

*Tromboembolia pulmonar.**Recomendaciones terapéuticas de las guías clínicas de la Sociedad Mexicana de Cardiología*

Carlos Jerjes-Sánchez D,* Alicia Ramírez-Rivera**

Resumen

La prevalencia e incidencia de la tromboembolia pulmonar es alta y en muchos casos el diagnóstico no se realiza. En los países desarrollados es la tercera causa de mortalidad cardiovascular y esto es semejante en países en vías de desarrollo. En un extremo del espectro clínico se encuentran la TEP menor y en el otro la masiva, en la parte media se posiciona la TEP submasiva caracterizada por tensión arterial normal o hipotensión con perfusión sistémica compensada y disfunción del ventrículo derecho (DVD), en presencia o no de biomarcadores positivos. Cuando no existe hipertensión arterial pulmonar grave (HAP) ni DVD el tratamiento es sólo anticoagulación. Cuando se demuestra DVD el tratamiento de elección es la reperfusión pulmonar. De acuerdo con las guías y recomendaciones para la estratificación, diagnóstico y tratamiento de la TEP del capítulo de Circulación Pulmonar de la Sociedad Mexicana de Cardiología, el nivel de evidencia se establece en relación con la fisiopatología y grado de obstrucción vascular pulmonar.

Summary

PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Prevalence and incidence of pulmonary thromboembolism (PTE) is very high, and in many cases, remains undiagnosed. In developed countries, it's the third cause of cardiovascular mortality, a fact that is also observed in developing countries. Within the clinical spectrum, PTE is regarded as minor and massive, in between a sub-massive PET, which is characterized by normal arterial pressure, or even hypotension, with compensated systemic perfusion and right ventricle dysfunction (RVD), with presence or not or positive biomarkers. When there is no evidence of severe pulmonary hypertension, or RVD, anticoagulation therapy stands as the pharmacological approach. When RVD is observed, pulmonary reperfusion is advised. According to the guidelines and recommendations for stratification, diagnose, and treatment of PTE, from the Pulmonary Circulation Chapter of the Mexican Society of Cardiology, evidence is established between physiopathology and the degree of vascular pulmonary obstruction. (Arch Cardiol Mex 2007; 77: S4, 202-206)

Palabras clave: Tromboembolia pulmonar. Anticoagulación oral. Terapia fibrinolítica.**Key words:** Pulmonary thromboembolism. Oral anticoagulation. Fibrinolytic therapy.

A pesar de los importantes avances en profilaxis, estratificación, diagnóstico y tratamiento, la tromboembolia pulmonar (TEP) es un grave problema de salud mundial. Su prevalencia e incidencia es alta y

en muchos casos el diagnóstico no se realiza. En los países desarrollados es la tercera causa de mortalidad vascular y esto podría ser semejante en países en vías de desarrollo. En México, datos de necropsia demuestran similar incidencia

* Jefe del Servicio de Urgencias.

** Jefe del Laboratorio del Sueño y Fisiología Pulmonar.

Hospital de Enfermedades Cardiovasculares y del Tórax, IMSS, Monterrey, NL.

Correspondencia: Dr. Carlos Jerjes Sánchez. Santander 316, Bosques de San Ángel, Sector Palmillas, San Pedro Garza García, NL. Tel: 83469192. E-mail: jerjes@prodigy.net.mx; jerjes@infosel.net.mx

para ambos sexos, predominio en población infantil, y en > 50 años existe baja sospecha clínica y mortalidad alta.¹ Aunque en México no conocemos bien su epidemiología, constituye un problema importante en la práctica médica cotidiana, con alta mortalidad hospitalaria.¹

En un extremo del espectro clínico se encuentran la TEP menor y en el otro la masiva, en la parte media se posiciona la TEP submasiva caracterizada por tensión arterial normal o hipotensión con perfusión sistémica compensada y disfunción del ventrículo derecho (DVD), en presencia o no de biomarcadores positivos.¹ Cuando no existe hipertensión arterial pulmonar grave (HAP) ni DVD el tratamiento es sólo anticoagulación. Cuando se demuestra DVD el tratamiento de elección es la reperusión pulmonar.

El conocimiento histórico y moderno de la fisiopatología de la TEP 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 sólo anticoagulación (prevención secundaria) o una lisis rápida mediante terapia fibrinolítica (TF) o embolectomía con catéter (tratamiento de reperusión).¹

El abordaje de estratificación y diagnóstico depende de la cultura hospitalaria, circunstancias clínicas, competencia, experiencia y tecnología disponible, por lo que cada área en particular debe crear un equipo interdisciplinario y un proceso a la medida de sus posibilidades. Por el porcentaje tan alto de inestabilidad clínica y mortalidad en la primera hora, es necesario reconocer una “hora de oro” como en el accidente cerebrovascular, infarto con elevación del ST y trauma, en donde un tratamiento oportuno puede modificar la evolución y sobrevida. Por lo tanto, independientemente del proceso de estratificación y diagnóstico que se utilice, el objetivo final es identificar pacientes de alto riesgo para iniciar un tratamiento rápido de reperusión en el intento de disminuir eventos adversos, tratamiento escalado (uso de amins, ventilación mecánica, TF y embolectomía) y mortalidad.¹

Tratamiento de la TEP

Nivel de evidencia

De acuerdo a las guías y recomendaciones para la estratificación, diagnóstico y tratamiento de la TEP del capítulo de Circulación Pulmonar de la Sociedad Mexicana de Cardiología, el

nivel de evidencia se estableció en relación a la fisiopatogenia y grado de obstrucción vascular pulmonar.¹

En la fase aguda una 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 consideró como efecto sostenido si el abordaje terapéutico logra reducir mortalidad, recurrencia y en seguimientos largos HAP crónica y síndrome postflebitico. 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”.¹

Datos obtenidos de:

Estudios multicéntricos aleatorizados

Meta-análisis

Estudios aleatorizados de un solo centro

Registros o cohortes de pacientes

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 heparina no fraccionada (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 heparina de bajo peso molecular (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

La HNoF inhibidor primario de la trombina y del factor Xa, que a través de la antitrombina

modula la cascada de coagulación y evita 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. 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*. 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

En todo paciente considerado o no para TF se debe iniciar con anticoagulación intensa, bolo de heparina de 5,000 a 10,000 UI seguido por una infusión endovenosa ajustada al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) para mantener una relación 1.5 a 2.5 veces su valor en relación al control. Se recomienda tomar el primer control del TTPa a las 4 horas de iniciada la infusión. Cuando se sospecha resistencia se recomienda determinar anti-Xa. Otra posibilidad es utilizar HBPM por su menor capacidad para ligarse a las proteínas del plasma.¹

Contraindicaciones

Absolutas: hemorragia activa, cirugía mayor, punción en un vaso u órgano de difícil compresión, hipertensión arterial no controlada. (TA diastólica > 110 mm Hg o sistólica > 180 mm Hg).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 Induce lisis del trombo Reduce DVD	Beneficio temprano Reduce mortalidad y recurrencia	Efecto sostenido 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, se metabolizan en el hígado y se excretan por vía renal. La warfarina y acenocumarina tienen una vida media de 43 y 9 horas respectivamente. Ambas inhiben a nivel hepático la síntesis de proteínas 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

Tratamiento inicial

Se debe iniciar 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) 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 para evitar la hipercoagulabilidad transitoria secundaria por la vida media corta de las proteínas S y C.

Generalidades

El INR se debe monitorizar hasta obtener dos determinaciones consecutivas en rangos terapéuticos y posteriormente en los siguientes 15 días, dos a tres veces por semana. Una vez obtenido un INR terapéutico (2 – 3) se debe solicitar cada 30 días. Aunque no existe evidencia, en pacientes de riesgo alto para complicaciones hemorrágicas sería recomendable determinar junto con el INR (cada 30 días) un examen general de orina y sangre oculta en heces para identificar complicaciones hemorrágicas en estadios tempranos.¹

La duración de la anticoagulación oral depende del tipo de evento y la coexistencia de factores de riesgo permanentes. Con efectiva anticoagulación la recurrencia es menor para aquéllos con riesgo permanente (cáncer o ETVP idiopática). En pacientes con riesgo transitorio (trauma, hospitalización, etcétera) se recomienda anticoagulación oral por 6 meses. En pacientes sin factores de riesgo y un primer evento 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.

Las complicaciones hemorrágicas se relacionan con un INR > 3.0, edad, neoplasias renales o del aparato digestivo, úlceras y aneurisma cerebral.¹ El efecto anticoagulante se puede corregir con suspender el tratamiento o con vitamina K. (1 – 2 mg) oral o parenteral. Si la hemorragia es grave el efecto se puede revertir con plasma fresco o concentrado. El efecto secundario no-hemorrágico más frecuente en la primera semana es la necrosis dérmica asociado con malignidad y deficiencia de proteína C o S.

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

Los cinco filtros más utilizados son: Greenfield de titanio, LGM/Venatech, Simon Nitinol y el llamado nido de pájaro. En jóvenes se recomienda el filtro de Greenfield en posición suprarrenal por su baja incidencia de oclusión. Debe considerarse el filtro red de pájaro cuando la vena cava tiene un diámetro > 30 mm. Las complicaciones son: perforación de la pared, migración caudal, hematoma y hemorragia en el sitio de la punción.¹

Indicaciones

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

Menores: **a)** trombo libre flotante en el sistema venoso profundo, **b)** cirugía ortopédica en > 60 años con antecedente de ETVP, **c)** pacientes con mínima reserva cardiopulmonar considerados para TF, **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

Toda la evidencia sugiere que posterior a la inserción de un filtro se debe utilizar anticoagulación oral, a menos que exista una contraindicación absoluta para prevenir recurrencia, oclusión de la vena cava y trombosis en el sitio de inserción. Cuando no se utilizan se ha reportado una oclusión del 15%. Cuando se utilizan la oclusión ha sido del 8%.¹

Terapia fibrinolítica

Nivel de evidencia

En pacientes bien seleccionados sin contraindicaciones absolutas la TF puede mejorar la hemodinámica pulmonar y DVD al inducir lisis del trombo, sin embargo, se espera la evidencia con poder estadístico que demuestre reducción de mortalidad y eventos adversos.

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

Farmacológicamente la TF más heparina tiene mayor capacidad para inducir lisis de un trombo con HAP grave y DVD que la anticoagulación sola. La TF ha mejorado (2 a 72 horas) variables independientes de mal pronóstico como HAP > 50 mm Hg, hipoquinesia del ventrículo derecho, hipotensión y choque cardiogénico.¹ La HNoF no ha demostrado en ningún estudio mejorar la hemodinámica pulmonar, ni la DVD ecocardiográfica. La TF reduce rápidamente la obstrucción vascular en comparación con heparina en la primera (12% vs 0%) y siguientes 24 horas. (35% vs 5%). Sin embargo, a los 7 días no se demostró ninguna diferencia.¹

Estructura y función

La estreptoquinasa se obtiene del estreptococo beta hemolítico del grupo C, tiene peso molecular de 47,000 daltons, e induce el paso de plasmina a plasminógeno a través de la formación del complejo estreptoquinasa – plasminógeno para convertirse en estreptoquinasa – plasmina. No tiene fibrino – especificidad e induce 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 se incrementa a los 10 días y regresan al valor basal a los 4 ó 6 meses.¹

Alteplasa, producto nativo recombinante con peso molecular de 68,000 daltons contiene 527 aminoácidos y por su fibrino-especificidad facilita su interacción con el plasminógeno ligado a la fibrina. Su vida media es de 4 minutos y no produce anticuerpos, por lo que es posible volver a utilizarla.¹

Tratamiento inicial

Todos los regímenes fibrinolíticos han demostrado mayor efectividad y menor porcentaje de complicaciones hemorrágicas con infusiones de 1 ó 2 horas en comparación a infusiones largas. (12 a 72 horas). Se encuentra indicada en pacientes con TA, perfusión normal y evidencia ecocardiográfica de DVD (TEP submasiva) si no hay riesgo de hemorragia.¹ Puede ser una alternativa en presencia de una TEP mayor, sin embargo, la evidencia es muy reducida.¹ El empleo de refibrinólisis o TF de rescate es una alternativa que pudiera utilizarse en pacientes bien seleccionados.

Complicaciones

La causa más frecuente son hemorragias (14%) por punciones venosas durante procedimientos invasivos de diagnóstico. La incidencia de hemorragia intracraneal en la literatura es de 1.9%.² En nuestro medio en 176 pacientes llevados a infusiones aceleradas de estreptoquinasa y alteplasa (1 hora) la incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0.6% y de hemorragia mayor del 6%.

Embolectomía quirúrgica

Nivel de evidencia

La evidencia de este procedimiento se encuentra limitada a cohortes de pacientes. La posibilidad de realizar estudios multicéntricos aleatorizados para mejorar el nivel no parece cercana.

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

La mortalidad quirúrgica es muy alta (20% a 50%) ya que usualmente ingresan al quirófano pacientes muy graves con estadios tardíos e irreversibles de DVD o moribundos después de una reanimación cardiopulmonar prolongada.¹ Son 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 o II y la sobrevida es del 71%.¹ Aunque algunos autores sugieren que la embolectomía debe combinarse con la colocación de un filtro en vena cava, 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

Cuando existe obstrucción subtotal o total de la arteria pulmonar principal o de sus ramas mayores y sin hipertensión arterial pulmonar crónica. 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 Un estudio reciente incluyó pacientes con obstrucción anatómica grave, DVD moderada o grave y TA normal. Aunque la muestra fue reducida (29 pacientes) la sobrevida 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. Considerando el alto grado de experiencia del grupo quirúrgico y médico, es difícil reproducir estos resultados en nuestro medio.¹

Referencias

1. JERJES-SÁNCHEZ C, ELIZALDE GJ, SANDOVAL ZJ, GUTIÉRREZ FP, SEOANE GLM, RAMÍREZ-RIVERA A, PULIDO T, BELTRÁN M, SANTOS E, BAUTISTA E, IBARRA-PÉREZ C, ARRIAGA NR: *Diagnóstico, estratifi-*

cación y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda. Guías y recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología. Arch Cardiol Mex 2004; 74 (supl): S548-S555.