

VASCULO-NEUMOLOGÍA

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Jose Carlos Uribe Castro*

SUMMARY

Pulmonary embolism is a medical condition in which the sudden occlusion of the pulmonary artery is caused by a thrombus that generally emerges from the deep venous system at the lower limbs level. Venous thromboembolism encompasses deep vein thrombosis and pulmonary embolism. It is one of the three major cardiovascular diseases along with myocardial infarction and stroke. Pulmonary thromboembolism is the leading cause of preventable death in hospitalized patients. It is crucial that current physicians manage a clear

understanding of the diagnosis and treatment of this pathology, and that they implement prophylactic schemes routinely in hospitalized patients in which they are indicated in order to reduce mortality to a minimum.

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la causa más frecuente y potencialmente fatal de un evento tromboembólico venoso^{6,12}. El TEP representa un riesgo importante para la morbilidad y mortalidad a pesar de los avances en su diagnóstico y tratamiento^{2,3,4}. La epidemiología

del TEP es difícil de determinar debido a que en muchos casos los pacientes permanecen asintomáticos, su incidencia anual se estima entre 70-200:100.000 habitantes, los casos del trombosis venosa profunda (TVP) son aproximadamente el doble de los casos de TEP^{6,10,13}. En Estados Unidos la mortalidad por tromboembolismo venoso (TEV) es >100.000 habitantes por año^{2,9,10}.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para TEP son muy variados, la triada

* Medico y cirujano general.

clásica propuesta por Virchow en 1856 (daño a la pared vascular, hipercoagulabilidad y estasis) explica la mayoría de los casos⁷. En general los factores de riesgo para TEP guardan relación con los factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica tales como la edad, obesidad, el fumado, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y la diabetes mellitus¹⁰. El TEV es considerado "provocado" si ocurre en presencia de factores de riesgo temporales (cirugía, trauma, inmovilización, embarazo o uso de estrógenos exógenos) hasta 3 meses antes del diagnóstico, y "no provocado" si ocurre en ausencia de estos⁶. La edad es un factor de riesgo no modificable, se ha observado que la incidencia del TEP aumenta con la edad, sin embargo el TEP puede afectar a pacientes jóvenes, principalmente su forma desencadenada^{6,10}. Otros factores de riesgo mayores no modificables corresponden a enfermedad arterial, historia familiar de TEV, fallo cardiaco congestivo, infección aguda, transfusión sanguínea, inflamación crónica, patología renal crónica, estados de inmovilidad recientes, entre otros^{7,10}.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El TEP agudo involucra alteraciones en el intercambio

gaseoso y a nivel circulatorio, la triada de Virchow activa la vía fisiopatología que lleva a TEV⁷. En un ambiente de estasis, la infección o inflamación asociada de la pared endotelial de los vasos lleva a un reclutamiento de plaquetas las cuales liberan polifosfatos, partículas procoagulantes y mediadores proinflamatorios¹⁰. Las plaquetas activadas también reaccionan con neutrófilos y estimulan la liberación de su material nuclear. Los neutrófilos forman una estructura extracelular llamada trampa extracelular de neutrófilos, la cual promueve la agregación plaquetaria y la generación de trombina¹⁰. Los trombos venosos, principalmente a nivel de miembros inferiores, pueden llegar a desprenderse, migrar por la circulación venosa al ventrículo derecho y posteriormente alojarse en las arterias pulmonares^{9,10}. Los trombos que mas frecuentemente ocasionan TEP son los de venas profundas pélvicas y de la pierna proximal, los trombos venosos ubicados a nivel de la pantorrilla tienden a ser mas pequeños y no plantean tanto riesgo para TEP, sin embargo por ser tan pequeños más fácilmente podrían migrar a través de un foramen oval patente y producir un tromboembolismo paradójico terminando por migrar a la circulación arterial sistémica; los trombos venosos de miembros superiores raramente producen

TEP^{7,9}. La vasoconstricción de la vasculatura pulmonar inducida por TEP se debe a la liberación de tromboxano A2 y serotonina. El incremento abrupto de las resistencias vasculares pulmonares resultan en la dilatación del ventrículo derecho (VD), un VD dilatado sufre una alteración en su tiempo de contractilidad lo que causa una desincronización con el ventrículo izquierdo (VI) llevando a una desviación del septo interventricular hacia la izquierda. Una desviación del septo hacia la izquierda disminuye la capacidad de llenado del VI y por ende reduce el gasto cardiaco lo que contribuye a la hipotensión y alteración hemodinámica sistémica^{6,7,10}. A nivel pulmonar, la vasoconstricción provoca un aumento en el espacio muerto fisiológico de las vías respiratorias lo que implica un incremento en la resistencia en las mismas; se da una hiperventilación refleja de los alveolos restantes, por activación de receptores a irritantes. Se ha comprobado la apertura de comunicaciones arteriovenosas a nivel pulmonar con el objetivo de reducir la presión arterial, además de comunicaciones de derecha-izquierda a nivel cardiaco vía un foramen ovale patente. Consecuencia del edema provocado por el aumento de la presión vascular se da una disminución de la distensibilidad

pulmonar^{7,9,10}.

CLASIFICACIÓN

El TEP se puede clasificar como se indica en el (Cuadro 1.)^{4,9,10}.

Cuadro 1.
Clasificación de TEP agudo^{9,10}

Clasificación	% de los TEP	Características	Terapia
TEP Masivo	5-10%	> de la mitad de la vasculatura pulmonar es afectada, hipotensión sistémica.	Anticoagulación, considerar terapia avanzada
TEP Submasivo	20-25%	>1/3 de la vasculatura pulmonar afectada, hipoquinesia del VD	Anticoagulación, considerar trombolisis
TEP pequeño-moderado	70%	Generalmente trombos pequeños, sin datos de mal pronóstico	Anticoagulación

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con TEP generalmente están ausentes o son inespecíficas, por lo que la sospecha clínica es de suma importancia en el diagnóstico^{1,3,5,10}. La disnea es el síntoma mas común y la taquipnea es el signo mas común en los pacientes con TEP^{5,9,10}. Se debe sospechar TEP ante la presencia de TVP, datos de la misma o factores de riesgo, ante cor-pulmonar agudo, ante la presencia de hipotensión inexplicada, dolor torácico agudo o hemoptisis y ante datos electrocardiográficos

sugere (1,3,10). De acuerdo a los hallazgos clínicos se puede clasificar al paciente en pacientes con alta o baja probabilidad de TEP utilizando los criterios de Wells (Cuadro 2.). La disnea

severa, síncope o cianosis proponen un mayor riesgo para la vida, de igual forma la hemoptisis y el dolor pleurítico son mucho mas comunes cuando el trombo es

pequeño y se aloja más distal en el sistema arterial pulmonar^{7,9,10}. En la exploración física se puede encontrar a un paciente ansioso, se pueden observar signos como taquicardia, febrícula, distensión yugular además de un segundo ruido acentuado o bradicardia paradójica, pero a menudo no se observa ninguna dato anormal⁹. La anomalía electrocardiográfica mas común en un paciente con TEP es la taquicardia sinusal. La inversión de la onda T en V1-V4 es también una anomalía frecuente. El signo S1Q3T3 que corresponde a una onda S en I, una onda Q en III y una onda T invertida en III es poco sensible pero posee una especificidad considerable. Otros datos observables en el EKG en pacientes con TEP pueden ser datos sugere de crecimiento de cámaras derechas, arritmias supraventriculares o un nuevo bloqueo de rama derecha^{9,10}.

Cuadro 2.
Criterios de Wells para la probabilidad clínica de TEP¹⁰

Criterio	Puntaje
Diagnóstico alternativo < probable	3 pts
Signos o síntomas de TEP	3 pts
TVP o TEP previo	1.5 pts
Frecuencia Cardíaca >100 lpm	1.5 pts
Cirugía o inmovilización dentro de las últimas 4 semanas	1.5 pt
Cáncer tratado dentro de los últimos 6 meses o metastásico	1 pt
Hemoptisis	1 pts

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del TEP se basa mucho en la sospecha clínica. Si la sospecha clínica coloca al paciente como un paciente de bajo riesgo se puede solicitar inicialmente la cuantificación en sangre del dímero-D, esta prueba posee un alto valor predictivo negativo, una sensibilidad alta y una especificidad baja; por lo que si la prueba es negativa es muy poco probable que nos encontremos ante un TEP. Si la clínica sugiere un paciente de alto riesgo las guías indican la realización de una topografía axial computarizada (TAC) multidetector con medio de contraste, el cual es considerado el "gold standard"; de no ser diagnóstico se pueden solicitar otros estudios por imagen^{3,6,8,9,10,12}. La Rx de tórax generalmente es normal en los pacientes con TEP, inclusive una rx normal en contexto de dificultad respiratoria severa es muy sugestivo de TEP, la rx de tórax es útil para descartar diagnósticos diferenciales. En el TEP las anormalidades corresponden al signo de Westermark que es sugerente de oligohemia focal e indica trombosis masiva central, la Joroba de Hampton, la cual es una densidad cuneiforme sobre el diafragma es mas frecuente en contexto de infarto pulmonar y o el signo de Palla que es un

aumento del tamaño de la arteria pulmonar descendente derecha^{9,10}. La gammagrafía pulmonar se utiliza principalmente en los pacientes en los que esta contraindicado un TAC. De acuerdo con el estudio PIOPED II el TAC va a estar contraindicado en aproximadamente un 24% de los pacientes con TEP. El TAC además posee baja sensibilidad para detectar embolismos subsegmentarios, uno de los puntos fuertes de la cintigrafía ventilación/perfusión, aunque los TAC de ultimas generaciones si son capaces de observar incluso hasta vasos del sexto orden a nivel pulmonar^{9,10,11,12}. La resonancia magnética (MR) a probado ser de utilidad y es una de las técnicas con mas potencial para emerger como parte del estudio de los pacientes con TEP, sin embargo esta técnica no es utilizada en la practica clínica debido a su baja sensibilidad, alto costo y disponibilidad limitada en situaciones de emergencia^{6,8,9,10}. El ultrasonido endobronquial es una técnica confiable que puede ser utilizada en pacientes hemodinamicamente estables para el dx de TEP¹². No se recomienda el uso rutinario de la ecocardiografía en estos pacientes debido a que la mayoría de los pacientes con TEP tienen ecocardiogramas normales, sin embargo si el diagnóstico de TEP está confirmado por otros estudios

el ecocardiograma se utiliza para valorar la función del VD^{6,9,10}. Se puede valorar el sistema venoso profundo de los miembros inferiores en busca del posible trombo mediante la compresión de las venas por ultrasonido^{6,9,10}. Los estudios invasivos como la angiografía pulmonar o la flebografía han sido remplazados por estudios no invasivos y estos se reservan para pacientes en los que se planea una intervención⁹.

TRATAMIENTO

A fin de plantear un tratamiento, los pacientes con TEP deberán estratificar su riesgo, esto se logra mediante un análisis tanto de su presentación clínica como de su tamaño y función del VD y la evaluación de biomarcadores^{6,10}. La anticoagulación es la base del tratamiento para todos los tipos de TEV y se debe administrar a todos los pacientes en los que hay una alta sospecha del diagnóstico incluso sin haber confirmado el mismo, se debe iniciar con anticoagulantes parenterales como heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux para continuar con un puente o traslape a warfarina, en pacientes con trombocitopenia por heparina se deberá utilizar un inhibidor directo de la trombina^{1,2,9,10}. La HNF se une a la antitrombina III y acelera su actividad unas

100-1000 veces, la antitrombina inhibe los factores IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa de la coagulación. La HNF se administra en un bolo intravenoso inicial de 80 unidades/kg para continuarse con 18 unidades/kg/hora. Se puede monitorizar el aPTT que deberá ser de 1.5 -2 veces el valor control^{4,9,10}. La HBPM son fragmentos de HNF que exhiben menor adherencia a proteínas y por lo tanto su vida media es más larga y su biodisponibilidad es mayor, por estas razones ha ido reemplazando a la HNF, la dosis de enoxaparina es de 1mg/kg bid y no requiere monitorización^{2,4,9,10}. El fondaparinux constituye otra opción para el manejo inicial, el mismo es un pentasacárido que inhibe directamente el factor Xa y se utiliza generalmente en pacientes en los que se sospecha trombocitopenia inducida por heparina, su dosis inicial es de 5mg subcutáneos para pacientes <50kg, 7.5mg para pacientes que pesan entre 50-100kg y 10mg para pacientes de >100kg^{4,9,10}. La warfarina es un anticoagulante oral antagonista de la vitamina K, previene la activación de la carboxilación de los factores IIa, VIIa, IXa, Xa; sin embargo esto se logra en aproximadamente 5 días y además posee un efecto protrombótico al inhibir a las proteínas C y S que son anticoagulantes por lo que es necesario prevenir la agregación

plaquetaria con anticoagulantes parentales durante este tiempo. La dosificación con warfarina es controversial y se ha planteado iniciar con una dosis diaria de 5mg vía oral y regularla a un INR (international normalized ratio) de 2-3^{6,9,10}. Los nuevos anticoagulantes orales han demostrado ser no inferiores a el régimen de traslape a warfarina e incluso algunos estudios concluyeron que estos nuevos anticoagulantes suponen un menor riesgo de sangrado para los pacientes. Entre ellos se encuentran el dabigatran (inhibidor directo de la trombina), el rivaroxaban (inhibidor del factor Xa), apixaban, edoxaban, entre otros^{4,6,9,10}. En el estudio EINSTEIN-PE un total de 4832 pacientes con TEP agudo se comparó la eficacia del tratamiento standard vs rivaroxaban como monoterapia 15mg 2 veces al día seguido de 20mg una vez al día, y se concluyó que rivaroxaban no era inferior al tratamiento médico actual^{10,13}. En aquellos pacientes con TEP provocado se recomienda la anticoagulación oral con warfarina por un mínimo de 3 meses. Pacientes con TEP no provocado son candidatos a tratamiento anticoagulante indefinido con análisis periódicos en los que se compare el riesgo contra el beneficio de la terapia¹. La anticoagulación se debe prolongar tomando en cuenta el

riesgo de sangrado, el riesgo de recurrencia de TEP y los deseos del paciente^{1,9,10}.

Las guías de la American Heart Association recomiendan la terapia avanzada con fibrinolíticos o procedimientos invasivos en pacientes con TEP masivo, se recomienda valorarla en pacientes con TEP submasivo que se encuentran inestables^{1,6,9,10}.

RESUMEN

El tromboembolismo pulmonar es una condición médica en la cual se produce una oclusión repentina de la arteria pulmonar por un trombo que se desprende generalmente proveniente del sistema venoso profundo a nivel de miembros inferiores.

El tromboembolismo venoso esta conformado por el tromboembolismo pulmonar y por la trombosis venosa profunda, el mismo constituye una de las tres principales enfermedades cardiovasculares junto con el infarto de miocardio y la apoplejía. El tromboembolismo pulmonar es la principal causa de muerte prevenible en los pacientes hospitalizados. Es de suma importancia que los médicos actuales posean un conocimiento claro sobre el diagnóstico y tratamiento de esta patología, y que implementen rutinariamente esquemas profilácticos a pacientes hospitalizados que los ameritan,

para así reducir al mínimo la mortalidad por esta causa.

Siglas:

RM: Resonancia Magnética, Rx: Radiografía, TAC: Tomografía Axial Computarizada, TEP: Tromboembolismo Pulmonar, TEV: Tromboembolismo Venoso, TVP: Trombosis Venosa Profunda, VD: Ventrículo Derecho, VI: Ventrículo Izquierdo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010; 363:266-274.
2. Chalikias GK, Tziakas DN, Stakos DA, Konstantidines SV. Management of acute pulmonary embolism: A contemporary, risk-tailored approach. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51:437-450.
3. Hwang HG, Schulman S. Respiratory review of 2013: Pulmonary thromboembolism. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013; 75(3): 89-94.
4. Jaff MR, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2011; 123:1788-1830.
5. Jenab Y, et al. Effect of delay in hospital presentation on clinical imaging findings in acute pulmonary thromboembolism. *The Journal of Emergency Medicine* 2014; 46(4): 465-471.
6. Konstantidines SV, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2014; 35:3033-3080.
7. Kostadima E, Zakynthinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol* 2007; 48:94-107.
8. Ley S. Imaging pulmonary arterial thromboembolism. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2015; 23:261-271.
9. Longo D, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. 2012. Edición 18, Vol 2, Capítulo 262:2170-2177.
10. Mann D, et al. Braunwald's Heart Disease. Pulmonary Embolism. 2015. 10th Edition, Vol 2, Chapter 73:1664-1681.
11. Quirce R, et al. Contribution of V/Q Spect to planar scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism. *Rev Esp Nucl Imagen Mol* 2014; 33(3):153-158.
12. Senturk A, Arguder E, Babaoglu E, Hezer H, Hasanoglu C. Diagnostic imaging of pulmonary embolism using endobronchial ultrasound. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(6):268-271.
13. The Einstein-Pe Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-1297.