena organización ha mejorado sustancialmente sus resultados,²²³ en nuestro medio esto no parece fácil de reproducir.

Las recomendaciones de estratificación diagnóstico y tratamiento aquí establecidas, más que unas guías deben considerarse como propuestas para adaptarse a la cultura hospitalaria, circunstancias clínicas, práctica local, experiencia, tecnología disponible y factores económicos.^{2,225}

Referencias

1. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society Cardiology: *Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. Eur Heart J 2000; 21: 1301-1336.
2. WOOD KE: *Major pulmonary embolism*. Chest 2002; 121: 877-905.
3. DELGADO-BRAMBILA H, JIMÉNEZ CC, GARCÍA PG: *Trombosis venosa profunda consecutiva a cirugía de cadera y de la rodilla: determi-*

- nación de su incidencia. *Rev Mex Ortopedia* 1993; 7: 195-198.
4. SIGLER L, ROMERO T, MEILLÓN LA, GUTIÉRREZ L, AGUIRRE GJ, ESPARZA C: *Tromboembolia pulmonar en autopsias en un período de 10 años*. *Rev Med IMSS* 1996; 34: 7-11.
 5. SANDOVAL ZJ, MARTÍNEZ GML, GÓMEZ A, PALOMAR A, PULIDO T, ZEVALLOS M, ET AL: *La magnitud del problema*. En: Julio Sandoval. *Tromboembolia pulmonar aguda*. México DF. PLAC Cardio-1 de la Sociedad Mexicana de Cardiología. Interistemas, S.A. de C.V., 1998, p. 7-9
 6. RAMÍREZ-RIVERA A, GUTIÉRREZ-FAJARDO P, JERJES-SÁNCHEZ C, HERNÁNDEZ-CHAVEZ G: *Acute right myocardial infarction without significant obstructive coronary lesions secondary to massive pulmonary embolism*. *Chest* 1993; 104: 80S.
 7. OTERO G, OTERO F: *Análisis de los egresos hospitalarios por enfermedades venosas*. *MIM* 1996; 12: 152-158.
 8. KASPER W, KONSTANTINIDES S, GEIBEL A, OLSCHESKI M, HEINRICH F, GROSSER KD, ET AL: *Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry*. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-1171.
 9. GOLDBABER SZ, VISANI L, DE ROSA M: *Acute pulmonary embolism; clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)*. *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
 10. JERJES-SÁNCHEZ C, RAMÍREZ-RIVERA A, GUTIÉRREZ-FAJARDO P, GARCÍA-CASTILLO A, CANTÚ DF, TREVIÑO OH, VILLARREAL GI: *Un enfoque diferente del estado actual de la trombósis en tromboembolia pulmonar*. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998; 68: 166-180.
 11. STEIN PD, HENRY JW: *Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy*. *Chest* 1995; 108: 78-81.
 12. MORPURGO M, SCHMID C: *Clinico-pathologic correlations in pulmonary embolism: a posteriori evaluation*. *Prog Resp Dis* 1980; 13: 8-15.
 13. GOLDBABER SZ: *Strategies for diagnosis*. In: Goldhaber SZ, ed. *Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis*. Philadelphia: Saunders, 1985, p.79-97.
 14. RUBINSTEIN I, MURRAY D, HOFFSTEIN V: *Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study*. *Arch Intern Med* 1988; 148:1425-1426
 15. GROSS JS, NEUFELD RR, LIBOW LS, GERBER I, RODSTEIN M: *Autopsy study of the elderly institutionalized patient. Review of 234 autopsies*. *Arch Intern Med* 1988; 148:173-176
 16. MANDELLI V, SCHMID C, ZOGNO C: *False negatives and false positives in acute pulmonary embolism. A clinical postmortem comparison*. *Cardiologia* 1997; 42: 205-210.
 17. MORPURGO M, SCHMID C, MANDELLI V: *Factors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of 229 postmortem cases*. *Int J Cardiol* 1998; 65: S79-S82.
 18. JERJES-SÁNCHEZ C, RAMÍREZ-RIVERA A, IBARRA PC, COLMENERO SZ: *Tromboembolia pulmonar en niños*. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991; 61: 445-449.
 19. JERJES-SÁNCHEZ C, RAMÍREZ-RIVERA A: *¿Qué de nuevo de la tan antigua tromboembolia pulmonar? (I Parte)*. *Arch Inst Cardiol Mex* 1992; 62: 95-99.
 20. GOLDBABER SZ, GRODSTEIN F, STAMPFER MJ: *A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women*. *JAMA* 1997; 277: 642-645.
 21. BOK YHH, DE PAIVA SAR, SILVEIRA LVA, QUELUZ TT: *Logistic regression analysis of potential prognostic factors for pulmonary thromboembolism*. *Chest* 2003; 123: 813-821.
 22. GOLDBABER SZ: *Overview of pulmonary embolism*. In: *Pulmonary Embolism*. T. Nakano, Goldhaber SZ, eds. Sokosha, Japan. Tokyo Ed. Springer-Verlag 1999, p. 3-18
 23. TOGLIA MR, WEG JG: *Venous thromboembolism during pregnancy*. *N Engl J Med* 1996; 335:108-113.
 24. GIUNTINI C, DI RICCO G, MARINI C: *Epidemiology*. *Chest* 1995; 107 (Suppl I): 3S-9S.
 25. BLANN AD, LANDRAY MJ, LIP GYH: *An overview of antithrombotic therapy*. *BMJ* 2002; 325: 762-765.
 26. CARSON JL: *The clinical course of pulmonary embolism*. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
 27. CHICHE P: *La maladie thromboembolique pulmonaire*. Paris: L'Expansion Scientifique Française, 1969 (citado por Morpurgo M, Marzegalli M. *Death in pulmonary embolism*. In: *Pulmonary Embolism*. Morpurgo M. ed. New York Marcel Dekker, 1994, p. 107-114.
 28. MOSER KM: *Venous thromboembolism*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 235-249.
 29. RIVEIRO A, LINDMARKER P, JUHLIN-DANNFELT A, JOHNSON H, JORFELDT L: *Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as predictor of mortality*. *Am Heart J* 1997; 134: 479-478.
 30. KASPER W, KONSTANTINIDES S, GEIBEL A: *Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinical suspected pulmonary embolism*. *Heart* 1997; 77: 346-349.
 31. JERJES-SÁNCHEZ C, RAMÍREZ-RIVERA A, GARCÍA ML, ARRIAGA-NAVA R, VALENCIA-SÁNCHEZ S, ROSADO-BUZZO A, ET AL: *Streptokinase and heparin vs heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial*. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 67-69.
 32. JERJES-SÁNCHEZ C, RAMÍREZ-RIVERA A, ARRIAGA-NAVA R, IGLESIAS-GONZÁLEZ S, GUTIÉRREZ P, IBA-

- rra-Perez C, et al: *High dose and short-term streptokinase infusion in patients with pulmonary embolism. Prospective with seven-year follow-up trial.* J Thromb Thrombolysis 2001; 12: 237-247.
33. RIVEIRO A, LINDMARKER P, JOHNSON H, JUHLIN-DANNFELT A, JORFELDT L: *Pulmonary embolism: one year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis.* Circulation 1999; 99: 1325-1330.
 34. KONSTANTINIDES S, GEIBEL A, KASPER W, OLSCHIEWSKI M, BLUMEL L, JUST H: *Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism.* Circulation 1998; 97: 1946-1951.
 35. CHARTIER L, BERA J, DELOMEZ M, ASSEMAN P, BEREJI JP, BAUCHARD JJ, et al: *Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management and prognostic indexes in 38 consecutive patients.* Circulation 1999; 99: 2779-2783.
 36. JERJES-SANCHEZ C, GUTIERREZ-FAJARDO P, RAMIREZ-RIVERA A, VARGAS-BARRON J, ESPINDOLA-ZA-VALETA N, ROMERO-CARDENAS A, et al: *Pulmonary embolism and thrombus in transit. Multi-center trial.* Thromb Haemost 2001; 86: 1S
 37. ARDISSINO D, MERLINI PA, EISENBERG RP: *Coagulation markers and outcomes in acute coronary syndromes.* Am Heart J 1998; 136: S7-19.
 38. ROSENDAL FR: *Venous thrombosis: a multicausal disease.* Lancet 1999; 353: 1167-1173.
 39. BROWN NJ, VAUGHAN DE: *The renin-angiotensin and fibrinolytic systems.* Trends Cardiovasc Med 1996; 6: 239-243.
 40. SCHAFER AI: *Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice.* Lancet 1994; 344: 1739-1742.
 41. PRADONI P, BILORA F, MARCHIORI A, BERNARDI E, PETROBELLI F, LENSING AWA: *An association between atherosclerosis and venous thrombosis.* N Engl J Med 2003; 383: 1435-1441.
 42. IFTIKHAR K, GERALD G, JAMIL TA: *Novel risk factor for atherosclerosis.* Mayo Clin Proc 2000; 75: 369-380.
 43. MACAULAY O: *Inherited thrombophilia, hypercoagulability and risk factors for atherosclerosis.* Mayo Clin Proc 2000; 75: 870-871.
 44. SAKATA T, KARIO K, KATAYAMA Y, MATSUYAMA T, KATO H, MIYATA T, et al: *Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency.* Thromb Res 1999; 94: 69-78.
 45. EVANS SM, BRITTENDEN J, ADAM DJ, LUDLAM C, BRADBURY AW: *Prevalence and significance of thrombophilia in patients with intermittent claudication.* Br J Surg 1999; 86: 702-703.
 46. STRATER R, VIELHAVER H, KASSENBOHMER R, VON KRIES R, GOBEL U, NOWAK-GOTTEL U: *Genetic risk factors of thrombophilia in ischaemic childhood stroke of cardiac origin: a prospective ESPED survey.* Eur Pediatr 1999; 158 (suppl 3): S122-S125.
 47. KOH S, CHEN LS: *Protein C deficiency in children with ischemic cerebrovascular accident.* Pediatr Neurol 1997; 319: 319-321.
 48. SOBIESZCZYK P, FISHBEIN MC, GOLDBABER SZ: *Acute pulmonary embolism. Do not ignore the platelet.* Circulation 2002; 106: 1748-1749.
 49. LUALDI JC, GOLDBABER SZ: *Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: Pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications.* Am Heart J 1995; 130: 1276-1282.
 50. JERJES-SANCHEZ C, COMPARAN AL, IBARRA M, DECANINI H: *Interaction between haemostatic and inflammatory factors for increasing rate of adverse events in patients with acute coronary syndromes.* Chest 2002; 122: 177S.
 51. PARCERO JJ, JERJES-SANCHEZ C, RAMÍREZ RA, GONZÁLEZ CVM: *Análisis hemodinámico de 60 casos de tromboembolia pulmonar.* Arch Inst Cardiol Mex 1987; 57: 461S.
 52. GOLDBABER SA: *Thrombolysis for pulmonary embolism.* Prog Cardiovas Dis 1991; 2: 113-114.
 53. VLAHAKES GJ, TURLEY K, HOFFMAN JIE: *Ischemia is a mechanism for right ventricular failure.* Circulation 1979; 59/60 (suppl II): 256-259.
 54. FIXLER DE, ARCHIE JP, ULLYOT DJ, BUCKBERG GD, HOFFMAN JIE: *Effects of acute right ventricular systolic hypertension on regional myocardial blood flow in anesthetized dogs.* Am Heart J 1973; 85: 491-500.
 55. JERJES-SANCHEZ C, GUTIÉRREZ-FAJARDO P, RAMÍREZ-RIVERA A, GARCÍA ML, HERNÁNDEZ CHG: *Infarto agudo del miocardio ventrículo derecho secundario a tromboembolia pulmonar masiva.* Arch Inst Cardiol Mex 1995; 65: 65-73.
 56. SANDOVAL ZJ, MARTÍNEZ GML, GÓMEZ A, PALOMAR A, PULIDO T, ZEVALLOS M, et al: *Fisiopatología y cuadro clínico de TEP aguda.* En: Julio Sandoval. Tromboembolia pulmonar aguda. México DF. PLAC Cardio-1 de la Sociedad Mexicana de Cardiología. Intersistemas, S.A. de C.V., 1998, p. 20-26.
 57. LECLERC JR: *Natural history of venous thromboembolism.* In: Leclerc JR, ed. Venous Thromboembolic Disorders. Philadelphia: Lea Febiger, 1991: 166-175.
 58. BARRITT DW, JORDAN SC: *Clinical features of pulmonary embolism.* Lancet 1961; 1: 729-732.
 59. PACOURET G, ALISON D, POTTIER JM: *Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study.* Arch Intern Med 1977; 157: 305-308.
 60. WIDIMISKÝ J: *Mechanisms in embolic pulmonary hypertension.* In: Wagenvoort CA, Denolin H, eds. Pulmonary Circulation. Advances and Controversies. Amsterdam: Elsevier 1989, p. 75-86.

61. ROSE PS, PUNJABI NM, PEARSE DB: *Treatment of right heart thromboembolic*. Chest 2002; 121: 806-814.
62. KLOTZ TA, COHN LS, ZIPSER RD: *Urinary excretion of thromboxane B2 in patients with venous thromboembolic disease*. Chest 1984; 85: 329-335.
63. DALEN JE, HAFFAJEE CI, ALPERT JS, HOWE III JP, OCKENE IS, PARASKOS JA: *Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction*. N Engl J Med 1977; 296: 1431-1435.
64. SHARMA GVRK, FOLLAND ED, MCINTYRE KM, SASAHARA AA: *Long-term benefit of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism*. Vascular Med 2000; 5: 91-95.
65. Picott Leçons de Clinique Médicale 1884. Citado por la referencia 2.
66. IBARRA-PÉREZ C: *Tromboembolia pulmonar*. Neumol Cir Tórax Mex 1978; 39: 169-184.
67. MOSER KM: *Pulmonary embolism*. Am Rev Respir Dis 1977; 115: 829-852.
68. GOLDBABER SZ: *Pulmonary embolism thrombolysis improves survival in massive pulmonary embolism*. J Thromb Thrombolysis 1995; 2: 59.
69. KONSTANTINIDES S, GEIBEL A, HEUSEL G, HEINRICH F, KASPER W: *Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism*. N Engl J Med 2002; 347: 1143-1150.
70. KUCHER N, LUDER CM, DÖRNHÖFER T, WINDECKER S, MEIR B, HESS OM: *Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism*. Eur Heart J 2003; 24: 366-376.
71. GOLDBABER SZ: *Advances in treating pulmonary embolism*. Primary Cardiol 1994; 20: 15-20.
72. KONSTANTINIDES S, GEIBEL A, OLSCHESKI M, KASPER W, HRUSKA N, JÄCKLE S, ET AL: *Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism*. Circulation 2002; 106: 1263-1268.
73. KUCHER N, PRINTZEN G, GOLDBABER SZ: *Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism*. Circulation 2003; 107: 2545-2547.
74. GARCIA ML, JERJES-SANCHEZ C, RAMIREZ-RIVERA A, ARRIAGA-NAVA R: *Strategy in non-invasive diagnosis of pulmonary embolism for thrombolytic therapy*. Chest 1994; 106: 122S.
75. TAMES MD, ALPERT JS, DALEN JE: *Syncope in patients with pulmonary embolism*. JAMA 1977; 238: 2509-2511.
76. MILLER GA, SUTTON GC: *Acute massive pulmonary embolism: clinical and haemodynamic findings in 23 patients studied by cardiac catheterization and pulmonary angiography*. Br Heart J 1970; 32: 518-523.
77. STEIN PD: *The history and physical examination in patients with no prior cardiopulmonary disease: pulmonary embolism*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1996, p. 41-53.
78. JERJES-SANCHEZ C, RAMÍREZ RA, GONZÁLEZ CVM, GARCÍA CA: *Tromboembolia pulmonar masiva con desviación del eje eléctrico a la izquierda y bajo voltaje. Reporte de un caso*. Arch Inst Cardiol Mex 1987; 57: 301-305.
79. JERJES-SANCHEZ C, RAMÍREZ RA: *¿Qué de nuevo de la tan antigua Tromboembolia Pulmonar? (II parte)*. Arch Inst Cardiol Mex 1992; 62: 179-184.
80. JERJES-SANCHEZ C, RAMIREZ-RIVERA A, IBARRA-PÉREZ C: *Pulmonary embolism and bradycardia*. Intercontinental Cardiology 1996; 5: 27-29.
81. JERJES-SANCHEZ C, IBARRA PC, RAMIREZ RA, PADUA GA, GONZALEZ CVM: *Dressler like syndrome after pulmonary embolism and infarction*. Chest 1987; 92: 115-117.
82. JERJES-SANCHEZ C, RAMIREZ-RIVERA A, IBARRA-PÉREZ C: *Dressler syndrome after pulmonary embolism*. Am J Cardiol 1996; 78: 343-345.
83. FERRARI E, IMBERT A, CHEVALIER T, MILHOUBI A, MORAND P, BAUDOUNY M: *The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads—80 case reports*. Chest 1997; 111: 537-543.
84. KUCHER N, WALPOTH N, WUSTMANN K, NOVEANU M, GERTSCH M: *QR in V1—an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism*. Eur Heart J 2003; 24: 113-119.
85. REYES E, JERJES-SANCHEZ C, RAMÍREZ-RIVERA A, GUTIÉRREZ-FAJARDO P, GARZA A, DECANINI H, CANTÚ F: *Valor predictivo de qR asociado a desnivel positivo del segmento ST-T en V1 para el diagnóstico de infarto del ventrículo derecho secundario a TEP*. Arch Inst Cardiol Mex 1997; 6: 148S.
86. PALLA A, DONNAMARIA V, ROSSI G, RICCETI G, GIUNTINI C: *Enlargement of the right descending pulmonary artery in pulmonary embolism*. Am J Roentgenol 1983; 141: 513-517.
87. JERJES-SANCHEZ C, RAMIREZ-RIVERA A, IBARRA-PÉREZ C: *Report of twenty-two cases of unilateral pulmonary edema*. Intercontinental Cardiology 1994; 3: 115-117.
88. MCINTYRE KM, SASAHARA AA: *The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease*. Am J Cardiol 1971; 28: 288-294.
89. MIRON MJ, PERRIER A, BOUNAMEAUX H: *Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients*. Eur Respir J 1999; 13: 1365-1370.
90. GINSBERG JS, WELLS PS, KEARON C: *Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism*. Ann Intern Med 1998; 129: 1006-1011.
91. PERRIER A, DESMARAIS S, MIRON MJ: *Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism*. Lancet 1999; 353: 190-195.

92. DUNN KL, WOLF JP, PBA, DORFMAN DM, FITZPATRICK P, BAKER JL, GOLDBABER SZ: *Normal D-Dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism*. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1475-1478.
93. LÓPEZ-SENDÓN J: *Troponinas y otros marcadores de daño miocárdico. Mitos y realidades*. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 16-19.
94. MEYER T, BINDER L, HRUSKA N, LUTHE H, BUCHWALD AB: *Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1632-1636.
95. GOLDBABER SZ: *Cardiac biomarkers in pulmonary embolism*. Chest 2003; 123: 1782-1783.
96. DOUKETIS JD, CROWTHER MA, STANTON EB, GINSBERG JS: *Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism*. Arch Intern Med 2002; 162: 79-81.
97. TORBICKI A, KURZYNA M, KUČA P, FIJALKOWSKA A, SIKORA J, FLORCZYK M, ET AL: *Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension*. Circulation 2003; 108: 844-848.
98. JANATA K, ANTON H, LAGGNER AN, MÜLLNER M: *Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study*. BMJ 2003; 326: 312-313.
99. GIANNITSIS E, MÜLLER-BARDORFF M, KUROWSKI V, WEIDTMANN B, WIEGAND U, KAMPMANN M: *Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism*. Circulation 2000; 102: 211-217.
100. PRUSKY P, BOCHOWICZ A, TORBICKI A, SZULC M, KURZYNA M, FIJALKOWSKA A, ET AL: *Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism*. Chest 2003; 123: 1947-1952.
101. POST F, VOIGTLÄNDER T, PEETZ D, MERTENS D, HAFNER G, MEYER J: *Cardiac troponin I is related to mortality in acute pulmonary embolism*. Thromb Haemost 2001; 86: 120S.
102. HORWICH TB, PATEL J, MACLELLAN R, FONAROW GC: *Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics progressive left ventricular dysfunction and increase mortality rates in advanced heart failure*. Circulation 2003; 108: 833-838.
103. KUCHER N, WALLMAN D, CARONE A, WINDECKER S, MEIER B, HESS OM: *Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism*. Eur Heart J 2003; 24:1447-1454.
104. COMA-CANELA I, GAMALLO C, ONSURBE PM, LOPEZ-SENDÓN J: *Acute right infarction secondary to massive pulmonary embolism*. Eur Hear J 1988; 9: 534-540.
105. ADAMS III JE, SIEGEL BA, GOLDSTEIN JA, JAFFE AS: *Elevations of CK-MB following pulmonary embolism. A manifestation of occult right ventricular infarction*. Chest 1992; 101: 1203-1206.
106. GOLD FL, BACHE RJ: *Transmural right ventricular blood flow during acute pulmonary artery hypertension in the sedated dog*. Circ Res 1982; 51: 196-204.
107. KUCHER N, PRINTZEN G, DOERNHOEFER T, WINDECKER S, MEIER B, HESS OM: *Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism*. Circulation 2003; 107: 1576-1578.
108. KUCHER N, PRINTZEN G, GOLDBABER SZ: *Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism*. Circulation 2003; 107: 2545-2547.
109. MCCONNEL MV, SOLOMON SD, RAYAN ME: *Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism*. Am J Cardiol 1996; 78: 469-473.
110. GOLDBABER SZ: *Echocardiography in the management of pulmonary embolism*. Ann Intern Med 2002; 136: 691-700.
111. CANNON C, GOLDBABER SZ: *Cardiovascular risk stratification in pulmonary embolism patients*. Am J Cardiol 1996; 78: 1149-1151.
112. GUTIÉRREZ-FAJARDO P, JERJES-SÁNCHEZ DC: *El papel del ecocardiograma en las urgencias cardiovasculares*. En: Carlos Jerjes Sánchez-Díaz Autor y Editor. Aspectos selectos en urgencias cardiovasculares 2001". 2ª Edición actualizada. México DF. Editorial Vesalio Difusión, 2001, p. 357-387.
113. WOLFE MW, LEE RT, FELDSTEIN ML, PARKER JA, COME P, GOLDBABER SZ: *Prognostic significance right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism*. Am Heart J 1994; 127: 1371-1375.
114. KELLY J, HUNT BJ, MOODY A: *Magnetic resonance direct thrombus imaging a novel technique for imaging venous thromboemboli*. Thromb Haemost 2003; 89: 773-782.
115. THE PIOPED INVESTIGATORS: *Value of the ventilation perfusion scan in acute pulmonary embolism*. JAMA 1990; 263: 2753-2759.
116. MCNEIL BJ, HOLMAN BL, ADELSTEIN SJ: *The scintigraphic definition of pulmonary embolism*. JAMA 1974; 227: 753-756.
117. HULL RD, HIRSH J, CARTER CJ: *Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism*. Chest 1985; 88: 819-828.
118. CHEELY R, MCCARTNEY WH, PERRY JR: *The role of noninvasive tests vs pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism*. Am J Med 1981; 70: 17-22.
119. MCBRIDE K, LAMORTE WW, MENZOIAN JO: *Can ventilation perfusion scans accurately diagnose acute pulmonary embolism?* Arch Surg 1986; 121: 754-1757.

120. HULL RD, RASKOB GE, CARTER CJ: *Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain*. Arch Intern Med 1988; 148: 838-844.
121. ALDERSON PO, BIELLO DR, SACHARIAH KG, SIEGEL BA: *Scintigraphic detection of pulmonary embolism in patients with obstructive pulmonary disease*. Radiology 1981; 138: 661-666.
122. SPIES WG, BURSTEIN SP, DILLEHAY GL, VOGELZANG RL, SPIES SM: *Ventilation-perfusion scintigraphy in suspected pulmonary embolism: correlation with pulmonary angiography and refinement of criteria for interpretation*. Radiology 1986; 159: 383-390.
123. GRAY HW, MCKILLOP JH, BESSANT RG, FOGELMAN I, SMITH ML, MORAN F: *Lung scanning for pulmonary embolism: clinical and pulmonary angiographic correlations*. Q J Med 1990; 77: 1135-1350.
124. *Consenso Mexicano sobre Enfermedad Tromboembólica Venosa*. Cirugía Cirujanos 2000; 68 (supl 6): S7-S30.
125. THE PISA-PED INVESTIGATORS: *Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED)*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1387-1393.
126. GROLLMAN JH, GYEPES MT, HELMER E: *Transfemoral selective bilateral pulmonary arteriography with a pulmonary artery seeking catheter*. Radiology 1970; 96: 102-104.
127. REMY-JARDIN M, REMY J, WATTINNE L, GIRAUD F: *Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with single-breath-hold technique-comparison with pulmonary angiography*. Radiology 1992; 185: 381-387.
128. TEIGEN CL, MAUS TP, SHEEDY II PF, JOHNSON CM, STANSON AW, WELCH TJ: *Pulmonary embolism: diagnosis with electron-beam CT*. Radiology 1993; 188: 839-845.
129. VAN ROSSUM AB, PATTYNAMA PMT, TJIN A: *Pulmonary embolism: Validation of spiral CT-angiography in 124 patients*. Radiology 1996; 201: 467-470.
130. MATHEUS MC, SANDOVAL JZ, CRIALES CJL, MARTÍNEZ-GUERRA ML, PULIDO T, PALOMAR AL, ET AL: *La tomografía computarizada helicoidal del tórax en el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar crónica no resuelta*. Arch Inst Cardiol Mex 2000; 70: 456-467.
131. REMY-JARDIN M, REMY J, ARTAUD D, DESCHILDRE F, DUHAMEL A: *Peripheral pulmonary arteries: Optimization of the spiral CT acquisition protocol*. Radiology 1997; 204: 157-163.
132. COCHE EC, MUELLER NL, KIM K, WIGGS B, MAYO J: *Acute pulmonary embolism: ancillary findings at spiral CT*. Radiology 1998; 207: 753-758.
133. REMY-JARDIN M, REMY J, CAUVAIN O, PETYT L, WANNEBROUCQ J, BEREGI JP: *Diagnosis of central pulmonary embolism with helical CT: role of two-dimensional multiplanar reformations*. Am J Roentgenol 1992; 165: 1131-1138.
134. ANAYA A, JERJES-SÁNCHEZ C, ORTIZ F, ARRIAGA R, CUAN V, GARCÍA O, MARTÍNEZ R: *Utilidad del ecocardiograma transesofágico en el diagnóstico de tromboembolia pulmonar masiva y estado de choque*. Arch Inst Cardiol Mex 1993; 61: 1S.
135. PRUSZCZYK P, TORBICKI A, PACHO R: *Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT*. Chest 1997; 112: 722-728.
136. GUTIERREZ-FAJARDO P, JERJES-SANCHEZ C, RAMIREZ-RIVERA A: *Role of transesophageal echocardiography in diagnosis and stratification in massive or large pulmonary embolism*. Chest 1999; 116: 263S.
137. JERJES-SANCHEZ C, GUTIERREZ-FAJARDO P, RAMIREZ-RIVERA A: *Qualitative echocardiographic stratification in pulmonary embolism. Significance of inversion of diastolic right/left ventricles ratio*. Chest 1998; 114: 392S.
138. JERJES-SANCHEZ C, RAMIREZ-RIVERA A, GUTIERREZ-FAJARDO P: *The ECG role in the stratification of massive pulmonary embolism*. Chest 1998; 114: 392S.
139. KRIVEC B, VOGA G, ZURAN I: *Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis*. Chest 1997; 112: 1310-1316.
140. VAN DER WOUW PA, KOSTER RW, DELEMARRE BJ: *Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography during cardiopulmonary resuscitation*. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 780-783.
141. IBARRA-PEREZ C, LAU-CORTES E, COLMENERO-ZUBIATE S, AVILA-CEBALLOS N, FONG JH, SANCHEZ-MARTINEZ R, ET AL: *Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high risk pulmonary patients*. Angiology 1988; 39: 505-513.
142. GÓMEZ I, ELIZALDE J, JERJES-SÁNCHEZ C, MARTÍNEZ J, RAMÍREZ-RIVERA A: *Profilaxis del tromboembolismo venoso pulmonar con heparina de bajo peso molecular vs heparina no fraccionada en pacientes de alto riesgo*. Arch Inst Cardiol Mex 1995; 65: 78S.
143. WEITZ J, HUDOBA M, MASSEL D: *Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors*. J Clin Invest 1990; 86: 385-91.
144. HYERS TM, AGNELLI G, HULL RD, WEG JG, MORRIS TA, SAMAMA M, TAPSON V: *Anti-thrombotic therapy for venous thromboembolic disease*. Chest 1998; 114/5 (Suppl): 561S-78S.
145. RASCHKE RA, REILLY BM, GUIDRY JR: *The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram a ran-*

- domized controlled trial.* Ann Intern Med 1993; 119: 874–881.
146. YOUNG E, PRINS M, LEVINE MN, HIRSH J: *Heparin binding to plasma proteins: an important mechanism for heparin resistance.* Thromb Haemost 1992; 67: 639–643.
 147. BRANDJES DPM, HEIJBOER H, BULLER HR, DE RIJK M, JAGT H, TEN CATE JW: *Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis.* N Engl J Med 1992; 327: 1485–1489.
 148. LEVINE MN, RASKOB G, LANDERFELD S, HIRSH J: *Hemorrhagic complications of anticoagulant treatments.* Chest 1995; 108 (Suppl): 276S–290S.
 149. HIRSH J, RASCHKE R, WARKENTIN TE, DALEN JE, DEYKIN D, POLLER J: *Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring efficacy and safety.* Chest 1995; 108 (Suppl): 258S–275S.
 150. *The Columbus investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism.* N Engl J Med 1997; 337: 657–662.
 151. SIMONNEAU G, SORS H, CHARBONNIER B: *A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism.* N Engl J Med 1997; 337: 663–669.
 152. IZAGUIRRE AR, DE LA PEÑA DA: *Perfil de las heparinas de bajo peso molecular.* En: Siegler L, Castañeda R, Athie J. *Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar*. Eds. 1era Edición. México D.F. Editorial McGraw-Hill Interamericana SA. p. 233-250
 153. THOMSON AJ, WALKER ID, GREER IA: *Low molecular weight heparins for immediate management of thromboembolic disease in pregnancy.* Lancet 1998; 352: 1904-1908.
 154. PRANDONI P, LENSING AWA, COGO A: *The long term clinical course of acute deep venous thrombosis.* Ann Intern Med 1996; 125: 1–7.
 155. HIRSCH J, DALEN JE, ANDERSON DR: *Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range.* Chest 1998; 114/5 (Suppl): 445S–469S.
 156. HARRISON L, JOHNSTON M, MASSICOTTE MP: *Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy.* Ann Intern Med 1997; 126: 133–136.
 157. HULL RD, HIRSH J, JAY R: *Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis.* N Engl J Med 1982; 307: 1676–1681.
 158. LEVINE MN, HIRSH J, GENT M: *Optimal duration of oral anticoagulant therapy. A randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis.* Thromb Haemost 1995; 74: 606–611.
 159. PRANDONI P, LENSING AWA, BÜLLER HR: *Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer.* N Engl J Med 1992; 327: 1128–1133.
 160. SCHULMAN S, RHEDIN AS, LINDMARKER P: *A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism.* N Engl J Med 1995; 332: 1661–1665.
 161. RIDKER PM, GOLDBERGER SZ, DANIELSON E, ROSENBERG Y, EBY CS, DEITCHER SR, FOR THE PREVENT: Investigators. *Long term, low intensity warfarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism.* N Engl J Med 2003; 348: 1425-1434.
 162. KEARON C, GINSBERG JS, KOVACS MJ, ANDERSON DR, WELLS P, JULIAN JA, ET AL: *Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism.* N Engl J Med 2003; 349: 631-639.
 163. CROWTHER MA, DONOVAN D, HARRISON L: *Low dose oral vitamin K reliably reverses over-anticoagulation due to warfarin.* Thromb Haemost 1998; 79: 1116–1118.
 164. GRIMAUDO V, GUEISSAZ F, HAUERT J: *Necrosis of skin induced by coumarin in a patient deficient in protein S.* Br Med J 1989; 298: 233–234.
 165. SANSON BJ, LENSING AWA, PRINZ MH: *Safety of low molecular weight heparin in pregnancy: a systematic review.* Thromb Haemost 1999; 81: 668–672.
 166. THERY C, ASSEMAN P, AMROUNI N: *Use of a new removable vena cava filter in order to prevent pulmonary embolism in patients submitted to thrombolysis.* Eur Heart J 1990; 11: 334–341.
 167. BOVYN G, GORY P, REYNAUD P, RICCO JB: *The tempofilter®: a multicenter study of a new temporary caval filter implantable for up to six weeks.* Ann Vasc Surg 1997; 11: 520–528.
 168. GREENFIELD LJ, CHO KJ, PROCTOR M: *Results of a multicenter study of the modified hook-titanium Greenfield filter.* J Vasc Surg 1991; 14: 253–257.
 169. RICCO JB, CROCHET D, SEBICOTTE P: *Percutaneous transvenous caval interruption with the 'LGM' filter: early results of a multicenter trial.* Ann Vasc Surg 1988; 2: 242–247.
 170. SIMON M, ATHANASOULIS CA, KIM D: *Simon Nitinol inferior vena cava filter: initial clinical experience.* Radiology 1989; 172: 99–103.
 171. ROEHM JOF JR: *The Bird's nest filter: a new percutaneous transcatheter inferior vena cava filter.* J Vasc Surg 1984; 1: 498–501.
 172. GREENFIELD LJ, CHO KJ, PROCTOR M, SOBEL M, SHAM S, WINGO J: *Late results of supra-renal Greenfield filter placement.* Arch Surg 1992; 127: 969–973.

173. STEWART JR, PEYTON JWR, CRUTE LL, GREENFIELD LJ: *Clinical results of suprarenal placement of the Greenfield vena cava filter*. Surgery 1982; 92: 1-4.
174. BALLEW KA, PHILBRICK JT, BECKER DM: *Vena cava filter devices*. Clin Chest Med 1995; 16: 295-305.
175. DECOSUS H, LEIZOROVICZ A, PARENT F, PAGE Y, TARDY B, GIRARD P, FOR THE PREVENTION DU RISQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE PAR INTERRUPTION CAVE STUDY GROUP: *A clinical trial of vena cava filters with prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis*. N Engl J Med 1998; 338: 409-415.
176. BECKER DM, PHILBRICK JT, SELBY JB: *Inferior vena cava filters, indications, safety, effectiveness*. Arch Intern Med 1992; 152: 1985-1994.
177. CROCHET DP, STORA O, FERRY D, WHITE S: *Vena Tech-LGM filter: long term results of a prospective study*. Radiology 1993; 188: 857-860.
178. WHITE RH, ZHOU H, KIM J, ROMANO PS: *A population-based study of the effectiveness of inferior vena cava filters use among patients with venous thromboembolism*. Arch Intern Med. 2000; 160: 2033-2041.
179. GIRARD P, STERN JB, PARENT F: *Medical literature and vena cava filters. So far so weak*. Chest 2002; 122: 963-967.
180. KOLACHALAM RB, JULIAN TB: *Clinical presentation of thrombosed Greenfield filters*. Vasc Surg 1990; 9: 666-670.
181. CASTELLANI L, NICAISE M, PIETRI J: *Transvenous interruption of the inferior vena cava*. Int Angiol 1987; 6: 299-306.
182. ROEHM JOF JR, JOHNSRUDE IS, BARTH MH, GIANTURCO C: *The Bird's nest inferior vena cava filter: progress report*. Radiology 1988; 168: 745-749.
183. DALLA-VOLTA S, PALLA A, SANTOLICANDRO A, PAIMS 2: *Alteplase combined with heparin vs heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2*. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 520-526.
184. TIBBUTT DA, DAVIES JA, ANDERSON JA: *Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism*. Br Med J 1974; 1: 343-347.
185. GOLDBABER SZ, HAIRE WS, FELDSTEIN ML: *Alteplase vs heparin in acute pulmonary embolism; randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion*. Lancet 1993; 341: 507-511.
186. JERJES-SANCHEZ C, VILLARREAL S, RAMIREZ-RIVERA A, ARRIAGA R, RANGEL F, GARCIA A, ET AL: *One hour alteplase infusion plus low molecular weight heparin vs heparin alone in pulmonary embolism*. Eur Resp J 2003; 22: 563S.
187. MENEAVEU N, MING LP, SERONDE MF, MERSIN N, SHIELE F, CAULFIELD F, ET AL: *In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy*. Eur Hear J 2003; 24: 1447-1454.
188. BAKER WF: *Thrombolytic therapy: clinical applications*. Hematology/oncology Clin North Amer 2003; 17: 1-25.
189. JERJES-SÁNCHEZ C, RAMÍREZ RA, ARRIAGA NR, PIMENTEL MG: *Dosis altas e infusión rápida de estreptoquinasa para el tratamiento de tromboembolia pulmonar masiva*. Arch Inst Cardiol Mex 1993; 63: 227-234.
190. MEYER G, SORS H, CHARBONNIER B: *Effects of intravenous urokinase vs alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: A European multicenter double-blind trial*. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 239-245.
191. SORS H, PACOURET G, AZARIAN R, MEYER G, CHARBONNIER B, BASSAND JP, SIMONNEAU G: *Hemodynamic effects of bolus vs two hour infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial*. Chest 1994; 106: 712-717.
192. GOLDBABER SZ, AGNELLI G, LEVINE MN: *Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial*. Chest 1994; 106: 718-724.
193. MENEVEAU N, SCHIELE F, METZ D: *Comparative efficacy of a two hour regimen of streptokinase vs alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up*. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1057-1063.
194. KONSTANTINIDES S, GEIBEL A, HEUSEL G, HEINRICH F, KASPER W: *Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism*. N Engl J Med 2002; 347: 1143-1150.
195. TEBBE U, GRAFT A, KAMKE W, ZAHN R, FORYCKI F, KRATZCH G, ET AL: *Hemodynamic effects of double bolus reteplase vs alteplase infusion in massive pulmonary embolism*. Am Hear J 1999; 138: 39-44.
196. JERJES-SANCHEZ C, GUTIERREZ-FAJARDO P, RAMIREZ-RIVERA A, TREVIÑO H, VILLARREAL I, BERMUDEZ M, GARCIA-CASTILLO A: *Broadening thrombolytic therapy indications in patients with pulmonary embolism*. Chest 1999; 116: 263S.
197. THABUT G, THABUT D, MYERS RP, BERNARD-CHABERT B, MARRASH-CHAHLA R, MAL H, FOURNIER M: *Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. A meta-analysis*. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1660-1667.
198. AGNELLI G, BECATTINI C, KIRSCHSTEIN T: *Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism. A clinical outcome-based meta-analysis*. Arch Intern Med 2002; 162: 2537-2541.

199. GOLDBABER ZS: *Thrombolysis for pulmonary embolism*. N Engl J Med 2002; 347: 131-132.
200. GARCÍA ML, JERJES-SÁNCHEZ C: *Trombólisis en tromboembolia pulmonar con hipertensión arterial pulmonar previa*. Arch Inst Cardiol Mex 1993; 61: 1S.
201. GARCÍA MML, JERJES-SÁNCHEZ C, ARRIAGA-NAVA R, VALENCIA S, RAMÍREZ-RIVERA A: *Reoclusión temprana y trombólisis de rescate en tromboembolia pulmonar*. Arch Inst Cardiol Mex 1995; 65: 13S.
202. STEIN PD, HULL RD, RASKOB G: *Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism*. Ann Intern Med 1994; 121: 313-317.
203. MIKKOLA KM, PATEL SR, PARKER JA, GRODSTEIN F, GOLDBABER SZ: *Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis*. Am Heart J 1997; 134: 69-72.
204. MEYER G, CHARBONNIER B, STERN M, BROCHIER M, SORS H: *Thrombolysis in acute pulmonary embolism*. In: Julian DG, Kubler W, Norris RM, Swan HJ, Collen D, Verstraete M, eds. *Thrombolysis in cardiovascular disease*. New-York, Marcel Dekker, 1989, p. 337-360.
205. MEYER G, GISSELBRECHT M, DIEHL JL, JOURNOIS D, SORS H: *Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism*. Am J Med 1998; 105: 472-477.
206. *Urokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET). A national cooperative study*. Circulation 1973; 47 (Suppl II):1-130.
207. KANTER DS, MIKKOLA KM, PATEL SR, PARKER JA, GOLDBABER SZ: *Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors*. Chest 1997; 111: 1241-1245.
208. ELIZALDE J, JERJES-SANCHEZ C, RAMIREZ-RIVERA A, FRANCO J, MARTINEZ-SANCHEZ J: *High risk factors for bleeding complications in patients with thrombolytic therapy and massive pulmonary embolism*. Chest 1994; 106: 123S.
209. WILLIAM HAIRE: *Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas en las urgencias cardiovasculares*. Carlos Jerjes Sánchez-Díaz Autor y Editor. En: Aspectos selectos en urgencias cardiovasculares 2001. 2ª Edición actualizada. México DF. Editorial Vesalio Difusión, 2001, p. 169-179.
210. AHEARN GS, HADJILIADIS D, GOVERT JA, TAPSON VF: *Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: A case report and review of treatment options*. Arch Intern Med 2002; 162: 1221-1227.
211. THE UKEP STUDY: *Multicenter clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism*. Eur Heart J 1987; 8: 2-10.
212. PRUSZCZYK P, TORBICKI A, PACHO R: *Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT*. Chest 1997; 112: 722-8.
213. KRIVEC B, VOGA G, ZURAN I: *Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis*. Chest 1997; 112: 1310-1316.
214. VIEILLARD-BARON A, QANADLI SD, ANTAKLY Y: *Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures*. Intensive Care Med 1998; 24: 429-433.
215. BAUER EP, LASKE A, VON SEGESSER L, CARREL T, TURINA M: *Early and late results after surgery for massive pulmonary embolism*. Thorac Cardiovasc Surg 1991; 39: 353-356.
216. DOERGE HC, SCHOENDUBE FA, LOESER H, WALTER M, MESSMER BJ: *Pulmonary embolectomy: review of a 15 year experience and role in the age of thrombolytic therapy: early and late results*. Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47: 9-13.
217. STULZ P, SCHLÄPFER R, FEER R, HABICHT J, GRÄDEL E: *Decision making in the surgical treatment of massive pulmonary embolism*. Eur J Cardio-Thorac Surg 1994; 8: 188-193.
218. MOHAN CR, HOBALLAH JJ, SHARP WJ, KRESOWIK TF, LU CT, CORSON JD: *Comparative efficacy and complications of vena caval filters*. J Vasc Surg 1995; 21: 235-246.
219. HAIRE WD: *Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism*. N Engl J Med 1998; 338: 463-464.
220. MEYER G, TAMISIER D, SORS H: *Pulmonary embolectomy: a 20 year experience at one center*. Ann Thorac Surg 1991; 51: 232-236.
221. ROBINSON RJ, FEHRENBACHER J, BROWN JW, MADURA JA, KING H: *Emergent pulmonary embolectomy: the treatment for massive pulmonary embolus*. Ann Thorac Surg 1986; 42: 52-55.
222. BEALL AC: *Pulmonary embolectomy*. Ann Thorac Surg 1991; 51: 179-185.
223. LISHAN AKLOG L, WILLIAMS CS, BYRNE JG, GOLDBABER SZ: *Acute pulmonary embolectomy. A contemporary approach*. Circulation 2002; 105: 1416-1419.
224. GRECO F, BISIGNANI G, SERAFINI O, GUZZO D, STINGONE A, PLASTINA F: *Successful treatment of right heart thromboemboli with IV recombinant tissue-type activator during echocardiographic monitoring. A case series report*. Chest 1999; 116: 78-82.
225. FEDULLO PF, TAPSON VF: *The evaluation of suspected pulmonary embolism*. N Engl J Med 2003; 349: 1247-1256.

Glosario

Inestabilidad clínica: a) insuficiencia respiratoria grave: datos clínicos de incremento del trabajo respiratorio e hipoxemia con o sin hipercapnea; b) disfunción ventricular: tercer ruido ventricular derecho o izquierdo, signos de HAP venosa sistémica o capilar pulmonar, hipotensión, bajo gasto o choque cardiogénico.

Grado de obstrucción:

Masiva: obstrucción o alteraciones de la perfusión $\geq 50\%$.

Submasiva: obstrucción o alteraciones de perfusión $\geq 30\%$ por evidencias que demuestran que la precarga del ventrículo derecho se incrementa con cifras $> 25\%$ y que 30% de alteraciones en la perfusión correlaciona con hipoquinesia del ventrículo derecho.^{2,10}

Mayor: obstrucción angiográfica del 23%, considerando que en presencia de cardiopatía o neumopatía previa este grado condiciona hipertensión arterial y venosa pulmonar importante.²

Menor: obstrucción de la circulación pulmonar $\leq 20\%$.²

DVD ecocardiográfica: a) inversión de la relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo = 1:1; b) hipoquinesia regional o global del ventrículo derecho. Este hallazgo se consideró sobre la base

de la creciente evidencia que demuestra que el pronóstico en el grupo con trastornos de movilidad del ventrículo derecho es diferente al de aquellos con función ventricular normal.^{1,2,8-10}

Choque cardiogénico: TA sistólica $<$ de 90 mmHg sin el apoyo de sustancias vasoactivas o de 100 mmHg con el uso de vasopresores, 2) manifestaciones clínicas y/o radiográficas de hipertensión venocapilar pulmonar, 3) signos de hipoperfusión vascular periférica, 4) acidosis metabólica, 5) índice cardíaco < 2.2 L/min/m², 6) presión capilar pulmonar $>$ de 18 mmHg, y 7) una diferencia arteriovenosa de oxígeno > 5.5 mL/dL.

Hipoxemia grave: PaO₂ ≤ 50 mmHg o desaturación arterial de oxígeno $< 88\%$.

Agradecimientos por valiosas aportaciones

Al grupo para el estudio de la TEP del Servicio de Urgencias del Hospital de Enfermedades Cardiovasculares y del Tórax de la ciudad de Monterrey:

Anabel García y Esteban Luis Reyes Cerezo, médicos adscritos. Brenda Medellín Moreno, residente de Cardiología. Denisse Guzmán Ramos, Christian Assad Köttner y Luis Miguel Canseco, médicos en servicio social en investigación.

Dr. Antonio Padua y Gabriel, neumólogo del Hospital General Regional No 71, IMSS, Torreón, Coah.