

## Neumología y Cirugía de Tórax

Volumen  
Volume **65**

Número  
Number **1**




**2006**

*Artículo:*




**Tromboembolia pulmonar**

Derechos reservados, Copyright © 2006:  
Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, AC

**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](#)



# Tromboembolia pulmonar

Elí Omar Zavaleta Martínez,<sup>1</sup> Jaime Eduardo Morales Blanhir,<sup>2</sup>

**RESUMEN.** La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) representa un espectro de una misma entidad que incluye a la tromboembolia pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP), se origina como una complicación de varios padecimientos heterogéneos. La principal fuente de origen es la formación de un trombo en el sistema venoso de miembros inferiores que sigue una trayectoria de embolización al corazón derecho, para posteriormente terminar en la circulación arterial pulmonar. La patogenia de la ETV concurre en situaciones adquiridas o congénitas que denominamos factores de riesgo, la identificación de los mismos proporciona un mayor apoyo en el diagnóstico, la probabilidad puede ser estimada de acuerdo a modelos de predicción. La TEP tiene un amplio rango en su presentación, desde no tener importancia clínica hasta condicionar un embolismo masivo con muerte súbita. Los signos y síntomas son inespecíficos, las alteraciones hemodinámicas se relacionan de manera directa al tamaño, número de émbolos, al estado respiratorio y cardiaco preexistente. Se requieren estudios de laboratorio y de gabinete para valorar las condiciones generales del paciente e iniciar una terapéutica correcta. La anticoagulación inicial en niveles terapéuticos correctos influye en la eficacia a corto y largo plazo. El objetivo del tratamiento es evitar los embolismos recurrentes o la propagación del trombo, el pronóstico con el tratamiento de la ETV depende principalmente de las enfermedades coexistentes, tales como enfermedad cardiovascular y la presencia de malignidad.

**Palabras clave:** Enfermedad tromboembólica venosa, tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

**ABSTRACT.** Venous thromboembolic disease (VTD) is a spectrum of diseases that includes pulmonary thromboembolism (PTE) and deep vein thrombosis (DVT), it is originated as a complication of various and heterogenous diseases. The main origin is the formation of a thrombus inside pelvic extremities' venous system that follows an embolization pathway throughout cardiac right chambers and into pulmonary circulation. Pathogenesis of VTD concurs in acquired or congenital states denominated risk factors, whose identification aids in diagnosis, probability can be estimated based on certain predictive rules. PTE presentation is varied, from asymptomatic events to massive embolism with sudden death. Signs and symptoms are inespecific, hemodynamic consequences are directly related to size and number of emboli and basal respiratory and cardiac condition. Laboratory and image tests are required for a correct estimate of the patient's conditions and for the initiation of appropriate therapy. Initian anticoagulation achieving correct levels influences efficacy, both in short and long terms. Treatment goals are avoiding recurrent emboli or thrombus propagation, prognosis of treated VTD depends mainly on coexistent morbidities, such as cardiovascular disease and malignancy.

**Key words:** Venous thromboembolic disease, pulmonary thromboembolism, deep vein thrombosis.

## EPIDEMIOLOGÍA

La sospecha de TEP y TVP es poco frecuente, lo que retrasa significativamente el diagnóstico y el tratamiento. En Estados Unidos 260,000 pacientes se diagnostican y tratan cada año como ETV, más de la mitad de los casos

que ocurren no son diagnosticados de un promedio de 600,000 casos.<sup>1</sup>

A pesar de los avances actuales, los índices de mortalidad y recurrencia se mantienen elevados, considerándose un problema importante de salud mundial. La incidencia de la TEP en la población general es de 1/1,000 por año, responsable a su vez, de una alta mortalidad de 50,000 a 200,000 muertes por año en los Estados Unidos.<sup>2</sup> La mortalidad en la TEP es de un 30% cuando no recibe tratamiento, esto se reduce a un 8% cuando se administra el tratamiento adecuado. La prevalencia de TEP en autopsias es de 12 a 15% en pacientes hospitalizados, esto no ha cambiado en las últimas tres décadas.<sup>3</sup> En la TEP masiva la mortalidad varía del 65 al 95% en las primeras horas.<sup>4</sup> En el estudio ICOPER el cual incluyó a 2,454 pacientes con TEP observados en 52 hospitales se observó una mortalidad a 3 meses del 17.5%.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Medicina Interna-Terapia Intensiva.

<sup>2</sup> Cardioneumología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

*Correspondencia y solicitud de sobretiros:*

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir. Cardioneumología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga Núm. 15 Col. Sección XVI. 14000 Tlalpan, México D.F.  
E-mail: moralesjaime@usa.net

La terapia anticoagulante reduce la mortalidad en pacientes con TEP en un 75%.<sup>6</sup> Con el tratamiento de TEP, se espera que un 50% de los defectos de perfusión se resuelvan después de 2-4 semanas. Eventualmente la resolución completa de embolismo pulmonar se espera que ocurra en cerca de dos tercios de los pacientes.<sup>7</sup>

## ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La TEP es la obstrucción del tronco de la arteria pulmonar o algunas de sus ramas, por un trombo desprendido de su sitio de formación y proveniente del sistema venoso.

La TVP es la formación de un trombo en el interior de una vena a la cual ocluye parcial o totalmente, que se acompaña de fenómenos inflamatorios, tanto de la pared de la vena como de estructuras vecinas, entre ellas los nervios, los vasos y el sistema linfático.

La TVP se encuentra en el 70% de los pacientes que han tenido TEP, a la inversa la TEP ocurre en cerca del 50% de los pacientes con TVP proximal de las extremidades inferiores.<sup>8</sup> La frecuencia de la TVP de los miembros inferiores es alrededor de 1 a 2 por 1,000 habitantes, ésta es diez veces menor (0.1 ó 0.2) durante los primeros 30 años de vida, y se incrementa en pacientes mayores de 60 años, obesos, con tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, con una mayor presentación en la enfermedad aterotrombótica cerebrovascular y coronaria.<sup>9</sup> La inmovilización prolongada o corta (aproximadamente de 7 días) incrementa el riesgo de TVP, al igual que los procedimientos quirúrgicos mayores y cirugía ortopédica, éstos se consideran factores predisponentes y la susceptibilidad persiste por 30 días.

Las causas de tromboembolismo fueron propuestas por Virchow hace más de 140 años con la tríada clásica de formación de un trombo venoso: a) trauma local a los vasos sanguíneos, b) hipercoagulabilidad y c) estasis. El concepto actual debe 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.<sup>10</sup>

El sistema fibrinolítico constituye uno de los principales mecanismos endógenos para impedir trombosis vascular, su actividad depende del balance entre los activadores e inhibidores del plasminógeno, éstos se sintetizan en las células endoteliales y células del músculo liso de la pared vascular. La trombosis del sistema venoso se puede resolver por la fibrinólisis endógena, de no ocurrir ésta, se forma un trombo en el sistema venoso profundo de miembros inferiores, venas pélvicas y miembros superiores. Algunos trombos se organizan y recanalizan, mientras que otros, progresan en el sistema venoso y eventualmente embolizan a las arterias pulmonares.

Aproximadamente 90% de los embolismos pulmonares provienen de TVP de las extremidades inferiores y es raro que los trombos provengan de extremidades superiores, de cavidades derechas del corazón o se establezcan como trombosis *in situ* en la arteria pulmonar.

En la clínica podemos observar una amplia gama de manifestaciones desde las asintomáticas hasta al edema, eritema, inflamación o dolor. El dolor de la extremidad tiene una sensibilidad para TVP aguda del 66 a 91% y una especificidad que varía del 3 al 87%, el signo de Homan tiene una sensibilidad del 13 al 48% y especificidad del 39 al 84%, el edema de la pantorrilla o muslo como marcador también es inconsistente, con una sensibilidad que oscila del 35 a 97% y especificidad del 8 al 88%.<sup>1</sup>

El diagnóstico clínico de la TVP en las extremidades inferiores no puede establecerse con certeza sin pruebas objetivas, se requiere de la realización de exámenes de gabinete, invasivos como la venografía por contraste y no invasivos como la pletismografía por impedancia, el ultrasonido Doppler y la angiorresonancia. La sensibilidad y certeza diagnóstica depende de la localización del trombo, aquéllos localizados entre las venas poplíteas y las venas iliacas son de más fácil localización. Se prefieren los estudios no invasivos para el diagnóstico.

La venografía permanece como la prueba de oro para TVP aguda, sin embargo se realiza raramente en virtud de la precisión de las pruebas no invasivas y sólo deberá realizarse cuando éstas no fueran concluyentes o bien fuera imposible su realización. Las desventajas de la venografía son: es una prueba invasiva, puede condicionar flebitis o una reacción de hipersensibilidad. Se considera que la insuficiencia arterial es una contraindicación relativa al igual que la insuficiencia renal crónica.

La pletismografía por impedancia es una prueba portátil, que detecta un incremento en la resistencia al flujo venoso de las venas profundas proximales en las extremidades inferiores, esta modalidad se utiliza con menor frecuencia debido al empleo del ultrasonido, es menos sensible en trombos que no disminuyen el flujo venoso, tales como los trombos pequeños de la pantorrilla y trombos no ocluyentes en las venas proximales. Otras causas de flujo venoso lento es la presión venosa central elevada (PVC), el incremento en la presión intratorácica y abdominal, así como la disminución del retorno venoso de las extremidades inferiores que puede condicionar falsos-positivos de manera bilateral. Esta técnica no permite distinguir entre obstrucción venosa debido a TVP y aquella causada por entidades no trombóticas. La sensibilidad para TVP proximal es de 92 a 98%, sin embargo la sensibilidad para TVP distal es de aproximadamente 20%, la utilidad de la pletismografía por impedancia puede ser en TVP recurrente, pues los hallazgos revierten una vez que la TVP se resuelve o se desarrolla circulación colateral.<sup>1</sup>

El ultrasonido (USG), compresivo (Imagen en tiempo real y modo-B) se encuentra disponible de manera amplia, su certeza diagnóstica ha sido demostrada en TVP aguda, el Doppler color permite la detección del flujo venoso, la sonografía en tiempo real permite la representación seccional en dos dimensiones de las venas de las extremidades inferiores, la combinación de estas técnicas se le denomina ultrasonido dúplex.<sup>11</sup> La compresibilidad puede ser limitada por características atribuibles al paciente como obesidad, edema, inflamación o dispositivos de inmovilización. Debido a que las imágenes en el USG pueden no regresar a lo normal después de un episodio de TVP aguda, se debe interpretar con cautela al diagnosticar una TVP recurrente. La mejoría en el USG anormal posterior a un episodio de TVP ha sido determinado únicamente en un 44 a 52% después de 6 meses de seguimiento y 55% después de 12 meses de seguimiento en dos ensayos clínicos prospectivos. La realización de un USG adicional una semana posterior (USG seriado), es una conducta adecuada en el manejo de los pacientes de una manera segura, sin el riesgo de utilizar los anticoagulantes orales si se sospecha TEP. La utilidad del USG es mayor en pacientes con alta sospecha clínica y con factores de riesgo para TEP que tienen signos y síntomas de TVP, sin embargo no debería ser el primer estudio diagnóstico a realizar en estos pacientes, dado que sólo el 15% de los pacientes mostrarán evidencia de TVP.<sup>12</sup>

La angiografía tiene al menos 90% de sensibilidad y especificidad para diagnosticar TVP proximal aguda sintomática, muestra imágenes directas del trombo y puede mostrar coágulos no oclusivos, la sensibilidad es menor que la venografía en trombosis distal, y su utilidad es mayor al TVP en extremidades superiores.

Las formas proximales de TVP sin tratamiento tienen un alto riesgo de recurrencia, a diferencia de una TVP distal. En pacientes con TEP se demuestra TVP con venografía ascendente bilateral en un 75% y por ultrasonido de compresión de las venas proximales en un 50% de los casos, siendo menor estos porcentajes cuando los síntomas están ausentes. Un ultrasonido Doppler o venografía normal no descarta TEP, sin embargo esto reduce su probabilidad en pacientes con pruebas pulmonares no diagnósticas para TEP.

El curso secuencial de la mayoría de los casos de enfermedad tromboembólica venosa, con progresión de TVP de piernas a TVP proximal y subsecuentemente a TEP, tiene implicaciones diagnósticas importantes. En primer lugar, el identificar TVP asintomática puede de manera indirecta establecer el diagnóstico de TEP; esto es de ayuda cuando los exámenes de inicio para TEP no son diagnósticos. En segundo lugar, si la TVP proximal puede ser excluida, hay un bajo riesgo de TEP con exámenes no diagnósticos en su presentación. En tercer lu-

gar, si la TVP es excluida en su presentación y no se presenta dentro de las dos semanas siguientes, los pacientes con exámenes no diagnósticos para TEP tienen bajo riesgo para ETV subsecuente.

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo tales como el tromboembolismo venoso previo, cirugía reciente (neurocirugía, cirugía ortopédica, de extremidades inferiores, cirugía oncológica pélvica, abdominal o torácica, trasplante renal y cirugía cardiovascular),<sup>13</sup> obesidad (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>), inmovilización, malignidad (producción anormal de procoagulantes o debido a la quimioterapia),<sup>14</sup> la terapia hormonal de reemplazo postmenopáusica,<sup>15</sup> anticonceptivos orales y edad avanzada identifican a los pacientes con bajo umbral para TEP y en quienes es apropiado descartarla.<sup>16</sup> Se debe considerar una predisposición genética a trombosis en pacientes en quienes se haya documentado un episodio trombótico inexplicado, en menores de 40 años, con episodios de TEP y TVP recurrente e historia familiar positiva,<sup>17</sup> lo anterior sólo explica una quinta parte de los casos. Las causas más frecuentes son resistencia a la proteína C activada (causada por una mutación puntual del factor V en el 90% de los casos), mutación del factor II20210A, hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, proteína C y proteína S.<sup>18,19</sup>

La presencia o ausencia de factores de riesgo para TEP es esencial en la evaluación de su probabilidad, sin embargo debería de reconocerse que el riesgo se incrementa de manera proporcional al número de factores presentes y a la edad.<sup>20</sup>

En el modelo propuesto por Wells al encontrar síntomas y signos clínicos de TVP o si un diagnóstico alternativo es menos probable que TEP se otorgan 3 puntos. Una frecuencia cardíaca > 100 latidos/minuto, cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas, TVP/TEP previa se otorgan 1.5 puntos. Con hemoptisis, malignidad bajo tratamiento o paliación en los últimos 6 meses se otorga 1 punto. En base al puntaje obtenido se puede considerar una probabilidad clínica de TEP y clasificar con baja probabilidad clínica < 2 (subgrupo con una prevalencia de 10%), probabilidad intermedia 2-6 (prevalencia aproximada de 30%), y alta probabilidad clínica > 6 (prevalencia aproximada de 70%).<sup>21</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

La TEP condiciona una obstrucción vascular que puede ser parcial o total, el primer evento respiratorio es la existencia de una zona con adecuada ventilación y mal perfundida, el segundo evento es la obstrucción de la vía aérea pequeña y ductos alveolares para disminuir el es-

pacio muerto alveolar, el tercer evento y más importante es la hipoxemia arterial.

La TEP compromete el transporte eficiente de oxígeno ( $O_2$ ) y dióxido de carbono ( $CO_2$ ) a nivel pulmonar, la disminución de la presión arterial de oxígeno arterial ( $PaO_2$ ) y el incremento en el gradiente alvéolo arterial de oxígeno  $[(A-a)O_2]$  son las anomalías más frecuentes en el intercambio gaseoso. Se incrementa el espacio muerto, la ventilación y perfusión están en relación con el flujo sanguíneo de las arterias pulmonares obstruidas y la redistribución a otras unidades de intercambio gaseoso, pueden ocurrir también cortocircuitos de sangre venosa en la circulación sistémica.

De manera normal en los pulmones la ventilación y perfusión (V/Q) se correlaciona, y el índice de ventilación en las estructuras de intercambio gaseoso y el flujo sanguíneo en los capilares pulmonares es de 1. La transferencia de oxígeno está comprometida cuando la ventilación alveolar a los capilares pulmonares está reducida en relación al flujo sanguíneo (V/Q baja); el índice ventilación perfusión cae a  $< 1$ . Los cortocircuitos de derecha a izquierda, ocurren cuando no hay ventilación en unidades pulmonares perfundidas o cuando la sangre venosa evita la circulación pulmonar y entra a la circulación sistémica.

La difusión de  $CO_2$  desde los capilares en las unidades de intercambio gaseoso, disminuye de manera adicional la presión alveolar de oxígeno. El incremento del  $[(A-a)O_2]$  representa la ineficiencia de la transferencia a nivel pulmonar, como resultado de la disminución del índice de ventilación en relación a la perfusión en las unidades de intercambio gaseoso.<sup>22</sup>

La génesis y la gravedad de la hipoxemia es multifactorial, varios mecanismos explican la presencia de hipoxemia arterial en el escenario de la TEP: a) defectos de ventilación perfusión con una relación V/Q incrementada en las áreas hipoperfundidas, puede disminuir en algunas zonas sobreperfundidas o en áreas de atelectasias; b) cortocircuitos pulmonares o cardíacos debidos a la apertura de anastomosis arteriovenosas pulmonares preexistentes o aun foramen oval permeable; c) reducción en la saturación venosa mixta de oxígeno, secundaria a la disminución del gasto cardíaco; d) alteraciones de la difusión. En la mayoría de los casos estos mecanismos probablemente interactúan, y su importancia depende de la patología cardiopulmonar condicionante previa.

Los defectos de ventilación perfusión son la causa más común del compromiso en el intercambio de oxígeno. La TEP causa redistribución de flujo, así que algunas unidades de intercambio gaseoso tienen bajo índice de ventilación perfusión, mientras que otras unidades tienen altos índices de ventilación perfusión. La hipoxemia arterial

ocurre cuando el flujo venoso compromete las unidades de intercambio pulmonar. Las atelectasias son causadas por pérdida del surfactante y hemorragia alveolar, lo que contribuye a la disminución de los índices de V/Q y a la hipoxemia arterial.

Un cortocircuito existe cuando la sangre venosa ingresa a la circulación sistémica sin pasar a través de las unidades pulmonares ventiladas de intercambio gaseoso. La falla en el oxígeno suplementario para corregir la hipoxemia arterial que acompaña a la TEP a menudo refleja la existencia de un cortocircuito de derecha a izquierda de sangre venosa en el corazón, en los pulmones o ambos. En TEP aguda, los cortocircuitos intracardiacos ocurren a través de un foramen ovale permeable; la presión auricular derecha excede la presión auricular izquierda aun si ambas son normales. La aplicación de presión positiva al final de la espiración o presión positiva continua a la vía aérea puede empeorar el cortocircuito, porque la presión positiva de la vía aérea incrementa de manera adicional la resistencia vascular pulmonar por un incremento en la presión alveolar y la compresibilidad de los vasos pulmonares. El incremento resultante de la presión auricular derecha exacerba la derivación intracardiaca de derecha a izquierda.

Una presión baja de oxígeno en la sangre venosa también puede contribuir a la hipoxemia arterial cuando la TEP causa falla ventricular derecha FVD, el gasto cardíaco (GC) bajo permite un mayor incremento en la extracción de oxígeno en los tejidos, lo cual disminuye la presión parcial de oxígeno en la sangre venosa por debajo de niveles normales. La sangre venosa con una presión parcial de oxígeno anormalmente baja amplifica el efecto del bajo índice V/Q cuando sucede en unidades de intercambio gaseoso de un pulmón enfermo a la circulación sistémica. En contraste, el contenido de oxígeno arterial no se afecta por la presión de oxígeno baja, cuando los pulmones son sanos y los índices de ventilación al flujo sanguíneo en las unidades de intercambio de gas son próximas a 1.

En pacientes con TEP el espacio muerto se incrementa porque las unidades pulmonares continúan ventiladas a pesar de que la perfusión esté ausente. El incremento en el espacio muerto compromete la eliminación eficiente de  $CO_2$ , sin embargo los quimiorreceptores sensibles a cualquier incremento en la presión parcial de  $CO_2$ , incrementan la ventilación minuto, por ello disminuyen la presión arterial de bióxido de carbono ( $PaCO_2$ ) a lo normal o cercana a ello. Por consiguiente la mayoría de pacientes con TEP se presentan con una  $PaCO_2$  menor a lo normal y alcalosis respiratoria debido a un incremento en la ventilación minuto.

La capacidad de difusión de monóxido de carbono en una respiración simple (DLCO) es una técnica sensible y

estandarizada que analiza el intercambio de gas pulmonar anormal al medir el índice de captación, a menudo se encuentra disminuida en TEP.

La disminución del gasto cardíaco reduce la presión parcial de oxígeno de la sangre venosa, lo que aumenta el efecto deletéreo de una baja relación de la ventilación–perfusión. La atelectasia pulmonar secundaria a la disminución del flujo capilar por obstrucción, debido a la disminución de la sustancia tensoactiva e inestabilidad alveolar secundaria, es otro mecanismo que altera la relación ventilación–perfusión.

La descompensación hemodinámica ocurre no solamente debido a la obstrucción del flujo sanguíneo sino también por la liberación de factores humorales, tales como serotonina de las plaquetas, trombina del plasma e histamina de los tejidos.

La TEP incrementa la resistencia vascular pulmonar, particularmente atribuible a vasoconstricción hipóxica. En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) puede duplicarse aproximadamente a 40 mmHg. Un incremento mayor al doble puede observarse en pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa, bajo circunstancias extremas en pacientes con TEP crónica con hipertensión pulmonar, la PSAP puede exceder a la presión arterial sistémica.

El incremento en la sobrecarga del ventrículo derecho (VD) puede causar dilatación ventricular derecha, hipoquinesia, regurgitación tricuspídea con dilatación anular de la válvula tricúspide y finalmente FVD. Mientras este proceso patológico evoluciona, la mayoría de los pacientes mantienen una presión arterial sistémica durante 12 a 48 horas y puede dar la impresión de estar estables en su hemodinamia, y de manera abrupta condicionar hipotensión arterial sistémica y falla cardíaca.

La dilatación ventricular derecha atribuible a la sobrecarga causa una desviación a la izquierda del septum, la contracción ventricular derecha continúa aun después de iniciada la relajación en la fase tele–sistólica, el septum ventricular permanece aplanado durante la sístole para después protruir al ventrículo izquierdo, este movimiento paradójico del septum distorsiona la cavidad ventricular izquierda. Existe un compromiso ventricular diastólico izquierdo, atribuible al desplazamiento septal, a la distensibilidad ventricular izquierda reducida y al compromiso del llenado ventricular izquierdo durante la diástole. La contracción auricular izquierda tiene una contribución mayor a lo normal en el llenado ventricular izquierdo.

Con el incremento en el estrés de la pared ventricular derecha, se puede desarrollar isquemia cardíaca, por el incremento en la presión ventricular derecha que comprime la arteria coronaria derecha, disminuye la perfusión subendocárdica y limita el aporte de oxígeno al miocardio.

Los microinfartos ventriculares permiten una elevación de troponinas, y la sobrecarga ventricular derecha condiciona elevación del péptido natriurético tipo B y pro–B.

La respuesta hemodinámica a la TEP, su comportamiento clínico y fisiopatológico se encuentra directamente relacionado con la existencia de daño cardiopulmonar previo y el tamaño del trombo, se correlaciona con la presión media de la arteria pulmonar (mPAP), aurícula derecha (AD), la frecuencia cardíaca y la PaO<sub>2</sub>. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se observa cuando la obstrucción es del 25 al 30%. Una obstrucción > 50% genera en el ventrículo derecho (VD) una mPAP de 40 mmHg o sistólica de 60 mmHg corroborada por ecocardiografía. El incremento de la presión de la AD tiene relación con la mPAP y el grado de obstrucción vascular, su elevación sugiere obstrucción grave de la vía de salida del VD. Una presión de AD > 10 mmHg sugiere obstrucción vascular > 50% y cuando es < 10 mmHg indica que la obstrucción no es mayor del 25%.<sup>23</sup>

El GC puede encontrarse normal o incrementado por actividad simpática mediada por hipoxia, con un incremento de la respuesta inotrópica/cronotrópica y la venoconstricción, condicionando un gradiente de presión favorable para el VD al aumentar la precarga de la curva de Frank–Starling. Para que el GC disminuya se requiere una obstrucción del 50%. Cuando estos mecanismos compensadores fallan, condicionan FVD que se caracteriza por un incremento de la mPAP, dilatación del VD, aumento de la presión biauricular, mayor respuesta cronotrópica e hipotensión arterial a lo que se denomina TEP masiva. Con el incremento de la presión y la tensión de la pared del VD, el gasto cardíaco disminuye y la presión arterial se sostiene por vasoconstricción sistémica hasta que la reducción del gasto cardíaco la hace disminuir. Esto compromete la presión de perfusión coronaria en el VD, agrava la isquemia y establece un estado de disfunción a través de un círculo vicioso. Si la isquemia se sostiene, el daño celular puede progresar a un infarto transmural o subendocárdico del VD en presencia o no de enfermedad aterosclerosa, lo cual induce FVD con hipoquinesia regional o global y un estado de choque cardiogénico irreversible.

En TEP masiva, el incremento en la sobrecarga del VD permite un incremento del trabajo miocárdico del VD y mayor consumo de oxígeno. El índice cardíaco cae a pesar de una adecuada presión sanguínea, un constante incremento en la contractilidad y en la precarga del VD. Como la presión sistémica cae finalmente y la presión del VD se incrementa, la presión del gradiente entre la aorta y el VD disminuye. La isquemia cardíaca, sin embargo no se explica por el deterioro del gasto ventricular izquierdo, es probable que también sea resultado de la restricción pericárdica en respuesta a la dilatación del VD y al cortocircuito izquierdo del septum interventricular.

El incremento de la sobrecarga VD por la obstrucción se debe a la combinación de la falla ventricular y disminución de la precarga ventricular izquierda. La distorsión de la geometría del septum condiciona en conjunto el descenso del índice cardíaco. Esta secuencia de eventos se puede observar en TEP aguda debido a que el VD no está hipertrófico y por ello, está menos dispuesto a responder al incremento inicial de la sobrecarga.

El embolismo pulmonar sin infarto pulmonar es la regla en general y el verdadero infarto es la excepción. El infarto pulmonar es más probable que ocurra en pacientes con falla ventricular izquierda preexistente o enfermedad pulmonar previa. La hemorragia pulmonar debido a la obstrucción de las arterias pulmonares distales y al influjo de la sangre arterial bronquial se resuelve sin infarto en la mayoría de los pacientes, pero puede progresar a infarto en aquéllos con enfermedad cardíaca preexistente.

Los pacientes con sistema cardiopulmonar previo anormal tienen inestabilidad clínica y hemodinámica aun con menor grado de obstrucción vascular y una mayor incidencia de choque cardiogénico. Hemodinámicamente se caracterizan por GC disminuido y mPAP que no correlaciona con el grado de obstrucción vascular, pero sí con el de hipertensión venocapilar. Este incremento de la presión capilar se atribuye a un foramen oval permeable, isquemia con o sin necrosis del VD, interdependencia ventricular, disminución del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo e incremento de la presión auricular izquierda.

## CUADRO CLÍNICO

La TEP es un trastorno potencialmente fatal con una amplia presentación de manifestaciones clínicas, que va desde ser silente hasta condicionar inestabilidad hemodinámica. Ciertos síntomas son comunes y pueden servir como indicios importantes, la falta de especificidad indica la necesidad de pruebas adicionales cuando la sospecha clínica es compatible con TEP. La disnea, taquipnea y dolor torácico están presentes en el 97% de los pacientes con TEP sin enfermedad cardiopulmonar agregada. La disnea es el síntoma más frecuente de TEP, cuando es aislada y de inicio rápido es debido a TEP de predominio central y la taquipnea es el signo más frecuente.<sup>1</sup> La presencia de dolor pleurítico, tos y hemoptisis a menudo sugieren un embolismo menor; el dolor es generalmente secundario a un émbolo distal cercano a la pleura que condiciona irritación, se correlaciona por radiografía con la presencia de consolidación. A este síndrome de manera impropia se le llama "infarto pulmonar" a pesar de que la correlación histopatológica es una hemorragia alveolar y de mane-

ra excepcional se asocia con hemoptisis.<sup>3</sup> La presencia de dolor torácico de tipo anginoso probable esté en relación a la isquemia ventricular derecha, en la exploración física los hallazgos de FVD incluyen ingurgitación de las venas de cuello con ondas V, acentuación del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, soplo sistólico paraesternal izquierdo que se incrementa con la inspiración.

En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa se puede establecer la siguiente clasificación:<sup>24</sup>

### TEP MENOR

Causada por un émbolo pequeño que a menudo no produce síntomas, en algunas ocasiones lo común es la disnea al ejercicio. Algunas ocasiones la primera anomalía que el paciente manifiesta es debido a infarto pulmonar, que ocurren en obstrucción de las ramas de la arteria pulmonar de tamaño mediano. Un dolor pleural punzante se desarrolla y puede estar asociado a hemoptisis. El paciente respira rápido y de manera superficial secundario al dolor, no presenta cianosis ya que la alteración del intercambio gaseoso es discreta. Podemos encontrar signos de infarto pulmonar, derrame, consolidación o bien ambas con frote pleural. La fiebre es común y en algunas ocasiones es difícil hacer diagnóstico diferencial con derrame de etiología infecciosa. Comúnmente, la fiebre y el dolor condicionan taquicardia sinusal. La TEP menor no compromete el VD, el GC se mantiene, no ocurre hipotensión, la presión venosa y los ruidos cardíacos son normales.

### TEP MASIVA

Está condicionada por una obstrucción súbita de la circulación pulmonar > 50%, se observa un incremento en la sobrecarga ventricular derecha y, si el gasto se mantiene, existe un incremento de la PSAP y un incremento en el trabajo ventricular derecho.

La presión ventricular telediastólica y la presión auricular derecha se incrementan a 15-20 mmHg con el colapso ventricular. La dilatación ventricular derecha permite la regurgitación tricuspídea y compromete el llenado ventricular izquierdo. El GC disminuye condicionando hipotensión. La caída en la presión aórtica y el incremento en la presión ventricular derecha pueden originar isquemia del VD, y por lo tanto, una reducción crítica de la perfusión coronaria derecha.

La hipoxemia arterial se correlaciona con la extensión del embolismo si no existe enfermedad cardiopulmonar previa. La TEP masiva sin hipoxemia con una PaO<sub>2</sub> normal se debe considerar un diagnóstico alternativo. La principal causa de hipoxemia son los defectos

de ventilación-perfusión, los cortocircuitos a través de áreas de infarto y zonas colapsadas, foramen oval permeable, y baja en la saturación de oxígeno secundario a GC disminuido. La hipoxemia disminuye la liberación tisular de oxígeno e impide la adaptación circulatoria por su efecto vasodilatador.

El paciente se encuentra angustiado con respiración corta, dificultad respiratoria y puede desarrollar síncope por la combinación de hipoxemia y disminución del GC. La coexistencia de hipotensión, hipoxemia e incremento del trabajo cardíaco con frecuencia son origen de dolor torácico de tipo anginoso; los signos secundarios a la disminución del gasto cardíaco son: taquicardia sinusal, hipotensión e hipotermia periférica. El paciente está disneico, cianótico y tiene signos de compromiso cardíaco derecho, el incremento de la presión venosa es difícil de apreciar debido al distress respiratorio; existe además, ritmo de galope en la región esternal baja y un desdoblamiento del segundo ruido cardíaco por retraso de la eyección ventricular derecha, difícil de apreciar también por la taquicardia acompañante. El componente pulmonar del segundo ruido cardíaco generalmente no es audible si la mPAP se incrementa de manera discreta.

La reducción del llenado ventricular explica porqué la disnea en estos pacientes se exagera con maniobras que incrementan el retorno venoso sistémico y consecuentemente la precarga ventricular izquierda, como es en la infusión de coloides intravenosos o la posición horizontal.

### TEP SUBMASIVA

Se debe a múltiples émbolos de tamaño pequeño a moderado que se acumulan durante semanas. El hecho de que la obstrucción ocurra lentamente permite la adaptación ventricular; consecuentemente la presión ventricular sistólica derecha es mayor que la TEP aguda menor. El incremento en la presión telediastólica ventricular derecha y presión auricular derecha es menor a la TEP masiva por lo que hay tiempo para que la adaptación ocurra y el grado de falla ventricular es menor que el correspondiente a la obstrucción arterial pulmonar. Los síntomas principales son el incremento en la disnea y disminución en la tolerancia al ejercicio. La presión sanguínea y la frecuencia cardíaca son usualmente normales y el GC se mantiene. Comúnmente, la presión venosa se incrementa y un tercer ruido cardíaco es audible, que puede acentuarse con la inspiración. Existen también signos y síntomas intermitentes de infarto pulmonar que ocurren durante la formación de la obstrucción. En casos avanzados, el GC disminuye y se desarrolla una franca FVD y aparentar un episodio de TEP masiva.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico oportuno para TEP parece difícil, ya que puede acompañar o tener semejanza a otras enfermedades cardiopulmonares con las que habrá que hacer diagnóstico diferencial. Una estrategia óptima consiste en pensar en la TEP como una posibilidad diagnóstica de acuerdo a los signos y síntomas de presentación.

Un abordaje diagnóstico integral debe incluir, historia clínica adecuada, con exploración física completa correlacionada con estudios de laboratorio y gabinete.<sup>25</sup>

*Dímero-D (DD)* es un producto de la degradación de los puentes de fibrina, tiene baja especificidad para la ETV. La técnica de aglutinación en látex clásica tiene la sensibilidad más baja, en la mitad de las veces es normal en presencia de un nivel de DD elevado. Con la técnica por ELISA o turbidimétricas se tiene una sensibilidad > 99% cuando se obtiene un valor > 500 µg/L, valor predictivo negativo 95%. Los niveles elevados de DD ocurren en la mayoría de pacientes con TEP sintomática, y el grado de elevación es proporcional a la extensión de la TEP.<sup>26-28</sup>

*Gasometría arterial:* los cambios característicos en el intercambio gaseoso son la reducción en la PaO<sub>2</sub> y una PaCO<sub>2</sub> que a menudo es normal o baja debido a la hiperventilación.<sup>29</sup> La TEP se asocia con hipoxemia arterial, pero hasta en un 20% de los pacientes con TEP tienen una PaO<sub>2</sub> normal sobre todo en pacientes jóvenes sin enfermedad cardiopulmonar previa. La alcalosis respiratoria es un hallazgo común.<sup>30</sup> Los ensayos clínicos son discordantes en sus resultados en relación a la diferencia del gradiente alveoloarterial de oxígeno [(A-a) O<sub>2</sub>], que bien podría ser más sensible para TEP que la PaO<sub>2</sub>, pero un 15-20% de los pacientes con TEP tienen un [(A-a) O<sub>2</sub>] normal.<sup>31-33</sup>

*La radiografía de tórax* normal en presencia de una TEP masiva o submasiva es un hallazgo infrecuente, pero se ha reportado en 16 a 34%.<sup>34</sup> En la mayoría de las veces encontramos alteraciones como las atelectasias subsegmentarias, derrame pleural derecho, opacidad de base pleural (joroba de Hampton), elevación del hemidiafragma y alteraciones cardiovasculares como amputación de la arteria pulmonar (signo de Palla) u oligohemia focal (signo de Westermark—Figura 1). Una arteria pulmonar prominente puede observarse cuando la mPAP se incrementa (signo de Fleischner). La principal utilidad de la radiografía de tórax es excluir en pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, padecimientos que simulan TEP como neumonía, neumotórax, etcétera.

*Electrocardiograma (ECG)* es útil para descartar otros procesos y tiene alta sensibilidad para identificar HAP y dilatación aguda del VD en pacientes sin cardiopatía previa. Las anomalías más frecuentes que pueden de-



sarrollarse en el escenario de una TEP son inespecíficos e incluyen cambios en la onda T (*Figura 2*), especialmente de  $V_1$  a  $V_4$  (inversión de la onda T que podría estar en relación a cambios reversibles, como un reflejo de la isquemia inferior posterior debido a la compresión de la arteria coronaria derecha como resultado de la sobrecarga al VD, Qr en  $V_1$ ,<sup>35</sup> anomalías del segmento ST, desviación del eje a la derecha o a la izquierda y la taquicardia sinusal.<sup>36</sup> El bloqueo transitorio de rama derecha del haz de His (BRDHH), P pulmonar,  $S_1Q_3T_3$  (complejo de McGinn White),  $S_1S_2S_3$ , la fibrilación auricular y otras alteraciones del ritmo son inusuales.<sup>37</sup> En el ensayo de urokinasa en embolismo pulmonar (UPET) se demostraron anomalías electrocardiográficas en 87% de los



**Figura 1.** Radiografía tórax posteroanterior. Signo de Westermark (flechas blancas) área que corresponde a oligemia focal con ausencia del trazo vascular en el campo pulmonar que aparenta mayor transparencia.

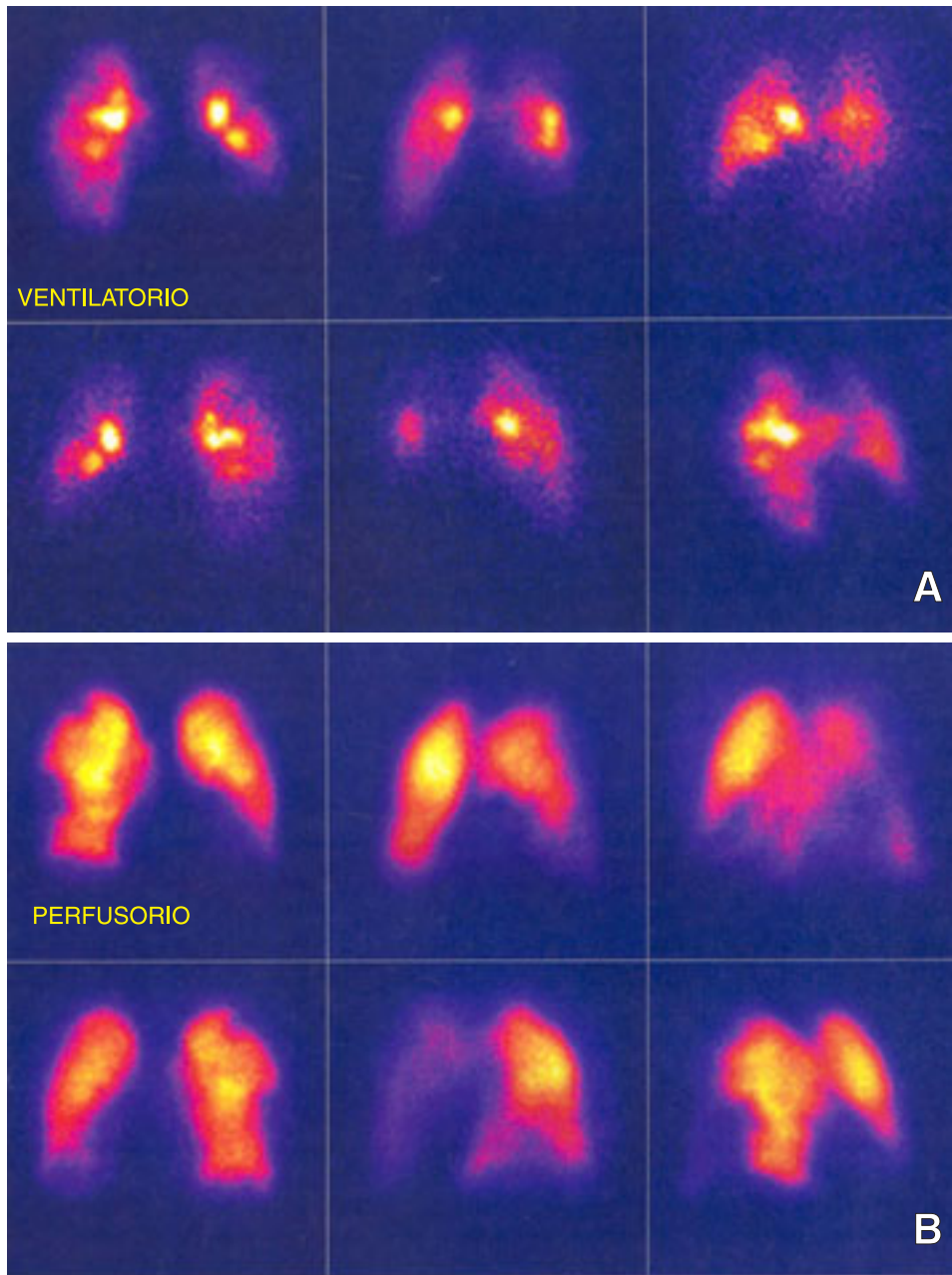
pacientes con TEP sin enfermedad cardiopulmonar previa, en este ensayo el 32% de los pacientes con TEP masiva tenía manifestaciones de *cor pulmonale* agudo ( $S_1Q_3T_3$ , BRDHH, P pulmonar y desviación del eje).<sup>1</sup> La baja frecuencia y especificidad de los cambios en el ECG asociados a TEP fueron confirmados en la investigación prospectiva en el diagnóstico de embolismo pulmonar (PIOPED).

El gammagrama pulmonar de ventilación-perfusión en las últimas dos décadas ha sido el estudio de elección principalmente en pacientes con sospecha de TEP por ser un estudio no invasivo, consiste de dos componentes la fase ventilatoria y perfusoria (*Figura 3*), con 6 proyecciones, las más utilizadas son: la anterior, posterior, lateral izquierda, oblicua anterior izquierda, lateral derecha y oblicua anterior derecha.<sup>38</sup> Los defectos de perfusión no son específicos y las enfermedades pulmonares que afectan el flujo sanguíneo en cierto grado o bien la ventilación disminuyen la especificidad del gammagrama pulmonar tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía. Únicamente un tercio de los pacientes que presentan defectos de perfusión tienen TEP. Un simple defecto de llenado se asocia con una prevalencia de TEP cercana al 80%, mientras que esta prevalencia es mayor al 90% con 3 o más defectos de llenado.<sup>1</sup>

La información más relevante derivada del PIOPED fue el concepto que la TEP a menudo está presente en pacientes con gammagramas no diagnósticos cuando se asocia a una alta sospecha clínica, en este escenario un gammagrama pulmonar de alta probabilidad se asocia a TEP en un 96%, y un gammagrama de baja probabilidad se asocia a TEP en un 40% de los pacientes. Cuando un gammagrama de alta probabilidad se asocia a sospecha clínica baja o incierta para TEP, la probabilidad es del 56 y 88% respectivamente.<sup>39</sup> En el estudio PISA-PED únicamente se utilizó el gammagrama perfusorio y se consi-



**Figura 2.** Electrocardiograma que muestra  $S_1Q_3T_3$ , desnivel negativo del segmento ST, ondas T negativas y profundas de  $V_1$  a  $V_4$  asociada a TEP grave e hipertensión arterial pulmonar aguda.



**Figura 3.** Gammagrama: A) fase ventilatoria que muestra distribución irregular del aerosol radiactivo en ambos pulmones y atrapamiento del mismo en grandes bronquios. Se observan zonas difusas hipoventiladas en los contornos de los dos pulmones. B) fase de perfusión presenta zonas de forma cónica hipoperfundidas en el pulmón derecho en los segmentos apical y lateral de lóbulo superior, segmento lateral, medial, anterior y posterior de lóbulo inferior.

deró diagnóstico a la presencia de uno o más defectos de llenado con un valor predictivo positivo de 95%.<sup>40</sup>

De los pacientes con sospecha de TEP el diagnóstico será refutado por un gammagrama de perfusión normal en aproximadamente 25% y la anticoagulación puede ser suspendida. En cerca de 25% el gammagrama pulmonar será de alta probabilidad y la anticoagulación puede ser instituida, en el resto de los pacientes se requerirán algunos otros exámenes como parte de una estrategia diagnóstica amplia. Si el gammagrama es de alta probabilidad hay 85% de posibilidades que el pa-

ciente tenga TEP, lo cual implica que el 15% de los pacientes con gammagrama de alta probabilidad no tienen TEP y son sobretratados.

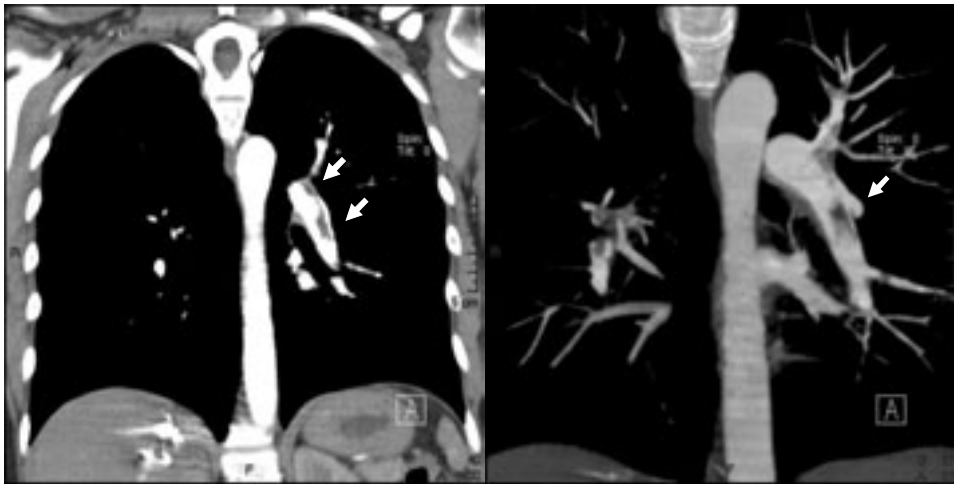
Un gammagrama normal excluye el diagnóstico de TEP, mientras que un resultado de alta probabilidad tiene un valor predictivo positivo de 85% a 90%, si la probabilidad clínica preprueba es alta pero el gammagrama es no diagnóstico, quizás sea necesario realizar pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico, una limitante de este estudio es que la mayoría de los resultados caen en la categoría de no diagnósticos (probabilidad intermedia y

baja probabilidad), en quienes la incidencia de TEP alcanza del 10 al 30%.<sup>41</sup>

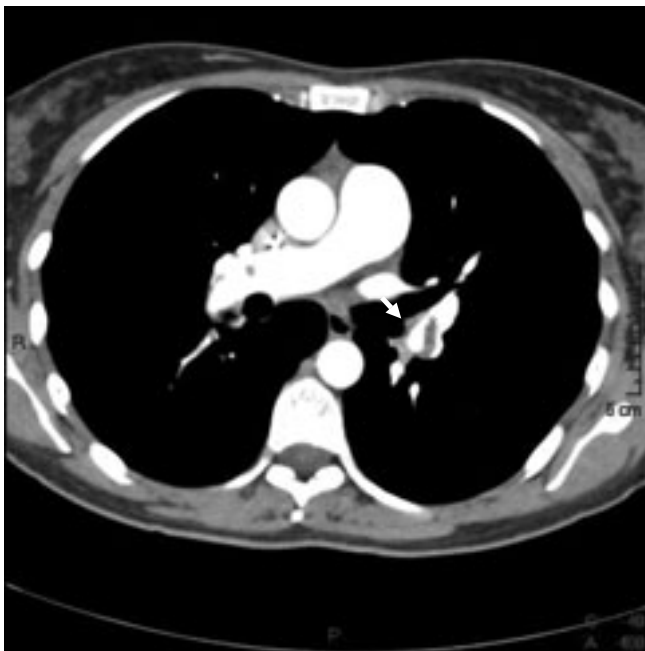
La tomografía computarizada helicoidal (TCH) también conocida como tomografía computarizada en espiral o de volumen continuo, se realiza con una respiración simple y sostenida (Figuras 4, 5 y 6). Sus limitaciones incluyen la pobre visualización de las áreas periféricas de lóbulos pulmonares superiores e inferiores.<sup>42</sup> El valor predictivo positivo de la TCH varía de acuerdo al nivel anatómico, 100% en arterias pulmonares principales, 85%

en arterias lobares y únicamente 62% en arterias pulmonares segmentarias, la sensibilidad es del 86% para embolismo pulmonar mayor y del 21% para embolismo pulmonar subsegmentario.<sup>43-46</sup> Una TCH normal no descarta TEP subsegmentaria aislada.

Ecocardiograma transtorácico o transesofágico, observa de manera directa trombos embolígenos (Figura 7) o bien muestra los cambios hemodinámicos en el corazón derecho que indirectamente sugieren TEP.<sup>47</sup> El signo de McConnell es un patrón de disfunción ventricular



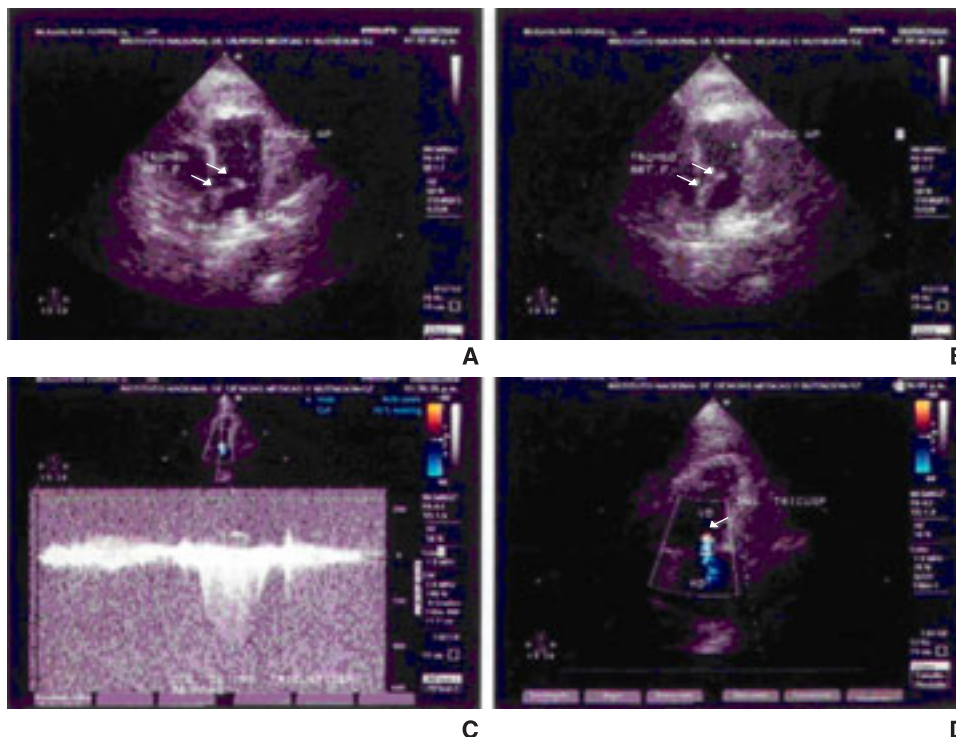
**Figura 4.** Reconstrucción coronal de tomografía computarizada helicoidal, que evidencia defectos de llenado en arteria pulmonar correspondiente a segmentos lingulares (flechas blancas).



**Figura 5.** Tomografía computarizada helicoidal, corte sagital. En donde se observa defecto de llenado segmentario axial interlobar y superior izquierdo (flecha blanca).



**Figura 6.** Corte sagital que muestra un defecto de llenado segmentario de lóbulo medio derecho (flecha blanca).



**Figura 7.** Ecocardiograma bidimensional paraesternal, donde se observa trombo (flecha blanca) en rama derecha y tronco de la arteria pulmonar (A y B), ecocardiograma con flujo Doppler continuo de la insuficiencia tricuspídea, observando incremento en la velocidad del flujo, tricuspídeo (Fórmula de Bernoulli  $V^2 \times 4$ ), dato de hipertensión arterial pulmonar severa (C). Ecocardiograma eje apical de 4 cámaras donde se observa insuficiencia tricuspídea y dilatación de cavidades derechas (D).

regional derecha, en el cual, la movilidad de la pared apical parece normal a pesar de la hipocinesia de la porción media de la pared libre. Los parámetros indirectos tales como dilatación, disfunción ventricular derecha inexplicada o marcada regurgitación tricuspídea, se pueden detectar de manera similar por ecocardiografía transtorácica o transesofágica, con una sensibilidad de cerca del 50% y especificidad del 90% para TEP; en un 5% de los pacientes con TEP no se detecta émbolo en la arteria pulmonar.<sup>48</sup>

La ecocardiografía muestra evidencia indirecta de TEP en cerca del 80% de los pacientes con TEP masiva y el émbolo central puede ser observado en cerca del 70% de los pacientes con TEP y disfunción ventricular derecha. Los hallazgos ecocardiográficos asociados a TEP indican un pobre pronóstico a corto plazo como la presencia de sobrecarga ventricular derecha y puede apoyar la utilización de una terapéutica más agresiva, la presencia de un foramen oval permeable es un predictor significativo de morbilidad en pacientes con TEP.

*La angiografía pulmonar*, es el estudio de mayor certeza para el diagnóstico de TEP,<sup>49</sup> requiere cierta destreza para su realización, se reserva para pacientes con pruebas no invasivas no concluyentes para TEP y cuando se considera peligroso suspender la anticoagulación. Es innecesaria su realización si el gammagrama pulmonar ventilatorio perfusorio es normal, las contraindica-

ciones relativas son la insuficiencia renal y el riesgo de sangrado. El procedimiento puede realizarse si la cuenta plaquetaria es  $> 75,000/\text{mm}^3$  y los estudios de coagulación son normales o muestran alteraciones mínimas, antes de su realización se debe analizar el ECG por el riesgo de arritmias potenciales, la presencia de bloqueo completo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) es una indicación para la colocación de un marcapasos temporal durante su realización, se asocia con serios efectos (mortalidad cerca del 0.5%) otras complicaciones incluyen la perforación cardiaca, arritmias mayores, asistolia y reacción al medio de contraste.<sup>1,3</sup> De los pacientes con angiograma normal, cerca de 1% tendrá un episodio de ETV durante los próximos seis meses.<sup>50</sup>

*La angiorresonancia magnética pulmonar* con gadolinio, es una de las nuevas técnicas prometedoras que muestra medidas anatómicas y asegura la movilidad de la pared ventricular.<sup>51</sup> La angiorresonancia detecta la metahemoglobina del trombo e identifica trombosis, sin el uso de medio de contraste, siendo mejor aceptada que la angiografía pulmonar con la ventaja que permite detectar de manera precisa TEP y TVP.<sup>52</sup>

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, experiencia y tecnología disponible.

## TRATAMIENTO

Una vez considerado el diagnóstico de TEP menor o submasiva, la anticoagulación se deberá iniciar de manera inmediata mientras se complementa el abordaje diagnóstico.<sup>53-55</sup> Se inicia con *heparina no fraccionada* (HNoF) con un bolo inicial de 80 U/kg seguida por la infusión continua de 18 U/kg/h.<sup>56</sup> Se recomienda tomar el primer control del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) a las 4 horas de iniciada la infusión, el objetivo será un TPT entre 60 y 80 segundos. Después de discontinuar la infusión el efecto anticoagulante disminuye de manera rápida, esta reversibilidad es importante para los pacientes candidatos a trombólisis o embolectomía. En los pacientes estables, existe interés en el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) ya que reducen la mortalidad sin incrementar el riesgo de sangrado cuando se compara con la HNoF.<sup>57</sup> Cuando existe resistencia para lograr efecto terapéutico del TPT con dosis ajustadas de HNoF, se recomienda determinar anti-Xa. La heparina puede inducir trombocitopenia (disminución > 30% de la cifra basal), esto complica el manejo; en estos casos, se indican la administración de un inhibidor directo de trombina: argatroban o lepirudina.

En un ensayo para TVP que utilizó la venografía de contraste demostró que la HBPM reviparina es más efectiva que la HNoF en reducir el tamaño del trombo.<sup>58</sup> En México están disponibles la enoxaparina y nadroparina, que podrían ser una alternativa. La dosis de enoxaparina es 1 mg/kg/cada 12 h o 1.5 mg/kg cada 24 h; la dosis de nadroxaparina varía de acuerdo al peso, < 50 kg 4,100 UI cada 12 h, 50-70 kg 6,150 UI cada 12 h y en pacientes > 70 kg 9,200 UI cada 12 h. Una opción de anticoagulación a largo plazo es HBPM y anticoagulación oral.<sup>59</sup> Esta estrategia reduce el riesgo de tromboembolismo recurrente, sobre todo en pacientes con cáncer.<sup>60</sup> La monoterapia con HBPM se aplica en pacientes que son intolerantes a la warfarina o acenocumarina y que no pueden mantener niveles terapéuticos. Por la relación entre la vida media de la enoxaparina y la depuración renal, se podría requerir modificar la dosis en pacientes mayores de 75 años con insuficiencia renal (0.75 mg/kg/cada 12 horas). Las HBPM podrían acortar la estancia hospitalaria, mejorar la calidad de vida, sólo se requiere monitorizar la cuenta plaquetaria al inicio y quizás cada 5 días.

La *anticoagulación oral con warfarina o acenocumarina* se debe iniciar al primer o segundo día de iniciado la HNoF o las HBPM, se debe mantener la infusión de HNoF por 4 a 5 días y escalar los anticoagulantes orales hasta alcanzar un índice normalizado internacional (INR) terapéutico, usualmente en 2.0 a 3.0, 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). Algunos pacientes son extremadamente sensibles a pequeñas dosis de warfarina debido a una mutación genética que causa una disminución en el metabolismo del enantiómero-S de la warfarina.<sup>61</sup> Un incremento del INR puede ser manejado con la suspensión temporal del anticoagulante oral o bien con la administración oral de vitamina K.<sup>62</sup> Para INR prolongados de manera crítica el concentrado humano recombinante de factor VII puede revertir el sangrado de manera rápida y segura.<sup>63</sup>

La eficacia y seguridad de la *trombólisis* en TEP es menos precisa en comparación con el infarto agudo al miocardio. Existe un consenso para su utilización en TEP masiva, la controversia se incrementa porque la mayoría de los pacientes que son potenciales candidatos tienen tensiones arteriales preservadas con FVD de moderada a severa. En la TEP submasiva complicada con trombo en tránsito, la evidencia sugiere que la trombólisis parece ser segura, la evolución podría ser más favorable y tener menor mortalidad. Los agentes aprobados por la FDA son el activador tisular del plasminógeno (rt-PA) administrado en infusión continua de 100 mg para 2 horas, estreptoquinasa 250,000 U/30 minutos seguidos por 100,000 U/hora por 24 horas, urokinasa 4,400 U/kg en 10 minutos seguido por 4,400 U/kg/hora por 24 horas. La trombólisis más heparina tiene mayor posibilidad de inducir lisis de un trombo con HAP grave y FVD que la anticoagulación sola.<sup>64</sup> La trombólisis 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, en este lapso reduce la mPAP de 30 al 40%, incrementa el índice cardiaco en un 15 a un 80% y mejora significativamente la falla ventricular derecha, lo que explica la reducción en la mortalidad de TEP.<sup>28</sup> En México la experiencia del tratamiento trombolítico es reducida debido a su alto costo, no solamente por el medicamento mismo, sino también al control de laboratorio. En los últimos años han aparecido varios artículos que incluyen grandes series de pacientes con trombosis venosa y embolia pulmonar tratados con heparina y fibrinolíticos, demostrando que los resultados de estos últimos son mejores.<sup>65</sup>

La *embolectomía* por cateterismo o de manera quirúrgica se debería considerar para los pacientes en quienes esté contraindicado la trombólisis al estratificar el riesgo, el cateterismo incluye la fragmentación del coágulo, trombectomía reolítica usando en jet solución salina a alta velocidad para crear un efecto venturi fuerte, aspiración del coágulo con guías coronarias o catéter de embolectomía tipo Greenfield.<sup>66</sup>

La embolectomía quirúrgica a pesar de haber sido descartada por la pobre sobrevida, actualmente ha vuelto a renacer con la estratificación de riesgos que proporciona

la identificación temprana de pacientes que podrían deteriorarse hemodinámicamente, con una tensión arterial preservada pero con disfunción ventricular derecha. Debe considerarse cuando existe obstrucción subtotal o total de la arteria pulmonar principal o de sus ramas mayores y sin HAP fija, siendo sus principales indicaciones la TEP masiva, cuando existan contraindicaciones para trombólisis y pacientes con choque cardiogénico sin respuesta a tratamiento médico intenso (aminas vasoactivas, anticoagulación y trombólisis).<sup>67</sup>

El filtro de vena cava inferior puede ser insertado de manera percutánea para prevenir TEP pero no limita el proceso trombótico, pudiendo servir como un nido para

los tromboembolismos recurrentes, las dos indicaciones principales son la contraindicación absoluta para la anticoagulación y TEP recurrente a pesar de niveles de anticoagulación terapéuticos.<sup>68</sup>

La nueva generación de anticoagulantes para tratar la TEP provee dosis simplificadas con monitorización mínima de laboratorio. El agente anti-Xa fondaparinux es un pentasacárido sintético que a una dosis subcutánea de 7.5 mg/día es tan efectivo y tan seguro como la heparina intravenosa, para profilaxis se recomiendan dosis de 2.5 mg/día.<sup>69</sup> El ximelagratán un inhibidor directo de trombina administrado dos veces al día, es una alternativa promisoriosa en la ETV. Un abordaje alterno es combinar la tera-

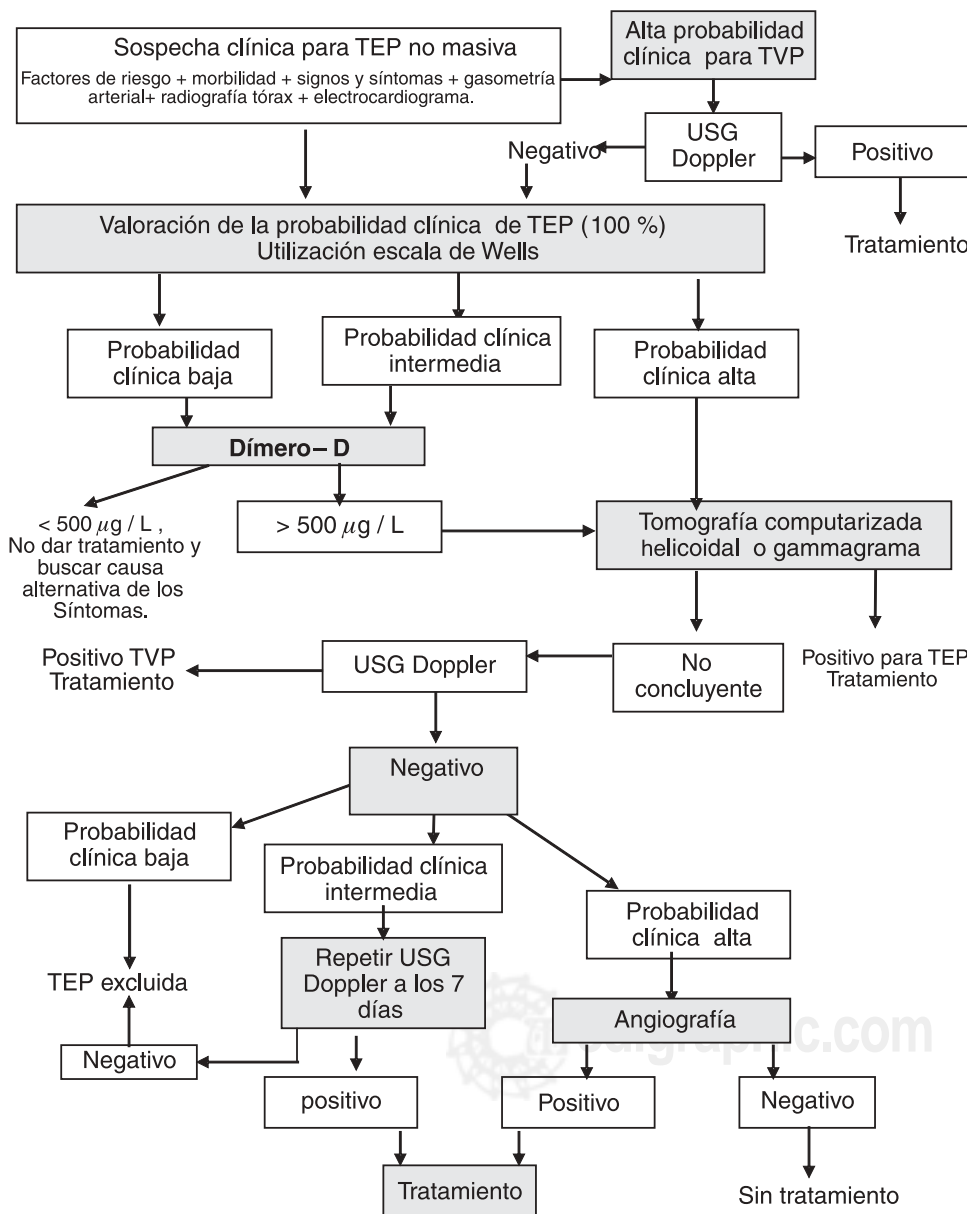


Figura 8. Propuesta de algoritmo diagnóstico de tromboembolia pulmonar.

pia de anticoagulación con un régimen antiplaquetario que garantice una protección adicional antitrombótica.<sup>70</sup>

El índice de recurrencias de TEP después de discontinuar la anticoagulación es dos veces mayor en pacientes con ETV idiopática que aquella comparada a ETV con factores de riesgo temporales, por lo que se recomienda un curso de seis meses para aquellos pacientes con factores de riesgo identificados y para aquéllos con alto riesgo de recurrencia, continuar con la terapéutica de manera indefinida.

## ALGORITMO

Debido a la elevada incidencia de tromboembolia pulmonar, unida a su gravedad y a las dificultades para diagnosticarla, como propuesta se considera la siguiente estrategia (*Figura 8*).

La alta sospecha clínica es la piedra angular en el proceso de estratificación y diagnóstico, el primer paso será excluir la tromboembolia pulmonar y evitar pruebas diagnósticas innecesarias, por lo que al momento de ingreso de nuestros pacientes debemos evaluar los factores de riesgo, co-morbilidad asociada, y determinar si existe o no FVD asociada a trombosis aguda, realizar exploración física completa, gasometría arterial, radiografía de tórax y electrocardiograma. Se estimará la probabilidad clínica de TEP (de acuerdo al modelo predictivo de Wells).

En presencia de alta sospecha clínica de trombosis venosa profunda se realizará ultrasonido Doppler, si fuera positivo no son estrictamente necesarias pruebas adicionales para iniciar la terapéutica.

Por su alta sensibilidad, el DD debería de integrarse a la estrategia diagnóstica en los pacientes con probabilidad clínica intermedia y baja; si el DD es  $< 500 \mu\text{g/L}$ , no está indicado dar tratamiento y habría que buscar causa alternativa de los síntomas. Si la sospecha clínica es alta y/o DD  $> 500 \mu\text{g/L}$ , se procederá a realizar de manera inicial la TCH debido a que su sensibilidad supera al gammagrama perfusorio/ventilatorio de alta probabilidad y que este estudio no se encuentra disponible de manera amplia. En los pacientes con resultado positivo para TEP se iniciará tratamiento, si el resultado no fuera concluyente se procederá a realizar ultrasonido Doppler de miembros inferiores y si la imagen es sugestiva de trombosis aguda se puede iniciar con la terapéutica, si el resultado del USG es negativo se correlacionará con la probabilidad clínica, con baja probabilidad se excluye el diagnóstico, con probabilidad intermedia se repetirá el ultrasonido Doppler a la semana (esta conducta es adecuada para no exponer a los pacientes al uso de los anticoagulantes orales cuando no se ha comprobado el diagnóstico de ETV), en caso negativo se excluye el diagnóstico.

En los pacientes con alta probabilidad clínica con ultrasonido Doppler negativo se realizará angiografía pulmonar, si se comprueban defectos de llenado se iniciará tratamiento; por el contrario, si el resultado de la angiografía es negativo, se debe dar seguimiento por lo menos 3 meses.

## REFERENCIAS

1. Medical Section of The American Lung Association, American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 60: 1043-1066.
2. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.
3. Torbicki A, Van Bee EJ, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-1326.
4. Ruiz M, Ramos JA, De Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: A Review. *Crit Care Med* 2001; 29(11): 2211-2219.
5. Goldhaber SZ, Visan L, De Rosa M. Acute Pulmonary embolism: Clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
6. British Thoracic Society, Standard of Care Committee. British thoracic guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-484.
7. Arcasoy S, Kreit J. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. A comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999; 115: 1695-1707.
8. Girard P, Musset, Parent F, et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903-908.
9. Silvertin MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
10. Jerges C, Elizalde J, Sandoval J, et al. Guías y recomendaciones del capítulo de circulación pulmonar; diagnóstico, estratificación y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda. Sociedad Mexicana de Cardiología. *Arch Cardio Mex*. 2004; 74: S547-S585.
11. Turkstra F, Kuijter PMN, Van Beek EJ, Brandjes DPM, Ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 126: 775-781.
12. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Utility of ultrasound imaging of the lower extremities in the diagnostic approach in patients with suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2001; 250: 262-264.
13. Heit JA, Silvertin MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-815.
14. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism: Sixth American College of Phy-

- sicians Consensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 2001; 119: 132s-175s.
15. Grady D, Wenger NK, Herrinton D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases the risk for venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689 – 696
  16. Chanilal S, Eikelboom J, Attia J, Miniati M, Panju A, Simel D, Giusberg J. Does this patient have pulmonary embolism. *JAMA* 2003; 290:21: 2849-2858.
  17. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1247-1256.
  18. Bates S, Ginsberg J, Straus S, Rekers H, Sackett D. Criteria for evaluating evidence that laboratory abnormalities are associated with the development of venous thromboembolism. *JAMA* 2000; 163: 1016-1021.
  19. Breddin HK, Hach-Wunerle V, Nakov R, et al. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 626-631.
  20. Heit JA. Risk factors for venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24: 1-12.
  21. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
  22. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism. Part I epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-2729.
  23. Wood K. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121:3: 877-905.
  24. Riedel M. Diagnosing pulmonary embolism. *Postgrad Med J* 2004; 80: 309-319.
  25. Kline JA, Wells PS. Methodology for a rapid protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2003; 42:(2): 266-274.
  26. Timothy RW, Stephen C, Hartsell. Pulmonary embolism: making sense of the diagnostic evaluation. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 504-511.
  27. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Inter Med* 2002; 162: 747-754.
  28. Frost SD, Brotman DJ, Michota FA. Rational use of D-dimers measurement to exclude acute venous thromboembolism disease. *May Clin Proc* 2003; 78: 1385-1391.
  29. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-871.
  30. Stein PD, Golhaber SZ, Henry JW, et al. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78-81.
  31. Wicky J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-97.
  32. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnosing value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2105-2108.
  33. Stein PD, Golhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 139-143.
  34. Pistolesi M, Miniati M. Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002; 19: 28s-39s.
  35. Kucher N, Wallpöth N, Wustmann K, et al. QR in V1 - an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 1113-1119.
  36. Rodger MA, Makropoulos D, Turek M, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardio* 2000; 86: 807-809.
  37. Stein PD, Terrin MI, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
  38. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Inter Med* 2000; 160: 159-164.
  39. PIOPED Investigators. Value of the ventilation – perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
  40. PISA - PED Investigators. Invasive and noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 33S-38S.
  41. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusions lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-899.
  42. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Inter Med* 2000; 160: 293-298.
  43. Carman T, Deitcher ST. Advances in diagnosing and excluding pulmonary embolism: spiral CT and D – dimer measurement. *Clev Clin J* 2002; 69:9: 721-729.
  44. Ryu JH, Swensen SJ, Olson EJ, Pelliikka PA. Diagnosis of pulmonary embolism with use of computed tomographic angiography. *May Clin Proc* 2001; 76: 59-65.
  45. Kruip JH, Leclercq MG, Van der Heul C, Prins MH, Büller. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138:12: 941-952.
  46. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lungs does multidetector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219: 629-636.
  47. Miniati M, Monti S, Pratali L, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001; 110: 528-535.
  48. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wacial A, et al. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85: 628-634.
  49. Van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, et al. Clinical validity of normal pulmonary angiogram in patients with sus-



- pected pulmonary embolism – a critical review. *Clin Radiol* 2001; 56: 838-842.
50. Stein PD, Athanassoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.
  51. Outkerk M, Van Beek EJ, Wielopolski P, et al. Comparison of contrast enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1643-1647.
  52. Kelly J, Hunt BJ, Moody A. Magnetic resonance direct thrombus imaging: a novel technique for imaging venous thromboemboli. *Thromb Haemost* 2003; 89: 773-782.
  53. Golhaber SZ, Elliott G. Acute pulmonary embolism: Part II. Risk stratification, treatment, and prevention. review : clinical cardiology: new frontiers. *Circulation* 2003; 108: 2834-2838.
  54. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ* 2003; 168: 183-194.
  55. Hyers T. Management of venous thromboembolism, Past, Present and Future. *Arch Intern Med* 2003; 163: 759-768.
  56. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing The Weight – based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1645-1649.
  57. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130: 800-809.
  58. Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, et al. Effects of a low molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 626-631.
  59. Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, et al. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2003; 89: 953-958.
  60. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-153.
  61. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-1698.
  62. Weibert RT, Le DT, Kayser SR, et al. Correction of excessive anticoagulation with low-dose oral vitamin K1. *Ann Intern Med* 1997; 126: 959-962.
  63. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 884-888.
  64. Golhaber SZ, haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase *versus* heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507- 511.
  65. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1143-1150.
  66. Sharma GVRK, Folland ED, McIntyre KM, et al. Long benefit of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. *Vasc Med* 2000; 5: 92-95.
  67. Aklog L, Willians CS, Byrne JG, et al. Acute pulmonary embolectomy a contemporary approach. *Circulation* 2002; 105: 1416-1419.
  68. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-415.
  69. Bounameaux H, Perneger T, Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. *Lancet* 2002; 359: 1710-1711.
  70. Sobieszczyk P, Fishbein MC, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: don't ignore the platelet. *Circulation* 2002; 106: 1748-1749.

