



Vol. 29. Supl. 2, Octubre-Diciembre 2006
pp S303-S334

Guías para el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa

Grupo de Trabajo

Dr. Asisclo de Jesús Villagómez, Dr. Raúl Carrillo Esper, Dr. Ernesto Alcántar Luna,
Dr. Francisco Avelar, Dr. Ernesto A. Ayala López, Dr. Edgar G. Bautista Bautista,
Dr. Alfredo Cabrera Rayo, Dr. Carlos Cantú Brito, Dra. Elizabeth Enríquez Vega,
Dr. Francisco Espinosa Larrañaga, Dr. Samuel Fuentes del Toro, Dr. Jaime García Chávez,
Dr. Pedro Gutiérrez Fajardo, Dr. José Halabe Cherem, Dr. Juan Hernández Hernández,
Dra. Sandra Quintana González, Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo, Dr. Abraham Majluf Cruz,
Dr. Carlos Martínez Murillo, Dr. Ricardo Martínez Zubieto,
Dr. Haiko Nellen Hummel, Dr. Andrés Palomar Lever, Dra. Alicia Ramírez,
Dr. Carlos Jerjes-Sánchez Díaz, Dr. José Carlos A Sauri Arce, Dr. Pedro Sobrerilla-Calvo,
Dra. Janet Tanus Hajj, Dr. Isaac Martín Vázquez Delgado, Dr. Daniel Xibillé Friedmann,
Dr. Julio César Zaragoza Delgadillo

Solicitud de sobretiros:

Dr. Raúl Carrillo Esper
Colegio Mexicano de Anestesiología, A.C.
Nueva York No. 32-803
Col. Nápoles
Deleg. Benito Juárez
C. P. 03810 México, D. F.
comexane@prodigy.net.mx
www.comexan.com.mx

RESUMEN

En México tenemos la necesidad de desarrollar y difundir consensos, lineamientos y guías para diversos aspectos de la medicina, en la cual, por la gran disparidad de criterios o por la simple desinformación, se siguen conductas diagnósticas y terapéuticas distintas en cada institución, hospital, servicio e, inclusive, entre cada clínico. Esta falta de uniformidad impide obtener datos epidemiológicos vitales, desarrollar investigación clínica coherente, planificar los recursos óptimamente y cumplir con el objetivo más importante: disminuir la morbilidad y mortalidad en nuestro país. La enfermedad tromboembólica venosa es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad hospitalaria en el mundo. Aunque desconocemos los datos exactos en nuestro país, estamos seguros que una mayor uniformidad de criterios entre las especialidades involucradas en su prevención, diagnóstico y tratamiento nos aclarará más el panorama de esta entidad y contribuirá a un abordaje más racional e interdisciplinario, el cual salvará vidas, mejorará la calidad de vida de los pacientes, ahorrará recursos y elevará el nivel de conocimiento de esta entidad tan frecuente. Lo anterior es una justificación suficiente para el esfuerzo dirigido por el Colegio de Medicina Interna de México, el cual, mediante el apoyo de otras Sociedades Médicas involucradas y del trabajo colegiado de expertos y especialistas en el tema, se dio a la tarea de desarrollar estas guías mediante una metodología de consenso de diversos equipos de trabajo. Estos equipos, reunidos ya en una sesión de trabajo plenario, llevaron sus criterios a la uniformidad y al acuerdo, de tal manera que la bibliografía está

revisada y actualizada para tratar de adaptarla a nuestra realidad y circunstancia nacional.

Palabras clave: Enfermedad tromboembólica venosa, diagnóstico, tratamiento, profilaxis.

SUMMARY

Mexico needs development and diffusion of consensus and guidelines about diverse fields of the medical practice because there is a wide disparity of criteria and disinformation that allows different diagnostic and therapeutic criteria among institutions, hospitals, clinical departments or, even worse, for each clinical case. This lack of uniformity avoids getting epidemiological data, to develop coherent clinical research, to optimally planning the medical resources, and to accomplish the most important aim: to diminish the morbidity and mortality in our country. Venous thromboembolic disease is a world-wide cause of in-hospital morbidity and mortality. Although we do not know the exact data in our country we are sure that a better uniformity of criteria among medical specialties involved in its prevention, diagnosis, and treatment will make more clear the horizon of this entity and will contribute to a more rational and interdisciplinary management which will end in more saved lives, in a better quality of life of the patients, in more resources saved, and in a rise of the level of clinical management of this frequent problem. This justify enough the effort directed by the Colegio de Medicina Interna de Mexico which through the support of other medical societies involved and the work of experts and specialist in this disease, developed these guidelines using a consensus methodology with several work teams. These teams, reunited in a plenary session, presented and uniformed their criteria in such a way that current bibliography has been reviewed and actualized in order to adapt it to our national reality and circumstances regarding venous thromboembolic disease.

Key words: Venous thromboembolic disease, diagnosis, treatment, thrombo-prophylaxis.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Incidencia y grupos de edad en riesgo

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) está constituida por dos patologías principales: la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP). A pesar de los avances en la profilaxis, diagnóstico y manejo de esta entidad, aún es causa de morbilidad y mortalidad inaceptablemente elevada en pacientes hospitalizados y ambulatorios⁽¹⁾. Si bien la prevalencia precisa de la ETV se desconoce, sabemos que la incidencia de TVP va desde 1 caso/10,000 adultos jóvenes a 1 caso/100 adultos mayores. De hecho, en personas de 65 a 69 años la incidencia es de 1.8 casos/1,000 habitantes/año y aumenta a 3.1 casos/1,000 habitantes/año en el grupo comprendido entre 85 y 89 años. En los Estados Unidos de Norteamérica se estima que la TVP sintomática se presenta en casi 145 casos/100,000 habitantes. También se registran alrededor de

500,000 casos/año de TEP con una mortalidad de 2% a 10%⁽²⁾. De los decesos, 75% tienen lugar en las primeras horas tras producirse la TEP mientras que la causa de muerte en los restantes probablemente se debe a TEP recurrente durante las dos semanas que siguen al episodio inicial⁽³⁾.

Datos nacionales

En México, de 1981 a 1990, en el Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS, se realizaron 1,685 necropsias. Se informaron 252 casos con TEP (15%). La incidencia para ambos sexos fue similar y aunque se observó en un rango amplio de edad, el mayor número de casos se encontró entre los 60 y 80 años. La TEP fue causa directa de muerte en 28%, contribuyó indirectamente en 62% y constituyó un hallazgo incidental en 10%⁽⁴⁾. En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, entre 1985 y 1994, se realizaron 1,032 necropsias de 3,751 defunciones. El diagnóstico de TEP se estableció en 231 casos y en 100 de ellos la

TEP fue masiva; sin embargo, llama la atención que clínicamente, el diagnóstico sólo se sospechó en 18% de los pacientes. En esta revisión se informó como la tercera causa de mortalidad (10%), superada sólo por condiciones clínicas con falla circulatoria irreversible. La mayor incidencia se observó en menores de 10 años en el postoperatorio inmediato de cirugía por cardiopatía congénita⁽⁵⁾.

A pesar de la controversia con respecto a la relación entre la TVP asintomática y la TEP, estudios históricos sugieren que la TVP casi siempre precede a TEP y que ésta suele presentarse en el contexto de una TVP en la mayoría de las ocasiones como asintomática. En 82% de los pacientes con TEP aguda ratificada por angiografía se presenta al mismo tiempo TVP demostrada por flebografía. En 21% de pacientes con diagnóstico clínico de TVP se encuentran informes de gammagrama pulmonar con alta posibilidad de TEP aguda⁽⁶⁾.

Estudios epidemiológicos

Gran parte del conocimiento epidemiológico de la ETV se obtuvo de estudios en pacientes quirúrgicos; existen pocos estudios en pacientes con patología médica que permitan conocer la incidencia de ETV. Uno de éstos es el estudio Medenox⁽⁷⁾ que incluyó 1,102 pacientes hospitalizados no quirúrgicos. Uno de los objetivos fue establecer la incidencia de ETV mediante flebografía bilateral o ultrasonido Doppler color (USD). En el día 14 de estudio, 236 pacientes fueron excluidos debido a falta de cualquiera de los estudios solicitados por lo que sólo se incluyeron 866 pacientes en tres grupos. La incidencia de ETV al día 14 fue mayor en el grupo placebo vs los grupos que recibieron 20 mg o 40 mg de enoxaparina (RR: 0.37; $p < 0.001$). Al final se registraron 4 TEP no fatales (3 en el grupo placebo y 1 en el grupo de enoxaparina 20 mg). Por lo tanto, los pacientes con patología no quirúrgica presentan un riesgo moderado para ETV.

En otros estudios epidemiológicos de pacientes no quirúrgicos, la incidencia de ETV alcanzó entre 10% a 26%⁽⁸⁾. Sin embargo, la incidencia de TEP fatal en esta población es difícil de establecer debido al bajo número de necropsias realizadas. En un estudio *post mortem*, se informó que 7.6% de las muertes fueron causadas por TEP⁽⁹⁾.

Los pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) tienen riesgo elevado de ETV al compararse con pacientes hospitalizados en otros Servicios. A pesar de esto, 30 a 100% de las TVP diagnosticadas en terapia intensiva por USD no se sospechan clínicamente. Se estima que los pacientes con ventilación mecánica y períodos de hipotensión, taquicardia e hipoxemia tienen un alto porcentaje de TEP no diagnosticada⁽¹⁰⁾. En 268 pacientes en UCI con clasificación promedio de APACHE II de 25.5 puntos (± 8.5), la prevalencia de TVP fue de 2.7% al momento del ingreso pero aumentó a 9.6% en la estancia en el servicio (IC95% =

6.3-13.8)⁽¹¹⁾. Se identificaron cuatro factores de riesgo independientes para desarrollar TVP: historia familiar o personal de TEP; ventilación mecánica prolongada (mediana = 9 días); estancia prolongada en UCI (mediana = 17 días); y estancia intrahospitalaria prolongada (mediana = 51 días).

Es importante considerar que los estudios epidemiológicos provienen de sólo algunos países, utilizando diferentes clasificaciones y criterios de diagnóstico; esto puede inducir un alto margen de error. Además, las necropsias no se realizan en forma sistemática y no es posible determinar con exactitud el porcentaje de casos sin expresión clínica.

En conclusión, sin tromboprofilaxis, la incidencia de TVP va de 10 al 40% en pacientes con patología médica o con algún tipo de cirugía general. Esta incidencia aumenta a 50% en pacientes con enfermedad vascular cerebral (EVC), hasta 60% en pacientes sometidos a cirugía ortopédica y hasta 80% en politraumatizados o pacientes críticamente enfermos⁽¹²⁾ (Cuadro I).

Cuadro I. Riesgo absoluto de TVP en pacientes hospitalizados*

Grupo de pacientes	Prevalencia de TVP (%)
Padecimiento médico	10-20
Cirugía general	15-40
Cirugía ginecológica mayor	15-40
Cirugía urológica mayor	15-40
Neurocirugía	15-40
Evento vascular cerebral	20-50
Artroplastía de cadera o rodilla	40-60
Trauma mayor	40-80
Pacientes de terapia intensiva	10-80

* Modificado de Geerts⁽¹²⁾

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA DE COAGULACIÓN

Introducción

El endotelio tiene numerosas funciones. El endotelio intacto expresa anticoagulantes y profibrinolíticos; vasodilatadores que inhiben a las plaquetas (prostaciclina y óxido nítrico); expresa glicosaminoglicanos semejantes a la heparina que activan a la antitrombina (AT) para inhibir factores hemostáticos activados; expresa trombomodulina (Tm) que se une a la trombina para hacerla antihemostática (el exceso de trombina intravascular se une a la Tm y activan a la proteína C (PC), la cual inhibe a los factores V y VIII para detener la generación de trombina). El endotelio también secreta inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), activador tisular del plasminógeno (aTP) y su inhibidor (IaTP-1).

Hemostasia

Ante una lesión, la hemostasia se activa para detener la hemorragia. Tiene dos fases. La primaria controla la hemorragia por vasoconstricción y activación plaquetaria y es temporal. Al fenómeno de formación de fibrina se le llama hemostasia secundaria y su función es reforzar el tapón hemostático. La vasoconstricción es crucial en el control rápido de la hemorragia⁽¹³⁾. El endotelio controla el tono vascular, la activación plaquetaria, la fase fluida y la fibrinólisis. Luego de una lesión, el endotelio antihemostático se vuelve prohemostático: secreta FT, genera trombina, permite la adhesión plaquetaria y produce activadores de plaquetas, leucocitos y monolitos⁽¹⁴⁾. El flujo sanguíneo cambia la fluidez y hemostasia normales⁽¹⁵⁾, facilita el transporte de plaquetas y factores a la lesión, limpia el área de plaquetas y factores activados y activa plaquetas por la fuerza de rozamiento. Los eritrocitos y los leucocitos intervienen en la hemostasia. Los eritrocitos influencian la hemostasia al liberar ADP para la adhesión plaquetaria. Los eritrocitos aumentan la reactividad plaquetaria y los neutrófilos inhiben la activación plaquetaria y su reclutamiento, lo que modula el tamaño del coágulo.

Plaquetas

Son restos citoplasmáticos de los megacariocitos. Tienen gránulos que contienen ADP, ATP, calcio, serotonina, β-tromboglobulina, factor plaquetario 4, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de von Willebrand (FvW), FV, fibrinógeno, IaTP-1 y trombospondina. Tienen actina que retrae el coágulo y que permite el cambio de forma y contracción plaquetarias. El sistema canalicular citoplasmático le permite intercambiar sustancias con el plasma. Su membrana activada acelera la hemostasia. La formación del coágulo plaquetario tiene varias etapas. Primero se adhieren al subendotelio expuesto a la sangre (mediante la glicoproteína (GP) Ib/IXa y el FvW), se unen al colágeno vascular y luego se convierten en esferas con pseudópodos. Despues inicia la secreción de sustancias que aceleran la formación del coágulo (agonistas) y la reparación tisular. Los agonistas (ADP, epinefrina, serotonina, tromboxano, colágeno, trombina) se unen a sus receptores plaquetarios y permiten la unión a otras plaquetas haciendo crecer el coágulo (agregación). Los agonistas tienen una vía común que eleva el calcio citoplasmático. El fibrinógeno y su receptor, la GPIIb/IIIa, son necesarios para la agregación. Las plaquetas activas aceleran la formación de fibrina al proveer los fosfolípidos de las reacciones de la fase fluida. La membrana activada expone fosfolípidos negativos, expresa ligandos para los factores Va, VIIa, IX, IXa y Xa y ofrece una superficie ideal para las reacciones hemostáticas.

Fase fluida de la hemostasia

La hemostasia requiere de una red de fibrina insoluble formada en la fase fluida de la hemostasia para fortificar al coágulo plaquetario. Es una serie de reacciones bioquímicas de los factores hemostáticos. Los factores permanecen en la sangre aunque algunos son extravasculares en concentraciones mínimas. Los factores XII, XI, X, IX, VII, II y la precalcireína, son zimógenos que se convierten en enzimas. Los factores V y VIII y el FT son cofactores. El FT extravascular se activa al contacto con la sangre. Los factores II, VII, IX y X, dependen de la vitamina K para su síntesis hepática. El objetivo de la fase fluida es convertir una proteína plasmática soluble, el fibrinógeno, en otra insoluble, la fibrina. La conversión depende de la trombina. La formación de trombina depende de dos vías o cascadas de reacciones. La vía extrínseca se activa cuando la sangre se pone en contacto con los tejidos, ya que el único factor que se encuentra fuera de la circulación (extrínseco), es el FT. La vía intrínseca se llama así porque todos sus factores se encuentran en la sangre; se inicia al contacto del FXII con superficies extrañas. Las vías difieren en la manera de activar el FX ya que comparten una vía común después de activarlo. Existen mecanismos de retroalimentación e interacción entre ambas, por lo que es difícil identificar un factor como perteneciente a una sola vía.

En la fase fluida los zimógenos se convierten en enzimas y esta enzima activa al zimógeno siguiente en la cascada⁽¹⁶⁾. Se amplifica un estímulo pequeño inicial que progresa hasta trombina. Muchas reacciones hemostáticas ocurren sólo en presencia de membranas activadas de plaquetas, leucocitos o endotelio activado, lo que limita la hemostasia al sitio de lesión. El fibrinógeno se convierte en fibrina por efecto de la trombina⁽¹⁷⁾. El fibrinógeno activado se llama monómero de fibrina que se polimeriza espontáneamente, formando fibrillas que se degradan fácilmente por la plasmina. Los polímeros resistentes se forman por acción del FXIII. El FII se convierte en trombina al final de la fase fluida. El FII es un factor K-dependiente. Estos factores tienen diez a doce ácidos γ-carboxiglutámico (Gla) que se unen al calcio, puente entre los factores y la superficie de fosfolípidos⁽¹⁸⁾. Si los factores no tienen Gla por deficiencia de vitamina K, son inútiles. Los anticoagulantes orales inhiben el reciclaje hepático de la vitamina K, lo que resulta en una falta de Gla en los factores K-dependientes. La conversión del FII depende del FXa en presencia de FV activado (FVa), fosfolípidos y calcio (complejo de protrombinasa)⁽¹⁹⁾. La trombina cumple varias funciones hemostáticas. Rompe al fibrinógeno y produce fibrina; activa a los factores XIII, V, VIII, XI y PC; es capaz de autoactivarse; y activa y agrega plaquetas. Realmente, la fase fluida se inicia por la vía extrínseca, sin embargo, la intrínseca se requiere para mantener y amplificar la

formación de fibrina. Luego de una lesión el FT se pone en contacto con la sangre, donde se une inmediatamente al FVII convirtiéndolo en FVIIa⁽²⁰⁾. La vía extrínseca se inicia con el complejo FT-FVII⁽²¹⁾ que activa al FX y al FIX⁽²²⁾. En el FX convergen las vías intrínseca y extrínseca; la activación directa depende del complejo FT-FVIIa y la indirecta del FIXa. Ya que la deficiencia de FVII, FVIII o FIX resulta en hemorragia, ambas vías son necesarias en la hemostasia normal. El IVFT inhibe al FXa sin inhibir la generación de FXa por FIXa. El FXa es indispensable para el IVFT siendo así un mecanismo de regulación negativa de la vía extrínseca. Al final, la activación directa del FX por la vía extrínseca es breve, debido al efecto del IVFT, y por lo tanto, es insuficiente para sostener la hemostasia, por lo que la activación del FIX por la vía intrínseca es indispensable para la persistencia hemostática⁽²³⁾. La vía intrínseca se inicia al contacto de la sangre con células no hemáticas o con superficies extrañas al vaso. La fase de contacto participa en varios sistemas biológicos como la generación de cininas⁽²⁴⁾. El FXIa genera FIXa, el cual, en presencia de calcio, fosfolípidos y FVIIIa, convierte al FX en FXa. El FIX se activa por ambas vías de la fase fluida. La molécula de FIX se convierte en FIXa⁽²⁵⁾. El FIXa convierte al FX en FXa en presencia del FVIIIa, fosfolípidos y calcio (complejo “diezasa”), el cual acelera la generación de FXa miles de veces al poner en contacto al FX con el FIXa. El FVIII circula en el plasma junto al FvW y acelera la activación del FX por FIXa. El FvW se requiere en la hemostasia primaria pero también transporta y estabiliza al FVIII. Se sintetiza en el endotelio y en los megacariocitos⁽²⁶⁾.

Fibrinólisis

Aunque opuestos aparentemente, fibrinólisis y hemostasia se relacionan estrechamente, formando y degradando fibrina. La fibrinólisis o disolución de coágulos fibrinoides previene el depósito de fibrina en el vaso e impide la obstrucción del flujo sanguíneo. La lisis prematura del coágulo produce hemorragia o su reactivación en la lesión. La fibrinólisis depende de la enzima plasmina que se encuentra en el plasma como plasminógeno. La fibrinólisis es una cascada de zimógenos, enzimas activas y sus inhibidores. Normalmente, se encuentra en reposo. Como se activa y regula para disolver la fibrina circulante sin lisar, el coágulo verdadero depende de la producción y liberación endotelial de aTP e IaTP-1, la depuración de aTP, la activación del plasminógeno, y de la inhibición de la activación y efecto de la plasmina⁽²⁷⁾. El ensamblaje y activación de la fibrinólisis ocurre sobre la membrana celular. La plasmina permanece en la membrana celular y queda protegida de la inactivación por la α_2 -antiplasmina. El plasminógeno se encuentra en el plasma y otros fluidos y se convierte en plasmina

mediante los activadores del plasminógeno. La plasmina hidroliza al fibrinógeno (fibrinolisis) y a la fibrina (fibrinolisis) produciendo productos de degradación del fibrinógeno o de la fibrina⁽²⁸⁾. Existen activadores del plasminógeno intrínsecos y extrínsecos. Los primeros actúan cuando la sangre contacta superficies extrañas. Los extrínsecos están fuera de la sangre en casi todos los tejidos: aTP, el activador del plasminógeno tipo urocinasa y la urocinasa. El aTP tiene una gran afinidad por la fibrina y tiene un papel clave en la fibrinolisis. Es liberado del endotelio en caso de demanda fisiológica, local o sistémica. La urocinasa se excreta por orina y activa al plasminógeno del endotelio urogenital⁽²⁹⁾. La estreptocinasa, derivada del cultivo de estreptocos β -hemolíticos, activa al plasminógeno cuando hace complejo con él.

La fibrinolisis está regulada por inhibidores plasmáticos que limitan la generación y acción de la plasmina: el IaTP-1 y la α_2 -antiplasmina. El IaTP-1 se produce en el endotelio, se secreta al plasma y se almacena en las plaquetas. La α_2 -antiplasmina inhibe a la plasmina cuando escapa del coágulo a la circulación. El FXIII entrecruza a la α_2 -AP con la fibrina en la formación del coágulo, lo que hace a la fibrina más resistente a la plasmina. Si la concentración de plasmina excede la del inhibidor, se produce fibrinógeno o fibrinolisis o lisis de otras proteínas.

Regulación del sistema de coagulación

Al lesionarse un vaso se forma el coágulo que no se extiende a lo largo del lumen ni tampoco lo ocluye. La formación del coágulo ocurre y se mantiene sólo donde y cuando es necesario. Con el tiempo, se reemplaza por tejido conectivo. El inicio, crecimiento y mantenimiento del coágulo están estrechamente regulados, temporal y espacialmente. Dos fenómenos limitan la propagación del coágulo, el endotelio anticoagulante y la dependencia de hemostática y fibrinolítica de una superficie celular. El movimiento de la sangre limpia el sitio de lesión del exceso de factores y plaquetas activados. Para que el trombo se forme se requieren estasis venosa y estado protrombótico. Además, el plasma tiene agentes que inhiben la actividad de factores hemostáticos y fibrinolíticos. Los naturales son la AT, el cofactor II de la heparina, la α_2 -antiplasmina, IaTP-1, el inhibidor de la PCa y el IVFT, los cuales limitan y localizan la hemostasia y la fibrinolisis. La AT es el inhibidor más importante de la trombina y de los factores XIIa, XIa, Xa, IXa, TF-VIIIa, calicreína y plasmina⁽³⁰⁾. Su efecto es acelerado por la heparina. El IVFT modula la vía extrínseca inhibiendo al complejo FT-FVIIa. La fibrinolisis se considera como el principal modulador de la hemostasia. Todo estímulo hemostático activa la fase fluida y genera trombina por amplificación de las cascadas hemostáticas. La generación de trombina está regula-

da por mecanismos que regulan las cascadas. El más importante es el sistema de la PC, compuesto por dos proteínas K-dependientes, PC y S (PS), y por un receptor endotelial para trombina, la Tm. La activación de la PC ocurre en el endotelio cuando la Tm se une a la trombina. La Tm tiene tres efectos: inhibe la activación del fibrinógeno, FV y plaquetas mediada por trombina; permite la activación de la PC por trombina; y aumenta la inhibición de la trombina por AT⁽³¹⁾. La PC activada se une a la PS para inhibir a los factores Va y VIIIa. La activación de la PC es un fenómeno anti-coagulante trascendental.

FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS

Trombosis

La trombosis es una obstrucción local del flujo de la sangre en algún vaso sanguíneo, arterial o venoso, que provoca que los tejidos y células irrigados por ese vaso sufran daño. Esto puede producir una lesión celular que evolucione hasta la necrosis o la muerte de la célula dentro del evento conocido como infarto, el cual puede ocurrir en cualquier órgano. El trombo es una masa compuesta por una malla que, por factores hemodinámicos, tiene proporciones variables de fibrina y plaquetas, englobando otros elementos celulares de la sangre como glóbulos rojos y blancos. Aunque las arterias y las venas son los sitios más frecuentes de aparición de trombosis, también se generan en los capilares o en el corazón. Las complicaciones de la trombosis se originan por el efecto local de la obstrucción del flujo, por el desprendimiento y embolización del material trombótico o por el consumo de elementos hemostáticos.

Un trombo es un coágulo que se formó en el lugar y tiempo inadecuados. Aunque el mecanismo de generación es exactamente el mismo, la formación del coágulo es una respuesta homeostática de altísimo valor biológico, mientras que la formación de un trombo es siempre un fenómeno patológico. Inmediatamente después de una lesión vascular, el coágulo hemostático se forma sin ocluir el vaso, ni extenderse a lo largo de su lumen. El coágulo ocurre y se mantiene en el sitio y tiempo necesarios, para ser luego reemplazado por tejido conectivo. Su inicio, crecimiento y mantenimiento están regulados, temporal y espacialmente. Por su parte, un trombo es un coágulo que se forma en el lugar y tiempo equivocados, afectando venas, arterias, capilares o cavidades cardíacas y sus manifestaciones clínicas, gravedad y naturaleza dependen del vaso obstruido⁽³²⁾.

Al formarse un trombo venoso, pueden desprenderse de éste, fragmentos (émbolos) que pueden viajar por la circulación venosa sin que nada los detenga. Su movimiento a través de venas de calibre cada vez mayor a medida que se

aproxima al corazón. Llega a las cavidades cardíacas derechas para finalizar, súbitamente, en el sistema vascular pulmonar. Ya que el diámetro arterial a este nivel disminuye a medida que se hace distal al corazón, el sistema arterial pulmonar actúa como un filtro que atrapa al émbolo, produciendo el cuadro clínico de infarto o TEP. Por esto, la entidad que ahora nos ocupa se conoce como ETV ya que toda TVP de la circulación venosa sistémica puede provocar TEP. Casi siempre, una TEP es secundaria a una TVP.

Trombofilia

En 1856, Virchow postuló que existían tres estados que predisponen a la ETV: estasis venosa, lesión vascular y alteraciones en los componentes sanguíneos. Esta tríada fisiopatológica sigue vigente hasta hoy y explica la mayoría de los mecanismos que predisponen a la trombosis. La trombosis es la consecuencia de un proceso de activación de la hemostasia con desbordamiento de los mecanismos de control y regulación. La lesión endotelial lleva a la hemostasia mediante diversas interrelaciones complejas entre el flujo sanguíneo, la pared vascular y los sistemas de coagulación y la fibrinólisis. La alteración de estos mecanismos o su desequilibrio, provoca la aparición de un estado denominado hipercoagulabilidad o trombofilia⁽³³⁾. Casi siempre la causa de la trombofilia puede ser identificada⁽³⁴⁾.

Trombofilia describe toda situación en la que está latente la posibilidad de que se formen trombos arteriales o venosos⁽³⁵⁻³⁹⁾. Puede considerarse un estado del sistema de coagulación en el que la hemostasia no está activa pero en el cual la resistencia a la trombosis está disminuida. El término se usó por vez primera en 1937 para designar una enfermedad asociada con trombosis venosa, considerándose como un antónimo de la hemofilia⁽³⁷⁾. Los estados trombofílicos pueden ser hereditarios como la mutación Leiden del FV (FVLei), la mutación G20210A de la protrombina y la mutación de metilentetrahidrofolato reduc-tasa (MTHFR) responsable de la hiperhomocisteinemia. También pueden ser adquiridos (cirugía, embarazo, ingesta de anticonceptivos orales). Pueden ser propios del sistema de coagulación y se conocen como trombofilia primaria: incremento en la concentración del factor VIII de la coagulación o la deficiencia de antitrombina⁽⁴⁰⁾; o bien pueden ser parte de una enfermedad de otro sistema⁽⁴¹⁾ (trombofilia secundaria: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, cáncer). Finalmente, ocurren estados trombofílicos agudos (traumatismos, coagulación intravascular diseminada, quimioterapia), o crónicos (asociados con cáncer, aterosclerosis) (Cuadro II).

Debe subrayarse que toda trombosis es un proceso en el que los factores trombofílicos hereditarios o adquiridos, interactúan permanente y dinámicamente en cada individuo;

por esto, en cada paciente, debe estimarse individualizada-
mente su riesgo, de acuerdo con todos los elementos que
participan en la posibilidad de desarrollar trombosis, así
como establecer los métodos preventivos y tromboprofilá-
ticos pertinentes a cada perfil de riesgo individual⁽⁴²⁾. El
flujo sanguíneo es uno de los principales mecanismos anti-
coagulantes del organismo. El movimiento continuo de san-
gue evita la acumulación de factores hemostáticos y plaque-
tas activadas en un sitio específico. Además, es necesario
para mantener la fuerza de rozamiento específica del endo-
telio arterial o venoso, el cual permite la adecuada funcio-
nalidad endotelial. La estasis sanguínea, especialmente la
venosa, debida a cualquier circunstancia, es uno de los me-
canismos fisiopatológicos que más fácilmente explican la
aparición de una trombosis.

Cuadro II. Causas de trombofilia.

Trombofilia hereditaria	Trombofilia adquirida
Deficiencia de AT	Edad > 45 años
Deficiencia de PC	Obesidad
Deficiencia de PS	Cáncer
Deficiencia del IVFT	Insuficiencia cardíaca
RPCA* y FV Leiden	Inmovilización prolongada
Deficiencia de plasminógeno	Cirugía
Deficiencia del cofactor II de la heparina	Embarazo y puerperio
Deficiencia de FXII	Empleo de estrógenos
Hiperhomocisteinemia	Traumatismos en miembros pélvicos
Mutación 20210 del gen de la protrombina	Aterosclerosis
Elevación de la glicoproteína rica en histidina (GRH)	Anticoagulante lúpico
	Aumento de los factores VII, VIII, II, fibrinógeno y FvW

Conclusiones

La formación del coágulo puede convertirse en trombo-
sis, especialmente cuando el sujeto se encuentra en un
estado trombofílico. Hoy sabemos que se requieren múlti-
ples trombofilias simultáneas para generar una trombo-
sis, lo que evidencia que se trata de un proceso multigé-
nico. Las causas de trombofilia hereditaria son las más
frecuentes y son parte de la tríada de Virchow compuesta
por cambios en la pared de los vasos, cambios en las ca-
racterísticas del flujo sanguíneo, y cambios en los consti-
tuyentes de la sangre. Las alteraciones trombofílicas pri-
marias más frecuentes son las deficiencias de las proteínas
C, S y AT, así como a la hiperhomocisteinemia, al síndro-

me de anticuerpos antifosfolípidos y a la resistencia a la
proteína C activada (RPCA). Las demás alteraciones son
raras en nuestro medio.

DIAGNÓSTICO DE LA TVP

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de la TVP es impreciso, porque los hallazgos clínicos por sí solos son poco específicos y sensibles⁽⁴³⁾. La especificidad clínica es baja porque prácticamente todos los síntomas o signos pueden ser causados también por desórdenes no trombóticos. De hecho, más de la mitad de los casos con síntomas clásicos de TVP no la tiene. Generalmente los datos clínicos del examen físico también son pobres. La sensibilidad va del 60 al 96% y la especificidad del 20 al 72%. Aunque los hallazgos clínicos no son cruciales por sí mismos, si se sustentan con pruebas diagnósticas objetivas, aumenta la posibilidad de diagnosticar confiablemente una TVP. En pacientes con sospecha de TVP el examen clínico incluye una inspección cuidadosa de las piernas y la medida de la circunferencia y la exploración del signo de Homans (dolor en la pantorrilla o en la región poplítea al dorsiflexionar el tobillo). El signo de Homans tiene una sensibilidad de 88% y una especificidad de sólo 30%⁽⁴⁴⁾. La combinación de signos y síntomas incluyendo edema, aumento en la turgencia, hiperemia y signo de Homans puede no diferenciar adecuadamente a pacientes con o sin TVP.

Una revisión realizada en 1998 concluyó que, individualmente, los signos y síntomas no son confiables para diagnosticar una TVP. Combinando factores de riesgo específicos y síntomas y signos, se conformaron normas de decisión clínica, las cuales, si se dirigen adecuadamente en la valoración de pacientes con sospecha de TVP, incrementan la precisión diagnóstica. El mejor estudio para normar la decisión clínica que permite clasificar a los pacientes con riesgo de TVP, es el modelo de Wells^(45,46). Éste clasifica el riesgo y probabilidad de TVP de la siguiente manera: 1. Riesgo bajo (0 a 13%; puntaje = 0); 2. Riesgo moderado (13 a 30%; puntaje = 1 a 2); y 3. Riesgo alto (49 a 81%; puntaje ≥ 3). En un paciente con ambas piernas sintomáticas, se considera el miembro más sintomático (Cuadro III).

Sin embargo, el diagnóstico definitivo y objetivo es necesario para la administración inequívoca de fármacos, ya que, si bien el tratamiento antitrombótico es muy efectivo para prevenir la extensión, la embolización y la repetición de la TVP, tiene un riesgo hemorrágico (casi 5%) y riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (1%) entre otras complicaciones.

Cuadro III. Normas de decisión diagnóstica de Wells modificada⁽⁴⁵⁾.

Características clínicas	Puntos
Cáncer activo (en tratamiento actual o en los 6 meses previos)	1
Parálisis o reciente inmovilización con yeso de las extremidades inferiores	1
Reposo en cama > 3 días o cirugía mayor en las últimas 12 semanas que requirió anestesia regional o general	1
Trayecto indurado a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	1
Edema completo de la extremidad	1
Aumento en la perimetría de la pantorrilla > 3 cm en comparación con la extremidad sana (circunferencia medida a 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema limitado a la extremidad sintomática	1
Red venosa superficial colateral (no varicosa)	1
TVP anteriormente documentada	1
Diagnóstico alternativo similar a la TVP	-2

El diagnóstico diferencial incluye: lesión de tejidos blandos, edema secundario a falla orgánica (cardiopatía, neuropatía o hepatopatía), linfaedema (primario o secundario) y celulitis. Una causa rara es la ruptura de un quiste de Baker.

Diagnóstico de laboratorio y gabinete

En base a la presencia de factores de riesgo, cuadro clínico y examen físico, el médico decide qué tanto perseguir el diagnóstico de TVP. Por ejemplo, un paciente con una probabilidad clínica baja de padecer TVP y pruebas diagnósticas no invasivas normales (dímero D y USD) requiere únicamente de observación; un paciente con probabilidad clínica alta y pruebas iniciales no invasivas normales requerirá Doppler dúplex o flebografía. Usando combinaciones de factores de riesgo y los síntomas y signos físicos de TVP, se pueden detectar pacientes con sospecha de TVP y clasificarlos en rangos de riesgo bajo, moderado y alto⁽⁴⁷⁾. El proceso de clasificación en combinación con pruebas no invasivas (pruebas de compresión con Doppler dúplex dímero D), simplifica la estrategia de manejo clínico en pacientes con sospecha de TVP.

Dímero D. Debido a la limitación de las pruebas diagnósticas para TVP, se generó últimamente gran interés por el dímero D plasmático como prueba de exclusión. Ésta es una prueba común y sencilla. Se considera positiva si su concentración plasmática es > 500 ng/ml. En

pacientes con sospecha de TVP, el dímero D tiene una sensibilidad del 96 a 100%, no así en eventos de TVP recurrente. Un dímero D normal excluye el diagnóstico TVP distal⁽⁴⁸⁾.

Fibrinopéptido A. Tiene sensibilidad de 89% y especificidad de 85% para el diagnóstico de TVP.

Ultrasónido Doppler. Método no invasivo más utilizado para el diagnóstico de TVP ya que tiene una sensibilidad del 96% para el diagnóstico en TVP sintomática. Sin embargo, como sucede en estudios de imagen, los diferentes modelos de equipo y la experiencia del radiólogo para realizar e interpretar el estudio pueden sesgar el resultado. Su uso se racionaliza de acuerdo a factores de riesgo, cuadro clínico y resultado del dímero D para excluir una TVP. Por ejemplo, si el dímero D es negativo y el paciente tiene probabilidad baja o moderada, el USD no es necesario.

De los pacientes con TVP confirmada, 80% tiene TVP proximal y 20% en la pantorrilla. El significado clínico de la TVP proximal y distal es distinto, ya que la primera se asocia con una incidencia alta de TEP (casi 50%). El inicio adecuado del manejo con antitrombóticos reduce el riesgo de TVP de repetición a sólo 5% y reduce la incidencia de TEP a < 1%. La TVP de la pantorrilla raramente condiciona TEP a menos que se extienda proximalmente (30% de los casos en 1 a 2 semanas después de iniciado el cuadro).

Flebografía ascendente. Este estudio es el estándar dorado para el diagnóstico de TVP. Consiste en administrar medio de contraste intravenoso en la extremidad estudiada, lo que permite la localización de trombos en todo el trayecto venoso del miembro afectado. Sus desventajas son el hecho de ser incómodo, invasivo, someterse al riesgo de reacción alérgica por la administración del medio de contraste yodado y la posibilidad (2 a 4%) de inducir trombosis local por la irritación del mismo medio.

Pletismografía de impedancia. Permite detectar una TVP si el flujo venoso está obstruido extensamente, sin embargo, carece de valor en la mayoría de los trombos pequeños. A pesar de ser una técnica no invasiva, tiene como desventaja su baja sensibilidad y especificidad.

Conclusiones

Los síntomas y signos por sí solos no son útiles para diagnosticar una TVP. La revisión sistemática de los factores de riesgo y de los síntomas y signos físicos del paciente permite determinar confiablemente la probabilidad de que el enfermo presente una TVP. Esta estrategia, en combinación con resultados de las pruebas diagnósticas no invasivas, conducen a mayor precisión en el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DE LABORATORIO DE LA TEP

Clasificación

Es necesario clasificar a los pacientes sin y con enfermedad cardiopulmonar en base a la respuesta cardiopulmonar, grado de obstrucción vascular, la hipertensión arterial pulmonar (HAP), así como los hallazgos clínicos y ecocardiográficos de la disfunción del ventrículo derecho (DVD)⁽⁴⁹⁾. La evidencia orienta a tener en cuenta aquellos pacientes con reserva cardiopulmonar limitada, ya que en éstos una TEP no masiva tiene un comportamiento similar al de una masiva, con una mayor incidencia de choque cardiogénico (56% vs 2%) y de mortalidad en comparación con aquéllos con reserva cardiopulmonar conservada. Las características que sustentan las diversas clasificaciones y estratificaciones son:

Pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa:

TEP masiva

- a) Inestabilidad clínica y/o estado de choque.
- b) Obstrucción vascular ≥ 50% demostrada por algún método de imagen disponible (angiografía, angiotomografía, gammagrama ventilatorio/perfusorio (GV/P), resonancia).
- c) DVD con hipocinesia regional o global.
- d) Hipoxemia grave y/o refractaria.
- e) Elevación de marcadores biológicos (troponinas I, T, NT-proBNP).

TEP con DVD

- a) Estabilidad clínica.
- b) Obstrucción vascular < 50% demostrada por algún método de imagen disponible (angiografía, tomografía, gammagrama V/P, angiorresonancia).
- c) DVD de grado variable.
- d) DVD con o sin hipocinesia regional⁽⁴⁹⁾.
- e) Hipoxemia moderada y/o no refractaria.
- f) Con o sin elevación de marcadores biológicos (troponinas, NT-proBNP).

TEP menor

- a) Estabilidad clínica.
- b) Obstrucción de la circulación < 20% por algún método de imagen disponible (angiografía, tomografía, gammagrama V/P, resonancia).
- c) Sin DVD.
- d) Sin hipoxemia.
- e) Sin elevación de marcadores biológicos (troponinas, NT-proBNP).

Con enfermedad cardiopulmonar previa:

TEP mayor

- a) Inestabilidad clínica y/o inestabilidad clínica o estado de choque.
- b) Obstrucción de la circulación o perfusión pulmonar demostrada por algún método de imagen disponible (angiografía, tomografía, gammagrama V/P, resonancia).
- c) DVD grave con hipocinesia global o regional.
- d) Hipoxemia grave y/o refractaria.

TEP menor

- a) Estabilidad clínica.
- b) Obstrucción de la circulación o perfusión pulmonar < 30% demostrada por algún método de imagen disponible (angiografía, tomografía, gammagrama V/P).
- c) Sin DVD o sin alteraciones funcionales y morfológicas compatibles con la enfermedad cardiopulmonar previa.
- d) Sin hipoxemia o hipoxemia no-refractaria.

Sospecha clínica

Una sospecha clínica alta requiere de un juicio clínico que considere: a) > 1 factor de riesgo para TVP; b) co-morbilidad; c) síntomas y signos clínicos; d) hallazgos electrocardiográficos y radiográficos y e) demostración objetiva de hipoxemia y/o trombosis. Identificar uno o más de estos factores en el proceso de la estratificación y diagnóstico, permite identificar la posibilidad de una TVP como fuente embolígena.

Pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa

Presentación clínica^{1,2}

Síndromes clínicos

- Disnea y manifestaciones respiratorias inespecíficas 60%
- Hemorragia alveolar “Infarto pulmonar” 20%
- Síncope y dolor precordial 10%
- Choque < 10%

Disnea

Los síntomas de la TEP son muy poco específicos, sin embargo la disnea y el dolor pleurítico se presentan hasta en un 60 a 80% de los casos.

Disnea en pacientes sin cardiopatía y/o neumopatía previas

Síntomas y signos. Los síntomas de TEP son muy poco específicos; sin embargo, la disnea y el dolor pleurítico se

presentan hasta en un 60-80% de los casos. La disnea en los casos de TEP puede tener una presentación diferente en los casos de TEP masiva, en los cuales tiene un inicio súbito y puede acompañarse de datos clínicos de insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular y alteraciones del intercambio gaseoso. Mientras que en TEP menor su instalación puede ser de carácter insidioso, lentamente progresiva y presentarse sin una causa asociada aparente, ni signos ni síntomas acompañantes.

En estos enfermos los síntomas y signos tienen relación directa con el grado de obstrucción, HAP y DVD; disnea súbita sostenida, síncope, dolor en el tórax anterior y colapso cardiovascular o paro cardiorrespiratorio, se correlaciona con obstrucción angiográfica > 50%, HAP grave y DVD. Durante las primeras 24 h, son signos clínicos como tercer ruido derecho, segundo ruido pulmonar acentuado, taquicardia, pulso filiforme y pléthora yugular. Después, y a pesar de continuar con inestabilidad hemodinámica, estos signos son difíciles de identificar. La hipotensión arterial sistólica es un indicador clínico de riesgo importante que separa sobrevivientes de los no sobrevivientes. La hipotermia de las extremidades, la disminución en la amplitud, pulso y una tensión arterial normal sugieren impedancia alta así como una tensión arterial sostenida por vasoconstricción por catecolaminas.

Otras manifestaciones clínicas asociadas frecuentemente a TEP son: taquicardia >100 latidos x min hasta en un 40 a 65%, taquipnea y polipnea > 20 x min hasta en un 80 a 90%, componente pulmonar del segundo ruido acentuado (2P) 40 a 60%, fenómenos exudativos (estertores) en la exploración física del tórax 50% y fiebre hasta en un 50%. Menos frecuentemente (< 20%) frote pleural, cianosis e ingurgitación yugular.

Choque

El estado de choque es la manifestación clínica más grave de TEP y HAP con disfunción ventricular derecha e importante repercusión sobre el gasto cardíaco sistémico. Generalmente es causada por grandes trombos que se alojan en el propio tronco y/o en las ramas principales de la arteria pulmonar, inclusive en el tracto de salida del VD.

Pacientes con cardiopatía y neumopatía previas

En este grupo de pacientes la estratificación y el diagnóstico constituyen un reto. Se caracteriza por alto índice de TEP, eventos adversos secundarios, mala función respiratoria y daño miocárdico. Una obstrucción vascular > 20% tendrá un comportamiento similar al de una TEP masiva o submasiva. El problema radica en el síncope, aunque afortunadamente su presentación es poco frecuente (< 10%

de los eventos de TEP) aun así es importante señalar la relevancia clínica que tiene la presencia de este signo como marcador clínico de severidad en TEP.

Dolor precordial

Estos pacientes en ocasiones pueden quejarse de dolor retroesternal de tipo opresivo, en muchos casos difícil de distinguir de aquél ocasionado por cardiopatía isquémica (angina), de hecho en este grupo no se ha validado ninguna prueba, invasiva o no invasiva, de estratificación o diagnóstico. Aún más, este grupo no fue considerado en las guías para el tratamiento y diagnóstico de la TEP de la Sociedad Europea de Cardiología. El diagnóstico debe sospecharse en todo paciente ambulatorio u hospitalizado de alto riesgo con o sin profilaxis, con exacerbación súbita de su patología pulmonar o cardiovascular crónica y sin un claro factor desencadenante. En el grupo con daño miocárdico, el ecocardiograma pierde valor, a menos que se identifique un trombo en tránsito o adherido a estructuras cardiovasculares. Los estudios diseñados para identificar trombos en la circulación pulmonar pierden sensibilidad y especificidad en casos con HAP crónica. Aunque los estudios de perfusión pulmonar pueden ser útiles en cardiopatías, en la neumopatía crónica obstructiva o intersticial pierden sensibilidad y especificidad. El comportamiento clínico asociado a la detección de TVP y un marcador de trombosis positivo podría ser una estrategia^(49,50). En la figura 1 se propone el siguiente algoritmo para el diagnóstico de TEP aguda en pacientes sin neumopatía crónica.

Diagnóstico diferencial

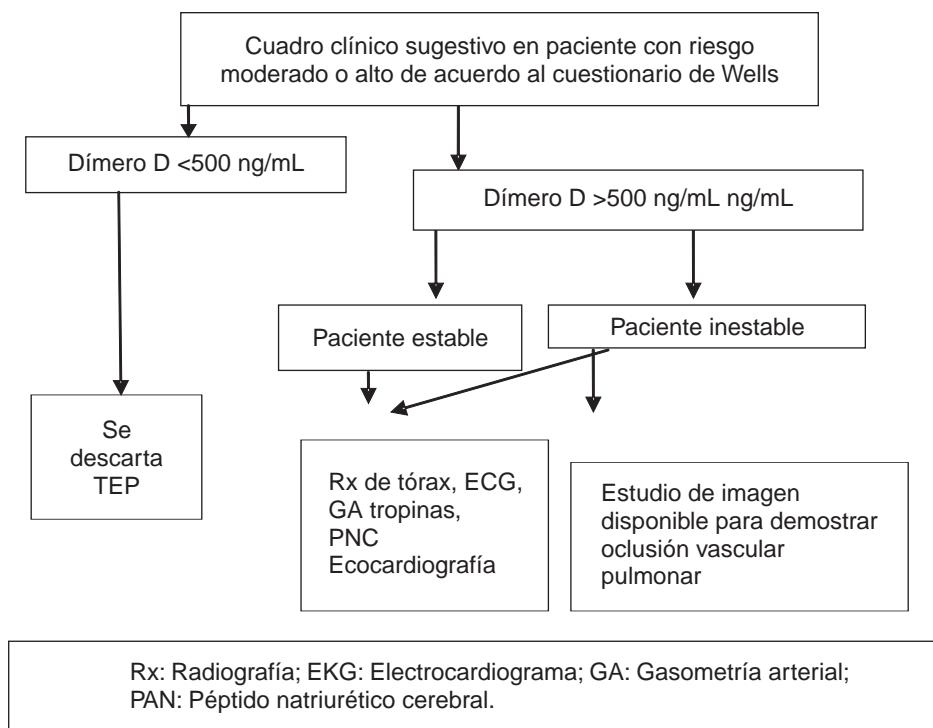
En pacientes sin cardiopatía o neumopatía previa se encuentra directamente relacionado con el grado de obstrucción vascular, DVD y grado de inestabilidad. En la TEP submasiva o masiva y considerando la gravedad de los diagnósticos diferenciales, es importante enfatizar que todos tienen mortalidad > 50% en la primera hora, por lo que se requieren abordajes de estratificación y diagnóstico rápidos que permitan establecer un tratamiento definitivo.

Electrocardiograma

No es útil para el diagnóstico de TEP. En pacientes sin cardiopatía previa tiene una sensibilidad alta para identificar HAP y DVD aguda.

Hemorragia alveolar

Frecuentemente este síndrome, mal denominado infarto pulmonar, se caracteriza por dolor pleurítico secundario a

**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de la TEP.

la irritación de la pleura visceral y menos frecuentemente acompañado de hemoptisis, secundarios a embolia periférica o distal y cuya correlación histopatológica corresponde más bien a hemorragia alveolar, probablemente provocada por flujo sanguíneo de la circulación bronquial de alta presión al segmento obstruido por el émbolo. La imagen radiológica es un infiltrado en forma triangular, con vértice externo de bordes bien definidos por afección de la pleura, se presenta hasta en un 20% de los pacientes, aunque se puede acompañar de atelectasias laminares y derrame pleural y menos frecuentemente acompañado de taquicardia y disnea, lo cual refleja el carácter periférico de la embolia.

El diagnóstico y estratificación de la TEP se efectúa a través de varios elementos:

a) El juicio clínico

1. La existencia o no de factores de riesgo para TVP
 2. Condición cardiopulmonar previa.
 3. Síntomas y signos
- b) Exámenes de laboratorio y gabinete
4. Hallazgos electrocardiográficos
 5. Alteraciones del intercambio gaseoso;
 6. Marcadores de fibrina; dímeros D
 7. Marcadores de disfunción ventricular derecha; Troponina T e I, péptido natriurético cerebral (BNP)

c) Métodos de imagen

8. Radiografía del tórax
9. Gammagrama V/Q
10. Doppler-dúplex
11. Angiografía pulmonar
12. TAC helicoidal
13. Angiorresonancia pulmonar
14. Ecocardiografía previa³

Juicio clínico

- Probabilidad alta; Inicia HBPM o HNF si no existe contraindicación para la anticoagulación, si el paciente se encuentra en choque, evalúa tratamiento trombolítico, fragmentación con catéter, embolectomía
- Probabilidad intermedia o baja; continúa algoritmo

Dímeros D: < 500 µg/L TEP poco probable; continúa algoritmo

- Dímeros D: > 500 µg/L HBPM o HNF si no existe contraindicación para la anticoagulación
 - Continúa algoritmo
- Imagen: Obstrucción vascular pulmonar ≥ 50%
- Inicia HBPM o HNF si no existe contraindicación para la anticoagulación, evalúa de acuerdo a su condición clínica

- ca (choque) tratamiento trombolítico, fragmentación con catéter, embolectomía
- Imagen: Obstrucción vascular pulmonar < 50%; HBPM o HNF, continúa algoritmo
 - Imagen: Trombosis venosa profunda; Inicia HBPM o HNF si no existe contraindicación para la anticoagulación, continúa algoritmo

Algoritmo diagnóstico del paciente SIN enfermedad cardiopulmonar previa⁴

Juicio clínico

- Probabilidad alta; inicia HBPM o HNF
- Probabilidad intermedia o baja; continúa algoritmo

Dímeros D: < 500 µg/L TEP poco probable; continúa algoritmo

- Dímeros D: > 500 µg/L HBPM o HNF

Imagen: Obstrucción vascular pulmonar > 40%; HBPM o HNF, evalúa TT

- Imagen: Obstrucción vascular pulmonar < 40%; HBPM o HNF, continúa algoritmo
- Imagen: Trombosis venosa profunda; HBPM o HNF, continúa algoritmo

ECO: con DVD; HBPM o HNF, evalúa TT

- ECO: sin DVD; continúa algoritmo

TnTc + NT-proBNP, en presencia de DVD por ECO

- TnTc > 0.07 µg/L + NT-proBNP > 600 ng/L; HBPM o HNF, Evalúa TT
- TnTc < 0.07 µg/L + NT-proBNP < 600 ng/L; HBPM o HNF

Pacientes sin cardiopatía y/o neumopatía previas

Síntomas y signos. Cuando la obstrucción es < 30%, difícilmente desarrollan HAP o la desarrollan de grado ligero; las obstrucciones ≥ 50% se acompañan, en la mayoría de los casos, de HAP y DVD de grado variable, con signos y síntomas propios del colapso cardiovascular e insuficiencia respiratoria. Por esta razón, el ecocardiograma se ha convertido en uno de los elementos fundamentales en la estratificación de riesgo en esta enfermedad, al evaluar forma y función del ventrículo derecho.

En estos pacientes, los síntomas y signos tienen relación directa con el grado de obstrucción, HAP y DVD. Síntomas

como disnea súbita sostenida, síncope, dolor en cara anterior de tórax y colapso cardiovascular o paro cardiorrespiratorio se correlaciona con obstrucción angiográfica > 50%, HAP grave y DVD. Durante las primeras 24 horas, son frecuentes signos clínicos como tercer ruido derecho, segundo ruido pulmonar acentuado, taquicardia, pulso filiforme y pléthora yugular. Después de este lapso y a pesar de continuar con inestabilidad hemodinámica, estos signos son difíciles de identificar. La hipotensión arterial sistólica es un indicador clínico importante de riesgo que separa sobrevivientes de los no sobrevivientes. La hipotermia de extremidades, el pulso disminuido de amplitud y una tensión arterial normal sugieren alta impedancia, así como una tensión arterial sostenida por vasoconstricción inducida por catecolaminas.

Electrocardiograma

El electrocardiograma no tiene utilidad para establecer el diagnóstico de TEP, pero en pacientes sin cardiopatía previa tiene alta sensibilidad para identificar HAP y dilatación aguda del ventrículo derecho. En TEP masiva o submasiva, un ECG anormal es poco frecuente, tampoco son comunes así como las alteraciones del ritmo, tales como fibrilación o flúutter auricular (0 a 5%) trastornos de la conducción, arritmias ventriculares⁽⁵⁰⁾, desviación del eje eléctrico < 30°, bradicardia y alteraciones sugestivas de pericarditis. Un AQRS > 90°, S_IQ_{III}T_{III} o S_IS_{II}S_{III} asociado a desnivel positivo o negativo del ST y ondas T negativas profundas de V1 a V4 se asocia a TEP grave, así como a HAP aguda. La presencia de qR en V1 con elevación del ST es una variable independiente de mal pronóstico o de infarto del ventrículo derecho en presencia de coronarias normales. Después de terapia trombolítica, la disminución de la frecuencia cardíaca y la resolución de las alteraciones del segmento ST, podrían considerarse como criterios indirectos de reperfusión. La recuperación de las ondas T sugiere restablecimiento de la circulación pulmonar y menor grado de HAP. Entre los pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, permite estratificar grupos de alto riesgo y establecer criterios indirectos de reperfusión.

Gasometría arterial

Los mecanismos para hipoxia son multifactoriales y/o gravedad se determina por otros indicadores como DVD, enfermedad cardiopulmonar subyacente, grado de obstrucción, foramen oval permeable, neumoconstricción e hiperventilación. Es importante enfatizar que la hipoxemia no es uniforme. En nuestro medio, no se ha evaluado el comportamiento de la PaO₂, sin embargo, en los estudios UPET y PIOPED⁽⁵¹⁾ se observó una PaO₂ > 80 mmHg en el 12 y 19%,

respectivamente. Una P(A-a)O₂ normal no excluye el diagnóstico. En el estudio PIOPED el 14% cursó con PaO₂ normal. En el grupo sin enfermedad cardiopulmonar previa, la P(A-a)O₂ fue normal en el 38% de los pacientes, y con cardiopatía o neumopatía previa en el 14%. Una PaO₂ y/o P(A-a)O₂ normal sugieren TEP menor. En pacientes previamente sanos y TEP aguda una P(A-a)O₂ < 20 mmHg, se correlaciona con presión media de arteria pulmonar < 20 mmHg y < 3 defectos de perfusión. La alcalosis respiratoria es un hallazgo frecuente, y aun en pacientes con neumopatía obstructiva crónica e hipercapnia, se ha demostrado disminución de la PaO₂ basal.

En la TEP masiva, la acidosis respiratoria se explica por aumento del espacio muerto fisiológico (Vd/Vt) asociado a fatiga de los músculos respiratorios, mientras que la metabólica es la expresión de bajo gasto, choque cardiógeno e hipoperfusión tisular. La hipoxemia refractaria (aún en presencia de TA normal), indica DVD grave y sugiere apertura del foramen oval. Si se considera la terapia trombolítica y/o tratamiento antitrombótico intenso, se sugiere evitar punciones arteriales. Aunque la determinación arterial de la PaO₂ es el mejor método, un procedimiento no invasivo como la oximetría de pulso, es un excelente indicador de la saturación de oxígeno arterial. Los resultados se deben interpretar con cautela en pacientes críticos, en > 60 años de edad y en estados de hipoperfusión y/o hipotensión.

Marcadores biológicos de trombosis

Dímero-D

Para TEP o TVP, posee una sensibilidad > 99% si se obtiene un valor > 500 µg/L por métodos cuantitativos o derivados de ELISA. Una cifra menor excluye razonablemente una ETV aguda⁽⁵²⁾. En individuos > 80 años su especificidad es del 9% y en hospitalizados no parece relevante. Las pruebas (por látex y aglutinación) tienen una sensibilidad baja aunque hoy existen métodos inmunoturbidimétricos para detectar cuantitativamente y que alcanzan una sensibilidad del 98%, lo que le confiere alta relevancia cuando su resultado es negativo.

Su limitación más importante es su baja especificidad para un evento trombótico, ya que varios padecimientos lo elevan (cáncer, inflamación, infección y trombosis arterial). Por otra parte, su especificidad puede caer hasta 9% en pacientes > 80 años y en aquéllos hospitalizados.

Las pruebas de ELISA y ELISA cuantitativo ofrecen una probabilidad negativa que permite con gran seguridad excluir TVP y TEP. No así la probabilidad positiva, generalmente en el rango de 1.5 a 2, la cual no incrementa mayormente la certeza diagnóstica. Meta-análisis de 78 estudios prospectivos que compararon la prueba de DD vs gammagrama V/Q, Doppler y flebografía.

Estratificación y marcadores biológicos de daño celular agudo miocárdico

Troponinas cardíacas y péptido natriurético cerebral

Las cifras de troponinas T o I entre > 0.01 y 0.07 ng/mL correlacionan con mayor porcentaje de defectos segmentarios y con signos electrocardiográficos y ecocardiográficos de DVD. A mayor liberación de troponinas, mayor gravedad, recurrencia, curso clínico complicado y mortalidad. Una limitante es que el valor diagnóstico se obtiene hasta 4 horas después de instalados los síntomas. Además, si son positivas en presencia de dolor torácico, disnea, síncope, choque cardiógeno o cambios electrocardiográficos se debe excluir un síndrome coronario agudo. En TEP masiva (choque cardiógeno) y submasiva (TA normal con DVD), se observan cifras normales en el 11 y 52%, respectivamente. Los valores de esta prueba no se han estandarizado.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la TVP/TEP, ésta continúa siendo un reto para el clínico. En los últimos años, se le ha dado mayor importancia a un grupo de pacientes cuya gravedad parecía no haber sido identificada, es aquel paciente con disfunción ventricular derecha, el cual se pudo definir gracias al uso más frecuente del ecocardiograma. Es en este grupo donde más recientemente se han incorporado los marcadores biológicos, como son las troponinas cardíacas T o I, así como el péptido natriurético,

Dímeros D

Punto corte > 500 ng/mL	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	Probabilidad negativa (95% IC)	Probabilidad positiva (95% IC)
ELISA	0.95 (0.85-1.0)	0.44 (0.34-0.54)	0.13 (0.03-0.58)	1.68 (1.44-1.95)
ELISA cuant.	0.95 (0.83-1.0)	0.39 (0.28-0.51)	0.13 (0.02-0.84)	1.56 (1.32-1.83)
Látex cuant.	0.89 (0.81-0.98)	0.45 (0.36-0.53)	0.24 (0.13-0.45)	1.62 (1.43-1.84)
Látex semi-cuantitativo	0.92(0.79-1.00)	0.45 (0.31-0.59)	0.17 (0.04-0.78)	1.68 (1.35-2.09)
Aglutinación	0.78 (0.64-0.92)	0.74 (0.60-0.88)	0.31(0.18-0.51)	2.93 (1.89-4.52)

cuya elevación parece indicar falla ventricular derecha. Se ha observado que, a mayores elevaciones de estos marcadores, se correlaciona mayor porcentaje de defectos segmentarios, con signos electrocardiográficos y ecocardiográficos de DVD. Existe, además, una relación directa demostrada entre una mayor liberación de troponinas y péptido natriurético y mayor gravedad, recurrencia, curso clínico complicado y mortalidad en diferentes estudios de pacientes con TEP y en diferentes presentaciones clínicas de la misma con y sin estado de choque. Entre las limitaciones de la prueba vemos que si la determinación es positiva en presencia de dolor torácico, disnea, síncope o choque cardiogénico y cambios electrocardiográficos, no es capaz de discernir entre falla ventricular izquierda y derecha, lo que obligaría a descartar un síndrome coronario agudo. En TEP masiva (choque cardiogénico) y TEP con DVD pero TA normal, se han observado cifras normales en el 11 y 52%, respectivamente. Los valores que se manejan en esta prueba, desafortunadamente no se han estandarizado; sin embargo, dado que en muchos de nuestros hospitales el diagnóstico y estratificación por imagen no siempre está accesible, estos marcadores podrían ser un elemento importante en el algoritmo de decisiones de TVP/TEP.

Estratificación y marcadores biológicos de daño celular agudo miocárdico

Troponinas cardíacas

Las cifras de troponinas T o I entre > 0.01 y 0.07 ng/mL se correlacionan con mayor porcentaje de defectos segmentarios y con signos electrocardiográficos y ecocardiográficos de DVD. Existe una relación directa entre una mayor liberación de troponinas y mayor gravedad, recurrencia, curso clínico complicado y mortalidad. Entre las limitaciones de la prueba vemos que una determinación con valor diagnóstico se obtiene hasta 4 horas después de la instalación de los síntomas. Asimismo, si la determinación es positiva en presencia de dolor torácico, disnea, síncope o choque cardiogénico y cambios electrocardiográficos requiere excluir un SCA. En TEP masiva (choque cardiogénico) y submasiva (TA normal con DVD), se han observado cifras normales en el 11 y 52%, respectivamente. Los valores que se manejan en esta prueba, desafortunadamente, no se han estandarizado.

Troponina I y DVD ecocardiográfica. Un estudio reciente para eventos adversos demostró un efecto agregado entre

Troponinas cardíacas T e I (TnTc, TnIc) Péptido natriurético cerebral (BNP) y terminal-N del BNP NT pro-BNP

Precisión de los marcadores biológicos en el pronóstico de muerte intrahospitalaria en TEP aguda

Estudio	No.	Marcador	Prueba	N corte	+	Sen	Esp.	NPV	PPV
Konstantinides	106	cTnI	Centaur (Bayer)	0.07 ng/mL	41	86	62	98	14
Konstantinides	106	cTnT	Elecsys (Roche)	0.04 ng/mL	37	71	66	997	12
Giannitsis	56	cTnT	TropT (Roche)	0.10 ng/ml	32	88	78	97	44
Janata	106	cTnT	Elecsys (Roche)	0.09 ng/ml	11	80	92	99	34
Pruszczak*	64	cTnT	Elecsys (Roche)	0.01 ng/ml	50	100	57	100	25
Ten Wolde†	110	BNP	Shionoria (CIS Bio)	21.7 pmol/L	33	86	71	99	17
Kucher§	73	Pro-BNP	Elecsys (Roche)	500 pg/ml	58	95	57	100	12
Kucher§	73	BNP	Triade (Biosite)	50 pg/mL	58	95	60	100	12
Pruszczak**	79	Pro-BNP	Elecsys (Roche)	153-334 pg/ml	66	100	33	100	23

Sen = Sensibilidad, Esp = especificidad, NPV = valor predictivo negativo, PPV = valor predictivo positivo, cTNI = Troponina cardíaca I, cTNT = Troponina cardíaca T, + Resultados positivos de la prueba

Tomada de Kucher y Goldhaber

Sandoval ZJ. Diagnóstico de tromboembolia pulmonar en Cuidados Intensivos en el paciente con tromboembolia pulmonar aguda. Serie de libros: Tópicos innovadores en Medicina Crítica Año 2006. Vol. 9 Editorial Prado. ISBN 968-6899-89-8

* Pruszczak P, Bochowicz A, Torbicki A et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. Chest 2003;123:1947-1952.

† M. Ten Wolde, Tulevski I.I., Mulder JWM, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. Circulation 2003;107:2082-2084.

§ Kucher N, Printzen G, Goldhaber S. Prognostic Role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation 2003;107:2545-2547.

** Pruszczak P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. Eur Respir J 2003;22:649-653.

troponina I (> 0.06 ng/mL) y DVD ecocardiográfica. Si se combinan se obtiene el mayor valor predictivo para eventos adversos. Se desconoce el momento ideal para realizar determinaciones seriadas y si estos marcadores tienen o no mayor valor pronóstico que la DVD ecocardiográfica. La demostración objetiva de micronecrosis en el contexto de una TEP, deja a la isquemia como marcador determinante en la génesis de la DVD y de eventos adversos.

Marcadores de DVD; péptido natriurético cerebral. Su presencia se atribuye a la dilatación aguda del ventrículo derecho. Un valor < 50 pg/mL identifica casos libres de eventos adversos con una sensibilidad de 95% (76 a 99%), especificidad de 60% (47 a 72%), valor predictivo negativo (97%, IC95% = 81-99%) y positivo (48%, IC95% = 33-63%).

Entre sus limitaciones, no diferencia la disfunción del ventrículo izquierdo; los valores se elevan en DVD por HAP primaria, en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en HAP por TEP crónica y en cardiopatías congénitas con cortocircuito de derecha a izquierda. La mayor evidencia deriva de una muestra reducida. Actualmente, las troponinas negativas con un péptido natriurético cerebral < 50 pg/mL, identifica una población libre de eventos adversos y posiblemente sin DVD.

Ecocardiograma transtorácico

Este método no invasivo, de bajo costo y creciente accesibilidad identifica indirectamente la gravedad de la obstrucción vascular a través del grado de HAP y de los diferentes estadios de DVD específicos para TEP. El signo de McConnell⁽⁵³⁾, caracterizado por acinesia o discinesia de la porción media de la pared libre del ventrículo derecho, con movilidad apico-basal, hipercinética o normal, tiene una sensibilidad del 77%, especificidad de 94%, valor predictivo negativo de 96% y positivo del 74%, con una acuciosidad del 92%. Estos hallazgos son característicos de TEP y correlacionan con datos clínicos de DVD (plétora yugular, insuficiencia tricuspídea, 2º ruido pulmonar acentuado) y electrocardiográficos de HAP aguda (S1Q3T3 y ondas T negativas de V1 a V4). En un paciente con TEP clínicamente estable, la hipocinesia del ventrículo derecho es un signo de “inestabilidad inminente”. En la fase aguda y a largo plazo, es un marcador indirecto excelente de reperfusión y riesgo. A través de proyecciones como eje largo, corto y apical de 4 cámaras, descarta padecimientos que simulan TEP como síndrome coronario agudo, taponamiento cardíaco o disección aórtica. Entre sus limitantes aún no es muy accesible; la neumopatía crónica y la obesidad extrema dificultan el análisis ventricular derecho; otras causas de HAP aguda también dilatan el ventrículo derecho; y se requiere experiencia para diferenciar DVD crónica de la aguda.

Para esto se requiere: hipertrofia ventricular > 5.0 mm a 7.0 mm; colapso inspiratorio normal de la vena cava inferior con índice $> 40\%$; velocidad de la insuficiencia tricuspídea > 3.5 m/seg; presión sistólica de la arteria pulmonar > 60 mm/Hg.

Ecocardiograma transesofágico

El transtorácico identifica signos de HAP y apoya indirectamente el diagnóstico de TEP. En contraste, el transesofágico establece un diagnóstico definitivo al visualizar el trombo en el tronco o en las porciones proximales de la rama derecha o izquierda de la arteria pulmonar. Al compararse con la tomografía helicoidal demostró una menor sensibilidad (79 vs 100%), la misma especificidad (100 vs 90%), y fue superior en rapidez y facilidad de uso en pacientes críticos. Al comparar su efectividad y seguridad con el transtorácico en pacientes de alto riesgo sometidos a trombólisis no hubo diferencia en el grado de HAP ni en los diámetros del ventrículo derecho o izquierdo. Sin embargo, el transesofágico mostró mayor hipocinesia de ventrículo derecho (23 vs 15; p = 0.05); trombos en ventrículo o aurícula derecha (22 vs 11; p = 0.009), vena cava superior (9 vs. 0; p = 0.001), tronco (6 vs 0, p = 0.01) y ramas principales de la arteria pulmonar (11 vs 0; p = 0.0002), sin eventos adversos. Hay buena correlación entre la DVD ecocardiográfica con hallazgos electrocardiográficos de sobrecarga de presión. Es el estudio de elección en sospecha clínica de TEP alta si el paciente tiene ventilación mecánica, choque de etiología no precisa o paro cardiorrespiratorio. Entre sus limitaciones, se pierde la continuidad de la arteria pulmonar izquierda por efecto del bronquio principal izquierdo; se desconoce su sensibilidad y especificidad en centros no experimentados, ya que se requiere experiencia y destreza, y no es accesible.

Diagnóstico diferencial

En pacientes sin cardiopatía o neumopatía previa se encuentra directamente relacionado con el grado de obstrucción vascular, DVD y grado de inestabilidad. En casos de TEP submasiva o masiva y considerando la gravedad de los diagnósticos diferenciales, es importante enfatizar que todos tienen mortalidad $> 50\%$ en la primera hora, por lo que se requieren abordajes de estratificación y diagnóstico rápidos que permitan establecer un tratamiento definitivo.

Cardiopatía y neumopatía previas

En este grupo de pacientes la estratificación y el diagnóstico constituyen un reto de la medicina contemporánea. Se caracteriza por alto índice de TEP, por eventos adversos

secundarios, mala función respiratoria y daño miocárdico. Una obstrucción vascular de > 20% tendrá un comportamiento muy similar al de una TEP masiva o submasiva. El problema radica, en que hasta donde se sabe, en este grupo no se ha revalidado ninguna prueba, invasiva o no invasiva, de estratificación o diagnóstico. Aún más, este grupo no fue considerado en las guías para el tratamiento y diagnóstico de la TEP de la Sociedad Europea de Cardiología.

El diagnóstico debe sospecharse en todo paciente ambulatorio u hospitalizado de alto riesgo con o sin profilaxis, con exacerbación súbita de su patología pulmonar o cardiovascular crónica, y sin un claro factor desencadenante. En el grupo con daño miocárdico, el ecocardiograma pierde valor a menos que se identifique un trombo en tránsito o adherido a estructuras cardiovasculares. Los estudios diseñados para identificar trombos en la circulación pulmonar pierden sensibilidad y especificidad en casos con HAP crónica. Aunque los estudios de perfusión pulmonar pueden ser útiles en cardiopatías, en neumopatía crónica obstructiva o intersticial pierden sensibilidad y especificidad. El comportamiento clínico asociado a la detección de TVP y un marcador de trombosis positivo podría ser una estrategia interesante a estudiar^(49,50).

En la figura 1 se propone el siguiente algoritmo para el diagnóstico de TEP aguda en pacientes sin neuropatía crónica.

IMAGENOLOGÍA EN LA TEP

Imagenología de la TEP

Antes de la década de los noventa las rutas diagnósticas para evaluar la posibilidad de TEP variaban con la capacidad tecnológica de la unidad hospitalaria tomando como ejes la telerradiografía de tórax, la radiografía lateral de tórax, el GV/P y la arteriografía pulmonar, cada uno con sus ventajas y limitaciones⁽⁵⁴⁾.

En la práctica profesional racional debemos seleccionar la técnica diagnóstica más precisa, segura, accesible, aceptada, la menos invasiva y con el mejor costo-efectividad. Por más de 30 años, la correlación de estudios radiológicos y los de medicina nuclear constituyeron la primera línea en la investigación de TEP⁽⁵⁴⁾. La arteriografía pulmonar, la prueba dorada en nuestro sistema de salud se usa excepcionalmente si consideramos la cantidad de posibles TEP a que nos enfrentamos.

Radiografía de tórax. En presencia de TEP masiva o submasiva una radiografía normal es poco frecuente pero algunos estudios informan este dato entre 16 y 34%. La HAP grave secundaria a TEP se manifiesta con dilatación del ventrículo derecho, amputación de la rama vascular pulmonar involucrada, oligohemia y elevación del hemidiafrag-

ma. También es posible identificar derrame pleural o edema pulmonar unilateral.

GV/P

Tiene bajo costo, no es invasivo, puede evaluar el grado de perfusión pulmonar en forma repetida, no se contraindica por HAP grave, posee un bajo índice de reacciones alérgicas y en las últimas dos décadas ha sido el estudio de elección, principalmente en pacientes con radiografía de tórax normal. En relación a la angiografía pulmonar tiene un valor predictivo positivo de 88% (IC95% = 84 a 91%). El diagnóstico se establece por defectos de perfusión que reproducen uno o más segmentos pulmonares. Éstos pueden ser subsegmentarios, segmentarios o lobulares, múltiples y bilaterales. Los trombos grandes y centrales pueden eliminar por completo la perfusión de varios segmentos, lóbulos y hasta de un pulmón. La fase ventilatoria se agregó por la hipótesis de que la ventilación pulmonar debe ser normal en las áreas no perfundidas; así, las áreas ventiladas/no perfundidas establecen el diagnóstico⁽⁵⁵⁾.

Para la estratificación de las alteraciones de la perfusión, la clasificación del PIOPED requiere analizar número y tamaño de segmentos mal perfundidos y/o mal ventilados y califica al GV/P como de probabilidad alta, intermedia, baja, muy baja y normal. Ciertos autores proponen en un GV/P de alta probabilidad o diagnóstico clasificar la TEP acorde al número de segmentos (menor: < 3; mediana: 3 a 6; grande: 6 a 9; y masiva: > 9).

Las limitaciones del procedimiento incluyen la falta de validación de signos indirectos como hipoperfusión global, lobular o segmentaria que traducen flujo lento por reperfusión u obstrucción vascular pulmonar; un trombo central recanalizado (permite el paso de material radiactivo) puede ser un falso negativo y subestimar el grado de obstrucción vascular. Por otro lado, el PIOPED no contempla enfermos con neumopatía y/o cardiopatía. En el grupo con probabilidad intermedia o baja se demuestra TEP en 33 y 12%, respectivamente, reflejando que, desafortunadamente, casi 50% de los pacientes tendrán una prueba no diagnóstica.

Angiografía pulmonar selectiva. Estándar de oro para el diagnóstico de TEP. Su indicación depende de la disponibilidad de pruebas no invasivas, estado clínico y necesidad de diagnóstico de certeza. Tiene una sensibilidad de 98% y especificidad de 95 a 98%. El diagnóstico se establece por defectos constantes de llenado intraarterial y/o amputación del trayecto de una arteria. Los criterios indirectos son para las áreas de oligohemia, para flujo lento del medio de contraste y disminución del flujo venoso. No debe inyectarse medio de contraste en el tronco de la arteria pulmonar cuando la presión telediastólica del ventrículo dere-

cho es > 20 mmHg o la presión media de la arteria pulmonar es > 50 mmHg por el riesgo de ruptura vascular. Tiene limitaciones: a) no distingue un trombo no organizado de uno organizado; b) no detecta trombos < 3 mm; c) pierde sensibilidad y especificidad en presencia de HAP crónica; d) es cara; e) no es accesible en todos los centros hospitalarios; f) es difícil de realizar en pacientes críticos; g) induce arritmias ventriculares y perforación cardíaca y h) no está exento de hemorragias mayores o menores en los sitios de punción, principalmente si se emplea trombólisis farmacológica. No obstante, en manos experimentadas, la angiografía pulmonar selectiva es segura.

Tomografía computada de tórax. Esta técnica con contraste intravenoso es capaz de diagnosticar la TEP central y de gran tamaño en equipos de sistema rotación–rotación en el 60% de los casos, en tanto que las exploraciones con tomógrafos helicoidales logran en promedio 80% de eficacia diagnóstica y es cercano al 100% el diagnóstico de precisión de TEP en los equipos de tomografía multidetector.

Angiotomografía. Actualmente la arteriografía pulmonar invasiva va en desuso, ya que la investigación del embolismo pulmonar se sustenta cada vez más con las arteriografías pulmonares no invasivas efectuadas con tomógrafos helicoidales (ATPH) o multidetectores (ATPMD)⁽⁵⁷⁾. La limitación temporal de la ATPH para diagnosticar émbolos pulmonares pequeños en las arterias subsegmentarias limitó la aceptación unánime como referencia en el diagnóstico de TEP a finales del siglo pasado. Desde 1999 se cuenta en cada vez más hospitales con equipos de tomografía computada con sistema de multidetectores que permiten angiotomografías pulmonares volumétricas de alta resolución en segundos, así como exploraciones regionales o corporales totales. Esta técnica, a diferencia de la arteriografía pulmonar invasiva, cubre volúmenes anatómicos en alta resolución isotrópica, lo que facilita la identificación de todas las estructuras del tórax en segunda y tercera dimensiones, con lo que se amplían las ventajas de la angiotomografía pulmonar, ya que transmite la información anatómica y funcional intuitivamente, facilitando que el diagnóstico de TEP sea concluyente. Con esta resolución isotrópica se evalúan arterias pulmonares de sexta a octava división. Esta mejoría se debe a la reducción del volumen promedio en espesores de corte muy delgados que facilitan el análisis exacto de arterias pulmonares de calibre reducido. Diversos estudios comprobaron que empleando colimación de 5 mm en las ATPH, la sensibilidad varía de 53 a 100% y la especificidad entre 67 y 100%. Si se estrecha la colimación a 2 mm la sensibilidad mejora entre 94 y 96% y la especificidad entre 94 y 100%. En exploraciones con ATPMD es posible cubrir el tórax con resolución volumétrica y submilimétrica en un período breve de apnea, controlando a la vez la sincronía con electrocardiografía y reduciendo los artificios por la

pulsatilidad cardíaca⁽⁵⁸⁾. Por esto, los estudios son de calidad diagnóstica alta, siendo prácticamente 100% concluyentes y con una concordancia interobservador alta. Este estudio permite también diagnosticar émbolos pequeños como único hallazgo en 6 a 30%. La presencia de éstos tiene un pronóstico adicional cuando concurren con restricción cardiopulmonar o forman parte de la evolución de la HAP crónica⁽⁵⁹⁾.

A pesar de los avances tecnológicos en tomografía computarizada, existen factores de error y fallas por el movimiento voluntario o involuntario del paciente, el “ruido” en la formación de la imagen (particularmente en obesos), la insuficiente opacificación o la falta de sincronía en la inyección del medio de contraste radiológico (no iónico) y otros que contribuyen a que el estudio sea subóptimo y que propician diagnósticos erróneos. La experiencia es indispensable para saber si el estudio tiene la calidad requerida o si tiene fallas que lleven a un diagnóstico erróneo. Desde el inicio de la ATPMD mejoraron la velocidad y la calidad de los estudios y se amplió su uso aun en condiciones de emergencia. La eficiencia también mejoró al utilizar el mismo equipo en un segundo tiempo para explorar la pelvis y miembros inferiores (flebografía indirecta) con un retardo de tres minutos para indagar la presencia de TVP como causa de TEP. Otra ventaja de la ATPH o de la ATPMD es proveer diagnósticos adicionales que pueden ser responsables de los síntomas y que por otros métodos de imagen no se precisan. Demuestran alteraciones pleurales, pulmonares o mediastinales que explican 57% de las alteraciones en la GV/P de probabilidad intermedia o baja. Ambos métodos proporcionan cientos de imágenes que pueden reconstruirse en diferentes planos y detecta, y clasifica, la magnitud multisistémica de la TEP, morfológica y funcionalmente, estratificando cada caso para pronóstico y midiendo la extensión y su resolución⁽⁶⁰⁾.

Su disponibilidad es mayor que los de medicina nuclear o los de resonancia magnética. El resultado se tiene minutos después de la exploración con la mejor relación costo-eficiencia.

Arteriografía pulmonar por resonancia magnética nuclear. Se utiliza en el cuadro agudo de TEP. Va mejorando rápidamente la resolución espacial de las arterias periféricas. En comparación con la ATPMD tiene algunas deficiencias, sobre todo en la investigación de diagnósticos de patología pulmonar. Además, la disponibilidad es menor y el tiempo de exploración y costo son mayores.

FARMACOLOGÍA DE LOS ANTITROMBÓTICOS

Los antitrombóticos son algunos de los medicamentos más útiles y más utilizados en la medicina de nuestros días. Prácticamente, no existe rama de la medicina actual que no uti-

lice en algún momento estos medicamentos. Al mismo tiempo que son muy útiles, se requiere conocer sus características generales para evitar llevar al paciente a la hemorragia, la complicación más importante de este tipo de terapia. En nuestro país contamos con una buena variedad de antitrombóticos (Cuadro IV), sin embargo, en el futuro tendremos acceso a nuevos medicamentos con mecanismos de acción variados (Figura 2)⁽⁶¹⁾.

Cuadro IV. Antitrombóticos disponibles para uso clínico.

Anticoagulantes orales

- Warfarina
- Acenocumarina

Heparinas

- HNF
- HBPM
- Enoxaparina
- Nadroparina
- Tinzaparina
- Dalteparina

Inhibidores del factor Xa

Indirectos

- Fondaparinux

Directos

- DX-9065
- DPC906

Inhibidores directos de la trombina

- Hirudinas
- Argatrobán
- Bivaluridina
- Ximegalatrán

Antiplaquetarios

- Ácido acetilsalicílico
- Inhibidores del receptor del ADP (clopidogrel, ticlopidina)
- Inhibidores de la GPIIb-IIIa (fibanes)

Trombolíticos

- Estreptocinasa
- Urocinasa
- Activador tisular del plasminógeno recombinante
- Derivados del activador tisular del plasminógeno

Anticoagulantes orales

Son derivados de la 4-hidroxicumarina y actúan inhibiendo a las reductasas de la vitamina K necesarias para convertirla en una vitamina activa. La vitamina K es necesaria como cofactor en la gamma-carboxilación de los ácidos glutámicos de los factores II, VII, IX y X y de las proteínas anticogulantes C y S. La falta de carboxilación de estos glutamatos ocasiona que los factores sean inactivos e incapaces de unirse

al calcio. Existen dos anticoagulantes orales para uso clínico, la acenocumarina y la warfarina⁽⁶²⁾. Las principales diferencias entre ambos son farmacocinéticas; la acenocumarina tiene una vida media y duración de acción menor. Ambos se administran por vía oral y se absorben rápidamente. En plasma, circulan unidas a proteínas, siendo la forma libre la única activa. Son metabolizadas en el hígado y se excretan por vía renal. Existe una gran variabilidad individual en la respuesta; por ello, la dosis debe monitorearse estrechamente. La variabilidad obedece a factores farmacocinéticos (absorción, eliminación), farmacodinámicos (diferente respuesta a una concentración dada del fármaco) y de otro tipo como la falta de apego, enfermedades intercurrentes, variaciones dietéticas, interacciones farmacológicas y monitoreo en el laboratorio. También se conocen casos raros de resistencia hereditaria o adquirida⁽⁶³⁾.

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada (HNF) y sus derivados, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), son los antitrombóticos de elección si se requiere un efecto anticoagulante rápido. La HNF o estándar tiene limitantes que no poseen las HBPM, por lo que habitualmente su uso se limita al marco hospitalario, donde puede ser monitoreada; se ajusta a través de monitorizar el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA).

Clásicamente, el manejo de la ETV ha sido a base de HNF. Ésta es una mezcla de glicosaminoglicanos obtenidos de mucosa intestinal de cerdo o de pulmón bovino. Tiene un peso molecular heterogéneo (promedio: 15,000 Da) y ejerce su efecto al unirse a la AT mediante un pentasacárido específico que acelera más de mil veces su capacidad para inactivar a los factores IIa (trombina) y Xa. Para inactivar a la trombina se requieren 13 unidades de sacáridos, pero para inactivar al factor Xa son suficientes los 5 sacáridos. Todas las moléculas de HNF contienen como mínimo estas 18 unidades y tienen una actividad anti-factor Xa/anti-factor IIa de 1:1. La HNF tiene un efecto muy variable, ya que su unión inespecífica a células y proteínas plasmáticas limitan su disponibilidad, lo que se traduce en efecto pobre a bajas dosis, una vida media corta y gran variabilidad de respuesta entre pacientes. Se requiere un monitoreo cuidadoso para asegurar un efecto adecuado, el cual se realiza con el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), que debe oscilar entre 1.5 y 2.5 veces el del control. La HNF se administra sólo por vía intravenosa o subcutánea y se comercializa como sal sódica (IV) o como heparinato cálcico.

El riesgo de hemorragia está en relación directa a la dosis de HNF administrada. No obstante, si la duración del tratamiento rebasa 10 días, el riesgo de hemorragia es similar con HNF y con HBPM⁽⁶⁴⁾. La incidencia de hemorragia en

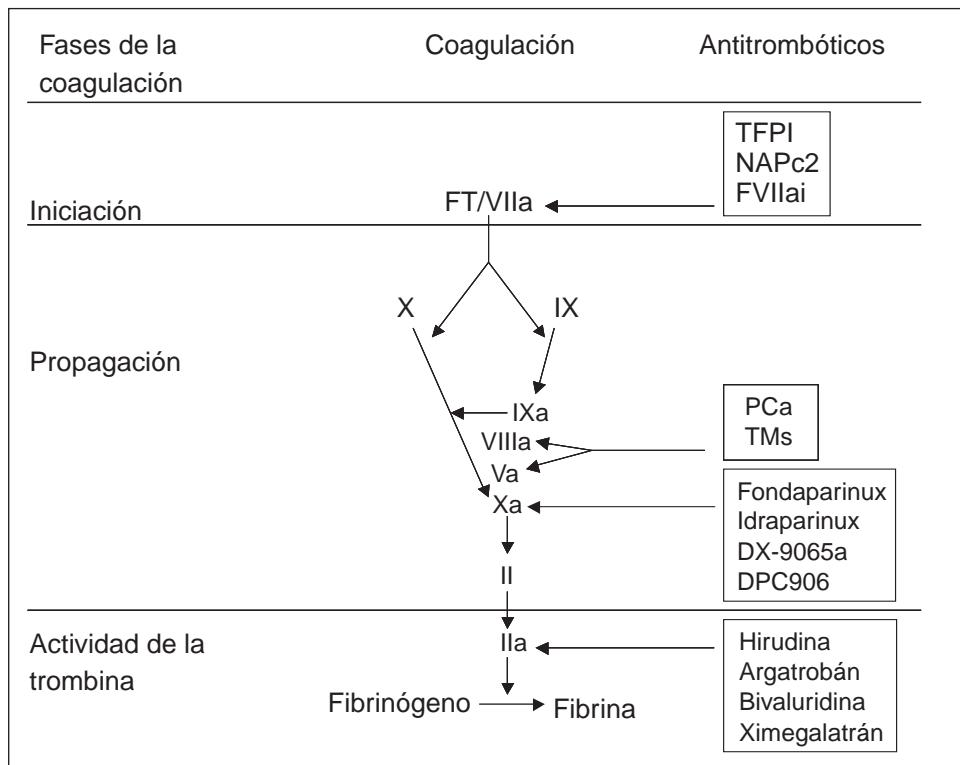


Figura 2. Efecto de los nuevos antitrombóticos de acuerdo a su inhibición sobre las vías hemostáticas. TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular), NAPc2 y FVIIai alteran el inicio de las vías, inhibiendo al complejo FT/VII. La PCa y la TMs bloquean la propagación de la hemostasia, inactivando a los factores VIIIa y Va. Fondaparinux, idraparinux, DX-9065^a y DPC906 inhiben al factor Xa. Las hirudinas inhiben directamente a la trombina.

estas condiciones va de 0.8% a 2.4%. La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es la presencia de anticuerpos reactivos a la heparina que interactúan con el factor 4 plaquetario. La cuenta de plaquetas habitualmente es < 100,000, lo que determina trombosis tanto venosa como arterial entre 35% y 70% de los casos⁽⁶⁵⁾. Es más frecuente en enfermos quirúrgicos, en mujeres y en aquellos que reciben tratamiento por más de 10 días, especialmente si el enfermo recibe HNF. LA TIH depende de la longitud de la cadena de HNF, lo que explica que sea más frecuente usando HNF que HBPM.

HBPM

Estos antitrombóticos están sustituyendo a la HNF en muchas indicaciones, sobre todo en la tromboprofilaxis. Las HBPM son un grupo heterogéneo de sustancias obtenidas de la HNF por despolimerización de sus cadenas por distintos métodos químicos o enzimáticos. Se obtienen fragmentos con peso molecular promedio de 5,000 Da. Como la HNF, el efecto de las HBPM depende de su unión a la AT mediante un pentasacárido específico, responsable de la inhibición del factor Xa. Sólo entre 25 y 50% de las moléculas de HBPM contienen las 13 unidades sacáridas adicionales necesarias para inhibir a la trombina. Consecuentemente, y a diferencia de las HNF, tienen mayor capacidad de inhibir al factor Xa que al factor IIa con un cociente de

actividad anti-Xa/anti-IIa > 1 (entre 4:1 y 2:1, según su peso molecular). Las HBPM son fármacos distintos, no son intercambiables y con cada producto varía tanto la capacidad antitrombótica (aunque posean igual actividad anti-Xa) como el riesgo hemorrágico. Al acortar las cadenas de las HBPM, obtuvieron nuevas propiedades biológicas debidas a su menor afinidad por proteínas plasmáticas, por el endotelio y por los macrófagos. Esto les confiere ventajas sobre las HNF: mayor biodisponibilidad, vida media más larga, efecto antitrombótico más eficaz y seguro y menos efectos secundarios (trombopenia y osteoporosis). Se administran una o dos veces al día, sin requerir monitoreo de laboratorio.

Las indicaciones de estos antitrombóticos son la prevención y tratamiento de la ETV (excepto la forma grave de la TEP) y en situaciones en que los anticoagulantes orales estén contraindicados⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Por ello, las HBPM siguen siendo en muchos casos los agentes de elección para el manejo farmacológico de la ETV^(69,70). Sin embargo, al elegir un antitrombótico debemos integrar las características del fármaco y las circunstancias específicas de nuestro paciente (edad, gravedad, riesgo trombosis/hemorragia, patología asociada) y valorar cuidadosamente los beneficios y riesgos del medicamento^(34,71).

Las HBPM son más seguras, ya que su farmacodinamia permite un mejor control. Son el primer recurso trombopro-

filáctico en varias disciplinas quirúrgicas y no quirúrgicas. Se recomienda mantenerlas por al menos 10 días y, en casos de muy alto riesgo, hasta por 4 a 6 semanas⁽⁷²⁾. No obstante en obesidad, insuficiencia renal y embarazo, aun usando HBPM, es necesario el monitoreo para ajustar la dosis. En el obeso la dosis de HBPM no se basa en el peso ni en índice de masa corporal (IMC), sino en su peso teórico. A pesar que sabemos que las dosis estándar de HBPM no modifica el efecto anti-FXa, no se recomienda ajustar la dosis de HBPM. El riesgo de trombosis en cirugía ortopédica es mayor en pacientes con IMC > 32. La norma es que en enfermos obesos (> 150 kg) la dosis de HBPM se ajuste por la actividad anti-FXa⁽⁷³⁾. En la falla renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min), la vida media de la HBPM se duplica. En el embarazo existen factores de riesgos asociados: preeclampsia, eclampsia, cesárea, insuficiencia venosa, cardiopatía mitral, uso crónico de anticoagulantes y obesidad. Las heparinas no cruzan la placenta y no tienen riesgo teratogénico pero si se usan prolongadamente aumentan el riesgo de osteoporosis. La dosis de HBPM en el embarazo debe suspenderse 24 a 48 h antes de un bloqueo epidural para evitar el riesgo de hematoma epidural asociado a anestesia espinal o epidural⁽⁷⁴⁾.

Las HBPM aprobadas por la FDA son: enoxaparina, dalteparina y tinzaparina. En México también se cuenta con nadroparina. Las dosis respectivas para la tromboprofilaxis son:

- Enoxaparina 1 mg/kg/24 h.
- Nadroparina 0.01 ml/kg/24 h.
- Dalteparina 120 UI/kg/24 h.
- Tinzaparina 120 UI/24 h.

Fondaparinux

También llamado pentasacárido, es más pequeño que la HBPM. Tiene mayor biodisponibilidad y vida media y un efecto más consistente, aunque el riesgo de hemorragia es mayor. La dosis recomendada es de 2.5 mg/24 h^(75,76).

PREVENCIÓN DE LA ETV EN MEDICINA INTERNA

Como se revisó previamente, la presencia de factores de riesgo favorece la ETV. La mayoría de los pacientes hospitalizados suelen tener uno o más factores de riesgo para desarrollarla (Cuadro V)⁽⁷⁷⁾. Esta es una causa importante de morbilidad intrahospitalaria, por lo que la tromboprofilaxis es necesaria en todo paciente con factores de riesgo. Las ventajas de las HBPM (monodosis, reducción del riesgo hemorrágico y de TIH), las convierte en fármacos de elección para la tromboprofilaxis farmacológica. La posibilidad de desarrollar ETV en pacientes hospitalizados no qui-

rúrgicos se estima acorde al nivel de riesgo (bajo, moderado, alto o muy alto) como se describe en el cuadro III. Una vez que se obtiene el nivel de riesgo, se recomienda aplicar las medidas tromboprofilácticas para cada caso en especial⁽¹²⁾ (Cuadro VI). Se analizan a continuación algunos factores de riesgo en pacientes hospitalizados con patologías no quirúrgicas.

Cuadro V. Factores de riesgo para ETV.

- Edad mayor de 40 años
- Inmovilización prolongada
- Embarazo
- Estado postparto
- Fractura ósea
- Cirugía general
- Cirugía ortopédica
- Cáncer
- Sepsis
- TEP previa
- Insuficiencia venosa crónica
- Síndrome nefrótico
- Policitemias
- Uso de estrógenos
- Algunos quimioterapéuticos
- Hiperhomocisteinemia
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Infarto agudo de miocardio
- Trombofilia hereditaria
- Síndrome antifosfolípidos
- Lupus eritematoso sistémico
- Trastornos mieloproliferativos
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Hemoglobinuria paroxística nocturna

Síndrome de anticuerpos antifosfolípido

Estado trombofílico con presencia de anticuerpos que se unen a proteínas y que requieren de fosfolípidos con carga negativa para su función (anticardiolipinas, anticoagulante lúpico o ambos). Se asocia a trombosis venosa o arterial y con historia obstétrica adversa⁽⁷⁸⁾. El riesgo relativo de un evento trombótico es de 2 a 4 y la posibilidad de recurrencia es de 18.7%/año⁽⁷⁹⁾. En ausencia de trombosis, la anticoagulación raramente se justifica; luego de cualquier trombosis arterial o venosa se recomienda la prevención secundaria con anticoagulante oral hasta alcanzar un INR entre 2.0 y 3.0 por tiempo indefinido⁽⁸⁰⁾.

Embarazo y postparto

Ambos se consideran trombofilias, ya que aumentan los factores I, VII, VIII, IX, X, XI y XII y la cuenta plaquetaria y

Cuadro VI. Clasificación del riesgo de ETV en pacientes hospitalizados no quirúrgicos*.

Nivel de riesgo	TVP%		TEP %		Estrategia de prevención
	Distal	Proximal	No fatal	Fatal	
Bajo					
Catéteres venosos					
Obesidad (IMC > 25)					
Venas varicosas	2	0.4	0.2	< 0.01	Deambulación temprana, hidratación adecuada, DCM
Moderado					
Estrógenos en dosis altas	10-20	2-4	1-2	0.1-0.4	Deambulación temprana, hidratación, DCM, HBPM
Alto					
Inmovilización > 4 días					
IAM					
ICCV					
Embarazo y puerperio					
Cáncer					
Historia familiar de trombosis	20-40	4-8	2-4	0.4-1	Hidratación adecuada, DCM, HBPM
Muy alto					
EVC					
Politraumatismos					
Trauma medular					
Pacientes en UCI	40-80	10-20	4-10	0.2-5	Hidratación adecuada, DCM, HBPM

IAM: infarto agudo de miocardio; ICCV: insuficiencia cardíaca congestiva venosa; EVC: enfermedad vascular cerebral; * modificado de Geerts⁽¹²⁾

disminuyen la AT y la PS. El riesgo de ETV aumenta si hay otros factores como: trombofilia hereditaria, tabaquismo, venas varicosas o historia de trombosis venosa superficial⁽⁸¹⁾. La tromboprofilaxis se recomienda con historia o en presencia de ETV. Las alteraciones de la coagulación se extienden hasta dos meses luego del parto. En el embarazo las mujeres en riesgo deben recibir HBPM, ya que los anticoagulantes orales están contraindicados.

Administración de estrógenos

Su uso como anticonceptivos aumenta tres veces la posibilidad de ETV⁽⁸²⁾. En la postmenopausia aumenta al doble el riesgo de ETV. Si se considera el tiempo de administración, el riesgo aumenta 3.2 veces para eventos adicionales en el primer año y 1.2 después del primer año⁽⁸³⁾. Se recomienda evaluar individualmente cada paciente que va a recibir estos fármacos. En caso de historia familiar de trombosis o ETV recurrente, es preferible evitarlos.

Viajes

La ETV es una complicación posible de los viajes aéreos prolongados⁽⁸⁴⁾. Se recomienda que en personas sin factores

de riesgo alto que realicen vuelos mayores de 5,000 km o de más de 8 h utilicen medias de compresión (20 a 30 mmHg por debajo de la rodilla), que deambulen frecuentemente y se mantengan hidratados⁽⁸⁵⁾. En pacientes con riesgo alto (antecedente de TEP o trombofilia, cirugía mayor o de cadera o rodilla seis semanas atrás, cáncer, falla cardíaca con fracción de expulsión ≤ 20%), además de las medidas anteriores deben recibir 2 a 4 h antes del viaje una dosis de enoxaparina de 1 mg/kg⁽⁸⁶⁾.

Cáncer

Estos pacientes representan 15 a 20% del total de ETV⁽⁸⁷⁾. Un 10% de los pacientes con TVP idiopática desarrollan cáncer en los siguientes 12 a 24 meses. La mortalidad en estos enfermos aumenta de 12 hasta 36% cuando existe asociación con trombosis⁽⁸⁸⁾ y es la segunda causa de muerte en estos enfermos. El cáncer representa un tipo especial de trombofilia, caracterizada por diversas anomalías del sistema de coagulación, disfunción endotelial y flujo sanguíneo anormal por aumento de la viscosidad y estasis. Los factores asociados con un riesgo mayor de ETV son: quimioterapia, movilidad reducida, cirugía mayor y uso de catéter venoso central.

El paciente con cáncer que recibe quimioterapia citotóxica o estrógenos tiene un mayor riesgo de ETV, sin embargo, se requieren más estudios para demostrar la utilidad y seguridad de la tromboprofilaxis farmacológica, ya que estos pacientes tienen factores de riesgo hemorrágico frecuentemente. Se debe individualizar cada caso para tomar la decisión de usar tromboprofilaxis. La prevención primaria puede ser útil en pacientes encamados con un padecimiento o complicación agudos y usarse acorde al riesgo de trombosis. La dosis de HBPM en pacientes no quirúrgicos va de 4,000 a 5,000 Uanti-Xa/día de acuerdo a los estudios MEDENOX⁽⁷⁾ y PREVENT. También se emplea fondaparinux en dosis de 2.5 mg/día.

La trombosis asociada a un catéter venoso central es infrecuente: 0.02 a 0.92/1000 catéteres/día. La mayoría son clínicamente “silenciosas” y no oclusivas, por lo que no se recomienda tromboprofilaxis rutinaria. En tromboprofilaxis secundaria, el porcentaje de recurrencia de la ETV es 20.7% en pacientes con cáncer y 6.8% sin cáncer. La frecuencia de hemorragia con tratamiento antitrombótico va de 12 a 13% en enfermos con cáncer y de 2 a 5% sin cáncer. El estudio CLOT comparó dalteparina vs warfarina en tromboprofilaxis secundaria de ETV. La HBPM fue más eficaz con igual seguridad que warfarina, mientras que en otro estudio, dalteparina redujo el riesgo de TVP en 52%⁽⁸⁹⁾.

Pacientes en UCI

Mediante USD color, existe una tasa muy alta (22 a 80%) de TVP en enfermos en estas unidades, la cual varía, dependiendo de las características médicas o quirúrgicas del enfermo en la primera semana de internamiento en la UCI. La TEP puede ser causa o contribuyente de 50,000 a 200,000 muertes/año. Los enfermos de UCI tienen diversos factores de riesgo para desarrollar ETV (cirugía mayor, falla cardíaca, estasis venosa por el reposo prolongado, sepsis, obesidad, cáncer, lesión medular espinal, quemaduras y trauma) los cuales tienen efecto acumulativo. En enfermos en estado crítico con APACHE > 25.5, la prevalencia de TVP es de 2.7% (IC95% = 1.1-5.5) y la incidencia de 9.6% (IC95% = 6.3-13.8). En esta población los factores de riesgo independientes para TVP son 4: a. Historia familiar de ETV (riesgo relativo (RR): 4%); b. Falla renal terminal (RR: 3.7%); c. Transfusión plaquetaria (RR: 3.2%); d. Uso de vasopresores (RR: 2.8%). En un estudio, los pacientes con TVP tuvieron mayor duración de ventilación mecánica ($p = 0.03$), de estancia en terapia intensiva ($p = 0.005$) y de hospitalización ($p < 0.001$) que los enfermos sin TVP⁽¹¹⁾. Desafortunadamente, hay poca información de tromboprofilaxis en el enfermo grave, aunque es obvio su riesgo alto de ETV. Por esto, se sugieren las siguientes indicaciones generales para estos enfermos: a. Todo enfermo en la UCI debe evaluarse

en relación al riesgo de ETV; b. Los enfermos con riesgo hemorrágico alto deben recibir tromboprofilaxis mecánica con DCM y/o MCG; c. Los enfermos con riesgo moderado o alto deben recibir tromboprofilaxis con dosis bajas de HNF (3,000 a 5,000 UI SC/12h) o HBPM.

Por otra parte, sugerimos las siguientes recomendaciones por grupos de enfermos especiales:

- a. Enfermos neuroquirúrgicos.
 - a.1. Profilaxis con DCM.
 - a.2. Tromboprofilaxis combinada con DCM y profilaxis farmacológica con dosis bajas de HNF o HBPM en enfermos de alto riesgo.
- b. Enfermos con trauma (politrauma o trauma mayor).
 - b.1. Tromboprofilaxis en enfermos con al menos un factor de riesgo para ETV, sobre todo si existen fracturas de pelvis y/o miembros inferiores.
 - b.2. HBPM en caso de no existir contraindicación.
 - b.3. DCM en enfermos con contraindicación de cualquier tipo de heparina.
- c. Enfermos quemados
 - c.1. No existen guías para este grupo de enfermos, pero la ocurrencia de uno o más factores de riesgo para TVP es frecuente, sobre todo en enfermos con quemaduras profundas de segundo y de tercer grado⁽⁹⁰⁾.
 - c.2. Uso rutinario de profilaxis en enfermos quemados si no existe contraindicación hemorrágica.
 - c.3. Uso de HBPM o dosis bajas de HNF.
- d. Enfermos con lesión medular espinal.
 - d.1. Tromboprofilaxis en enfermos con lesión medular aguda sin contraindicación antitrombótica.
 - d.2. HBPM con o sin tromboprofilaxis mecánica.
 - d.3. No se recomienda el uso aislado de dosis bajas de HNF y DCM.

Infarto cerebral agudo

La ETV es una complicación común en pacientes con infarto cerebral agudo. Sin tromboprofilaxis, hasta 75% de los pacientes con hemiplejía luego de un infarto cerebral agudo desarrollan TVP y hasta 20% pueden desarrollar TEP que es fatal en 1 a 2%. Las heparinas y los heparinoides son útiles en la tromboprofilaxis. Sin embargo, un meta-análisis reciente encontró que las HBPM y los heparinoides son más eficaces que HNF con una reducción significativa de ETV (RM = 0.52; IC95% = 0.35-0.79; $p = 0.002$)⁽⁹¹⁾.

Hemorragia intracerebral

El 16% de los pacientes a quienes se aplican MCG desarrollan ETV detectada por USD color, mientras que el riesgo se

reduce a 5% si se someten a DCM. La tromboprofilaxis farmacológica es potencialmente riesgosa por la hemorragia cerebral misma.

Trombosis venosa cerebral

Se considera un estado protrombótico y como tal se trata con antitrombóticos en la etapa aguda si no existen contraindicaciones (infarto venoso hemorrágico). La recurrencia de ETV a plazo largo parece baja (5 a 6%) en pacientes que tuvieron TVC, por lo que la tromboprofilaxis se recomienda sólo por 3 a 6 meses, excepto si existe algún tipo de trombofilia persistente⁽⁹²⁾.

PREVENCIÓN DE LA ETV EN CIRUGÍA

La TVP tiene una incidencia que va del 18 al 90% con un promedio de 42% en enfermos quirúrgicos cuando se corrobora por flebografía o necropsia⁽⁹³⁾. La TEP se presenta con una frecuencia de 700,000 casos/año y la mortalidad alcanza a 200,000 enfermos si no se aplica tromboprofilaxis^(94,95). Los enfermos sometidos a cirugía ortopédica de cadera o rodilla y sin tromboprofilaxis tienen una incidencia de 45 al 60% de TVP. En éstos, la TEP aparece en 4 a 7% de los casos. La tromboprofilaxis extendida disminuye la incidencia de TVP sintomática hasta 1.3% comparado con 3.3% de los enfermos sin tromboprofilaxis. Entre 20 y 25% de los enfermos sometidos a cirugía general desarrollan TVP; la TEP fatal aparece en 0.1 a 0.8% y en estos enfermos el diagnóstico no se realiza en 40 a 60% de los casos. De los enfermos que fallecen por TEP el diagnóstico no se realiza clínicamente en 40 a 70% de los casos.

Las siguientes, son recomendaciones clave en la tromboprofilaxis del paciente quirúrgico:

- a. Con tromboprofilaxis la ocurrencia de TVP disminuye a 4.8% vs 12% en enfermos sin estas medidas. En cirugía electiva de cadera sin tromboprofilaxis la TVP ocurre en 51% de los casos y la TEP en 4%; en cirugía ortopédica traumática la TEP aparece en 6.9% de los enfermos⁽⁹⁶⁾. La TEP recurrente ocurre hasta en 30% de los casos. La incidencia de ETV disminuye en el paciente quirúrgico con tromboprofilaxis.
- b. Considerar que todo paciente quirúrgico tiene riesgo de TVP y por lo tanto debe evaluarse su nivel de riesgo.
- c. La tromboprofilaxis debe emplearse en todo paciente quirúrgico.
- d. La tromboprofilaxis depende del nivel de riesgo.
- e. En ciertos grupos de pacientes, considerar las medidas mecánicas: DCM y MCG.

Desde 1982 se destacó la importancia de la tromboprofilaxis y se recomendó categorizar el riesgo de TEP en gra-

dos: bajo, moderado y alto. Un consenso internacional destacó la importancia de cada uno de los factores de riesgo⁽⁹⁷⁾. Éstos fueron ratificados y reforzados por el American College of Chest Physicians⁽⁹⁸⁾ y se agregó un grado de riesgo muy alto.

Recomendaciones para la tromboprofilaxis en enfermos quirúrgicos

Ante un enfermo quirúrgico debe evaluarse su riesgo de ETV para estimar su riesgo, lo que permite definir la intensidad y la duración de la tromboprofilaxis (Cuadro VII). Algunos factores de riesgo para desarrollar TVP incluyen cetoacidosis diabética, síndrome nefrótico, falla cardíaca o respiratoria e infección pulmonar. Son más importantes la presencia de neoplasia, edad avanzada, obesidad, antecedentes de trombosis, inmovilización, embarazo y niveles elevados de estrógenos⁽⁹⁹⁾. También son muy importantes el tiempo de transoperatorio y el tipo de anestesia. Es importante considerar la magnitud del trauma quirúrgico y, por tanto, la cirugía laparoscópica puede disminuir el riesgo de TVP^(100,101). La edad, como factor de riesgo para TVP, no es *per se* una condición significativa, dado que se ha demostrado que en enfermos de edad avanzada el riesgo de TVP está más en relación con la morbilidad con que curse, especialmente cardiovascular, pero también con la duración y magnitud de la cirugía y la efectividad de la tromboprofilaxis en los primeros 4 meses de postoperatorio⁽¹⁰²⁾.

Movilización temprana

Es el recurso clínico más importante. No tiene costo económico, por lo que es esencial contra la ETV. Para realizarla se requiere que el cirujano aplique todos los recursos perioratorios necesarios: hidratación óptima, trauma quirúrgico mínimo, incluyendo el uso de procedimientos endoscópicos cuando sea viable, acortar el tiempo quirúrgico razonablemente. Así, los enfermos sometidos a cirugía tendrán parcialmente inhibidos los procesos de hipercoagulabilidad: daño endotelial, estasis venosa y aumento en la viscosidad de la sangre.

No requiere de fármacos antitrombóticos y, por ende, no se asocia a hemorragia perioperatoria⁽¹⁰³⁾. Su efecto se basa en la compresión de los plexos venosos de las piernas, aumentando la velocidad de flujo en las venas pélvicas y femorales (efecto "torniquete") y mejorando la fibrinólisis al aumentar el nivel de aTP y disminuyendo el IaTP⁽¹⁰⁴⁾. Sólo es útil si se aplica continuamente por 24 h⁽¹⁰⁵⁾ ya que, generalmente, debe suspenderse y continuar con tromboprofilaxis farmacológica. Es útil en enfermos inmovilizados por tiempo prolongado. En un meta-análisis, el grupo tratado con DCM desarrolló TVP en 15% de los casos *vs* el grupo

Cuadro VII. Clasificación del riesgo de ETV en pacientes quirúrgicos.

Riesgo	Bajo	Moderado	Alto	Muy Alto
	Cirugía menor no complicada en pacientes < 40 años sin factor de riesgo	Cirugía menor o mayor en pacientes de 40 a 60 años con ningún otro factor clínico de riesgo Cirugía mayor en pacientes < 40 años sin otro factor de riesgo Cirugía menor en pacientes con factores de riesgo	Cirugía mayor en pacientes > 60 años con factores clínicos de riesgo	Cirugía mayor en pacientes < 40 años con TVP previa o cáncer o hipercoagulabilidad sometidos a cirugía ortopédica de cadera, con politrauma o daño a médula espinal
TVP distal miembros pélvicos (%)	2	10 a 20	20 a 40	40 a 80
TVP proximal (%)	0.4	2 a 4	4 a 8	10 a 20
TEP clínica (%)	0.2	1 a 2	2 a 4	4 a 10
TEP fatal (%)	0.002	0.1 a 0.4	0.4 a 1.0	1 a 5
Éxito	DT + H	DT + H DBHNF cada 12 h HBPM, CNI y MECG	H + DBHNF cada 8h HBPM, CNI MCG	H + HNF dosis ajustada HBPM, anticoagulantes orales, CNI, MECG

* Modificado de: Clagett GP, Anderson FA, Guerts W, et al, Prevention of venous thromboembolism. Chest 1998; 114(suppl):531S-560S Geerts (12). DT: deambulación temprana; H: hidratación; DBHNF: dosis bajas de HNF.

control en el que se registró 29% de TVP. Esto sustenta su eficacia para disminuir el riesgo de TVP en pacientes hospitalizados⁽¹⁰⁶⁾.

Cirugía general

Destacan la cirugía de colon y recto como procedimientos de mayor riesgo para ETV⁽¹⁰⁷⁾. La cirugía abdominal mayor tiene 2 veces más riesgo de TVP que la ginecológica, pero la prostatectomía retropubiana tiene 3 veces más riesgo de TVP que si se realiza por vía transuretral⁽⁹⁷⁾. La tromboprofilaxis reduce el riesgo de TVP de 22 a 9%; el de TEP sintomática de 2 a 1.3%; y el de TEP fatal de 0.8 a 0.3%. La dosis recomendada de HNF es de 5,000 UI/12 h SC⁽¹⁰⁸⁾. La eficacia de las HBPM es similar⁽¹⁰⁹⁾, con la ventaja de que se aplican una vez al día y el riesgo de TIH es menor. Si el paciente se somete a cirugía oncológica es recomendable prolongar 3 semanas las HBPM.

De acuerdo con la clasificación de riesgo trombótico, en cirugía general, los enfermos con bajo riesgo requieren sólo movilización temprana. Los enfermos con riesgo moderado deben recibir HNF 5,000 UI SC/12 h o HBPM. Los enfermos de alto riesgo deben recibir HNF 5,000 UI/8 h o HBPM/12 h. En los pacientes quirúrgicos de muy alto riesgo debe asociarse una heparina en cualquiera forma junto con DCM o MCE.

El riesgo de TVP es 6 veces mayor en cirugía oncológica que en la no oncológica. Esto es más importante para pa-

cientes con adenocarcinomas en estómago, páncreas, ovario, pulmón, próstata y riñón. Si el enfermo recibe quimioterapia que requiere un catéter central indefinidamente, es esencial mantener la tromboprofilaxis con HBPM⁽¹¹⁰⁾. En la cirugía oncológica se aplican las mismas medidas antes citadas pero la HBPM se prolonga 3 semanas cuando el enfermo se egresa.

Cirugía laparoscópica

Dada la menor magnitud de trauma con esta cirugía de invasión mínima, la respuesta metabólica y neuroendocrina al trauma es de menor magnitud que con la cirugía abierta. Esto depende de la menor liberación de hormonas catabólicas y de citocinas. Por esto, el riesgo de ETV es bajo y no se usa como rutina la tromboprofilaxis farmacológica, a menos que el paciente se clasifique con riesgo alto⁽¹¹¹⁾ en cuyo caso debe recibir HBPM o DCM.

Cirugía bariátrica

La incidencia de TEP va de 0.36% a 3.0%⁽¹¹²⁾ siendo fatal en 2% de los casos⁽¹¹³⁾. La derivación gástrica laparoscópica (DGL)⁽¹¹⁴⁾. El bypass gástrico laparoscópico (BPGL) tiene ventajas sobre la derivación gástrica laparoscópica abierta (DGLA), sobre el BPG abierto (BPGA) en el riesgo de ETV ya que eleva menos el dímero D ($p < 0.05$) y la proteína C

($p < 0.05$), derivando en una menor incidencia de ETV. No obstante, tanto la DGLA como la DGL inducen trombofilia y por tanto la tromboprofilaxis debe utilizarse en ambos casos. Estos conceptos están respaldados por las guías de la European Association for Endoscopic Surgery.

En cirugía bariátrica se aceptan 2 fármacos para uso rutinario: antibiótico y terapia antitrombótica⁽¹¹⁵⁾. La tromboprofilaxis no es un requerimiento absoluto si se cumplen 3 parámetros: a. Tiempo quirúrgico corto; b. Uso de DCM; c. Movilización temprana⁽¹¹⁶⁾. Es factible emplear HBPM con DCM⁽¹¹⁷⁾.

Cirugía ginecológica

El riesgo de TVP oscila entre 7% y 45% mientras que el riesgo para TEP fatal se calcula cercano al 1%⁽¹¹⁸⁾. La incidencia de TVP es de 36/100,000 mujeres; de 19/100,000 mujeres que no usan anticonceptivos; de 115/100,000 mujeres usuarias de anticonceptivos de tercera generación; de 60/100,000 usuarias del resto de anticonceptivos. Finalmente, en el embarazo y postparto es de 103/100,000⁽¹¹⁹⁾. Como en cirugía general, en la cirugía ginecológica menor basta la movilización temprana como medida tromboprotectora. En cirugía ginecológica maligna o no maligna no existe diferencia tromboprotectora entre HNF vs HBPM y la HNF es tan efectiva como los anticoagulantes orales. No existe evidencia para sugerir que la HNF, los anticoagulantes orales o el ácido acetilsalicílico reduzcan la incidencia de TEP en mujeres sometidas a cirugía ginecológica mayor. La tromboprofilaxis se hace con HNF o HBPM. Éstas son más recomendables en pacientes con cáncer ginecológico. La tromboprofilaxis es más efectiva si se combina terapia farmacológica con DCM⁽¹⁰⁷⁾. En cirugía ginecológica de riesgo moderado se indica HNF, HBPM o DMC. En cirugía ginecológica de riesgo mayor es necesaria la tromboprofilaxis farmacológica con DCM hasta que la enferma deambule. El esquema de tromboprofilaxis en cirugía oncológica es el mismo citado para cirugía oncológica (HNF 5,000 UI 3/día; HBPM con enoxaparina 1 mg/kg/12 h o dalteparina 5,000 UI/día; o combinación de heparinas más DCM). En cirugía ginecológica mayor con riesgo elevado de trombosis, la tromboprofilaxis se prolonga un mes después del egreso hospitalario.

Cirugía urológica

En prostactomía abierta, cistectomía radical, nefrectomía y/o trasplante renal la TVP representa una complicación factible cuya incidencia es menor en resección prostática transuretral. En ésta, la tromboprofilaxis se limita a movilización temprana. En cirugía urológica mayor debe darse HNF 5,000 UI/8h, DCM o HBPM. Si la cirugía cursa con

tendencia hemorrágica deben usarse recursos mecánicos, sean MCE o DCM.

Cirugía ortopédica

La mayoría de los procedimientos cursan con riesgo de ETV, entre los que destacan la artroplastía de cadera y rodilla y la osteosíntesis de fractura de cadera. La incidencia de TVP va de 45 a 60%; la TEP aparece en 4 a 7% de los casos sin tromboprofilaxis.

La tromboprofilaxis extendida (4 semanas del postoperatorio) disminuye la TVP sintomática hasta 1.3% comparado con 3.3% sin tromboprofilaxis. La tromboprofilaxis incluye: HBPM 1 dosis 12 h antes de la cirugía, continuando cada 24 h; o fondaparinux 2.5 mg/8 h post-cirugía, o antiocoagulante oral desde el preoperatorio y cada 24 h en el postoperatorio para mantener un INR entre 2 y 3, o HNF 5,000 UI SC en el pre, trans y postoperatorio⁽¹²⁰⁾.

En la cirugía ortopédica mayor (artroplastía de cadera y rodilla), la tromboprofilaxis se prolonga cuatro semanas del postoperatorio, de lo contrario, aumenta el riesgo de TEP incluso mortal. El AAS y el dextrán no son útiles. Debe combinarse la terapia farmacológica con MCG y prolongarse hasta tres meses en pacientes obesos, insuficientes cardíacos o respiratorios⁽¹²¹⁾.

La cirugía electiva de la columna vertebral tiene una incidencia de TVP del 3.7 a 18%, por lo que la tromboprofilaxis farmacológica es recomendable, principalmente si existen factores de riesgo como abordaje anterior, neoplasia, déficit neurológico o TVP previa⁽¹²²⁾. Si no existen factores de riesgo basta la movilización temprana.

Quemaduras

En quemaduras graves con superficie corporal quemada > 30% es conveniente la tromboprofilaxis. Las alternativas recomendadas son: HNF 5,000 UI SC/12 h o HBPM a las dosis antes citadas⁽⁹⁰⁾.

Pacientes con politraumatismos

La tromboprofilaxis farmacológica está indicada. Si se contraindica el uso de antitrombóticos está justificado el uso de DCM. Ésta no se recomienda primariamente si existe la opción de tromboprofilaxis farmacológica. De ésta, las HBPM son más recomendables que las dosis bajas de HNF y su aplicación se inicia inmediatamente después del trauma. La tromboprofilaxis con HBPM debe de extenderse a un mínimo de 4 semanas y aún más en casos con riesgo alto o muy alto de ETV. En este último caso debe realizarse una sustitución gradual con anticoagulantes orales⁽¹²³⁾.

Neurocirugía

Frecuentemente existe riesgo de hemorragia por la patología primaria del enfermo. Aun con tromboprofilaxis, hasta 20% de los enfermos sufren TVP. Por esto se recomiendan los DCM asociados a dosis bajas de HNF o HBPM, con lo que se disminuye el riesgo de hemorragia⁽¹²⁴⁾. A pesar de esto, la tromboprofilaxis se recomienda como medida rutinaria en todo enfermo sometido a neurocirugía mayor. Sin tromboprofilaxis, en la lesión medular aguda existe riesgo de TVP. Las HBPM son más efectivas que la HNF, los DCM o los anticoagulantes orales. Si la tromboprofilaxis farmacológica se contraindica se recomiendan los DCM. Sin embargo, no se recomienda el uso primario de éstos ni las dosis bajas de HNF en enfermos con lesión medular aguda. Como norma, todo enfermo con lesión medular aguda debe recibir tromboprofilaxis. En la fase de rehabilitación debe continuarse con HBPM o iniciar anticoagulantes orales (INR = 2 a 3).

Cirugía de liposucción

Los enfermos con riesgo moderado a alto deben recibir manejo con DCM⁽¹⁰⁴⁾. Además, pueden emplearse HNF, HBPM, fondaparinux o anticoagulantes orales.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA TEP

La evidencia actual sugiere que todo paciente con riesgo bajo para mortalidad o eventos cardiovasculares adversos por TEP menor, sin DVD y con perfusión sistémica normal debe recibir heparina y anticoagulación oral. Si el riesgo de mortalidad es alto por TEP masiva o mayor, HAP grave y DVD se debe intentar una estrategia de reperfusión farmacológica o mecánica⁽⁴⁹⁾. En algunos casos una estrategia combinada mejora la evolución.

HNF

La dosis inicial es un bolo de 80 UI/kg seguido de infusión endovenosa continua a 18 UI/kg/h ajustada al TTPa (1.5 a 2.5 veces en relación al control). Se debe mantener la infusión de HNF simultáneamente con anticoagulante oral hasta obtener dos INR consecutivos en rango terapéutico, lo que evita el estado hipercoagulable transitorio inducido por la caída de las proteínas S y C⁽⁵⁰⁾. El riesgo de hemorragia se relaciona estrechamente con la dosis, con la asociación a terapia fibrinolítica, cirugía si se asocia a trombólisis o a cirugía reciente, trauma, procedimientos invasivos o coagulopatías concomitantes. Este riesgo hemorrágico disminuye con un control estrecho del TTPa. Un protocolo recomendado de ajuste farmacológico se presenta en el cuadro VIII^(125,126).

Cuadro VIII. Esquema para ajustar la HNF basado en peso corporal (modificado de Raschke)⁽¹²⁶⁾.

TTPa	Dosis en bolo	Infusión inmediata a seguir
Dosis inicial	80 UI/kg	18 UI/kg/h
Ajuste de acuerdo a control de TTPa		
< 35 segundos	80 UI/kg	4 UI/kg/h
35-45 seg	40 UI/kg	2 UI/kg/h
46-70 seg	Sin modificación	
71-90 seg		Disminuir infusión a 2 UI/kg/h
> 90 seg		Detener infusión una hora, luego reanudar a 3 UI/kg/h

HBPM

Pueden utilizarse en TEP de bajo riesgo. Han mostrado disminuir la estancia intrahospitalaria y mejorar la calidad de vida del paciente. Las características farmacológicas de las HBPM se describieron anteriormente, por lo que sólo referimos aquí algunos aspectos específicos recomendados para el tratamiento de la TEP (Cuadro IX).

Cuadro IX. Dosis de HBPM para el tratamiento de la TEP.

Nombre	Dosis recomendada	Comentario
Enoxaparina	1 mg/kg cada 12 h ó 1.5 mg/kg cada 24 h vía SC	Se indica en TEP submasiva. En pacientes > 75 años y con insuficiencia renal se recomienda 0.50 a 0.75 mg/kg/12 h. En pacientes > 100 kg, la dosis recomendada es 100 mg/12 h Está contraindicada en TEP masiva y no se recomienda su uso como tratamiento adjunto a terapia trombolítica
Tinzaparina	750 UI/kg SC cada 24 h	Se aprobó por la FDA al igual que la enoxaparina para el manejo de TEP en pacientes hemodinámicamente estables

Anticoagulantes orales

Se recomienda iniciarlos en el primero o segundo día de haber iniciado el manejo con heparina. Las alternativas de manejo incluyen: warfarina 5 mg o acenocumarina 3 mg cada 24 h o una dosis de impregnación con 10 a 15 mg de warfarina o 6 a 9 mg de acenocumarina en 72 h para obtener un INR entre 2.0 y 3.0. La heparina no se suspende hasta tener dos INR terapéuticos consecutivos⁽¹²⁷⁾. En pacientes con factores de riesgo transitorios se recomienda anticoagulación por 6 meses y en TEP idiopática se recomienda por 12 a 24 meses. Para reducir el riesgo hemorrágico, se sugiere reducir el INR entre 1.5 y 2.0 luego de 6 meses de tratamiento. Si existe neoplasia o recurrencia o permanencia de los factores de riesgo debe considerarse tratamiento antitrombótico indefinidamente.

Terapia fibrinolítica trombolítica

Pacientes. Los pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa con TEP masiva deben recibir terapia fibrinolítica si no existe contraindicación absoluta. En la TEP sin deterioro hemodinámico la terapia fibrinolítica no tiene utilidad hemodinámica, la trombólisis no es útil, sin embargo, en pacientes con TEP submasiva es controvertida, ya que no existen estudios que demuestren reducción en la mortalidad y ni diferencia con la HNF. No obstante, existen algunos marcadores de gravedad como hipoxemia no refractaria, signos de DVD y aumento del trabajo respiratorio que sugieren que acelerar la reperfusión con trombólisis podría mejorar la evolución⁽⁴⁹⁾.

Las dosis de los principales fibrinolíticos son: a. Estreptoquinasa: 1,500,000 UI en infusión de 1 o 2 h; b. Activador tisular del plasminógeno alteplasa: 100 mg en infusión periférica continua durante 2 h o 20 mg en bolo y 80 mg en infusión durante 1 h. Las infusiones rápidas (embolectomía farmacológica) mejoran la hemodinámica cardiopulmonar y la remodelación del ventrículo de recho, con menor índice de hemorragia en comparación con las infusiones largas (12 a 72 h). La trombólisis de rescate es quizá una alternativa en pacientes bien seleccionados⁽⁴⁹⁾.

Embolectomía con catéter

Dada la heterogeneidad de criterios de inclusión, catéteres y aditamentos utilizados, no es posible dar recomendaciones. Sin embargo, existen informes aislados y series que muestran éxito en manos expertas. En el futuro, el desarrollo de nuevos dispositivos para trombectomía para TEP quizás coloque al intervencionismo pulmonar percutáneo en la estrategia de reperfusión.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ETV

Trombectomía venosa

Se indica para remover trombos del segmento ileofemoral y/o venas inferiores y con ello prevenir la TEP y reducir la gravedad del síndrome posttrombótico. Está indicada en pacientes en los que no se puede realizar terapia fibrinolítica directa por catéter. Se realiza bajo anestesia general y previa a la organización del trombo (antes de 72 h). El abordaje es a través de la vena femoral, haciendo una fistula arteriovenosa para aumentar el flujo a la vena trombectomizada. La flebografía posttrombectomía es obligatoria. Deben realizarse fasciotomías en la pantorrilla en caso de flegmasia o gangrena venosa.

La extracción quirúrgica de un trombo venoso debe considerarse en los pacientes con trombosis ileofemoral extensa en quienes la pérdida de la extremidad es inminente como ocurre en la flegmasia *cerulea dolens*. No debe realizarse en pacientes con TVP sin afección ileofemoral o en aquéllos con riesgo quirúrgico alto y se reserva, generalmente, para pacientes jóvenes. La mortalidad temprana comúnmente es de 1%, aplicando los criterios de selección. La eficacia acumulada se mantiene en 75% a cuatro años; si el trombo no está adherido, la eficacia llega a 92% pero si lo está, disminuye a 45%. La re-trombosis temprana llega hasta 13% de los casos y ocasiona recurrencia de síntomas y algunas complicaciones. Por ejemplo, la TEP puede ocurrir hasta en 60% de los pacientes (en base al resultado del GV/P). Las complicaciones más comunes son hematomas y fugas linfáticas. El 37% de los casos con una trombectomía exitosa permanece libre de síntomas en comparación con 18% de los pacientes que reciben tratamiento conservador. Los pacientes asintomáticos tienen presiones venosas significativamente menores, mejor vaciamiento venoso y mejor función de bomba en la pantorrilla. Estos cambios conllevan una menor frecuencia de insuficiencia venosa crónica a largo plazo.

La trombectomía venosa es técnicamente difícil y se asocia con morbimortalidad significativa. Los costos son los propios del procedimiento anestésico-quirúrgico, y su beneficio es evidente en pacientes bien seleccionados.

Embolectomía quirúrgica

Procedimiento disponible en pocos hospitales en México. Su efectividad depende de la experiencia del grupo quirúrgico. La mortalidad es muy alta (20 a 50%) ya que usualmente ingresan al quirófano pacientes en estadios tardíos e irreversibles de DVD o moribundos después de reanimación cardiopulmonar prolongada. Se indica si existe obstrucción subtotal o total de la arteria pulmonar principal o de sus ramas mayores sin HAP crónica. Las principales indicacio-

nes son: a. TEP aguda masiva; b. Contraindicación para trombólisis; y c. Choque cardiogénico sin respuesta a tratamiento médico intenso (aminas vasoactivas, anticoagulación y trombólisis).

Interrupción quirúrgica y FVCI

Ofrece profilaxis sólo contra la TEP pero no contra la TVP. De hecho, su uso incrementa el riesgo de TVP distalmente al sitio de colocación del filtro⁽¹¹⁰⁾. Las indicaciones para su aplicación se enlistan en el cuadro X. El filtro más usado es el de Greenfield que tiene una eficacia de 95% y una tasa de recurrencia de TEP de 4%. Debido a su eficacia puede colocarse a nivel suprarrenal si en el proceso trombótico está involucrada la vena cava inferior por arriba de las venas renales o si el filtro se coloca en una mujer en edad reproductiva con opción potencial para embarazo. La terapia anticoagulante está contraindicada en presencia de TEP con oclusión venosa proximal y sangrado activo, pero hemorragia activa en algún sitio, está contraindicado el uso de anti-trombóticos. Las características deseables de un FVCI son: que atrape al émbolo sin impedir flujo sanguíneo; que no genere material trombogénico; de colocación percutánea, desplegable y fácil de operar; anclable y que no migre pero sin dañar a la vena cava inferior; hecho de material no ferromagnético; y que se retire sin dañar a la vena cava. Los cambios histopatológicos inducidos por los FVCI incluyen: defectos locales en la íntima del sitio de anclaje por hemorragia intramural; hiperplasia intimal que se estabiliza entre 3 y 6 semanas post-inserción sin dejar secuelas clínicas; curación (cicatrización) a los 6 meses por formación de placas de fibrina.

Cuadro X. Indicaciones para la colocación de FVCI.

- TEP recurrente a pesar de anticoagulación adecuada
- TVP en enfermos con contraindicación para terapia anti-coagulante
- TEP con HAP secundaria
- Complicaciones de la anticoagulación
- Propagación de trombo venoso ileofemoral durante terapia anticoagulante

Las frecuencias con que se colocan los FVCI en pacientes con trauma son: traumatismo craneoencefálico: 46.4%; fractura de pelvis: 41.7%; fractura de columna: 28.3%; fracturas múltiples en huesos largos: 45.6%; trauma asociado a daño orgánico interno: 31.4%⁽¹²⁸⁾. En estos pacientes dis-

minuye la mortalidad al 50%⁽¹²⁹⁾. Por ello, habitualmente se justifican en pacientes jóvenes. Otras indicaciones son la cirugía bariátrica y la de alto riesgo en las que los enfermos no pueden recibir tromboprofilaxis farmacológica.

Los FVCI permanentes cursan con secuelas a largo plazo: trombosis en el sitio de acceso; mala posición; disfunción; migración; oclusión de la vena cava; perforación; erosión duodenal⁽¹¹⁴⁾. Con base en esto, recientemente se inició el estudio de FVCI temporales, ya que al ser recuperables protegen de TEP durante períodos de alto riesgo con la ventaja de que se evitan las secuelas potenciales a largo plazo⁽¹¹⁴⁾. Los filtros aprobados por la FDA, el de Günther-Innoplus, el Opt Ease y el Recovery Filter. Su colocación se hace por USD intravascular de tiempo real en una UCI. Su retiro debe hacerse previo USD de miembros pélvicos para descartar TVP y, en su caso, iniciar de inmediato la terapia anti-trombótica. La contraindicación para el retiro de estos filtros es la presencia de coágulo que abarque > 25% del volumen del filtro y sus complicaciones incluyen: hematoma, fistulas A/V, infección (< 3%). Se informa éxito clínico en 26.8% sin episodios subsecuentes de TEP, ni migración de filtro, mala posición o trombosis sintomática de la vena cava. El tiempo de estancia del filtro es de 71 ± 2 días⁽⁵⁻¹¹⁾.

Son criterios de efectividad:

- 1) Atrapa el émbolo sin impedir flujo sanguíneo
- 2) Sin material trombogénico
- 3) Colocación percutánea
- 4) Desplegable y fácil de operar
- 5) Anclable pero sin dañar la vena cava inferior
- 6) Material no ferromagnético
- 7) No migra
- 8) Retirable sin daño a la VCI

Son cambios histopatológicos:

- 1) Defectos locales en la íntima en sitio de anclaje por hemorragia intramural
- 2) Hiperplasia de la íntima, que se estabiliza entre 3 y 6 semanas de inserción sin secuelas clínicas
- 3) Curación (cicatrización) a los 6 meses por la formación de placas de fibrina

En politrauma⁽¹²⁸⁾: no evitan TVP, pero la TEP y muerte por ella se disminuye al 50%, por ello su uso está justificado en pacientes habitualmente jóvenes. Por ello, sus indicaciones son: politrauma, cirugía bariátrica y cirugía de alto riesgo que no pueden recibir profilaxis farmacológica para TVP y TEP.

REFERENCIAS

1. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-175S.
2. Spyropoulos AC. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Chest* 2005;118:958-969.
3. Carson JS, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz JS, Thompson BT, Popovich J, Hobbins TE. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-1245.
4. Sigler L, Romero T, Meillón LA, Gutiérrez L, Aguirre GJ, Esparrza C. Tromboembolia pulmonar en un período de 10 años. *Rev Med IMSS* 1996;34:7-11.
5. Sandoval ZJ, Martínez GML, Gómez A, Palomar A, Pulido T, Zevallos M. PAC Cardio-1. Tromboembolia pulmonar aguda. Sociedad Mexicana de Cardiología. Editorial Intersistemas, Méjico, DF. 1998:7-9.
6. Monreal M, Kakkar AK, Capriani JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, Suárez C, for the RIETE investigators. Is the natural history of venous thromboembolism different in surgery and non-surgery patients? Findings from the RIETE registry. *Blood* 2003;102:112b.
7. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama M, Desjardins L, Eldor A, Jenbon C. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: Analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164:963-968.
8. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10:448-450.
9. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients. Are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82:203-205.
10. Marik PE, Andrews L, Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 1997;111:661-664.
11. Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, Geerts W, Garden G. Deep venous thrombosis in medical-surgery critically ill patients: Prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2005;33:1565-1571.
12. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergquist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray SG. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004;126:338S-400S.
13. Zucker MB. Platelet agglutination and vasoconstriction as factors in spontaneous hemostasis in normal, thrombocytopenic, heparinized, and hypothrombinemic rats. *Am J Physiol* 1947;148:275-278.
14. Geng JG, Bevilacqua MP, Moore KL, McIntyre TM, Prescott SM, Kim JM, Bliss GA, Zimmerman GA, McEver RP. Rapid neutrophil adhesion to activated endothelium mediated by GMP-140. *Nature (Lond)* 1990;343:757-760.
15. Slack SM, Cui Y, Turitto VT. The effects of flow on blood coagulation and thrombosis. *Thromb Haemost* 1993;70:129-134.
16. Furie B, Furie C. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992;326:800-806.
17. Blombäck B, Blombäck M. The molecular structure of fibrinogen. *Ann NY Acad Sci* 1972;202:77-97.
18. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roespstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71:2730-1974.
19. Mann KG, Jenny RJ, Krishnaswamy S. Cofactor proteins in the assembly and expression of blood clotting enzyme complexes. *Annu Rev Biochem* 1988;57:915-956.
20. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, et al. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984;160:618-623.
21. Yamamoto M, Nakagaki T, Kisiel W. Tissue factor-dependent autoactivation of human blood coagulation factor VII. *J Biol Chem* 1992;267:19089-19094.
22. Osterud B, Rapaport SI. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: Additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:5260-5264.
23. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: Initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991;30:10363-10370.
24. Majluf-Cruz A, DeLa Cadena R. El sistema de contacto: su papel en la hemostasia y su relación con otros sistemas biológicos. En: Martínez-Murillo C, Quintana-González S. Manual de hemostasia y trombosis. Editorial Prado, 1996.
25. Bauer KA, Kass BL, ten Cate H, Hawiger JJ, Rosenberg RD. Factor IX is activated *in vivo* by the tissue factor mechanism. *Blood* 1990;76:731-736.
26. Ruggeri ZM, Ware J. von Willebrand factor. *FASEB J* 1993;7:308-316.
27. Loskutoff DJ, Sawdey M, Mimuro J, Keeton M, Schneiderman J, Lang I, Schleef R. Type 1 plasminogen activator inhibitor. *Prog Hemostasis Thromb* 1989;9:87-115.
28. Marder VJ, Shulman NR, Carroll WR. High molecular weight derivatives of human fibrinogen produced by plasmin. I. Physicochemical and immunological characterization. *J Biol Chem* 1969;244:2111-2119.
29. Sappino AP, Huarte J, Vassalli JD, Belin D. Sites of synthesis of urokinase and tissue-type plasminogen activators in the murine kidney. *J Clin Invest* 1991;87:962-970.
30. Rosenberg RD, Rosenberg SJ. Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest* 1984;74:1-6.
31. Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989;264:4743-4746.
32. Lobato-Mendizabal E, Majluf-Cruz A. Thrombophilia, thromboembolism and the use of the unfractionated and low-molecular-weight heparins. *Rev Invest Clin* 2000;52:529-545.
33. Rocha Hernando E. Estados hipercoagulables. *Blood* 1997;42:452.
34. Martínez-Murillo C, Quintana-González S, Ambriz-Fernández R, Hernández PM. El problema trombótico. *Hematología* 2000;1:17-20.
35. Shafer A. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985;102:814-828.
36. Majluf-Cruz A. Mecanismos hemostáticos. En: Fundamentos de Hematología, GJ Ruiz Argüelles. Ed. Med. Panamericana 1998:264-288.
37. Nygaard K, Brown G. Essential thrombophilia. Report of five cases. *Arch Int Med* 1937;59:82-106.
38. Scazziota A, Altman R. El mecanismo de la hemostasia normal. *Rev Iberoamer Trom Hemost* 1994;7:95-109.
39. Angle E. Overview on fibrinolysis: Plasminogen activation pathways on fibrin and cell surfaces. *Chem Phys Lipids* 1994;67/68:353-362.
40. Girolami A, Simioni P, Zanardi S. The hereditary thrombosis. *Rev Iberoamer Trom Hemost* 1993;6:113-117.
41. Schroeder W, Koessling M, Wulff K, Wehnert M, Hermann FH. World distribution of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1996;347:58-59.
42. Malm J, Laurell M, Nilsson IM, Dahlback B. Thromboembolic disease: Critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost* 1992;68:7-15.

43. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H. Clinical assessment of suspected deep vein thrombosis: Comparison between a score and empirical assessment. *J Intern Med* 2000;247:249-254.
44. Hull RD. Revisiting the past strengthens the present: An evidence-based medicine approach for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005;142:583-585.
45. Anand S, Wells P. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998;279:1094-1099.
46. Douketis JD. Use of a clinical prediction score in patients with suspected deep venous thrombosis: Two steps forward, one step back? *Ann Intern Med* 2005;143:140-142.
47. Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Negative d-Dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: A management trial. *Ann Intern Med* 2004;141:839-845.
48. Jennersjo CM, Fagerberg IH, Karlander SG, Lindahl TL. Normal D-dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coag Fibrinol* 2005;16:517-523.
49. Jerjes-Sánchez C, Elizalde GJ, Sandoval J, Gutiérrez-Fajardo P, Seoane GLM, Ramírez-Rivera A, Bautista E y cols. Guías de la Sociedad Mexicana de Cardiología para la estratificación, diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda. *Arch Cardiol Mex* 2004;74:S548-S555.
50. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301-1336.
51. A Collaborative Study by the 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.
52. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004;363:295-305.
53. McConnel MV, Solomon SD, Rayan ME. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996;78:469-473.
54. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *JAMA* 1990;263:2753-2759.
55. Ghaye B, Remy J, Remy-Jardin M. Non-traumatic thoracic emergencies: CT diagnosis of acute pulmonary embolism: the first 10 years. *Eur Radiol* 2002;12:1886-1905.
56. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Beregi JP, Hosseini-Foucher C, Marchandise X, and Duhamel A. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: Comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996;200:699-706.
57. Van Rossum AB, Pattynama PM, Mallens WM, Hermans J, Heijerman HG. Can helical CT replace scintigraphy in the diagnostic process in suspected pulmonary embolism? A retrospective-prospective cohort study focusing on total diagnostic yield. *Eur Radiol* 1998;8:90-96.
58. Schoepf UJ, Das M, Schneider AC, Anderson A, Wood SA, Costello P. Computer aided detection (CAD) of segmental and sub-segmental pulmonary emboli on 1-mm multidetector-row CT (MDCT) studies. *Radiology* 2002;225(P):384.
59. Remy-Jardin M, Tillie-Leblond I, Szapiro D, Ghaye B, Cotte L, MastoraI, Delannoy V, Remy J. CT angiography of pulmonary embolism in patients with underlying respiratory disease: Impact of multislice CT on image quality and negative predictive value. *Eur Radiol* 2002;12:1971-1978.
60. Qanadli SD, El Hajjamm M, Vieillard-Baron A, Joseph T. Mesurrolle B, Oliva VL, Barre O, Bruckert F, Dubourg O, Lacombe P. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: Comparison with angiographic index and echocardiography. *Am J Roentgenol* 2001;176:1415-1420.
61. Majluf-Cruz A, García-Chávez J, Martínez-Murillo C. Enfermedad tromboembólica venosa. 1ª Edición, 2005. Editorial Garmarte.
62. Mammen EF. Current development in antithrombotic therapy. *Sem Thromb Haemost* 2004;6:605-607.
63. Walenga J, Hoppensteadt D. Monitoring the new antithrombotic drugs. *Sem Thromb Haemost* 2004;6:683-695.
64. Weitz J, Hirsh J, Samama M. New anticoagulant drugs. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:265S-286S.
65. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000;160:181-8.
66. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: Pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003;121:535-555.
67. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S-428S.
68. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004;140:867-873.
69. Hainer J, Per Sprogel P, Lindenstroem E. An example based on the low-molecular weight heparin, tinzaparin. *Sem Thromb Haemost* 2004;30:3-9.
70. Anderson JC. Advances in anticoagulation therapy: The role of selective inhibitors of factor Xa and thrombin in thromboprophylaxis after major orthopedic surgery. *Sem Thromb Haemost* 2004;6:609-618.
71. Martínez-Murillo C. Hacia un consenso nacional de tromboembolismo venoso. *Gac Med Mex* 2000;136:133-137.
72. Kaboli P, Henderson MC, White RH. DVT prophylaxis and anticoagulation in the surgical patient. *Clin Med N Am* 2003;87:77-110.
73. Sanderink GJ, Liboux AL. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:308-318.
74. Carrillo ER, Carrillo CJR. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía y anestesiología. Editorial Alfil, México DF, 2005.
75. Huber O, Bourniaux H, Bourst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. *Arch Surg* 1992;127:310-313.
76. Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Hass S, Hull R, Kalodiki E, Myers K, Samama M, Sasahara A. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust and the International Union of Angiology. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol* 1997;16:3-38.
77. Holger J, Schünemann H, Munger H, Broker S, O'Donnell M, Crowther M, Cook D, Guyat G. Methodology for guideline development for the Seventh American College of Chest Physicians conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:174S-178S.
78. Wilson WA, Ghavari AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R. International consensus statement on preliminary classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
79. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145-151.
80. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Forgie M, Green D, Costantini L, Yacura Y, Wilson S, Gent M, Kovacs MJ. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-1138.

81. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Watkins T, Silverstein MD, Yawn B, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or the postpartum period: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:104-110.
82. Dilley A, Austin H, El-Jamil mM, Hooper W, Barnhart E, Evatt BL, Sullivan PS, Ellingsen D, Patterson-Barnett A, Eller D, Randall H, Philipp C. Genetic factors associated with thrombosis in pregnancy in a United States population. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1271-7.
83. Carter C. Oral contraceptives and thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:296-300.
84. Miller J, Benjamin KS, Heidi DN. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the US preventive services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:680-690.
85. Asell JE. Air travel venous thromboembolism—is the evidence in? *N Engl J Med* 2001;345:828-829.
86. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolardes AN. Venous thrombosis from air travel: The LONFLIT3 study. Prevention with aspirin vs. low-molecular-weight heparin (LMWH)- in high-risk subjects: A randomized trial. *Angiology* 2002;53:1-6.
87. Lee AYY. Management of thrombosis in cancer: Primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol* 2004;128:291-302.
88. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-1850.
89. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New Engl J Med* 2003;349:146-153.
90. Evidence Based Guidelines Group American Burn Association. Deep venous thrombosis prophylaxis in burns. *J Burn Care Rehabil* 2001;22:67S-69S.
91. Hankey GJ. Low-molecular weight heparins or heparinoids versus standard non fractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Corner. Stroke* 2005;36:2045-2046.
92. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser JS, Barinagarrementeria F, for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.
93. Stawicki SP, Grossman MD, Cipolla J, Hoff WS, Hoey BA, Wainwright G, Reed JF. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in trauma patients: an overstatement of the problem. *Am Surg* 2005;71:387-392.
94. Hirsh J, Hull RD. Venous Thromboembolism: Natural history, diagnosis, and management. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1988.
95. Bergqvist D. Postoperative thromboembolism: Frequency, aetiology, prophylaxis. Springer Verlag, New York, 1983.
96. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2001;38:12-19.
97. Gensini GF, Prisco D, Falciani M, Comeglio M, Colella A. Identification of candidates for prevention of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:55-67.
98. Drucker EA, Rivitz SM, Shepard JA, Boiselle PM, Trotman-Dickenson B, Welch TJ, Maus TP, Miller SW, Kaufman JA, Waltman AC, McLoud TC, Athanasoulis CA. Acute pulmonary embolism: assessment of helical CT for diagnosis. *Radiology* 1998;209:235-241.
99. Egeberg O. Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516-520.
100. Mannucci PM, Vigano S. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet* 1982;2:463-467.
101. Hessner MJ, Luhm RA, Pearson SL, Endean DJ, Friedman KD, Montgomery RR. Prevalence of prothrombin G20210A, factor V G16991A (Leiden) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in seven different populations determined by multiplex allele specific PCR. *Thromb Haemost* 1999;81:733-738.
102. Keenan CR, White RH. Age as a risk factor for venous thromboembolism after major surgery. *Curr Op Pulmon Med* 2005;11:398-402.
103. Christen Y, Wutschert R, Weimer D, de Moerloose P, Kruithof EK, Bounameaux H. Effects of intermittent pneumatic compression on venous haemodynamics and fibrinolytic activity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:185-190.
104. Few JW, Marcus JR, Placik OJ. Deep vein thrombosis prophylaxis in the moderate-to-high-risk patient undergoing lower extremity liposuction. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:309-310.
105. Comerota AJ, Chouhan V, Harda RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R, Comerota AJ Jr, Schlappy D, Rao AK. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 1997; 226:306-313.
106. Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. The Cochrane library. The Cochrane Collaboration; 2005.
107. Baykal C, Al A, Demirtas E, Anyhan A. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynecologic oncologic surgery: a randomized prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:127-130.
108. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1998;208:227-240.
109. Mismetti P, Laporte S, Darmon J-Y, Buchmuller A and Decousus H. Mismetti P: meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88:913-930.
110. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Moigne-Amrani AL, Dietrich-Neto F. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-980.
111. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons: Global statement on deep venous thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. www.sages.org/sg_pub_c.html
112. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. The venous stasis syndrome after venous thrombosis or pulmonary embolism; a population based study 112. Mayo Clinic Proceedings 2006;75:1249-56.
113. Sapala JA, Wood MH, Schuhknecht MP, Sapala MA. Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. *Obes Surg* 2003;13:819-25.
114. Rosenthal D, Willons ED, Lai KM, Bikk A, Henderson VJ. Retrievable inferior vena cava filters: Initial clinical results. *Ann Vasc Surg* 2006; 20:157-165.
115. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, Fingerhut A, García CM, Guisado JM, Mittermair M, Morino M, Msika M, Rubino F, Tachinno R, Weiner R, Neugebauer EA. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2005;19:200-221.
116. Gonzalez QH, Tishler DS, Plata-Munoz JJ, Bondora A, Vickers SM, Leath T, Clements RH. Incidence of clinically evident deep venous thrombosis after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2004;18:1082-1084.

117. Choudhary AM, Graver D, Nelson A, et al. Current practices in the prophylaxis of venous thromboembolism in bariatric surgery. *Obes Surg* 2000;10:7-14.
118. Bounameaux H, Didier D, Polat O. Antithrombotic prophylaxis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Thromb Res* 1997;86:271-273.
119. Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:674-681.
120. Kakkar VV, Stringer MD. Prophylaxis of venous thromboembolism. *World J Surg* 1990;14:670-678.
121. Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest* 2003;124:386-392.
122. Macouillard G, Castagnera L, Claviere JP, et al. Comparative efficacy of two dosages of a low molecular weight heparin for prevention of deep venous thrombosis in spinal surgery. *Thromb Haemost* 1995;73:979.
123. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, Vallina VL, Kerns DB, Graham TW, McLarty JW. A potentially expanded role for enoxaparin in preventing venous thromboembolism in high risk blunt trauma patients. *J Am Coll Surg* 2001;192(2):161-7.
124. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park JK, McL Black P. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest* 122:1933-1937.
125. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Knudson HM, Lieberman JR, Merli GJ, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108:312S-334S.
126. 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.
127. Ansell J, Hirsch J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylec E. The pharmacology and management of vitamin K antagonist. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;136:204S-233S.
128. Westling A, Bergqvist D, Bostrom A, Karacagil S, Gustavsson S. Incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing obesity surgery. *World J Surg* 2002;26:470-473.
129. Khansanaria S, Dennis JW, Veldenz HC, Butcher JL, Hartlan L. Prophylactic Greenfield filter placement in selected high-risk trauma patients. *J Vascular Surg* 1995;22:231-5; discussion 235.

