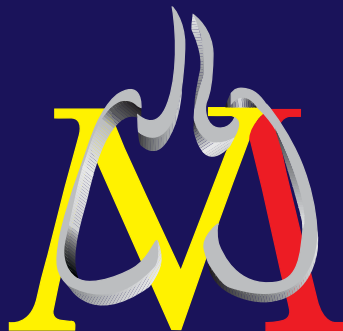


Monografías NEUMOMADRID

VOLUMEN IV

**Tromboembolismo
pulmonar**

**MARÍA ANTONIA JURETSCHKE MORAGUES
CARLOS BARBOSA AYÚCAR**



Monografías NEUMOMADRID

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

María Antonia Juretschke Moragues
Carlos Barbosa Ayúcar



Monografías de la Sociedad Madrileña
de Neumología y Cirugía Torácica

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

María Antonia Juretschke Moragues
Carlos Barbosa Ayúcar

Junta Directiva

Presidenta: M.^a P. de Lucas Ramos
Vicepresidente Neumología: G. Peces-Barba Romero
Vicepresidente Cirugía Torácica: Y. Pun Tam
Secretario: S. Solano Reina
Tesorero: M.^a P. Navío Martín
Vocal Científico: R. Álvarez-Sala Walther
Vocal de Congresos: J. M.^a Echave-Sustaeta María Tomé
Vocal Grupos de Trabajo: A. de Pablo Gafas
Vocal Pediatría: A. Salcedo Posadas
Vocal MIR: S. Alonso Víteri
Ex presidente en ejercicio: C. Jiménez Ruiz

Comité Científico

Presidente: R. Álvarez-Sala Walther
Secretario: F. García Río
Vocales: M.^a J. Díaz de Atauri y Rodríguez
de los Ríos
J. Fernández-Bujarrabal Villoslada
J. Flores Segovia
R. Girón Moreno
F. J. Gómez Castañón
F. J. Gómez de Terreros Sánchez
F. González Aragonese
M.^a A. Juretschke Moragues
B. Steen

© NEUMOMADRID
Paseo de la Castellana, 161
28046 Madrid

© EDICIONES DOYMA, S. L.
Travesera de Gracia, 17-21
08021 Barcelona

Reservados todos los derechos.
Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright

ISBN: 84-7592-702-5
Depósito Legal: M-50973-2002
Impreso en España

Índice

INTRODUCCIÓN	
María Antonia Juretschke Moragues y Carlos Barbosa Ayúcar	7
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA	
David Jiménez Castro, Gema Díaz Nuevo y José Luis Izquierdo Alonso	9
FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	
Carlos Panizo Santos y Eduardo Rocha Hernando	21
PREVENCIÓN. PACIENTES MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS	
Javier de Miguel Díez, Beatriz Jara Chinarro y María Antonia Juretschke Moragues	43
TÉCNICAS DE IMAGEN. RADIOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	
Dulce Gómez Santos	63
DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO	
Carlos Barbosa Ayúcar y José Luis Álvarez-Sala Walther	85
TRATAMIENTO MÉDICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	
Juan Ruíz Manzano y Felipe Andreo García	111
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR HEMODINÁMICAMENTE INESTABLE	
Dolores Nauffal Manzur, Manuel Modesto Alapont y Emilio Ansótegui Barrera	131
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÓNICO	
Carlos García Montero, Raúl José Burgos y María José Ferreiro Álvarez	149
ÍNDICE DE AUTORES	165
ÍNDICE DE MATERIAS	166

INTRODUCCIÓN

En el contexto de las monografías publicadas por NEUMOMADRID, «Tromboembolismo pulmonar», forma parte de una nueva entrega de tres que esperamos goce de la misma buena acogida que las precedentes.

La elección de este tema, tan conocido y debatido por todos los médicos, parece significativo, dado el enorme reto de prevención, diagnóstico y tratamiento que sigue suponiendo, tanto en el ámbito médico como quirúrgico, y los continuos avances surgidos en estos campos. Hemos reunido una serie de especialistas reconocidos en este tema cuyas aportaciones aclaran el ámbito y las controversias en el mismo.

La incidencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) sigue siendo muy alta pese a las continuas actualizaciones de guías de prevención y al descubrimiento de nuevas causas de trombofilia. En EE.UU. la incidencia anual de trombosis venosa profunda (TVP) es de 48/100.000 y de 23/100.000 para el TEP¹. En Suecia en un estudio similar la incidencia anual de TVP ascendió a 160/100.000². Estos datos probablemente sólo representan la «punta del iceberg» pues muchos de los casos son clínicamente silentes y pasan desapercibidos. La dificultad que supone una enfermedad frecuente con síntomas muchas veces inespecíficos o anodinos, con problemas serios de diagnóstico y de prevención y con graves consecuencias tanto por la enfermedad como derivadas del tratamiento, ha llevado a la publicación de guías ambiciosas de alcance internacional³ que intentan instaurar recomendaciones al alcance de todos los médicos y evitar la morbimortalidad asociada. Aun así el seguimiento de estos protocolos no es tan universal como cabría esperar, dado que de ello dependen los buenos resultados quirúrgicos, fundamentalmente en ortopedia y neurocirugía, y la buena evolución en patologías médicas tan habituales como la insuficiencia cardíaca o las neumonías⁴. El descubrimiento de nuevos estados de hipercoagulabilidad, de alta incidencia en la población, determina por otra parte un aumento considerable de necesidad de profilaxis.

El diagnóstico del TEP sigue siendo un problema para los médicos. Requiere un alto nivel de sospecha, fundamentalmente ante situaciones de no riesgo, lo que unido a la falta de certeza de los métodos diagnósticos barajados, que además no están universalmente disponibles las 24 horas del día, exige un planteamiento diferenciado en cada centro con arreglo a sus posibilidades. Esta situación supone un aspecto común limitante de muchos estudios como también lo es la inclusión de poblaciones con distinta prevalencia.

En lo que se refiere al tratamiento hemos asistido en los últimos años a la aparición de nuevas sustancias anticoagulantes que facilitan el mismo, incluso ambulatorio, simplificando el manejo de los enfermos, lo que puede suponer un ahorro sustancial. El tratamiento agresivo y estandarizado de los casos más graves deberá llevar a una disminución significativa de la morbilidad posterior y mortalidad a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DTV Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
2. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
3. Hyers TM, Hull RD, Moris TA, Tapson V. Antithrombotic therapy for venous Thromboembolic disease. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001;119:176S-93.
4. Arnold DM, Hahn SR, Shier J. Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism. An evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines. *Chest* 2001;120:1964-171.

María Antonia Juretschke Moragues
Carlos Barbosa Ayúcar

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

David Jiménez Castro, Gema Díaz Nuevo
y José Luis Izquierdo Alonso

INTRODUCCIÓN. CONCEPTO

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una entidad clínico-patológica que se desencadena como consecuencia de la obstrucción arterial pulmonar por causa de un trombo desarrollado *in situ* o de otro material procedente del sistema venoso del resto del organismo.

Aunque, indudablemente, la embolización es el mecanismo que se invoca más a menudo para explicar la presencia de un trombo intrapulmonar, la trombosis *in situ* de los vasos intrapulmonares es probablemente más frecuente de lo que generalmente se considera. Posiblemente la causa más frecuente de trombosis arterial *in situ* es la infección, especialmente abscesos y focos de inflamación granulomatosa activa. La trombosis relacionada con neoplasias primarias o metastásicas es también relativamente frecuente, como resultado de la invasión vascular o de la compresión de un tumor en expansión. Entre las causas menos frecuentes se incluyen las vasculitis autoinmunes¹, los traumatismos², los aneurismas³, los catéteres intravasculares⁴, las anomalías cardíacas congénitas asociadas a disminución del flujo sanguíneo pulmonar, como son la tetralogía de Fallot⁵ y la enfermedad de células falciformes o la forma heterocigota de ésta⁶.

Patológicamente, se debe sospechar la trombosis arterial *in situ* si existe enfermedad parenquimatosa adyacente o si hay una anomalía vascular asociada reconocida como productora de trombosis (por ejemplo, vasculitis o tumor). A pesar de estas claves diagnósticas, la distinción entre trombosis *in situ* y embolia puede ser difícil y, en algunos casos, imposible.

Los trombos hemáticos embolizados procedentes del sistema venoso del organismo son, con mucho, la causa más frecuente de TEP clínicamente significativo⁷. Estudios necrópsicos⁸ y clínicos⁹ han demostrado que aproximadamente el 90% de los émbolos pulmonares proceden del sistema venoso profundo de los miembros inferiores. La trombosis venosa profunda (TVP) de miembros superiores supone del 1% al 4% de todos los casos de TVP, con una incidencia de tres casos por cada 100.000 habitantes por año¹⁰.

No obstante, en algunas ocasiones el émbolo no es hemático y su composición puede ser:

1) *Séptico*, generalmente derivado de una endocarditis bacteriana (de la válvula tricúspide o por un defecto septal ventricular) o de una tromboflebitis séptica (vena yugular interna en infecciones faríngeas¹¹, las venas del brazo en pacientes con historia de adicción a drogas por vía parenteral, las venas pélvicas en los casos de enfermedad inflamatoria pélvica¹², venas en cuyo interior se encuentran catéteres infectados y shunts arteriovenosos como los creados en la hemodiálisis¹³).

2) *Graso*, particularmente frecuente en politraumatizados. Algunas series necrópsicas de pacientes fallecidos como consecuencia de grandes traumatismos encuentran émbolos grasos en un 67%-97% de los casos^{14,15}. Más raramente, los émbolos grasos pueden ser consecuencia de pancreatitis¹⁶, diabetes mellitus¹⁷, quemaduras graves, hígado graso de evolución aguda (alcohólicos, tóxicos hepáticos o fármacos como los corticoides¹⁸), emulsiones lipídicas empleadas en la alimentación parenteral¹⁹, los depósitos de tejido adiposo normal extraóseo (tras liposucciones²⁰ y, probablemente, el síndrome de aplastamiento postraumático sin fracturas óseas asociadas²¹), artroplastias²² u osteomielitis²³, la epilepsia²⁴, la venografía intraósea²⁵ o el masaje cardíaco externo²⁶.

3) *Líquido amniótico*. Se ha estimado que produce un índice de mortalidad materna de 1 cada 20.000-30.000 partos y representa el 4%-6% de las muertes maternas^{27,28}. La incidencia real se considera algo más elevada debido a las dificultades que entraña el diagnóstico necrópsico y a la presencia inadvertida de enfermedad no letal en un número inespecífico de mujeres²⁹.

4) *Metástasis neoplásicas*. La embolia de tejidos neoplásicos es claramente una de las formas más frecuentes, ya que todos los casos de metástasis pulmonares hematógenas se derivan de fragmentos tumorales acantonados en los vasos pulmonares. Debido al pequeño tamaño de la mayoría de los fragmentos tumorales, los efectos atribuibles a la obstrucción de vasos son muy poco aparentes. Cuando los émbolos tumorales alcanzan un tamaño o número suficiente para comportarse como tromboembolias, las manifestaciones clínicas, anatomopatológicas y radiológicas pueden ser superponibles, e incluyen el infarto pulmonar, el cor pulmonale agudo y la hipertensión pulmonar³⁰.

5) *Parásitos*. Las formas inmaduras de un gran número de parásitos metazoos humanos viajan a través de la circulación sistémica hasta los pulmones, donde se acantonan en las arteriolas y los capilares pulmonares. Entre los parásitos que causan este cuadro se encuentran *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Toxocara canis*, *Paragonimus especies* y, probablemente, *Wuchereia bancrofti* y *Brugia malawi*.

6) *Material trofoblástico*. Es un hallazgo prácticamente normal en el embarazo³¹ y, en la mayoría de los pacientes, su presencia no comporta significado

clínico o anatomopatológico alguno, ya que desaparecen en su mayoría por degeneración *in situ* poco después de alcanzar los pulmones³².

7) *Cuerpos o sustancias extrañas*: embolismo gaseoso; talco, almidón y celulosa en adictos a drogas por vía parenteral; embolias por aceites yodados (complicación de la linfangiografía); embolias por mercurio y bario; balas o fragmentos de bala; material extraño radioopaco o catéteres endovenosos de plástico.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), referida tanto a la TVP como a la embolia de pulmón, presenta una incidencia anual aproximada en poblaciones de Europa del Norte entre 1,6 y 1,8 por cada 1.000 habitantes^{33,34}; otros estudios han encontrado una incidencia anual de 1 por cada 1.000 habitantes³⁵. En el único estudio longitudinal realizado hasta la fecha, en varones de Goteborg (Suecia) nacidos en 1913 y seguidos desde los 50 a los 80 años de edad, la incidencia era más elevada, por encima de 3 por 1.000³¹. En un estudio retrospectivo de 25 años (1966 a 1990) realizado en una población de unos 100.000 habitantes del Estado de Minnesota se apreciaba en los últimos 15 años una tendencia a disminuir la incidencia de embolia pulmonar, aunque se mantenía estable la de la TVP³⁶.

La edad del paciente es un factor clave en la incidencia de este proceso, siendo virtualmente desconocida en niños y pasando de una incidencia menor de 1 de cada 10.000 en jóvenes adultos a más de 3-5 por cada 1.000 en mayores de 60 años³⁷. Se registra un pico máximo en la década de los 70^{38,39}. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad y las personas mayores de 40 años tienen mucho mayor riesgo que los jóvenes y éste prácticamente se dobla cada década a partir de los 40 años⁴⁰.

La enfermedad y la mortalidad por la enfermedad son más frecuentes entre varones que en mujeres⁴¹, con un incremento de esta diferencia en los mayores de 40 años³⁸, ya que en edades jóvenes las mujeres tienen el riesgo sobreañadido del embarazo, puerperio y la toma de anticonceptivos orales. No obstante, algunos estudios necrópsicos no han encontrado diferencias en la incidencia de enfermedad tromboembólica en función del sexo^{42,43}.

La frecuencia geográfica muestra una gran dispersión, sin claros factores que expliquen este hecho (Boston, 23,8%; Japón, 0,8%; Praga, 14%; Malmo, 6%; Yalta, 2%)^{44,45}. Se ha descrito que hay una mayor incidencia de *enfermedad tromboembólica* en primavera y otoño y con el descenso de la presión atmosférica⁴⁶, aunque parecen ser datos puramente anecdóticos.

En los casos no tratados, la TVP y el TEP pueden seguirse de TEP fatal a los pocos días del evento inicial en el 11% y el 26% de los casos respectivamente^{47,48}.

Con el tratamiento convencional anticoagulante estos eventos fatales pueden ser reducidos de una manera considerable^{49,50} y producen la muerte aproximadamente en el 5% de la población general³¹. Aunque algunos pacientes fallecen a pesar de un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado, la mortalidad es 4-6 veces mayor en los casos en los que el diagnóstico no es sospechado. Sin embargo, la trombosis recurrente tardía y los síndromes posttrombóticos suponen un problema significativo, con incidencias acumuladas a los 5 años de un 25% y un 30%, respectivamente^{51,52}.

Los datos españoles⁵³, junto con la extrapolación de los datos publicados en Estados Unidos y Gran Bretaña, nos permiten estimar para España unas cifras de incidencia de TVP de unos 500.000 casos anuales, de los que unos 60.000 evolucionarían a TEP, generando unos 50.000 ingresos hospitalarios. Aproximadamente 40 pacientes desarrollarían hipertensión pulmonar y se producirían unas 19.000 muertes anuales, la gran mayoría sin llegar a diagnosticarse en vida⁵⁴ (fig. 1).

La ETV supone un importante problema de salud por su elevada morbimortalidad. Sin embargo, sólo una de cada tres muertes por embolia pulmonar se diagnostica antes del fallecimiento⁵⁵⁻⁵⁷, lo que quiere decir que estamos ante una enfermedad difícil de diagnosticar. La embolia pulmonar es siempre una complicación de la TVP que se caracteriza por ser un proceso dinámico con síntomas comunes a otras enfermedades cardiorrespiratorias, cambiante e incluso autolimitado en el proceso de pocas horas y en ocasiones asintomático, que puede afectar a la población sana, pero también con frecuencia a los pacientes previamente enfermos, lo que dificulta aún más el diagnóstico. La ETV no sólo se

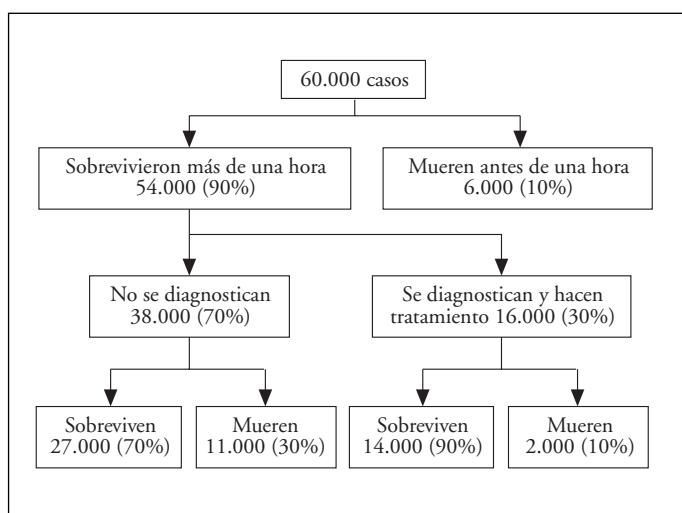


Figura 1. Incidencia anual estimada de tromboembolismo pulmonar en España.

infradiagnostica, sino que también se sobrediagnostica. La clínica inespecífica, la variable sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas y la frecuente falta de disponibilidad de éstas nos obliga, en muchas ocasiones, a tomar la decisión de iniciar el tratamiento sin haber conseguido un diagnóstico seguro que no siempre se confirma en la autopsia⁵⁸. A su vez, la terapia es motivo de complicaciones por hemorragias mayores en un 1% a un 5%, que conducen a la muerte en 1 a 10 casos por cada 1.000⁵⁹; además debe aplicarse precozmente, ya que si bien la mayoría de los fallecimientos por TEP se producen en las primeras horas sin apenas dar tiempo a iniciar el tratamiento ni a poner en marcha el proceso diagnóstico⁵⁴, el resto se debe a nuevas embolias pulmonares del mismo territorio venoso que el primer episodio.

EPIDEMIOLOGÍA INTRAHOSPITALARIA

Aunque el tromboembolismo venoso es la tercera causa de enfermedad cardiovascular después de la isquemia miocárdica y el ictus³⁸, la incidencia de embolia de pulmón intrahospitalaria apenas ha sido estudiada. Antes de 1960 no hay datos fiables sobre frecuencia o prevalencia de TEP no fatal puesto que su diagnóstico antemortem era muy impreciso⁶⁰.

Los cálculos basados en los datos recogidos entre 1985 y 1986 por Anderson et al³⁵ muestran una incidencia de TEP de 0,046% en hospitales de corta estancia. El diagnóstico se realizó mediante estudios isotópicos pulmonares o angiografía. Stein et al⁶¹ demostraron una incidencia de 0,3% en pacientes atendidos en un hospital terciario entre 1985 y 1986. El diagnóstico fue realizado mediante estudios isotópicos de alta probabilidad o hallazgos concordantes en la arteriografía pulmonar. La incidencia de TEP estimada a partir de datos extrapolados de autopsias y estudios isotópicos de probabilidad intermedia es probablemente mayor (1,0%)⁶¹. Un estudio reciente demuestra una incidencia de 0,23%⁶². Esta cifra no incluye aquellos casos de TEP diagnosticados en la necropsia pero no sospechados clínicamente, ni aquellos casos de TEP silente en pacientes con diagnóstico de TVP.

La incidencia de TEP intrahospitalaria aumenta linealmente con la edad hasta los 65 años, tras lo cual hay una disminución pronunciada³⁸. Este hecho puede estar relacionado con la dificultad de diagnóstico en el grupo de edad más avanzada³⁸. Algunos trabajos han evidenciado mayor prevalencia hospitalaria de TEP en hombres^{38,39,63}, pero estos resultados no son uniformes⁶².

Diversos estudios necrópsicos muestran que el TEP es la principal causa de muerte hospitalaria en los países desarrollados. En Gran Bretaña representa del 10% al 20% de todos los fallecidos en el hospital, muchos de ellos sin ser sospechados previamente^{64,65}. En las series necrópsicas, la enfermedad tromboem-

bólica como causa principal o secundaria de muerte se ha encontrado con una frecuencia entre 3,8% y 8,6% y es la enfermedad pulmonar letal más común^{55,66,67}.

FACTORES DE RIESGO

En la mayoría de las ocasiones la enfermedad tromboembólica se origina en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. En esta región los plexos venosos favorecen la trombosis secundaria al estasis venoso en pacientes inmobilizados. Los factores predisponentes para la enfermedad tromboembólica^{68,69} (tabla 1) son el estasis venoso de cualquier causa, cualquier traumatismo incluida la cirugía, las quemaduras, el embarazo, el puerperio y la edad avanzada^{68,70}. El uso de anticonceptivos orales⁷¹ y los tratamientos hormonales sustitutivos aumentan el riesgo de desarrollo de ETV, al igual que los vuelos transatlánticos⁷².

Todas las neoplasias aumentan el riesgo, aunque los adenocarcinomas se asocian con más frecuencia a enfermedad tromboembólica. El carcinoma broncogénico es la neoplasia más frecuentemente asociada a ETV actualmente. Otros factores que predisponen a enfermedad tromboembólica incluyen niveles elevados de anticuerpos antifosfolípido, las trombosis previas^{38,40}, la hiperhomocistinemias leve a moderada⁷³ (de causa genética o secundaria a déficit de ácido fólico, déficit de B₁₂, déficit de B₆, insuficiencia renal, hipotiroidismo, edad avanzada y hábito tabáquico) y algunas enfermedades mieloproliferativas crónicas como la policitemia. Los factores clásicos de riesgo aterogénico como el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las hiperlipidemias no aumentan el riesgo de trombosis venosa³⁷.

Los factores genéticos que predisponen al desarrollo de enfermedad tromboembólica se han agrupado con el término de trombofilias hereditarias⁷⁴. La frecuencia de trombofilias hereditarias es significativamente mayor en pacientes consecutivos no seleccionados con trombosis venosa que en sujetos sanos^{75,76}. Este término incluye la mutación G1691A del gen del factor V (factor V Leiden), la mutación G20210A del gen de la protrombina (factor II) y la mutación homocigoto C677T en el gen de la metilendetrahidrofolato reductasa. Otras causas menos frecuentes de trombofilia incluyen los déficits de antitrombina, de proteína C y de proteína S, las disfibrinogenemias, la homocistinuria homocigota y las concentraciones elevadas de factor VIII determinadas por los grupos sanguíneos A o B.

Estudios recientes han demostrado que el factor V Leiden es un claro factor de riesgo para el desarrollo de TVP pero no para TEP⁷⁷. Quizá la presencia de este defecto de coagulación hace al trombo más adherente a la pared venosa e impide su migración; además se ha comprobado que los pacientes con factor V Leiden presentan una prevalencia mucho menor de trombosis en territorio ilio-

TABLA 1
Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

	<i>Riesgo relativo</i>	<i>Riesgo atribuible (%)</i>	<i>Prevalencia (%)</i>
Estasis			
Inmovilización y otras causas de estasis*	11	15	2
Edad avanzada	1,6	—	—
Trombosis previa	8	—	—
Cirugía	6	16	4
Traumatismos y quemaduras	—	—	—
Vuelos transatlánticos	4	—	—
Lesión endotelial			
Cirugía	6	16	4
Traumatismos y quemaduras	—	—	—
Hipercoagulabilidad adquirida			
Neoplasias	7	10	2-3
Embarazo	4	10	5
Puerperio	14	12	1
Terapia hormonal sustitutiva	4	40-50	25-40
Lupus eritematoso y anticuerpos antifosfolípido	—	—	—
Síndrome nefrótico	—	—	—
Enfermedades mieloproliferativas	—	—	—
Trombocitopenia inducida por heparina	—	—	—
Hipercoagulabilidad hereditaria			
Resistencia proteína C	3-7	—	3-4
Mutación gen protrombina	2-3	—	2
Hiperhomocistinemia	3-4	—	5
Déficit proteína C	5-12	—	0,2-0,4
Déficit proteína S	4-11	—	0,1
Déficit antitrombina	15-20	—	0,02
Factor VIII	6	—	11

* Obesidad, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, shock, férulas o vendajes, venas varicosas.

femoral que aquellos con factor V normal. Aunque estos hallazgos no permiten cuestionar el concepto de enfermedad tromboembólica como entidad única, ponen de manifiesto que se trata de una enfermedad con amplia variedad de manifestaciones clínicas, moduladas parcialmente por factores genéticos⁷².

TENDENCIAS EN EL FUTURO

La prevalencia de la ETV es difícilmente predecible en el futuro. Es posible que la generalización de su profilaxis disminuya en el futuro la incidencia de esta afección. No obstante, hay factores que pueden aumentar el número absoluto de episodios de ETV, como el progresivo aumento de la expectativa de vida, y con ello de la comorbilidad, y la creciente exposición a situaciones de riesgo trombótico relacionados con actos médicos y quirúrgicos en edades hasta hace pocos años impensables. La relación entre edad avanzada e incidencia de enfermedad tromboembólica venosa está demostrada^{36,37}. En el estudio europeo de Goteborg la probabilidad de sufrir un episodio de ETV aumenta desde el 0,5% a los 50 años hasta el 10,7% a los 80 años³⁶.

Aunque se ha sugerido que la incidencia de enfermedad tromboembólica registra un incremento progresivo en las últimas décadas, probablemente existe un sesgo debido a la mejora de los medios diagnósticos y al mayor índice de sospecha⁴⁵. Entre dos series necrópsicas en el mismo hospital separadas 20 años no se observaron diferencias significativas en la frecuencia: 13,6% y 12,3%⁴⁵.

CONCLUSIONES

Todo lo anteriormente expuesto revela la enorme trascendencia sanitaria de la enfermedad tromboembólica. A modo de resumen podemos decir que la enfermedad tromboembólica presenta una alta incidencia, no sólo en la población general, sino especialmente en el medio hospitalario, donde se incrementan los factores de riesgo. Se cree que son muy frecuentes los trombos en el sistema venoso profundo, pero sólo se consideran auténticamente peligrosos los que afectan el territorio proximal de las extremidades inferiores, que en un número variable de enfermos se complican con TEP. La epidemiología clínica brinda hoy datos objetivos probablemente suficientes para clasificar las diversas situaciones clínicas según su riesgo de ETV. En estas situaciones clínicas de riesgo la profilaxis sistemática no sólo es eficaz y segura, sino también coste/efectiva.

Por otro lado, existe un número elevado de casos que no se diagnostican. Aparte de los casos asintomáticos, este proceso puede presentarse con unos síntomas muy inespecíficos, que enmascaran y dificultan su sospecha y diagnóstico. Sin embargo, la mortalidad disminuye de manera considerable en los casos diagnosticados y tratados correctamente. Por tanto, la sospecha clínica fundada y el diagnóstico precoz y correcto son imprescindibles para mejorar el pronóstico, evitar la morbilidad derivada del síndrome posttrombótico o las complicaciones de un tratamiento anticoagulante incorrectamente indicado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slavin RE, de Groot WJ. Pathology of the lung in Behçet's disease. *Am J Surg Pathol* 1981;5:779-88.
2. Dimond EG, Jones TR. Pulmonary artery thrombosis simulating pulmonic valve stenosis with patent foramen ovale. *Am Heart J* 1954;47:105.
3. Chiu B, Magil A. Idiopathic pulmonary arterial trunk aneurysm presenting as cor pulmonale. Report of a case. *Hum Pathol* 1985;16:947-9.
4. Connors AF, Castele RJ, Farhat NZ, Tomashefski JF Jr. Complications of right heart catheterization. *Chest* 1985;88:567-72.
5. Ferencz C. The pulmonary vascular bed in tetralogy of Fallot. Changes associated with pulmonic stenosis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1960;106:81.
6. Haupt HM, Moore GW, Bauer TW, Hutchins GM. The lung in sickle cell disease. *Chest* 1982;81:332-7.
7. Fraser RG, Paré PD. Synopsis of diseases of the chest. 3rd ed. Pennsylvania: Saunders Company; 1990. p. 1702-6.
8. Sevitt S, Gallagher NG. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinicopathologic study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475-82.
9. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891-9.
10. Horattas MC, Wright DJ, Fenton AH, Evans DM, Oddi MA, Kamienski RW, Shields EF. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity: report of a series and review of the literature. *Surgery* 1988;104:561-7.
11. Hadlock FP, Wallace RJ, Rivera M. Pulmonary septic emboli secondary to parapharyngeal abscess. Postanginal sepsis. *Radiology* 1979;130:29-33.
12. Fred HL, Harle TS. Septic pulmonary embolism. *Dis Chest* 1969;55:483-6.
13. Levi J, Robson M, Rosenfeld JB. Septicaemia and pulmonary embolism complicating use of arteriovenous fistula in maintenance haemodialysis. *Lancet* 1970;2:288-90.
14. Benatar SR, Ferguson AD, Goldschmidt RB. Fat embolism-some clinical observations and a review of controversial aspects. *Q J Med* 1972;41:85-98.
15. Sevitt S. The significance and classification of fat embolism. *Lancet* 1960;2:825.
16. Guardia SN, Bilbao JM, Murray D, Warren RE, Sweet J. Fat embolism in acute pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:503-6.
17. Sevitt S. Fat embolism. London: Butterworths; 1962.
18. Pastore L, Kessler S. Pulmonary fat embolization in the immunocompromised patient. *Am J Surg Pathol* 1982;6:315-22.
19. Kitchell CC, Balogh K. Pulmonary lipid emboli in association with long-term hyperalimentation. *Hum Pathol* 1986;17:83-5.
20. Ross RM, Johnson GW. Fat embolism after liposuction. *Chest* 1988;93:1294-5.
21. Lessells AM. Fatal embolism after minor trauma. *Br Med J* 1981;282:1586.
22. Gresham GA, Kuczynski A, Rosborough D. Fatal fat embolism following replacement arthroplasty for transcervical fractures of femur. *Br Med J* 1971;2:617-9.

23. Broder G, Ruzumna L. Systemic fat embolism following acute primary osteomyelitis. *JAMA* 1967;199:150-2.
24. Kaufman HD, Finn R, Bourdillon RE. Fat embolism following an epileptic seizure. *Br Med J* 1966;1:1089.
25. Thomas ML, Tighe JR. Death from fat embolism as a complication of intraosseous phlebography. *Lancet* 1973;2:1415-6.
26. Jackson CT, Greendyke RM. Pulmonary and cerebral fat embolism after closed-chest cardiac massage. *Surg Gynecol Obstet* 1965;120:25.
27. Courtney LD. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol Surv* 1974;29:169-77.
28. Philip RS. Amniotic fluid embolism. *NY State J Med* 1967;67:2085-8.
29. Masson RG, Ruggieri J, Siddiqui MM. Amniotic fluid embolism: definite diagnosis in a survivor. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:187-92.
30. Schriener RW, Ryu JH, Edwards WD. Microscopic pulmonary embolism causing subacute cor pulmonale: a difficult antemortem diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:143-8.
31. Attwood HD, Park WW. Embolism to the lungs by trophoblast. *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1961;68:611.
32. Park WW. Experimental trophoblastic embolism of the lungs. *J Pathol Bacteriol* 1958;75:257.
33. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232:155-60.
34. Hansson P, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. «The study of men born in 1913». *Arch Intern Med* 1997;157:1665-70.
35. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovich B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151: 933-8.
36. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
37. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
38. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154:861-6.
39. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J* 1987;114:1262-4.
40. Anderson FA, Wheeler HB. Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995;16:235-51.
41. Quinn DA, Taylor TB, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, Mc Kusick KA, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992;268:1689-96.

42. Coon WA, Collier FA. Some epidemiologic considerations of thromboembolism. *Surg Gyn Obst* 1959;109:487-501.
43. Nordstrom M, Linblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population-the city of Malmö, Sweden. *APMIS* 1998;106:378-84.
44. Coon WW. Venous thromboembolism. Prevalence, risk factors and prevention. *Clin Chest Med* 1984;5:391-401.
45. Gore I, Hirst AE, Tanaka K. Myocardial infarction and thromboembolism: a comparative study in Boston and Kyushu, Japan. *Arch Intern Med* 1964;113:323-30.
46. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995;107:10S-7.
47. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
48. Gallus AS. Established venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Haematol* 1981;10:583-611.
49. Coon WW, Willis PWD, Symons MJ. Assessment of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *Ann Surg* 1969;170:559-68.
50. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
51. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997;82:423-8.
52. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
53. Borrell C. Servei d'Informació Sanitària. Institut Municipal de la Salut. Barcelona. (comunicación personal).
54. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-69.
55. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995;70:417-24.
56. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch Intern Med* 1988;148:1425-6.
57. Ryu JH, Olson EJ, Pellikka PA. Clinical recognition of pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc* 1998;73:873-9.
58. Battle RM, Pathak D, Humble CG, Key CR, Vanatta PR, Hill RB, et al. Factors influencing discrepancies between pre-mortem and post-mortem diagnosis. *JAMA* 1987;258:339-44.
59. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995;108:276-90.
60. Dexter L, Dock DS, McGuire LB, et al. Pulmonary embolism. *Med Clin North Am* 1960;44:1251-68.
61. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.

62. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital. *Chest* 1999;116:909-13.
63. Lilienfeld DE, Godbold JH. Geographic distribution of pulmonary embolism mortality rates in the United States, 1980 to 1984. *Am Heart J* 1992;124:1068-72.
64. Thromboembolic Risk Factors Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992;305:567-74.
65. Linblad B, Sternby WH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over thirty years. *Br Med J* 1991;302:709-11.
66. Coon WW. The spectrum of pulmonary embolism. Twenty years later. *Arch Surg* 1976;111:398-402.
67. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN. Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department. *Am J Surg* 1995;169:214-6.
68. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, Girolami A. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994;154:164-8.
69. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
70. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108:312S-34.
71. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46,000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br Med J* 1999; 318: 96-100.
72. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Coleridge Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1485-9.
73. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocystinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Inter Med* 1998;158:2101-6.
74. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-31.
75. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, van der Meer FJ, Colly LP, Trienekens PH, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden thrombophilia study). *Blood* 1995;85:2756-61.
76. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, Gitel S, Dendik R, Rosenberg N, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:511-8.
77. Perrier A. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A single disease entity with different risk factors? *Chest* 2000;118:1235-6.

FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Carlos Panizo Santos y Eduardo Rocha Hernando

RESUMEN

La trombosis constituye la principal causa de mortalidad en el mundo occidental, de aquí la importancia del conocimiento de aquellas situaciones que conllevan un aumento del riesgo de sufrir una trombosis. Los estados hipercoagulables son situaciones que se caracterizan por una alteración del balance hemostático que favorece, ante un estímulo menor del necesario en situación normal, la aparición de un proceso trombótico. Un estado hipercoagulable se produce cuando la activación del mecanismo hemostático sobrepasa la capacidad inhibitoria fisiológica, provocando un aumento de la generación intravascular de trombina. En este capítulo se repasarán los distintos factores de riesgo que pueden favorecer o desencadenar la aparición de una trombosis venosa profunda o de una embolia pulmonar. Unos son precisos y claramente identificados, consistentes en un defecto o disfunción de alguna de las proteínas involucradas en la hemostasia. Otros incluyen diversas situaciones clínicas asociadas a un riesgo aumentado de trombosis y cuya fisiopatología es compleja y multifactorial, ya que pueden participar simultáneamente diferentes factores del sistema hemostático, así como anomalías vasculares y reológicas.

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar se consideran hoy en día dos manifestaciones de una misma enfermedad denominada tromboembolia venosa (TEV) o enfermedad tromboembólica venosa, pudiendo aparecer aislada o conjuntamente. La TEV es una enfermedad frecuente en los países occidentales, y aunque su incidencia real no es del todo conocida dado que varía en función del método diagnóstico que se utilice, los estudios más recientes la sitúan en torno a uno o dos casos por cada 1.000 habitantes y año¹⁻³. Aunque las localizaciones afectadas con mayor frecuencia son las extremidades inferiores y las arterias pulmonares, no se debe olvidar que también pueden verse implicadas otras regiones como las venas de las extremidades superiores,

los senos venosos cerebrales, el sistema venoso mesentérico y portal, o la vena central de la retina.

La TEV es una enfermedad aguda cuyo desarrollo es el resultado de la conjunción de múltiples factores sobre un paciente en un momento concreto. Habitualmente, en los sujetos que han padecido algún episodio de TEV suelen poder identificarse varios factores, más o menos permanentes, que predisponen a padecer la enfermedad, a los que se suma una causa puntual desencadenante, que puede ser o no evidente (tabla 1). Los factores de riesgo clásicos incluyen la inmovilización, cirugía, embarazo, puerperio, parálisis, encamamiento y empleo de anticonceptivos orales⁴⁻⁶. Se trata de situaciones clínicas asociadas a un riesgo aumentado de TEV y cuya fisiopatología es compleja y multifactorial, ya que pueden participar simultáneamente diferentes factores del sistema hemostático, así como anomalías vasculares y reológicas. En otros casos la TEV tiene un claro componente hereditario: aparece en individuos de familias concretas con historia previa de trombosis, acontece en sujetos jóvenes y sin una causa aparente. Estos casos son producidos por anomalías de la hemostasia, precisas y claramente identificadas, consistentes en un defecto o disfunción de alguna de las proteínas involucradas en la hemostasia. Finalmente, existe una serie de factores de riesgo de los que se desconoce si son congénitos o adquiridos o en los que se ha demostrado un componente mixto. De acuerdo con todo esto, los estados trombofílicos pueden considerarse como un conjunto de situaciones congénitas o adquiridas asociadas al desarrollo de episodios de TEV⁷.

TABLA 1
Factores de riesgo del tromboembolismo venoso

<i>Adquiridos</i>	<i>Genéticos</i>	<i>Mixtos</i>
Edad	Déficit de antitrombina	Hiperhomocistinemia
Inmovilización	Déficit de proteína C	Niveles elevados de factor VIII C
Cirugía	Déficit de proteína S	Niveles elevados de factor IX C
Neoplasias	Factor V Leiden	Niveles elevados de factor XI
Embarazo y puerperio	Disfibrinogenemia	Resistencia a la proteína C
Fármacos	Protrombina 20210A	activada sin factor V Leiden
Anticonceptivos		Niveles elevados de fibrinógeno
orales		
Tratamiento hormonal sustitutivo		
Antipsicóticos		
Síndrome antifosfolípido		
TEV previa		

TEV: tromboembolia venosa.

FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS

Edad

Es un hecho conocido que la incidencia de la TEV aumenta con la edad. Así como en la población infantil la incidencia es sumamente baja, en torno a un caso por 100.000 habitantes y año, en la población anciana mayor de 75 años de edad alcanza casi el 1% anual¹. Aunque la causa de este fenómeno es todavía desconocida, resulta lógico pensar que es fruto de una combinación de múltiples factores entre los que se incluirían la inmovilización, la disminución del tono muscular, la mayor frecuencia de enfermedades graves y tumorales en la población anciana, etc.

Cirugía y traumatismos

El riesgo de padecer un episodio agudo de TVP se incrementa considerablemente durante la cirugía, particularmente en la cirugía ortopédica y la neurocirugía. En la cirugía de rodilla y de cadera el riesgo de TEV puede alcanzar entre el 30% y el 50%^{8,9}. La cirugía abdominal, ginecológica y urológica presentan también un riesgo elevado a pesar de que se haya generalizado la profilaxis con heparina, en ocasiones superior al 30%¹⁰. Asimismo, el riesgo de TEV se ve aumentado en cualquier tipo de paciente que ha sufrido un traumatismo mayor, oscilando entre el 80% para los que presentan fracturas de fémur y el 54% para los que presentan traumatismos craneoencefálicos^{10,11}.

Inmovilidad

La inmovilidad, el reposo prolongado y el encamamiento son otras situaciones médicas frecuentes que predisponen a padecer un episodio agudo de trombosis y justifican la elevada incidencia de TEV que acontece en pacientes con algún tipo de parálisis o con vendajes escayolados, e incluso en sujetos sanos que realizan viajes prolongados¹². Este hecho parece justificar también el aumento en el riesgo de padecer un episodio de TEV en ciertas patologías médicas como el infarto cerebral, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹³.

Embarazo y puerperio

Las tasas de TEV observadas en diversos estudios en el embarazo y puerperio varían mucho. En los dos estudios más grandes, la tasa de TEV durante el embarazo osciló entre el 0,13 por 1.000 mujeres¹⁴ y el 0,7 por 1.000 mujeres¹⁵, lo que viene a suponer una incidencia de entre 0,17 y 0,93 por 1.000 embarazos y año. Esta incidencia es inferior a la que previamente se ha señalado para la

población general, aunque esto probablemente sea reflejo de que la edad media de las gestantes es inferior a la de la población general. De hecho, Nordstrom et al³ encuentran una incidencia de TEV para las mujeres menores de 30 años del 0,075 por 1.000 mujeres y año. En un estudio más reciente, el embarazo se asociaba a un incremento de cuatro veces en el riesgo de TEV¹⁶.

Durante el puerperio la incidencia aproximada de enfermedad tromboembólica oscila entre el 2,3 y el 6,1 por cada 1.000 mujeres^{14,15}. Esto indica que el riesgo de episodios de TEV es de tres a cinco veces mayor en el puerperio que durante el embarazo.

Fármacos

Anticonceptivos orales

El riesgo de TEV asociado al empleo de los anticonceptivos orales ha sido muy estudiado desde que se describió su asociación por primera vez en 1961¹⁷. La incidencia de TEV parece encontrarse muy relacionada con la dosis de estrógenos de cada formulación. Por eso la TEV asociada a los anticonceptivos orales se ha hecho menos frecuente desde la introducción de los anticonceptivos con dosis bajas de estrógenos. A pesar de ello, el riesgo sigue siendo aproximadamente cuatro veces superior al de las mujeres de la misma edad que no los consumen^{18,19}. Recientemente se ha podido demostrar que el componente progestínico también tiene que ver con el riesgo de TEV. En este sentido, los anticonceptivos de tercera generación que contienen desogestrel o gestoden tienen incluso un riesgo de trombosis superior al que confieren los de segunda generación que contienen levonorgestrel²⁰.

Tratamiento hormonal sustitutivo

Últimamente se ha prestado mucha atención al efecto trombofílico del tratamiento hormonal sustitutivo dada la alta frecuencia de su uso en mujeres postmenopáusicas. Varios estudios recientes han demostrado que el tratamiento hormonal sustitutivo se asocia con un aumento entre dos a cuatro veces del riesgo de TEV²¹, aunque parece que dicho incremento sucede al iniciar la terapia. Conforme avanza el tiempo de tratamiento el riesgo disminuye, e incluso se invierte.

Antipsicóticos

Desde que se comenzaron a utilizar fármacos como las fenotiacinas y la reserpina se suponía la existencia de una relación entre su administración y el TEV. La asociación entre estos fármacos y el TEV ha sido recientemente demostrada en un estudio de casos controles muy amplio y con un seguimiento muy largo²².

En este trabajo, el riesgo relativo de padecer TEV durante el tratamiento con antipsicóticos fue de 7,1 respecto a los sujetos que no los tomaban. Además los autores demostraron que el riesgo era variable en función del tiempo de exposición al fármaco y del tipo de antipsicótico administrado.

Enfermedades neoplásicas

Desde que en 1868 Trousseau describiera la relación entre el cáncer y los fenómenos trombóticos se sabe que la TEV es una complicación frecuente en los pacientes diagnosticados de cáncer. Aunque la mayoría de los estudios de incidencia de TEV en cáncer se han realizado en cáncer de mama, el riesgo de trombosis es especialmente elevado en los adenocarcinomas productores de mucina como los carcinomas gástricos o pancreáticos¹⁰. En las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama el riesgo de padecer un episodio de TEV se ve incrementado cuanto mayor es el estadio de la enfermedad y si han recibido tamoxifeno como tratamiento²³. No obstante, también pueden influir otras muchas circunstancias en el desarrollo de TEV en estas pacientes, como el empleo de catéteres venosos centrales, el tipo de quimioterapia utilizada, etc.

Con cierta frecuencia la aparición de un episodio de TEV precede al diagnóstico de una neoplasia. Recientemente se ha sugerido que el 10% de los pacientes menores de 60 años diagnosticados de TEV sin causa aparente serán diagnosticados en el plazo de 6 meses de un proceso neoplásico²⁴. El riesgo de padecer un episodio de TEV previo al diagnóstico de un tumor ha sido analizado en algunos estudios que han demostrado que varía en función del tipo de neoplasia²⁵. El riesgo es superior en tumores como la policitemia vera, el cáncer ovárico, pancreático o del sistema nervioso central que en el cáncer de mama. El estudio de Sorensen et al²⁴ demostró que este riesgo se hallaba incrementado también en los tumores primarios hepáticos. Todos estos estudios demuestran que el riesgo de presentar un tumor después de padecer una trombosis se circunscribe a los meses inmediatamente posteriores al episodio de TEV, lo que sugiere que la neoplasia oculta puede contribuir al riesgo trombótico en estos enfermos.

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un cuadro caracterizado por la asociación de trombosis de localización venosa y/o arterial, abortos de repetición, trombopenia y presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF). Este cuadro puede aparecer de manera aislada, SAF primario, o asociado a una serie de situaciones clínicas, SAF secundario, incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y

otras conectivopatías, exposición a diversos fármacos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, infecciones víricas o bacterianas, síndromes linfoproliferativos y paraproteinemias, entre otros²⁶.

Se pueden distinguir diferentes AAF en relación con su reactividad específica para distintas estructuras fosfolípídicas. El primero identificado como marcador de riesgo trombótico fue el anticoagulante lúpico (AL), que interfiere *in vitro* con las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Con posterioridad se describieron los anticuerpos anticardiopina (ACA), que constituyen un grupo muy heterogéneo en cuanto a su estructura y función y que van dirigidos contra un complejo constituido por formas insolubles de cardiopina y una proteína plasmática con propiedades anticoagulantes, la β_2 -glucoproteína I²⁷. Recientemente se han identificado AAF que reconocen la protrombina, la trombomodulina y la anexina V.

En nuestro país aproximadamente el 5% de los pacientes diagnosticados de TEV tienen AAF, mientras que sólo están presentes en el 1%-2% de la población sana, lo que supone un riesgo de TEV de unas tres veces²⁸. La relación entre AAF y riesgo trombótico está bien definida en algunas situaciones clínicas y mucho menos en otras. En pacientes con LES se producen episodios de TEV en el 30% de los casos que presentan AAF frente al 15% en los que no tienen anticuerpos, mientras que en otras conectivopatías la incidencia de trombosis es algo mayor que en el LES^{29,30}. Por el contrario, la presencia de AAF no se asocia a aumento del riesgo de trombosis en procesos infecciosos, ingesta de fármacos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida o procesos linfoproliferativos³⁰. Parece difícil concretar en la actualidad cuál es el valor predictivo de TEV de los AAF en general, aunque posiblemente los AL representen un riesgo mayor que los ACA. Los episodios trombóticos pueden ser de localización venosa o arterial y también pueden afectar a la microcirculación, siendo las localizaciones más frecuentes las trombosis venosas de extremidades inferiores y las cerebrales.

Un 20%-40% de los pacientes diagnosticados de SAF muestran tromboopenia, cuya patogenia no está bien dilucidada³¹. Es frecuente que las mujeres con SAF presenten abortos de repetición, preferentemente en el primer trimestre del embarazo. En pacientes con LES la existencia de AAF se asocia en más del 60% de los casos con abortos^{29,32}. Sin embargo, la presencia de AAF tiene escaso valor predictivo sobre el riesgo de aborto en mujeres sin abortos previos, mientras que el valor predictivo es elevado en pacientes con antecedentes³³. El mecanismo por el que se producen los abortos tampoco es conocido, aunque recientemente se ha demostrado la presencia de anticuerpos antitrofoblasto en un porcentaje elevado de mujeres con antecedentes de abortos y AAF³⁴.

FACTORES DE RIESGO CONGÉNITOS

Hasta hace pocos años en aproximadamente el 15% de los enfermos seleccionados por presentar un episodio de TVP juvenil y/o recurrente, y en menos del 10% de pacientes consecutivos no seleccionados se encontraba una causa de trombofilia hereditaria. Tras los últimos descubrimientos es posible que en cerca de la mitad de los pacientes que sufren un episodio de TEV pueda identificarse un marcador genético de trombofilia. Es probable que en pocos años más en la mayoría, si no en todos, los pacientes con TEV pueda identificarse un marcador genético predisponente, incluso cuando la trombosis haya sido precipitada por una situación de riesgo elevado³⁵. Esto demuestra que en los últimos años se han logrado avances muy importantes en el campo de la genética molecular de la trombofilia hereditaria, habiéndose identificado diferentes alteraciones y mutaciones genéticas implicadas en la génesis de los estados trombofílicos. Sin embargo, aún está pendiente de esclarecer la relación entre la existencia de un estado trombofílico hereditario y sus consecuencias clínicas³⁶. Es necesario profundizar para llegar a entender la razón que explique por qué algunos individuos heterocigotos para una determinada mutación pueden estar asintomáticos toda la vida, mientras otros presentan una expresión clínica severa. Este hecho es particularmente evidente en el caso de los sujetos heterocigotos para el déficit de proteína C (PC) que, la mayoría de las veces, permanecen asintomáticos durante toda la vida, lo que indica una transmisión autosómica recesiva. Por el contrario, existen familias en las que los heterocigotos presentan episodios trombóticos de repetición, lo que sugeriría que la enfermedad es autosómica dominante con alta penetrancia. Este hecho demuestra que las trombofilias congénitas tienen marcada variabilidad fenotípica. Por ello se ha propuesto que la predisposición heredada al TEV puede ser el resultado de una combinación de mutaciones pretrombóticas en dos o más genes y hoy parece evidente que la interacción de múltiples trastornos genéticos puede generar una marcada expresión clínica³⁶.

Por otra parte es posible que la existencia de trombofilia hereditaria, incluso cuando más de un gen está afectado, no sea suficiente para desencadenar un episodio trombótico con significación clínica. Estos sujetos, pese a que constantemente presentan una generación aumentada de trombina en plasma, sólo tienen clínica de TEV ocasionalmente, lo que sugiere que una situación de riesgo trombogénico adquirido sería la causa desencadenante del episodio trombótico en los enfermos con trombofilia hereditaria^{37,38}. De hecho, algunos estudios clínicos han demostrado que situaciones como el embarazo, la cirugía o la toma de anticonceptivos orales se asocian a muchos episodios de TVP en pacientes con trombofilia^{39,40}.

Déficit de antitrombina

La antitrombina (AT) es una glucoproteína perteneciente a la superfamilia de las serpinas que se sintetiza en el hígado. Es el inhibidor encargado de inactivar la trombina y otras enzimas de coagulación (factores Xa, IXa, XIa, XIIa y calicreína, entre otros), lo que le convierte en uno de los reguladores fisiológicos más importantes de la formación de fibrina. La inhibición promovida por la AT es acelerada intensamente por la heparina y los proteoglicanos presentes en la pared del vaso⁴¹⁻⁴³.

La deficiencia de AT se transmite de manera autosómica dominante. La mayoría de los afectados son heterocigotos, con niveles de AT que oscilan entre un 40% y un 70%, y son muy raros los casos de homocigotos. La prevalencia del defecto en la población general es variable en los diferentes estudios, oscilando entre 0,02% y 0,3%^{44,45}, mientras que se ha estimado alrededor del 1% en pacientes con TEV no seleccionados^{5,46}. El riesgo de TEV asociado al déficit de AT es 50 veces superior al riesgo de las personas sin déficit.

Se distinguen dos tipos de déficit de AT: el tipo I se caracteriza por una disminución paralela de la actividad funcional y del nivel antigénico de la proteína como consecuencia de una disminución de su síntesis. El tipo II cursa con disminución de la actividad funcional y niveles antigénicos normales, como expresión de una alteración funcional de la molécula. El tipo II ha sido con posterioridad subdividido en tres subtipos, según el defecto afecte al sitio reactivo, a los lugares de unión a la heparina o se trate de un defecto funcional múltiple con efecto pleiotrópico tanto sobre el centro reactivo como sobre los lugares de unión a la heparina⁵. Los defectos funcionales que afectan solamente al sitio de unión a la heparina confieren menor riesgo de TEV. Como se ha señalado, el déficit homocigoto es una situación rara y casi exclusiva del tipo II con defecto en el lugar de unión a la heparina; estos pacientes tienen historia de TVP y trombosis arterial que comienza en la infancia⁴⁷. En muchos de estos casos se conoce el defecto molecular del gen de la AT responsable del déficit.

Déficit de proteína C

La PC es una glucoproteína vitamina K dependiente, que se sintetiza en el hígado y se activa en la membrana de las células endoteliales por el complejo trombina-trombomodulina. La PC activada (PCA) inactiva los factores Va y VIIIa deteniendo de ese modo la coagulación a través de su acción proteolítica. Para ser eficaz, la PCA necesita formar un complejo en la superficie de la membrana con la proteína S^{48,49}.

La deficiencia de PC es un defecto de transmisión autosómica dominante, aunque algunos estudios recientes en homocigotos han demostrado un patrón

de herencia que puede ser autosómico recesivo⁵⁰. La prevalencia del déficit en la población general oscila entre el 0,2% y el 0,4%⁵¹, pero se ha descrito una frecuencia mucho más elevada (entre 1:200 y 1:700) en estudios de población en donantes de sangre y sujetos sanos^{52,53}. Estas diferencias han llevado a pensar en la existencia de dos tipos de deficiencias heterocigotas de PC; en un caso el proceso cursaría de manera asintomática, mientras que en el otro las complicaciones tromboticas serían frecuentes. Sin embargo, no se han encontrado diferencias a nivel molecular entre las dos formas de expresión de la alteración. Esto lleva a pensar que, aunque esta deficiencia por sí sola aumenta el riesgo de TEV, puede ser necesaria la presencia de una anomalía genética adicional para la aparición frecuente de trombosis. En este sentido recientemente se ha demostrado que la frecuencia de factor V Leiden es mucho mayor en sujetos sintomáticos heterocigotos para la deficiencia de PC que en la población general^{54,55}. La incidencia de la deficiencia de PC en pacientes con TEV no seleccionados es del 3%^{5,46}. El déficit de PC se asocia con una elevación del riesgo de TEV entre dos y seis veces.

Desde el punto de vista fenotípico se pueden distinguir dos tipos de déficit de PC. En el tipo I hay una disminución paralela de la actividad funcional y el nivel antigénico, mientras que en el tipo II la reducida actividad funcional contrasta con los niveles antigénicos normales como expresión de la existencia de una molécula anormal. Es posible que en el futuro las deficiencias tipo II puedan subclasificarse de acuerdo a los resultados de las diferentes pruebas funcionales (coagulantes y cromogénicos)⁵. En el tipo I es rara la presencia de pequeñas deleciones o inserciones, siendo mucho más frecuentes las mutaciones puntuales, que en una tercera parte de los casos se producen en el dinucleótido CpG. Muchas de estas mutaciones provocan finalización prematura de la síntesis de la proteína o pérdida de estabilidad de la misma. En el tipo II el defecto consiste en una mutación habitualmente localizada en zonas funcionalmente relevantes de la molécula, tales como el centro activo, el lugar de unión al calcio o al sustrato o la zona de interacción con la trombomodulina, entre otras.

Déficit de proteína S

La proteína S (PS), el principal cofactor de la PCA, es una glucoproteína vitamina K dependiente. Se sintetiza en el hígado y en las células endoteliales, megacariocitos y células de Leydig. El 40% de la PS está en forma libre en el plasma, mientras que el resto permanece ligado a la fracción C4b del complemento (C4b-BP) y no actúa como cofactor de la PCA. La PS actúa aumentando la afinidad de la PCA por los fosfolípidos con carga negativa, formando un complejo PCA-PS que se une a la membrana y hace que los factores Va y VIIIa sean más accesibles a la acción proteolítica de la PCA⁵⁶.

La deficiencia de PS es un trastorno hereditario de transmisión autosómica dominante. Aunque existen pocos estudios de la prevalencia del déficit de PS en la población general^{46,57}, la incidencia en pacientes con TEV no seleccionados oscila entre 1%-2,2 %^{5,46}. En un importante estudio caso control no se pudo confirmar que fuera un factor de riesgo de TEV, pero existen estudios familiares que apoyan la hipótesis de que sea factor de riesgo; en cualquier caso, la evidencia es menor que en el caso de la PC y el riesgo no ha podido ser cuantificado^{58,59}.

Desde un punto de vista fenotípico la subclasificación de las deficiencias de PS es mucho más compleja que la de AT o PC. Hoy se reconocen tres tipos fenotípicos distintos⁵. El tipo I se caracteriza por disminución de la concentración antigénica de PS total y libre y de la actividad funcional. El tipo II tiene niveles antigénicos normales de PS total y libre y disminución de la actividad funcional. Por último, el tipo III cursa con niveles normales de PS total y reducción de la concentración antigénica de PS libre y de la actividad funcional. Recientemente se ha descrito que los tipos I y III reflejan una misma causa genética⁶⁰, por lo que convendría hablar de dos tipos de deficiencia de PS, uno cuantitativo (tipo I), con disminución de PS libre antígeno y actividad funcional, y un defecto funcional (tipo II) con disminución de actividad y niveles normales de antígeno; el tipo I tendría dos subtipos caracterizados por presentar niveles normales o bajos de PS total⁴⁶. La caracterización molecular de las deficiencias de PS resulta mucho más compleja que la de PC posiblemente por la estructura genética particular que presenta esta proteína. Se han descrito dos grandes deleciones en pacientes con deficiencia tipo I y diferentes mutaciones puntuales o pequeñas inserciones o deleciones en otros pacientes de distintos tipos. Un hecho sorprendente, y para el que de momento no existe explicación adecuada, es que en una proporción importante de pacientes no se puede detectar ningún defecto en el gen de la PS que explique el déficit⁶¹.

Factor V Leiden

En 1993 Dahlback demostró que el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) tras la adición de PCA se alargaba menos en algunos pacientes con historia personal y familiar de TEV que en sujetos sanos⁶². A este nuevo defecto congénito se le denominó resistencia a la PCA (RPCA). Poco tiempo más tarde se demostró que, en aproximadamente el 80% de los casos, la alteración responsable de la RPCA es una sustitución en la molécula del factor V de la arginina en posición 506 por glutamina (Arg⁵⁰⁶Gln), mutación que fue denominada factor V Leiden⁶³. Esta sustitución es la consecuencia de una mutación puntual (G por A) en el nucleótido 1691 del gen del factor V (fig. 1). Los casos de RPCA en los que no hay mutación del factor V pueden ser explicados por la

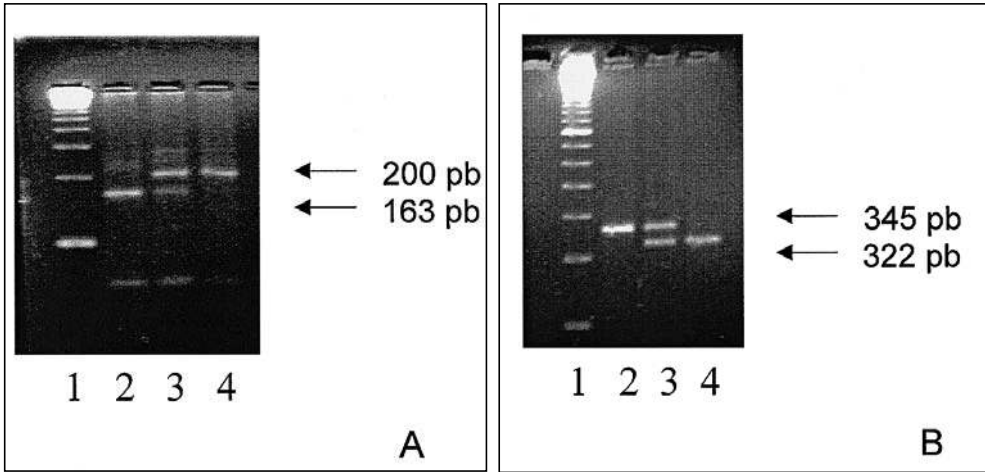
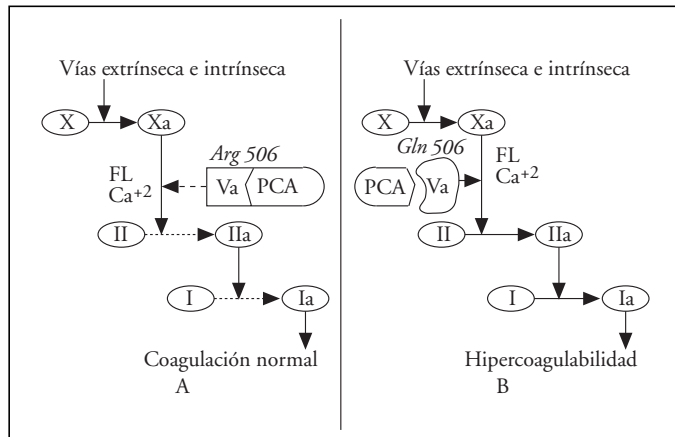


Figura 1. Análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y digestión con enzimas de restricción. A: factor V Leiden, la enzima de restricción utilizada es Mnl I. 1: marcador de pares de bases; 2: factor V normal; 3: factor V Leiden heterocigoto; 4: factor V Leiden homocigoto. B: protrombina, la enzima de restricción utilizada es Hind III. 1: marcador de pares de bases; 2: protrombina 20210G; 3: protrombina 20210A heterocigoto; 4: protrombina 20210A homocigoto.

relativamente pobre especificidad de las pruebas funcionales usadas para medir la resistencia a la PCA o por la posible existencia de otras alteraciones moleculares, no identificadas hasta ahora, capaces de provocar RPCA^{46,64}. La tendencia trombótica de los sujetos portadores de la mutación se explica porque el factor Va se inactiva mediante la acción proteolítica de la PCA que hidroliza de manera secuencial los enlaces Arg⁵⁰⁶, Arg³⁰⁶ y Arg 679^{65,66}. La sustitución de la Arg506Glu en el factor V Leiden provoca una resistencia de esta molécula a la degradación por la PCA (fig. 2)^{67,68}.

Figura 2. Efecto de la proteína C activada (PCA) sobre la cascada de la coagulación. A: si el factor V es normal, la PCA se encarga de su hidrólisis regulando la formación de trombina. B: si el individuo presenta un factor V Leiden, se impide la hidrólisis por la PCA, incrementándose la formación de trombina y desencadenando un estado de hipercoagulabilidad.



La mutación del gen del factor V se transmite de manera autosómica dominante y existen varios casos de sujetos homocigotos en los que el riesgo de padecer TEV es más de 90 veces superior al de la población normal⁶⁹⁻⁷¹. Aunque la prevalencia de la mutación en la población caucásica es muy alta, oscilando entre 2%-8%⁷²⁻⁷⁴, en la raza africana, la población del extremo oriente, los indios americanos y también en determinadas zonas de Europa la incidencia es menor del 1%^{72,75-77}. En nuestro país la prevalencia en la población general es del 3% y en pacientes no seleccionados con TEV es aproximadamente del 10%^{78,79}.

Mutación G20210A de la protrombina

La protrombina (factor II) es el precursor de la trombina, una enzima absolutamente clave en el balance procoagulante-anticoagulante, ya que si por una parte potencia la coagulación, por otra promueve la anticoagulación a través de la PC y además tiene acción antifibrinolítica. En 1996 se describió una variante genética de la protrombina asociada a un riesgo tres veces superior de padecer TEV. La anomalía consiste en una mutación (G por A) en el nucleótido 20210 del gen (fig. 1). Esta variante se asocia con un aumento de los niveles de protrombina en plasma, que puede ser responsable del aumento del riesgo de TEV (fig. 3). La frecuencia del genotipo heterocigoto en la población normal oscila entre 0,5%-4%, siendo entre dos a seis veces mayor en pacientes no seleccionados con TEV y aún más en pacientes seleccionados^{75,80-84}, habiéndose encontrado también en ocasiones un aumento de la frecuencia en pacientes con trombosis arterial^{82,85-87}, aunque este dato no ha sido confirmado en otros estudios^{80,81}.

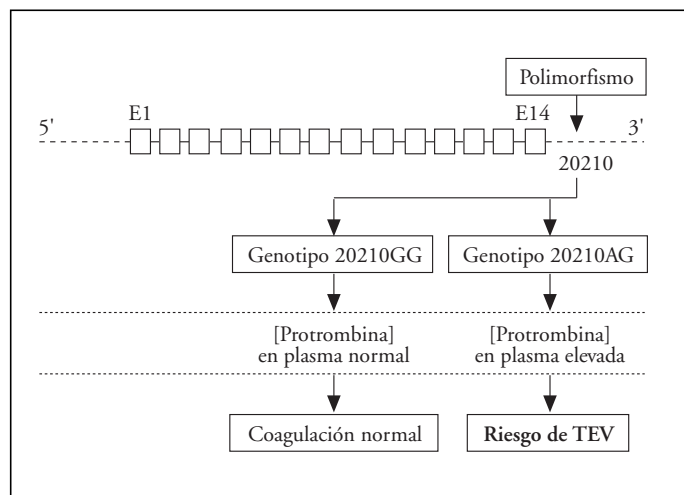


Figura 3. La variante de la protrombina 20210A, aunque se localiza en una zona intrónica del gen, se ha relacionado con presencia de concentraciones de protrombina en sangre más elevadas que en los individuos sin esa variante.

OTROS FACTORES DE RIESGO

Hiperhomocistinemia

La homocisteína es un derivado de la conversión metabólica de la metionina. Ciertos defectos hereditarios o situaciones adquiridas pueden causar hiperhomocistinemia severa ($> 100 \mu\text{mol/l}$), moderada ($25\text{-}100 \mu\text{mol/l}$) o ligera ($16\text{-}24 \mu\text{mol/l}$). La causa más frecuente de hiperhomocistinemia severa es el déficit homocigoto de la enzima cistationina- β -sintasa (CBS), que tiene una frecuencia en la población general de 1:200.000 a 1:335.000^{88,89}. Un pequeño número de casos se asocian al déficit homocigoto de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). La hiperhomocistinemia moderada o ligera se encuentra en sujetos con defectos genéticos y en trastornos adquiridos. Entre los factores adquiridos destaca el déficit de consumo de determinadas vitaminas como la B₆, B₁₂, y ácido fólico. Entre los defectos genéticos, el déficit heterocigoto de CBS tiene una prevalencia de 0,3%-1,4%^{88,89}. En 1988 se describió una variante termolábil de la enzima MTHFR, de transmisión autosómica recesiva, producida por una mutación puntual (C por T) en el nucleótido 677 que provoca la sustitución de valina por alanina en posición 223 (Ala²²³Val MTHFR)⁹⁰⁻⁹². La frecuencia de homocigotos para esta mutación en la población general varía entre 1,4%-15%⁹³. No está demostrado que esta variante por sí misma constituya un factor de riesgo para la TEV, aunque podría serlo asociada a algún déficit vitamínico⁹⁴.

En 1994 se encontró hiperhomocistinemia ligera en el 19% de un grupo de pacientes con TEV juvenil y estudios familiares demostraron que en muchos casos la anomalía era hereditaria⁹⁵. Trabajos posteriores han confirmado que los niveles moderadamente elevados de homocistinemia aumentan dos veces el riesgo de TEV^{92,96,97}. Finalmente reseñar que el mecanismo por el que la hiperhomocistinemia contribuye a la trombogénesis sigue sin ser bien entendido.

Factor VIII

Los niveles elevados de factor VIII coagulante se han identificado recientemente como factor de riesgo para el TEV. Los niveles elevados de factor VIII son frecuentes, encontrándose hasta en un 10% de los sujetos en la población general, y en el 25% de los pacientes con TEV⁹⁸. Algunos estudios han sugerido que los niveles elevados de factor VIII después de haber sufrido el primer episodio de TEV son un factor de riesgo importante para presentar un segundo episodio agudo⁹⁹. Aunque no están descritos todavía todos los factores genéticos que determinan los niveles plasmáticos individuales de factor VIII, se sabe que tanto el grupo sanguíneo como el nivel de factor von Willebrand regulan dichos niveles. Por eso parece que éstos son también factores de riesgo para la TEV: las perso-

nas con grupo sanguíneo no-0 tienen un incremento del riesgo de dos veces respecto a sujetos con otros grupos ABO, y las personas con unos niveles de factor von Willebrand por encima de 150 UI/dl presentan tres veces más riesgo que aquellas personas con niveles por debajo de 100 UI/dl¹⁰. No obstante, también deben existir otros factores genéticos importantes en la regulación de los niveles de factor VIII que todavía no han podido ser identificados y que explicarían la propensión familiar a tener niveles elevados de factor VIII.

CONCEPTO DE INTERACCIÓN EN TEV

La interacción o sinergismo entre varios factores de riesgo se presenta cuando el riesgo observado derivado de esos factores excede la suma de los riesgos individuales derivados del efecto de cada uno de esos factores. Por eso, bajo un efecto de interacción, la población con una combinación de factores de riesgo desarrolla la enfermedad en mayor proporción de lo que se esperaría encontrar por las incidencias de enfermedad individuales para cada factor de riesgo por separado. Este hecho no implica necesariamente que se conozcan los mecanismos de acción de los factores de riesgo, ni la presencia de interacción quiere decir que los mecanismos de acción de los factores de riesgo sean comunes¹⁰. En el TEV hoy en día se considera necesaria la coexistencia de varios factores de riesgo para que se desencadene un episodio agudo.

Interacción gen-gen

El primer dato que hizo pensar en la hipótesis de la interacción en el TEV fue la demostración de que las personas con déficit de PC e historia de TEV tienen un riesgo de trombosis mucho más elevado que las personas con déficit de PC sin ningún caso de TEV en la familia. Como esta discrepancia en la expresión clínica no era achacable a las distintas mutaciones de la molécula de la PC, se sugirió que debería existir algún factor genético adicional en las familias sintomáticas capaz de explicar esta diferencia⁵². Hoy se sabe que ese factor genético adicional es el factor V Leiden y que el 75% de los individuos que heredan ambos factores desarrollarán trombosis⁵⁴. Similares datos se han descrito en estudios de familias con déficit de PC y AT. En este último caso la interacción parece especialmente intensa, ya que el 100% de los portadores de los dos defectos desarrollaron TEV, particularmente en la juventud^{100,101}.

Un tipo especial de interacción aparece en el caso de los homocigotos. Los homocigotos de PC y PS son infrecuentes y suelen manifestarse con un cuadro muy grave denominado púrpura fulminante neonatal. Los casos de homocigotos para el déficit de AT también son incompatibles con la vida. Los portadores

homocigotos del factor V Leiden son más frecuentes y su riesgo de trombosis es más elevado que el de los heterocigotos (80 veces el riesgo normal frente a siete veces el del heterocigoto frente al normal). Una situación parecida acontece para los individuos homocigotos para el defecto de la protrombina 20210A.

Interacción gen-ambiente

El desarrollo de un episodio de TEV también se ve con frecuencia precipitado por la interacción entre un factor genético y otro ambiental. De hecho, estos últimos tienen una elevada prevalencia y la posibilidad de que concurren en el mismo individuo son elevadas. De este tipo de interacción, la mejor caracterizada es la interacción entre anticonceptivos orales y el factor V Leiden y la protrombina 20210A. Cuando coinciden el consumo de anticonceptivos orales y el factor V Leiden, el riesgo de padecer un episodio de TEV aumenta 34 veces, muy superior al riesgo individual para cada uno de estos factores de riesgo (unas 4 y 5 veces respectivamente)¹⁰². Similares resultados se han observado para las mujeres portadoras de la mutación 20210A de la protrombina. En el caso de la trombosis venosa cerebral la combinación del déficit de PC, factor V Leiden o protrombina 20210A y el uso de anticonceptivos orales lleva a un riesgo entre 30 y 150 veces mayor que el que presentan las mujeres sin defecto ni consumo de anticonceptivos⁸⁴.

Parece evidente que también existe una interacción entre el embarazo y el puerperio y los defectos trombofílicos congénitos. Aproximadamente el 45% de las mujeres con TEV relacionada con el embarazo son portadoras del factor V Leiden y el 17% de la protrombina 20210A¹⁰³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hansson PO, Werlin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch Intern Med* 1997;157:1665-70.
2. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmed DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
3. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
4. Goldhaber SZ. Epidemiology of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. En: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Thomas DP, Tuddenham EGD, editores. *Haemostasis and Thrombosis*. New York, NY: Churchill-Livingstone; 1994. p. 1327-33.
5. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996;76:651-62.

6. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost* 1996;76:824-34.
7. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
8. Hull RD, Raskob GE. Prophylaxis of venous thromboembolic disease following hip and knee surgery. *J Bone Joint Surg* 1986;68:146-50.
9. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, Briet E. Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery: A meta-analysis. *Lancet* 1992;340:152-6.
10. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction. *Sem Hematol* 1997;34:171-87.
11. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.
12. Carter CJ. The pathophysiology of venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;36:439-46.
13. Botella FG, Labiós Gómez M, Brasó Aznar JV. Trombosis venosa profunda: presente y futuro. *Med Clin (Barc)* 2000;114:584-96.
14. Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstetr Gynecol Scand* 1983;62:239-43.
15. Treffers PE, Huidekoper BL, Weenink G, Kloosterman GJ. Epidemiological observations of thrombo-embolic disease during pregnancy and in the puerperium in 56,022 women. *Int J Gynaecol Obstetr* 1983;21:327-31.
16. Koster T. Deep-vein thrombosis. A population-based case-control study: Leiden Thrombophilia Study. Thesis, Leiden, Rijksuniversiteit Leiden; 1995.
17. Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961;ii:1146-7.
18. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Oral contraceptives, venous thrombosis and varicose veins. *J R Coll Gen Pract* 1978;28:393-9.
19. World Health Organization: Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: Results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995;346:1582-8.
20. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Buller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandenbroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Intern Med* 1999;159:65-70.
21. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:689-96.
22. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000;356:1219-23.
23. Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hryniuk W, De Pauw S. The trombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318:404-7.

24. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
25. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
26. Harris EN, Pierangeli SS. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Springer Semin Immun* 1994;26:223-45.
27. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4120-4.
28. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (IMET-Study). *Thromb Haemost* 1997;77:444-51.
29. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990;112:682-98.
30. Martínez F. Síndrome del anticuerpo antifosfolípido y trombosis. *Rev Clin Esp* 1994;194:417-25.
31. Cuadrado MJ, López-Pedraza Ch, Khamasra MA, Camps MT, Tinahones F, Torres A, et al. Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: a pivotal role for monocyte tissue factor expression. *Arthritis Rheum* 1997;40:834-41.
32. Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus* 1993;2:125-31.
33. Infante C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and fetal loss. A case-control study. *N Engl J Med* 1991;325:1063-6.
34. McCrae KR, Demichele AM, Pandhi P, Balsai MJ, Samuels P, Graham C, et al. Detection of antitrophoblast antibodies in the sera of patients with anticardiolipin antibodies and fetal loss. *Blood* 1993;82:2730-41.
35. Schafer AI. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lancet* 1994;344:1738-42.
36. Miletich JP, Prescott SM, White R, Majerus PW, Bovill EG. Inherited predisposition to thrombosis. *Cell* 1993;72:477-80.
37. Bauer KA, Rosenberg RD. The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insights gained from studies using markers of hemostatic system activation. *Blood* 1987;70:343-50.
38. Mannucci PM, Tripodi A, Bottasso B, Baudo F, Finazzi G, De Stefano V, et al. Markers of procoagulant imbalance in patients with inherited thrombophilic syndromes. *Thromb Haemost* 1992;7:200-2.
39. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, Protein C, Protein S. *Thromb Haemost* 1994;71:799-800.

40. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandembroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-6.
41. Lane DA, Caso R. Antithrombin: Structure, genomic organization, function and inherited deficiency. En: Tuddenham EGD, editor. *The Molecular Biology of Coagulation*. Bailliere's Clinical Haematology. London, UK: Bailliere Tindall; 1989. p. 961-98.
42. Blajchman M, Austin R, Fernandez-Rachubinski F, Sheffield W. Molecular basis of inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1992;80:2159-71.
43. Olds RJ, Lane DA, Mille B, Chowdhury V, Thein SL. Antithrombin: the principal inhibitor of thrombin. *Semin Thromb Haemostas* 1994;20:353-72.
44. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994;87:106-12.
45. Rosenberg RD. Actions and interactions of antithrombin and heparin. *N Engl J Med* 1975;292:146-51.
46. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
47. Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: review of 404 cases. *Thromb Haemost* 1987;58:1094.
48. Esmon CT. The protein C anticoagulant pathway. *Arterioscler Thromb* 1992;12:135-45.
49. Esmon CT. Molecular events that control the protein C anticoagulant pathway. *Thromb Haemost* 1993;70:29-35.
50. Marlar RA, Montgomery RR, Boekmans AW. Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the working party on homozygous protein C deficiency of the subcommittee on protein C and protein S. International Committee on Thrombosis and Haemostasis. *J Pediatr* 1989;114:528-34.
51. Tuddenham EGD, Cooper DN. Protein C and protein C inhibitor. En: Tuddenham EGD, Cooper DN, editores. *The Molecular Genetics of Haemostasis and its Inherited Disorders*. New York: Oxford University Press; 1994. p. 149.
52. Miletich JP, Sherman L, Broze G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987;317:991-6.
53. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995;73:87-93.
54. Koeleman BCP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood* 1994;84:1031-5.
55. Grandrille S, Greengard JS, Alhenc-Gelas M, Juhan-Vague I, Abgrall JF, Jude B, et al. Incidence of activated protein C resistance caused by the AR506 GLN

- mutation in factor V in 113 unrelated symptomatic protein C-deficient patients. *Blood* 1995;86:219-24.
56. Dahlback B, Stenflo J. A natural anticoagulant pathway: protein C, S, C4b-binding protein and thrombomodulin. En: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, editores. *Haemostasis and thrombosis*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1994. p. 671-98.
 57. Suzuki K. Protein S. En: High KA, Roberts HR, editores. *Molecular basis of thrombosis and haemostasis*. New York: Marcel Dekker; 1995. p. 459-78.
 58. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, van der Meer FJ, Colly LP, Trienekens PH, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995;85:2756-61.
 59. Simmonds RE, Ireland H, Lane DA, Zoller B, García de Frutos P, Dahlback B. Clarification of the risk for venous thrombosis associated with hereditary protein S deficiency by investigation of a large kindred with a characterized gene defect. *Ann Intern Med* 1998;128:8-14.
 60. Zöller B, García de Frutos P, Dahlbäck B. Evaluation of the relationship between protein S and C4b-binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genetic disease. *Blood* 1995;85:3524-31.
 61. Simmonds RE, Ireland H, Kunz G, Lane DA. Identification of 19 protein S gene mutations in patients with phenotypic protein S deficiency and thrombosis. Protein S Study Group. *Blood* 1996;88:4195-204.
 62. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-8.
 63. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, De Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
 64. Souto JC, Fontcuberta J. Síndrome de resistencia a la proteína C activada. *Sangre* 1997;42:453-66.
 65. Shen L, Dahlbäck B. Factor V and protein S as synergistic cofactors to activated protein C in degradation of factor VIIIa. *J Biol Chem* 1994;269:18735-8.
 66. Jenny RJ, Tracy PM, Mann KG. The physiology and biochemistry of factor V. En: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, editores. *Haemostasis and thrombosis*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1994. p. 465-76.
 67. Heeb MJ, Kojima Y, Greegard JS, Griffin JH. Activated protein C resistance: molecular mechanisms based on studies using purified Gln⁵⁰⁵ factor V. *Blood* 1995; 85:3405-11.
 68. Kalafatis M, Haley PE, Lu D, Bertina RM, Long GL, Mann KG. Proteolytic events that regulate factor V activity in whole plasma from normal and activated protein C (APC)-resistant individuals during clotting: an insight into the APC-resistant assay. *Blood* 1996;87:4695-707.

69. Bertina RM, Reitsma PH, Rosendall FR, Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein C and Factor V Leiden as risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:449-53.
70. Dahlbäck B. Resistance to activated protein C, the ARG⁵⁰⁶ to GLN mutation in the factor V gene, and venous thrombosis. Functional test and DNA-based assays, pros and cons. *Thromb Haemost* 1995;73:739-42.
71. Villa P, Aznar J, Jorquera J, Mira Y, Vayá A, Fernández MA. Inherited homozygous resistance to activated protein C. *Thromb Haemost* 1995;74:794-5.
72. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346:1133-4.
73. Schroeder W, Koessling M, Wulff K, Wehnert M, Herrmann FH. World distribution of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1996;347:58-9.
74. Dzimiri N, Meyer B. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1996;347: 481-2.
75. Zabalegui N, Montes R, Orbe J, Ayape ML, Medarde A, Páramo JA, Rocha E. Prevalence of FVR⁵⁰⁶Q and prothrombin 20210A mutations in the navarrese population. *Thromb Haemost* 1998;80:522-3.
76. Holm J, Zoller B, Berntorp E, Erhardt L, Dahlbäck B. Prevalence of factor V gene mutation amongst myocardial infarction patients and healthy controls is higher in Sweden than in other countries. *J Int Med* 1996;239:221-6.
77. Vicente V, Lozano ML, Rivera J. Estados de hipercoagulabilidad. En: Rocha E, editor. *Tromboembolismo venoso*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, SA; 1996. p. 27-51.
78. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-8.
79. Koster T, Rosendaal FR, De Ronde H, Briët E, Vanderboucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C Leiden. *Thrombophilia study*. *Lancet* 1993;342:1503-6.
80. Ferraresi P, Marchetti G, Legnani C, Cavallari E, Castoldi E, Mascoli F, et al. The heterozygosity 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilias and is not increased in frequency in artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2418-22.
81. Makris M, Preston FE, Beauchamp NJ, Cooper PC, Daly ME, Hapton KK, et al. Co-inheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia. *Thromb Haemost* 1997; 78:1426-9.
82. Arruda VR, Annichino-Bizzachi JM, Goncalves MS, Costa FF. Prevalence of the prothrombin gene variant (nt 20210A) in venous thrombosis and arterial disease. *Thromb Haemost* 1997;78:1430-3.
83. Corral J, González-Conejero R, Lozano ML, Rivera J, Heras I, Vicente V. The venous thrombosis risk factor 20210A allele of the prothrombin gene is not a major risk factor for arterial thrombotic disease. *Br J Haematol* 1997;99:304-7.

84. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-7.
85. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Raghunathan TE, Vos HL. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997;90:1747-50.
86. Watzke HH, Schüttrumpf J, Graf S, Huber K, Panzer S. Increased prevalence of a polymorphism in the gene coding for human prothrombin in patients with coronary heart disease. *Thromb Res* 1997;87:521-6.
87. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91:3562-5.
88. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: Mc Graw Hill; 1989. p. 693.
89. Malinov MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Int Med* 1994;236: 603.
90. Kang SS, Passen EL, Ruggie N, Wong PWK, Sora H. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery diseases. *Circulation* 1993; 88:1463-9.
91. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Mathews RG, Boers GHJ. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrafolate reductase. *Nature Genetics* 1995;10:111-3.
92. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997;90:1-11.
93. Motulsky A. Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. *Am J Hum Genet* 1996;58: 17-20.
94. Den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:874-7.
95. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1080-3.
96. Den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WBJ, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, Bos GMJ. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent thrombosis? *Lancet* 1995;345:882-5.
97. Den Heijer M, Koster T, Blom HG, Bos GM, Briët E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:759-62.
98. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-5.
99. Kyrle PA, Minar E, Hirschi M, Biaolonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:457-62.

100. Zoller B, Berntsdotter A, García de Frutos P, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 85:3518-23.
101. van Boven HH, Reitsma PH, Rosendaal FR, Bayston TA, Chowdhury V, Bauer KA, et al. Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 1996;75:417-21.
102. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7.
103. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmen MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342:347-80.

PREVENCIÓN. PACIENTES MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS

Javier de Miguel Díez, Beatriz Jara Chinarro
y María Antonia Juretschke Moragues

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) tiene una alta morbimortalidad, por lo que es necesario prevenirla. Existen dos grandes grupos de medidas profilácticas: las físicas, dirigidas a combatir el estasis venoso, y las farmacológicas, más eficaces, encaminadas a reducir la hipercoagulabilidad. El método físico más importante es la movilización temprana, que debe aplicarse a todos los enfermos encamados siempre que sea posible. Otras medidas físicas son las medias elásticas de compresión gradual y la compresión neumática intermitente de las extremidades inferiores. Su principal ventaja es que no conllevan un riesgo de sangrado por lo que pueden ser utilizadas cuando los agentes anticoagulantes están contraindicados. En relación con las medidas farmacológicas, las heparinas, tanto a dosis bajas como las de bajo peso molecular son los medicamentos más eficaces. Las heparinas de bajo peso molecular están reemplazando progresivamente a las heparinas no fraccionadas debido a su mayor disponibilidad y absorción, la posibilidad de administrarlas con una menor frecuencia y la menor incidencia de trombocitopenia asociada a su uso. Como norma general todos los pacientes hospitalizados, tanto médicos como quirúrgicos, deben evaluarse sistemáticamente para determinar el riesgo que tienen de desarrollar una ETE. En los casos de bajo riesgo puede ser suficiente la movilización temprana. En los de riesgo moderado y alto es preciso administrar una pauta de profilaxis específica, variable según la situación clínica concreta. Las medidas preventivas deben mantenerse hasta la deambulación completa, aunque en algunos casos especiales tienen que prolongarse más tiempo.

INTRODUCCIÓN

La ETE es un problema de gran magnitud, no sólo por sus implicaciones estrictamente médicas, sino también por los aspectos socioeconómicos que con-

lleva¹. Su elevada prevalencia en los pacientes hospitalizados, su naturaleza clínicamente silente en muchas ocasiones, su potencial morbimortalidad y los costes que de ella se derivan son factores que ponen de relieve la importancia de los programas de tromboprofilaxis. Tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el embolismo pulmonar (EP) producen pocos síntomas específicos. Además, la primera manifestación de la enfermedad puede ser un EP fatal. Por tanto, no se considera adecuado esperar a que aparezcan los síntomas y confiar en el diagnóstico y en el tratamiento de la ETEV establecida. Por otra parte, la falta de reconocimiento y de tratamiento de la TVP puede aumentar la morbilidad del síndrome posflebítico y favorecer la aparición de futuros episodios de tromboembolismo venoso recurrente².

La profilaxis de la ETEV en las situaciones clínicas de riesgo es la vía más efectiva para reducir la mortalidad de la EP y la morbilidad del síndrome posflebítico³. En ausencia de profilaxis, la frecuencia de EP fatal en el período postoperatorio oscila entre el 0,1% y el 0,8% de las intervenciones de cirugía general⁴, entre el 0,3% y el 1,7% de las operaciones programadas de cadera⁵, y entre el 4% y el 7% de los casos cuando esta cirugía se realiza de forma urgente⁶. En la actualidad existen criterios bien definidos para clasificar el riesgo de ETEV de cada paciente. Se ha demostrado que la profilaxis sistemática en los enfermos de alto riesgo es una medida eficaz y segura, con una buena relación coste-eficacia⁷. A pesar de ello, la incidencia de la ETEV se ha mantenido relativamente constante en las últimas décadas. El aumento del número de personas en riesgo, la falta de reconocimiento de las mismas y el fracaso en la modificación de los factores de riesgo o en la instauración de una adecuada profilaxis son factores que pueden haber contribuido a que no se hayan reducido las cifras de incidencia⁸. En este artículo se revisa la eficacia de diversos regímenes de profilaxis y se proporciona una serie de recomendaciones sobre su utilización en distintas situaciones clínicas de riesgo.

MEDIDAS DE PROFILAXIS

La aproximación a la profilaxis de la ETEV se basa en los conocimientos sobre su patogenia^{9,10}. Es bien sabido que las diversas situaciones clínicas que condicionan la formación de un trombo en las venas del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores lo hacen a través de tres vías, estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad, que forman la clásica tríada de Virchow¹¹. Sobre la base de este planteamiento se han desarrollado dos grandes grupos de medidas profilácticas: las físicas o no farmacológicas, dirigidas a combatir el estasis venoso, y las farmacológicas, encaminadas a reducir la hipercoagulabilidad^{12,13}.

Medidas físicas

Los métodos no farmacológicos son útiles en la prevención de la ETEV aunque, en general, su eficacia es inferior a la de las pautas farmacológicas actuales¹². Es preciso incidir, por su trascendencia, en la importancia de la elevación de las extremidades inferiores y la movilización temprana¹⁰. Otras medidas físicas utilizadas con frecuencia son las medias elásticas de compresión gradual y la compresión neumática intermitente⁸. Su principal ventaja es que no conllevan un riesgo de sangrado, por lo que pueden ser utilizadas cuando los fármacos anticoagulantes están contraindicados¹⁰.

Medias elásticas de compresión gradual

Las medias elásticas de compresión gradual ejercen, como su nombre indica, una presión gradual que es mayor distalmente, con lo que se reduce el estasis venoso en las extremidades inferiores. Este método es barato y no tiene efectos secundarios, por lo que suele utilizarse como complemento de las otras formas de profilaxis¹⁰. Se ha comprobado que previene, de una forma eficaz, el desarrollo de trombosis venosas en el período postoperatorio de los pacientes con un riesgo trombotico bajo¹⁴ y en algunos enfermos con un riesgo moderado, como sucede en los casos de intervenciones neuroquirúrgicas¹⁵.

Compresión neumática intermitente

La compresión neumática intermitente consiste en un dispositivo que se conecta a unas polainas hinchables. Produce ciclos de presión que se transmiten al sistema venoso del paciente y provocan el vaciado de las venas profundas de las pantorrillas en dirección proximal. De esta manera, se dificulta el estasis venoso y la aparición de trombosis y se produce un aumento de la actividad fibrinolítica endógena^{9,10}. Por todo ello se ha recomendado su empleo como método profiláctico en los individuos sometidos a cirugía que presentan un riesgo trombotico bajo o incluso moderado¹. Hay que tener en cuenta que esta medida ha demostrado su capacidad para reducir la incidencia de trombosis venosas, tanto en las intervenciones de cirugía general, como en los procedimientos neuroquirúrgicos y ortopédicos, especialmente en los casos de prótesis total de rodilla¹². Además está exenta prácticamente de efectos adversos, por lo que constituye una buena alternativa en aquellos pacientes en los que el tratamiento anticoagulante está contraindicado. Siempre que sea posible, se recomienda iniciar su aplicación en el período preoperatorio y continuarla hasta que el paciente pase a una fase ambulatoria. Sin embargo, no debería usarse en los pacientes con una enfermedad vascular periférica que tienen isquemia de las extremidades inferiores⁹.

Adicionalmente, existen algunos factores que limitan su uso, como la incomodidad de su empleo, la interferencia con los ejercicios de rehabilitación y la imposibilidad de su aplicación en las extremidades con férulas o fracturas¹².

Este método podría tener un papel beneficioso adicional cuando se emplea en conjunción con otras medidas profilácticas. Se ha sugerido que puede contribuir a aumentar la eficacia de los métodos farmacológicos mediante su empleo en pautas combinadas^{16,17}. No obstante, aún no existe suficiente información para establecer recomendaciones definitivas en este sentido. Tampoco existen datos suficientes para recomendar la compresión neumática intermitente plantar⁸.

Otras medidas

La interrupción de la vena cava inferior en el período preoperatorio debería evitarse debido a que, en la mayoría de los casos, la compresión neumática intermitente es una alternativa eficaz que no se acompaña de un aumento en el riesgo de sangrado. La colocación de un filtro en la vena cava inferior debería reservarse para aquellos pacientes que tengan unas claras indicaciones, como ocurre en los casos de EP agudo en presencia de sangrado activo o de anticoagulación terapéutica⁸. Su indicación como profilaxis del tromboembolismo pulmonar (TEP) se establece en algunos casos muy seleccionados de pacientes con un alto riesgo de ETEV (cirugía ortopédica o politraumatismos), en los que no pueden utilizarse las otras formas de profilaxis¹⁰.

Medidas farmacológicas

Las modalidades de profilaxis farmacológica que se han empleado con mayor frecuencia son la heparina no fraccionada (HNF), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y los anticoagulantes orales. Otros fármacos que también se han usado, aunque menos comúnmente, han sido el dextrano, el ácido acetilsalicílico (AAS) y la hirudina.

Heparina no fraccionada

Hasta hace pocos años se ha usado la HNF a dosis bajas por vía subcutánea para la profilaxis perioperatoria. Generalmente se administra a dosis de 5.000 U 2 horas antes de la intervención. Después de la cirugía se continúa su aplicación cada 8 a 12 horas hasta que el paciente es dado de alta hospitalaria^{8,18}. Esta estrategia tiene la ventaja de que no requiere realizar controles de la coagulación y reduce en casi dos terceras partes la frecuencia de EP fatal¹⁹.

Aunque la HNF a dosis bajas es segura y efectiva en los individuos con un riesgo quirúrgico moderado, no proporciona una adecuada protección en los pacientes de alto riesgo. Debido a ello, se han desarrollado otras pautas de HNF, con dosis ajustadas para mantener alargado el tiempo de tromboplastina parcial activada en torno al límite superior de su rango normal. Aunque este último régimen es muy efectivo en los pacientes de alto riesgo, no se aplica ampliamente debido al inconveniente que plantean la monitorización estrecha y el ajuste repetido de las dosis^{8,9,18}.

La administración de la HNF a dosis bajas se asocia con un aumento de la tasa de hematomas en el período postoperatorio. Además existe un pequeño riesgo de aparición de trombocitopenia inducida por su utilización. Debido a ello es preciso monitorizar el nivel de las plaquetas como mínimo cada 48 horas y suspender el tratamiento si su número desciende un 30% a 50% sobre su valor basal¹⁸.

Heparinas de bajo peso molecular

Las HBPM están reemplazando progresivamente a la HNF debido a su mayor biodisponibilidad y absorción, a la posibilidad de administrarlas con una menor frecuencia (una vez al día) y a la menor incidencia de trombocitopenia asociada a su uso¹⁸. Se administran por la vía subcutánea y su eficacia en la prevención de la ETEV es igual o ligeramente superior a la de la HNF, tanto en los pacientes médicos como en los quirúrgicos. Además su empleo no requiere la realización de controles de la coagulación, ya que el riesgo de hemorragia es muy pequeño y no es preciso ajustar las dosis¹⁰. En la tabla 1 se muestran los mecanismos responsables de las ventajas farmacocinéticas de las HBPM sobre la HNF²⁰.

Aunque el modo de acción es similar, existen diferencias entre los distintos tipos de HBPM comercialmente disponibles, de manera que la dosificación es variable en cada caso (tabla 2). No existen datos que sugieran que alguna de ellas

TABLA 1

Mecanismos determinantes de las ventajas farmacocinéticas de las heparinas de bajo peso molecular sobre las heparinas no fraccionadas

<i>Mecanismos</i>	<i>Ventajas</i>
Menor unión a las proteínas plasmáticas	Respuesta anticoagulante más previsible (monitorización innecesaria)
Menor unión al endotelio	Mejor biodisponibilidad a dosis bajas
Menor unión a los macrófagos	Aclaramiento independiente de la dosis Vida media más prolongada

TABLA 2

Dosificación de las heparinas de bajo peso molecular disponibles comercialmente para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa

Nombre genérico	Nombre comercial	Riesgo bajo-moderado	Riesgo alto
Bemiparina	Hibor®	2.500 U/24 horas	3.500 U/24 horas
Dalteparina	Boxol®		
	Fragmín®	2.500 U / 24 horas	5.000 U/24 horas
Enoxaparina	Clexane®	20 mg (2.000 U)/	40 mg (4.000 U)/
	Decipar®	24 horas	24 horas
Nadroparina	Fraxiparina®	3.000 U/24 horas	Ajustar al peso
Tinzaparina	Innohep®	3.500 U/24 horas	Ajustar al peso

sea superior a otra, aunque se requieren estudios adicionales para aclarar esta cuestión⁸. En cirugía, el tratamiento con estos fármacos puede comenzarse entre 10 y 12 horas antes de la intervención, aunque también se ha propuesto, como alternativa, iniciar la profilaxis en el período postoperatorio^{8,10}. En un ensayo clínico reciente no se han encontrado diferencias entre ambas pautas²¹.

Anticoagulantes orales

El uso de los anticoagulantes orales está limitado por el mayor riesgo de sangrado, en relación con los otros métodos profilácticos, y por la necesidad de practicar controles frecuentes de la coagulación¹⁰. La administración de estos fármacos puede iniciarse antes de la intervención, al tiempo de la cirugía o después de ella. Sin embargo, en los dos últimos casos no previenen la formación de pequeños trombos durante o después de la operación, dado que su efecto trombótico no se alcanza hasta el tercer o cuarto día del período postoperatorio. En cualquier caso pueden ser efectivos para inhibir la extensión de los trombos, por lo que previenen, potencialmente, el desarrollo de una ETEV clínicamente significativa⁹.

Dextrano

El dextrano disminuye la incidencia de la ETEV en los pacientes quirúrgicos, aunque su eficacia es bastante inferior a la de la HNF y las HBPM. Además debe administrarse por vía intravenosa, puede producir reacciones adversas significativas y su precio es elevado. Todos estos factores han determinado que su utilización haya sido reemplazada por la de otros agentes¹⁰.

Ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiplaquetarios

La capacidad del AAS para prevenir la ETEV es dudosa¹⁰. En un metaanálisis reciente se sugiere que este fármaco disminuye la frecuencia de trombosis venosas después de las intervenciones de cirugía general y ortopédicas. Sin embargo, esta reducción es significativamente inferior a la obtenida con otros agentes. Por ese motivo no se recomienda su empleo como medida de profilaxis primaria en los pacientes de alto riesgo²².

Hirudina y derivados

La hirudina y sus derivados, en contraposición a la heparina, no precisan la mediación de la antitrombina III como cofactor para ejercer su efecto terapéutico²³. Pero ésta no es su única ventaja, ya que estos fármacos no interfieren con el factor 4 plaquetario y no dan lugar a la formación de anticuerpos y, a través de ellos, a la trombocitopenia¹². Debido a ello se les atribuye un futuro prometedor en la prevención y en el tratamiento de la ETEV. Sin embargo, aún no se dispone de suficiente experiencia al respecto¹⁰.

PROFILAXIS EN SITUACIONES ESPECÍFICAS

Pacientes quirúrgicos

En los pacientes intervenidos de cirugía general la ausencia de medidas preventivas se asocia a una incidencia de ETEV de hasta el 25% de los casos. El riesgo de EP es del 1,6%, con un 0,9% de EP fatal²⁴. Los agentes antitrombóticos más efectivos para reducir el riesgo de padecer estas complicaciones son la HNF a dosis bajas y las HBPM. Ya en 1988 los metaanálisis de Collins¹⁹ y Clagett²⁵ demostraron una reducción significativa de este riesgo con la utilización de la HNF a dosis bajas. Además, se demostró que su utilización cada 8 horas resulta más eficaz que cada 12 horas, sin un aumento significativo de las complicaciones hemorrágicas. Posteriormente se han publicado diversos trabajos sobre este tema, que han quedado recogidos en varios metaanálisis^{26,27}. En ellos se confirma que la eficacia de la HNF a dosis bajas es similar a la de las HBPM, aunque la utilización de estos últimos fármacos se acompaña de un menor riesgo de sangrado, al menos cuando no se emplean a dosis altas. No obstante, la administración de estas dosis no parece justificada en este campo, salvo que concurren otros factores de riesgo, en cuyo caso la aplicación de las medidas físicas podría añadir una eficacia adicional¹². Otras ventajas de las HBPM son la menor frecuencia de trombocitopenia asociada a su uso y su fácil posología, que permite la administración una vez al día. El momento óptimo para iniciar el tratamiento con las

HBPM también ha suscitado un considerable interés. En los pacientes intervenidos de cirugía general, el inicio 2 horas antes de la cirugía no se acompaña de efectos adversos significativos y proporciona una adecuada protección durante la cirugía y el período postoperatorio inmediato. No obstante, cuando las HBPM se emplean a dosis altas el tratamiento debería iniciarse 10 a 12 horas antes de la intervención con el fin de evitar un sangrado excesivo durante la misma².

En los pacientes con un riesgo quirúrgico bajo (cirugía menor, edad menor de 40 años, ausencia de otros factores de riesgo concomitantes) sólo se recomienda la deambulación temprana⁸. En dos grandes estudios se ha documentado un riesgo de ETEV cercano a cero en este grupo de pacientes^{28,29}.

En los casos de riesgo quirúrgico moderado (cirugía mayor y edad igual o superior a 40 años sin otros factores de riesgo) puede ser suficiente administrar HNF a dosis bajas cada 12 horas, HBPM una vez al día o medias de compresión elástica. La compresión neumática intermitente podría ser una alternativa razonable a estos agentes^{2,8}.

En las situaciones de alto riesgo quirúrgico (cirugía mayor en pacientes con edad igual o superior a 40 años que tienen otros factores de riesgo concomitantes) pueden utilizarse diversos regímenes preventivos. Tanto la HNF a dosis bajas administrada cada 8 a 12 horas como las HBPM una vez al día son métodos profilácticos efectivos. También podría considerarse en estos casos la aplicación de la compresión neumática intermitente, especialmente en aquellos pacientes con propensión al sangrado. El uso de las medias elásticas de compresión gradual añadido a cualquiera de estos métodos puede proporcionar una protección adicional^{2,8}.

En los pacientes con un riesgo quirúrgico muy alto (múltiples factores de riesgo concomitantes) la combinación de los métodos farmacológicos efectivos (HNF a dosis bajas o HBPM) con las medidas físicas suele ofrecer una excelente protección⁸. También podría ser apropiado en estas situaciones el empleo de dosis más altas de HBPM, como suele hacerse en los casos de cirugía ortopédica (tablas 3 y 4)².

Cirugía ginecológica

La incidencia global de la ETEV en las intervenciones ginecológicas es comparable a la de la cirugía general. El riesgo es mayor en las mujeres intervenidas de neoplasias³⁰. Otros factores predisponentes son la edad, el antecedente de una ETEV previa y el abordaje abdominal (frente al vaginal)².

En los casos de bajo riesgo (procedimientos de corta duración para enfermedades benignas, ausencia de otros factores de riesgo) no se requieren medidas profilácticas específicas, salvo la movilización temprana después de la cirugía. Si el riesgo es moderado (cirugía ginecológica mayor para enfermedades benignas,

TABLA 3
Pautas de profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes médicos y quirúrgicos

<i>Población de pacientes</i>	<i>Recomendaciones de profilaxis</i>
Pacientes médicos	
Infarto agudo de miocardio	HBPM o HDB
Accidente cerebrovascular agudo (ACVA)	HBPM o HDB
ACVA hemorrágico	MECG, CNI
Otras enfermedades médicas	HBPM o HDB
Pacientes quirúrgicos	
Cirugía general	
Riesgo bajo	Movilización temprana
Riesgo moderado	HBPM, HDB, MECG o CNI
Riesgo alto	HBPM, HDB o CNI
Riesgo muy alto	HBPM o HDB en combinación con CNI o MECG
Cirugía ginecológica	HBPM, HDB, MECG, CNI
Cirugía urológica	CNI ± MECG, HBPM o HDB
Cirugía ortopédica	
Prótesis de cadera	HBPM, HDA o ACO
Fractura de cadera	HBPM o ACO
Prótesis de rodilla	HBPM, ACO o CNI
Traumatismo múltiple	CNI o HBPM; ¿filtro de vena cava?
Traumatismo medular espinal agudo	HBPM, HDA; MECG y CNI si la anticoagulación está contraindicada
Neurocirugía	CNI ± MECG, HBPM

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HDB: heparina no fraccionada a dosis bajas; HDA: heparina no fraccionada a dosis ajustadas; ACO: anticoagulantes orales; MECG: medias elásticas de compresión gradual; CNI: compresión neumática intermitente.

ausencia de factores de riesgo adicionales) se recomienda pautar HNF a dosis bajas cada 12 horas. Alternativamente pueden emplearse las HBPM una vez al día o la compresión neumática intermitente. En las situaciones de alto riesgo debería administrarse alguna de las siguientes pautas: HNF a dosis bajas tres veces al día, HNF a dosis bajas asociada a medidas físicas (medias de compresión elástica o compresión neumática intermitente) o HBPM a altas dosis².

Cirugía urológica

La incidencia de la TVP en las intervenciones urológicas es similar a la detectada en la cirugía general¹⁰. En los pacientes sometidos a una resección tran-

TABLA 4

Pautas de profilaxis recomendadas para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa

<i>Método</i>	<i>Recomendación</i>
HDB	Heparina 5.000 U/8-12 horas vía subcutánea, comenzando 1-2 horas antes de la intervención
HDA	Heparina subcutánea cada 8 horas, comenzando con 3.500 U y ajustando en \pm 500 U por dosis para mantener un tiempo de cefalina en el límite alto de su valor normal
Dalteparina	<p><i>Cirugía general</i></p> <p>Riesgo moderado: 2.500 U 1-2 horas antes de la cirugía y después de la intervención una vez al día</p> <p>Riesgo alto: 5.000 U 8-12 horas antes de la cirugía y después de la intervención una vez al día</p> <p><i>Cirugía ortopédica</i></p> <p>5.000 U 8-12 horas antes de la cirugía y después de la intervención una vez al día (comenzando a las 12-24 horas de la misma) o</p> <p>2.500 U 4-6 horas después de la cirugía y posteriormente 5.000 U una vez al día</p> <p><i>Procesos médicos</i></p> <p>2.500 U una vez al día</p>
Enoxaparina	<p><i>Cirugía general</i></p> <p>Riesgo moderado: 20 mg 1-2 horas antes de la cirugía y después de la intervención una vez al día</p> <p>Riesgo alto: 40 mg 1-2 horas antes de la cirugía y después de la intervención una vez al día o 30 mg cada 12 horas comenzando 8-12 horas después de la cirugía</p> <p><i>Cirugía ortopédica</i></p> <p>30 mg cada 12 horas comenzando 12-24 horas después de la cirugía o 40 mg una vez al día comenzando 10-12 horas antes de la intervención</p> <p><i>Traumatismo múltiple</i></p> <p>30 mg cada 12 horas comenzando 12-36 horas después de la lesión si el paciente está hemodinámicamente estable</p> <p><i>Daño medular espinal agudo</i></p> <p>30 mg cada 12 horas</p> <p><i>Procesos médicos</i></p> <p>40 mg una vez al día</p>
Nadroparina	<p><i>Cirugía general (riesgo moderado)</i></p> <p>2.850 U 2-4 horas antes de la cirugía y después de la intervención una vez al día</p>

TABLA 4
Pautas de profilaxis recomendadas para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (continuación)

<i>Método</i>	<i>Recomendación</i>
	<p><i>Cirugía ortopédica</i> 38 U/kg cada 12 horas antes de la cirugía, 12 horas después y una vez al día en los días 1, 2 y 3 del postoperatorio; posteriormente aumentar a 57 U/kg una vez al día</p> <p><i>Procesos médicos</i> 2.850 U una vez al día</p>
Tinzaparina	<p><i>Cirugía general (riesgo moderado)</i> 3.500 U 2 horas antes de la cirugía y después de la intervención una vez al día</p> <p><i>Cirugía ortopédica</i> 75 U/kg una vez al día comenzando 12-24 horas después de la cirugía o 4.500 U 12 horas antes de la cirugía y después de la intervención una vez al día</p>
ACO	Comenzar con 5-10 mg el día de la cirugía o al día siguiente y ajustar la dosis para mantener un INR en torno a 2,5 (rango: 2-3)
MECG/CNI	Comenzar inmediatamente antes de la cirugía y continuar hasta el alta hospitalaria

HDB: heparina no fraccionada a dosis bajas; HDA: heparina no fraccionada a dosis ajustadas; ACO: anticoagulantes orales; MECG: medias elásticas de compresión gradual; CNI: compresión neumática intermitente.

suretral de próstata, el riesgo de ETEV es muy bajo, por lo que la movilización temprana puede ser suficiente. En las intervenciones más extensas, entre las que se incluyen la prostatectomía radical retropúbica, la cistectomía o la nefrectomía, debería recomendarse una profilaxis rutinaria con alguna de las siguientes pautas: compresión neumática intermitente, HNF a dosis bajas o HBPM (con o sin medias de compresión elástica)^{2,8}.

Cirugía electiva de cadera

La prótesis total de cadera representa una de las situaciones de mayor riesgo de TVP postoperatoria¹². Sin profilaxis, la incidencia de TVP es muy elevada, alrededor del 50%, la de TVP proximal es del 30% y la de EP fatal es del 3%²⁶. La anestesia regional, en lugar de la general, se asocia con un menor riesgo.

A pesar de ello la incidencia es alta, por lo que se mantiene la indicación de profilaxis primaria en todos los casos².

En los diferentes ensayos clínicos se ha comprobado que las HBPM, la HNF a dosis ajustadas y los anticoagulantes orales son los métodos más eficaces para reducir la frecuencia de la ETEV²⁶. La profilaxis adyuvante con las medidas físicas puede proporcionar un beneficio adicional². Sin embargo, al comparar la eficacia y la seguridad de las diferentes pautas, los mejores resultados se obtienen con las HBPM^{31,32}. Por este motivo, por la comodidad de su administración, por su seguridad y por su buena relación coste/efectividad, la profilaxis con estos agentes ha llegado a ser la pauta preventiva más popular y la más empleada en la cirugía electiva de cadera en toda Europa³³. En Estados Unidos también se ha generalizado su uso, aunque allí las HBPM se administran cada 12 horas, aun sin la evidencia experimental de que existan ventajas claras en la profilaxis con el fraccionamiento de la dosis¹².

Queda por resolver cuándo es el momento ideal para iniciar el tratamiento profiláctico: 12 horas antes de la cirugía, en el peroperatorio o en el postoperatorio inmediato³³. En un metaanálisis reciente en el que se ha evaluado este tema se ha concluido que las pautas de inicio preoperatorio parecen ser, al menos, tan eficaces y seguras como las de inicio postoperatorio³⁴.

Otro aspecto que ha despertado un gran interés es el de la conveniencia o no de continuar la profilaxis después del alta. En la mayoría de los ensayos clínicos se han estudiado pacientes que recibieron profilaxis durante 7 a 10 días o hasta que pasaron a una fase ambulatoria³⁵. En un trabajo reciente, realizado sobre una cohorte de pacientes sin profilaxis tras el alta, se ha encontrado una incidencia despreciable de ETEV sintomática a los 90 días³⁶. En la actualidad se recomienda prescindir de la profilaxis después del décimo día siempre que no exista un riesgo añadido de trombosis¹².

En los últimos años se ha demostrado que la utilización de la hirudina consigue alcanzar una mayor eficacia profiláctica que las HBPM o la HNF, sin un aumento en la frecuencia de sangrado³⁷. Aunque este hallazgo es prometededor, la ausencia de un antídoto eficaz y la desconocida seguridad del fármaco, fuera de los estudios realizados, obliga a tener precaución por el momento¹².

Cirugía de fractura de cadera

La incidencia de la ETEV en los casos de fractura de cadera es similar a la que se describe para la prótesis de cadera¹². La profilaxis debe iniciarse tan pronto como sea posible después del diagnóstico. Los mejores resultados se han obtenido con las HBPM^{36,38}. La siguiente opción son los anticoagulantes orales, aunque

estos fármacos no son tan efectivos. Por otra parte, la HNF a dosis bajas no ha demostrado ser eficaz en estos pacientes^{30,39}.

Cirugía electiva de rodilla

La artroplastia de rodilla conlleva un riesgo importante de ETEV. Sin profilaxis, la frecuencia de TVP es muy elevada, alrededor del 60%, la de TVP proximal es del 15% y la de EP es del 4%^{26,40,41}.

Existen pocos estudios disponibles sobre las medidas preventivas más efectivas en los casos de prótesis total de rodilla. Aunque se recomienda la administración de las HBPM o de los anticoagulantes orales a dosis ajustadas, existe evidencia de que las primeras son más efectivas³⁸. Por el contrario, no se recomienda la utilización de la HNF a dosis bajas². Una opción alternativa en estos casos es la aplicación de la compresión neumática intermitente. En cualquier caso, en la mayoría de los estudios realizados se ha observado que, a pesar de la profilaxis, el riesgo de ETEV permanece alto después de la colocación de una prótesis total de rodilla^{2,38}.

Cirugía de fracturas aisladas de las extremidades inferiores

En las fracturas aisladas de los huesos de las extremidades inferiores el riesgo de ETEV es del 28%, con un 4% de TVP proximal⁴². En estos casos existen datos limitados que demuestran que la administración de las HBPM puede ser efectiva^{43,44}.

Poli-traumatismos

Los pacientes con un traumatismo múltiple tienen un riesgo medio-alto de trombosis. Sin profilaxis, el 58% de ellos presenta una TVP, que en el 18% de los casos es proximal. La frecuencia es distinta según las zonas afectadas por el traumatismo: 69% en las fracturas de las extremidades inferiores, 62% en los traumatismos medulares y 50% en las lesiones de la cara, el tórax o el abdomen⁴⁵.

Las HBPM representan el método de profilaxis más útil en este grupo de pacientes. Su administración debería iniciarse, si no existen contraindicaciones, tan pronto como se considere seguro hacerlo. Si este tratamiento no se puede aplicar precozmente o está contraindicado puede usarse la compresión neumática intermitente, que no conlleva un aumento en el riesgo de sangrado^{2,8}. Por último, si el riesgo de ETEV es muy elevado y no pueden utilizarse los métodos convencionales de profilaxis, puede considerarse apropiada la implantación profiláctica de un filtro en la vena cava inferior^{8,39}.

Traumatismos medulares

El daño agudo de la médula espinal se acompaña de un elevado riesgo de ETEV, especialmente en los casos de parálisis completa⁴⁵. El período de mayor riesgo comprende las primeras dos semanas después de la lesión, mientras que el EP es raro después del tercer mes. Por lo tanto, en ausencia de otros factores de riesgo, la duración de la profilaxis debería ser de tres meses desde el inicio del daño⁸.

Sobre la base de la evidencia disponible, las HBPM son las medidas profilácticas más efectivas para los pacientes con un daño medular espinal asociado a parálisis. También la HNF a dosis ajustadas se ha mostrado efectiva en estos casos. Por el contrario, la HNF a dosis bajas, la utilización de las medias de compresión elástica y la compresión neumática intermitente son métodos de prevención menos adecuados para estos pacientes. Sin embargo, las medidas físicas podrían tener un papel beneficioso cuando se emplean en combinación con las HBPM o con la HNF a dosis ajustadas o en los casos en los que la anticoagulación está inicialmente contraindicada^{2,8,35}.

Neurocirugía

La incidencia de ETEV en los pacientes neuroquirúrgicos es de alrededor del 25%^{2,10,12}. Entre los factores que agravan el riesgo se encuentran la edad, la cirugía intracraneal (frente a la espinal), los tumores malignos, la presencia de debilidad en las extremidades inferiores y la duración de la operación^{2,26}.

El principal problema a la hora de indicar la profilaxis con fármacos en este tipo de cirugía es el riesgo de aparición de complicaciones hemorrágicas graves. Por este motivo, se recomienda la utilización de los métodos físicos, en concreto la compresión neumática intermitente, con o sin la aplicación de las medias elásticas de compresión gradual². La HNF a dosis bajas es una alternativa aceptable y su combinación con la compresión neumática intermitente parece ser una opción particularmente efectiva en los pacientes de alto riesgo⁸. También se ha demostrado en estos casos la utilidad de las HBPM. En un estudio reciente se ha observado que su combinación con las medias elásticas de compresión gradual es una opción más eficaz que el empleo aislado de las medidas físicas⁴⁶.

Quemaduras

La incidencia real de la ETEV en los grandes quemados es desconocida¹⁰. Además, no existe evidencia suficiente para justificar el uso rutinario de la tromboprofilaxis en estos pacientes. No obstante, se considera razonable instaurar un tratamiento preventivo en aquellos casos en los que coexistan otros factores de riesgo adicionales².

Pacientes con enfermedades médicas

En los pacientes con enfermedades médicas existen menos estudios aleatorizados que en los quirúrgicos. A pesar de ello, en la actualidad hay datos suficientes para hacer recomendaciones preventivas en algunos grupos de pacientes.

Infarto agudo de miocardio

Se estima que la incidencia de ETEV en los sujetos con un infarto agudo de miocardio sin profilaxis es de alrededor del 25%^{2,10,26}. Se ha demostrado que la anticoagulación completa con heparina o con anticoagulantes orales reduce esta tasa y es más eficaz que la administración de HNF a dosis bajas^{2,47}. Por ello se recomienda su uso rutinario en estos pacientes. Por extrapolación de otros estudios es previsible que las HBPM sean también recomendables en estos pacientes⁸. Como en otras situaciones, los métodos físicos de profilaxis deberían ser útiles en aquellos casos en los que los fármacos antitrombóticos están contraindicados².

Accidente cerebrovascular agudo

Los pacientes con un accidente cerebrovascular agudo (ACVA) tienen un elevado riesgo de ETEV en el miembro parético (55%). Las HBPM son eficaces en la reducción del riesgo y confieren mayor protección que la HNF a dosis bajas, sin producir una mayor frecuencia de sangrado. La profilaxis debe mantenerse durante 10 a 14 días después del episodio agudo. A partir de ese momento, la continuación de la terapia debe establecerse en función de la persistencia de algunos factores de riesgo, entre los que se incluyen la paresia, el encamamiento, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca congestiva. Por otra parte, no se han realizado ensayos clínicos en los pacientes con un ACVA hemorrágico. En estos casos deberían indicarse únicamente las medidas físicas².

Algunos grupos se muestran escépticos con el uso de las heparinas y defienden el empleo aislado del AAS. Basan su decisión en los resultados de un estudio multicéntrico en el que no se han encontrado diferencias en la mortalidad entre la HNF y el AAS⁴⁸. Sin embargo, se ha demostrado que este tratamiento es ineficaz en la reducción de la incidencia del EP⁴⁹, por lo que no se recomienda su empleo en la actualidad como un tratamiento preventivo de esta enfermedad.

Cáncer

Los pacientes con neoplasias presentan un riesgo elevado de ETEV debido al estado de hipercoagulabilidad de la enfermedad⁵⁰ y a las consencuencias del

tratamiento². La prevención es muy importante para estos pacientes, ya que el diagnóstico de la ETEV es a menudo difícil de realizar, el tratamiento es menos efectivo que en los pacientes sin cáncer y la frecuencia de complicaciones hemorrágicas es mayor².

Cuando estos pacientes son intervenidos deben recibir una terapia profiláctica antitrombótica agresiva⁵¹. Asimismo, cuando tienen que permanecer inmobilizados por una enfermedad médica aguda deben realizar el mismo tratamiento profiláctico que el resto de los pacientes que tienen problemas médicos². Finalmente, a los sujetos portadores de catéteres intravenosos de larga duración se les deben administrar anticoagulantes orales (a dosis de 1 mg/día) o HBPM, con el objetivo de disminuir el riesgo de trombosis y así evitar la aparición de sepsis y de embolias secundarias⁵².

Otras enfermedades médicas

En el resto de los problemas médicos, la indicación de la profilaxis se basa en la coexistencia de factores de riesgo adicionales, los cuales incrementan el riesgo de ETEV de forma sumatoria¹⁰. Entre las variables que conllevan un mayor riesgo se encuentran la edad, la inmovilización prolongada, la insuficiencia cardíaca congestiva, las infecciones respiratorias, la trombofilia, la terapia estrogénica y el antecedente de una ETEV previa¹².

La HNF a dosis bajas es el método preventivo que más se ha empleado. Sin embargo, las HBPM constituyen la alternativa más recomendable en la actualidad¹⁰.

Unidad de Cuidados Intensivos

La mayoría de los pacientes críticos tienen, al menos, un factor de riesgo para el desarrollo de una ETEV. Se estima que la incidencia general de esta enfermedad en las Unidades de Cuidados Intensivos en la que se atienden a sujetos postoperados es del 29%⁵³. En estos casos se recomienda evaluar la relación riesgo/beneficio y valorar la utilización de las HBPM o de la HNF a dosis bajas. En los casos en los que exista un elevado riesgo de sangrado es razonable realizar la profilaxis únicamente con las medidas físicas hasta que disminuya el riesgo de sangrado².

REALIDAD ACTUAL EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La profilaxis de la ETEV está poco extendida, bien por desconocimiento de las guías bien por temor a las complicaciones hemorrágicas. La mayoría de

los fallos en la prevención se producen en cirugía general, en neurocirugía y en pacientes con neumonías e ictus, probablemente por la menor percepción del riesgo existente⁵⁴. Aunque en los casos de alto riesgo quirúrgico la adherencia a las guías es mayor, sólo el 63,6% de los pacientes recibe el tratamiento preventivo recomendado⁵⁵. Incluso si la profilaxis se realiza de una forma correcta en este grupo de pacientes, el 30% de ellos desarrollan una ETEV. Todos estos datos apuntan hacia la necesidad de dar una mayor difusión a las guías existentes y fomentar la investigación en este campo. Un fármaco prometedor es la hirudina recombinante, que ha demostrado una mayor eficacia que las HBPM en la reducción de la ETEV sin aumentar el riesgo de sangrado⁵⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vicente V, Lozano ML, Heras I. Prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Clin Esp* 1994;194:426-33.
2. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-75.
3. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. *Circulation* 1996;93:2212-45.
4. International Multicentre Trial. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet* 1975;2:45-64.
5. Coventry MB, Nolan DR, Beckenbaugh RD. «Delayed» prophylactic anticoagulation: a study of results and complications in 2012 total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55:1487-92.
6. Kakkar VV, Stamatakis JD, Bentley PG, Lawrence D, De Hass HA, Ward WP. Prophylaxis for post-operative deep-vein thrombosis: synergistic effect of heparin and dihydroergotamine. *JAMA* 1979;241:39-42.
7. Salzman EW, Davies GC. Prophylaxis of venous thromboembolism: analysis of cost effectiveness. *Ann Surg* 1980;191:207-18.
8. Heit JA. Prevention of venous thromboembolism. *Clin Ger Med* 2001;17:71-92.
9. Pineo GF, Hull RD. Prevention and treatment of venous thromboembolism. *Drug* 1996;52:71-92.
10. Ruiz Manzano J, Alberich P, Blanquer J, Capelastegui A, Cabezudo MA, de Gregorio MA, et al. Normativa de profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol* 1996;32:348-56.
11. Monreal Bosch M. Factores de riesgo y profilaxis del tromboembolismo pulmonar. En: Ruiz Manzano J, editor. *Tromboembolismo pulmonar*. Barcelona: Ediciones Doyma; 1993. p. 27-32.
12. Lobo JL. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. En: Nauffal Mansur D, Perpiñá Tordera M, editores. *Enfermedad tromboembólica venosa*. Barcelona: Prous Science SA; 1999. p. 177-98.

13. Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica (I). Profilaxis y tratamiento de la trombosis y del tromboembolismo pulmonar. *Med Clin (Barc)* 1994;103:222-8.
14. Allan A, Williams JT, Bolton JP, Le Quesne LP. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1983; 70:172-4.
15. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients: a randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989;149:679-81.
16. Hull RD, Pineo G. Intermittent pneumatic compression for the prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1996;109:6-8.
17. Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP, Coordes C, Eisenberg S, Leidenfrost R. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest* 1996; 109:82-5.
18. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339:93-104.
19. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318:1162-73.
20. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
21. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double blind, randomized comparison. *Arch Intern Med* 2000;160:2199-207.
22. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994;308: 235-46.
23. Monreal M, Costa J, Salva P. Pharmacological properties of hirudin and its derivatives. Potential clinical advantages over heparin. *Drugs* 1996;8:171-82.
24. Wakefield TW, Proctor MC. Current status of pulmonary embolism and venous thrombosis prophylaxis. *Sem Vasc Surg* 2000;13:171-81.
25. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. *Ann Surg* 1988;208:227-40.
26. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998;114:531S-60.
27. Palmer AJ, Schramm W, Kirchhof B, Bergeman R. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention to thromboembolism in general surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Haemostasis* 1997;27:65-74.
28. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg* 1992;127:310-3.
29. Riber C, Alstrup N, Nymann T, Bogstad JW, Wille-Jorgensen P, Tonnensen H. Postoperative thromboembolism after day-case herniorrhaphy. *Br J Surg* 1996;83:420-1.

30. Thromboembolic risk factors consensus group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992;305:567-74.
31. Mohr DN, Silverstein MD, Murtaugh PA, Harrisob JM. Prophylactic agents using venographic assessment. *Arch Intern Med* 1993;153:2221-8.
32. Drummond M, Aristides M, Davies L, Forbes C. Economic evaluation of standard heparin and enoxiparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Br J Surg* 1994;81:1742-6.
33. Granero Xiberta J, Ramírez Ezquerro C, Pizá Vallespir G. Profilaxis específicas en cirugía ortopédica y traumatología. En: Granero Xiberta J, editor. *Enfermedad tromboembólica en cirugía ortopédica y traumatología*. Barcelona: Masson, SA; 1999. p. 101-32.
34. Hull RD, Brant RF, Pineo GF, Stein PD, Raskob GE, Valentine KA. Preoperative vs postoperative initiation of low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med* 1999;159:137-41.
35. Bick RL. Proficient and cost-effective approaches for the prevention and treatment of venous thrombosis and thromboembolism. *Drugs* 2000;60:575-95.
36. Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, Geerts WH, Ginsberg JS. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158:873-8.
37. Eriksson BI, Wille-Jorgensen P, Kalebo P, Mouret P, Rosencher N, Bosch P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997;337:1329-35.
38. Bick RL, Haas SK. International consensus recommendations: summary statement and additional suggested guidelines. *Med Clin North Am* 1998;83:613-34.
39. Clagett GP, Anderson FA, Levine MK, Salzman EW, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1992;102(Suppl):391-407.
40. Clarke MT, Green JS, Harper WM, Gregg PJ. Screening for deep-venous thrombosis after hip and knee replacement without prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:787-91.
41. Hull RD, Raskob G, Pineo G, Rosebloom D, Evans W, Mallory T, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993;329:1370-6.
42. Abelseth G, Buckley RE, Pineo GE, Hull R, Rose MS. Incidence of deep-vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. *J Orthop Trauma* 1996;10:230-5.
43. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis* 1993;23 (Suppl 1):20-6.
44. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilization of the leg. *Lancet* 1995;346:459-61.

45. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.
46. Agnelli G, Piovello F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998;339:80-5.
47. Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remuig L, Mortensen S, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial: systematic overview of randomized trials. *BMJ* 1996;313:652-9.
48. Lederle F. Heparin prophylaxis for medical patients? *Ann Intern Med* 1998;128:768-70.
49. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19345 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
50. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:173-82.
51. Kakkar AK, Willianson RCN. Prevention of VTE in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:239-43.
52. Bern M, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe AJr, Benotti PN, Arkin CF, et al. Very low dose of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112:423-8.
53. Hirsh J, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995;274:335-7.
54. Arnold DM, Hahn SR, Shier J. Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism. An evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines. *Chest* 2001;120:1964-71.
55. Stratton MA, Anderson FA, Bussey HI. Prevention of venous thromboembolism: adherence to the 1995 American College of Chest Physician consensus guidelines for surgical patients. *Arch Intern Med* 2000;160:334-40.
56. Wille-Jorgensen P. The potencial role of new therapies in deep vein thrombosis prophylaxis. *Semin Hematol* 2001;38(Suppl 5):20-30.

TÉCNICAS DE IMAGEN. RADIOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Dulce Gómez Santos

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) se puede manifestar con los cuadros clínicos de embolia pulmonar (EP) o de trombosis venosa profunda (TVP) o ambos. El contexto clínico es muy variable y con frecuencia la presentación y los signos de estas enfermedades son inespecíficos, por ello un número importante de casos se queda sin diagnosticar. Por otro lado hay otras enfermedades que pueden manifestarse con los mismos síntomas que la EP y si no se diagnostican correctamente ser tratados de forma incorrecta.

En esta situación se hace imprescindible una prueba diagnóstica capaz de discriminar los casos positivos y al mismo tiempo segura para descartar los casos negativos. No sólo le exigimos esto a la prueba diagnóstica, sino que además debe ser lo menos invasora posible, su disponibilidad debe ser máxima y con el mínimo coste posible. Esta situación ideal no existe, al menos en las pruebas radiológicas; no obstante, en este capítulo intentaremos presentar el panorama actual del diagnóstico por imagen de la EP, centrándonos fundamentalmente en la angiografía por tomografía computarizada helicoidal (TCH). Esta prueba es en la actualidad el máximo exponente del debate que existe en las vías diagnósticas de la EP. Los caminos que su utilización ha abierto son muchos ya que se puede emplear como primera prueba diagnóstica ante la sospecha de embolia pulmonar aguda, o quedar reservada para comprobar los casos indeterminados después de usar la aproximación diagnóstica clásica. También hay que delimitar su uso en pacientes previamente sanos o en aquellos que padecen enfermedades cardíacas o respiratorias.

INTRODUCCIÓN

Por su presentación clínica variable y los hallazgos radiográficos inespecíficos la ETV y su complicación, la EP¹, quedan con frecuencia sin diagnosticar. Al ser

una causa importante de morbilidad y mortalidad² sería deseable encontrar una prueba diagnóstica de cribado, no invasora, segura y accesible que, por un lado confirmara la existencia de émbolos pulmonares (aproximadamente 30% de los casos en que se sospecha clínicamente la EP)³ y, por otro, descartara con fiabilidad la presencia de embolias en el resto de los casos. Un hecho fundamental es asumir que la EP ocurre en presencia de TVP y que ésta suele asentar en las venas de las extremidades inferiores^{2,4}.

En este artículo nos vamos a centrar en el diagnóstico de la enfermedad embólica pulmonar a través de los métodos de imagen, tanto los clásicos como los más novedosos, extendiéndonos más en la angiografía por TCH y sin pasar por alto, aunque tocándolo someramente, el diagnóstico de la TVP.

LA RADIOGRAFÍA SIMPLE DE TÓRAX

No se concibe ningún estudio de EP sin la radiografía de tórax clásica que suele ser anormal aunque con hallazgos inespecíficos⁵⁻⁸. Elliot et al⁸ en un estudio cooperativo internacional de EP (ICOPER) confirman este hecho y demuestran que la radiografía de tórax es con más frecuencia patológica en los casos de pacientes postquirúrgicos, sobre todo de cirugía torácica y abdominal. La edad también es un factor importante ya que es más frecuente que la radiografía sea patológica en personas mayores de 70 años. En general y variando según los diferentes artículos^{5,6} esta prueba es anormal en un 80% de los casos, siendo las atelectasias basales pulmonares, las opacidades parenquimatosas, la elevación del diafragma y el derrame pleural de cuantía moderada los hallazgos más frecuentes (fig. 1). No obstante, estos datos son inespecíficos ya que un 66% de los casos sin EP también tienen una radiografía de tórax anómala⁶.

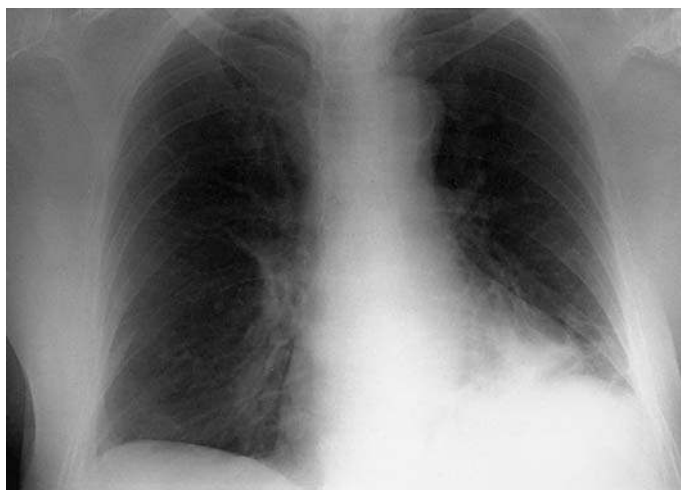


Figura 1. Radiografía simple de tórax con elevación del diafragma izquierdo y opacidad retrocardíaca mal delimitada.

Otras imágenes que clásicamente se describían como más específicas de EP⁷ son el aumento unilateral de tamaño de la arteria pulmonar, la disminución de la vasculatura en un segmento o lóbulo pulmonar y la presencia de una opacidad triangular en la base pulmonar que representa un infarto pulmonar. Todos estos signos con sus nombres propios correspondientes (Westermarck, Fleishner y joroba de Hampton) son infrecuentes y difíciles de ver sin comparar con radiografías anteriores y, ni siquiera en un contexto clínico adecuado, discriminan entre pacientes con EP o sin ella⁵. La cardiomegalia es muy frecuente⁸ y se asocia a signos de fallo cardíaco izquierdo sobre todo en personas mayores de 70 años.

A pesar de estas limitaciones nadie pone en duda la importancia que tiene la radiografía de tórax en el estudio de la EP ya que primero sirve para valorar otras dolencias que pueden provocar los mismos síntomas, segundo es fundamental a la hora de interpretar los estudios con gammagrafía pulmonar y tercero puede ser un factor de predicción o una guía en la que basarse para decantarse por una vía diagnóstica diferente a la de los estudios de ventilación y perfusión (V/P) cuando se presentan anormalidades que van a hacer difícil la interpretación de la gammagrafía. Algunos artículos muestran que la proporción de estudios isotópicos no diagnósticos aumenta de manera significativa cuando la radiografía de tórax es anormal^{9,10}, por tanto la valoración previa de estos hallazgos puede inducir al clínico a seguir una vía diferente de la V/P.

ANGIOGRAFÍA PULMONAR POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA HELICOIDAL

Desde los primeros años del último decenio del siglo pasado empezaron a aparecer en las publicaciones científicas artículos en los que se utilizaba la tomografía computarizada de rápida adquisición de imágenes (fundamentalmente la TCH y con menos frecuencia la TC de chorro de electrones) para valorar el árbol vascular pulmonar¹¹⁻¹⁵. Desde el principio esta modalidad de imagen resultó prometedora y hasta ahora son muchos los informes que se han publicado sobre su utilidad en la EP.

¿Qué es una tomografía computarizada helicoidal?

Es una técnica de imagen que debido a la rapidez de adquisición de un volumen de datos, permite estudiar toda la cavidad torácica con contraste intravenoso durante un período de apnea. La mesa donde se sitúa el paciente se mueve longitudinalmente mientras el arco de detectores de rayos X gira, produciéndose un movimiento similar al realizado por un tornillo¹⁶. De esta manera se adquiere

re un bloque de datos que se procesan mediante una operación matemática de interpolación que nos permitirá representar posteriormente estos datos en una imagen axial convencional también ver dichas imágenes en una pantalla y reconstruir de nuevo todo el estudio en los distintos planos del espacio. Como se adquiere un volumen y no sólo un plano, posteriormente también podemos representar las imágenes volumétricas según parámetros de máxima atenuación o de volumen de superficie.

De una manera sencilla diremos que son varios los parámetros que se tienen que controlar y ajustar a los diferentes estudios que se pueden realizar. Uno de los más importantes es el grosor del corte que se adquiere; cuanto más fino sea mayor resolución tiene la imagen, pero mayor será también el tiempo que tengamos que emplear para hacer el estudio, y el tiempo de apnea, por tanto los cortes más finos quedan reservados para áreas concretas del estudio (por ejemplo, las arterias pulmonares). Actualmente el desarrollo de la tecnología es tal que con los nuevos aparatos de múltiples detectores se puede disminuir drásticamente el tiempo de adquisición de la imagen sin penalizar la resolución o, manteniendo el mismo tiempo de adquisición, realizar cortes más finos que nos permitan estudiar mejor las estructuras más pequeñas, lo que es fundamental en las embolias localizadas en los vasos subsegmentarios¹⁷⁻¹⁹.

¿Cómo se hace una angiografía pulmonar por TCH?

Habitualmente se empieza por una TCH sin contraste intravenoso, de corte grueso (aproximadamente 7 mm)^{16,20} y con baja dosis de radiación, en la que la mesa se mueve en cada rotación el doble que el grosor del corte (14 mm), lo que se llama doble paso (*pitch* en inglés). Hacer esto tiene varias ventajas y un inconveniente. Las ventajas son que esta imagen torácica preliminar permite analizar el parénquima pulmonar, la pleura y las estructuras óseas de la caja torácica y así descubrir anomalías que pueden ser las causantes de la clínica del paciente. En segundo lugar, al no tener contraste intravenoso nos permite ver calcificaciones hiliares, sean ganglionares o vasculares, que después en la imagen contrastada pueden ocasionar problemas en la interpretación, y por último sobre este estudio decidimos la localización anatómica segura del volumen de interés que vamos a estudiar. El único inconveniente es que aumenta la radiación de la prueba, efecto no despreciable teniendo en cuenta que las exploraciones con TC son las que más colaboran en la radiación de la población general sometida a pruebas diagnósticas²¹.

Después de este estudio preliminar se hace el estudio angiográfico propiamente dicho, que barre la distancia entre el cayado aórtico y 2 cm por debajo de la entrada de las venas pulmonares inferiores^{16,20}. Esta área puede estudiarse en

sentido cráneo caudal o caudo craneal; en el protocolo que utilizamos en nuestro servicio empezamos de abajo hacia arriba en un intento de evitar, en lo posible, los artefactos de respiración que son más frecuentes al final del estudio. En la parte superior del pulmón las incursiones respiratorias movilizan menos la caja torácica que en las zonas cercanas al diafragma; no obstante, en los diferentes artículos se utiliza tanto un sentido de barrido como el otro y probablemente esto no influya demasiado en los resultados.

El siguiente paso consiste en seleccionar el grosor de corte y la velocidad de movimiento de la mesa, para lo cual hay que valorar la capacidad del paciente para mantenerse en apnea y durante cuánto tiempo puede hacerlo. De este modo seleccionamos el menor grosor de corte para evitar artefactos de suma de volumen parcial. Desde los primeros informes de 1992¹¹ hasta la actualidad²² la tecnología ha avanzado mucho y por ello coexisten máquinas de TCH de varias generaciones, tanto en los artículos publicados como en las diferentes instituciones sanitarias. Esto hace imposible dar un protocolo único; en general, en las máquinas más antiguas con tiempo de corte de un segundo se realiza una colimación de 3 mm con un paso de mesa entre 1,7 y 2 (es decir, que la mesa se mueve 5 ó 6 mm cada rotación). En los aparatos más modernos, en los que el tiempo de corte es menor de un segundo o que utilizan varios detectores, la colimación del haz de radiación puede ser de 1 mm. Así la mesa se puede mover con mayor rapidez sin perder calidad de imagen y disminuyendo el tiempo de apnea, lo que redundaría en estudios de mayor calidad y en una mejor visualización de los pequeños vasos. Esto probablemente representa un beneficio para la interpretación de la exploración, pero está aún por demostrar si además es beneficioso para el resto de los parámetros de especificidad, sensibilidad, valor predictivo negativo y positivo²²⁻²⁴.

Idealmente la adquisición de los datos debería realizarse en inspiración profunda, ya que en esta fase se incrementa la resistencia al flujo vascular y la tinción que se logra es óptima. No todos los pacientes son capaces de mantenerse en apnea el tiempo requerido (que dependiendo de la máquina varía entre 12 y 30 segundos), por lo que en ocasiones es mejor dejar que el paciente respire suavemente o incluso protocolizar el estudio de forma que en lugar de una sola hélice larga se adquieran varias hélices más cortas, pero esto alarga el estudio y es más difícil sincronizar la entrada de contraste con las múltiples hélices.

El siguiente parámetro que hay que ajustar es el contraste intravenoso. El estudio debe hacerse durante el pico de máxima tinción del árbol arterial. En general los aparatos vienen equipados con programas que permiten realizar curvas que relacionan el tiempo con la máxima intensidad de tinción. Así ajustamos el tiempo de retraso en el que debe empezar la prueba con respecto a la inyección. No siempre se deben utilizar estos recursos rutinariamente, ya que lentifican la

exploración y necesitan más contraste; sin embargo, son muy útiles en pacientes en los que la presión arterial pulmonar está aumentada y el pico de máxima tinción está retrasado. En el resto de los casos la mayor tinción se alcanza entre 12 y 18 segundos de iniciada la inyección.

Se usa contraste yodado con concentraciones de yodo entre 24% a 30% y con velocidades de inyección entre 2 y 5 ml por segundo; por lo general a mayor concentración de yodo menor velocidad de inyección y menor volumen de contraste. En nuestro servicio empleamos concentraciones bajas a flujos altos, ya que se ha demostrado que las concentraciones mayores producen más artefactos al pasar por la vena cava superior y pueden oscurecer la visualización de la arteria pulmonar principal derecha que está por detrás de esta vena y se ven en el mismo corte.

Hay que ajustar estos parámetros al tiempo que dura la adquisición de los datos para que esté entrando contraste durante la misma de manera constante y homogénea; esto se logra con un inyector que esté sincronizado con el ordenador del aparato de TC²⁵.

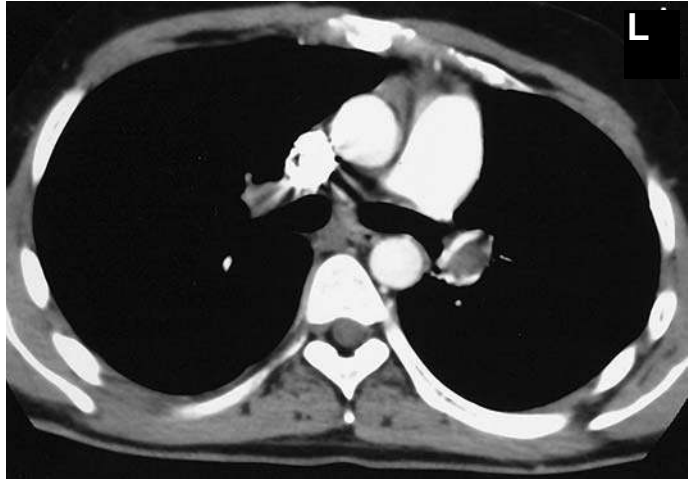
La visualización del estudio debe hacerse en el monitor de la consola de trabajo donde se puede valorar el estudio con varios niveles de ventana, se pueden reconstruir de nuevo las imágenes solapando cortes en la áreas dudosas, se distinguen mejor las arterias de las venas al poder seguir su recorrido dinámicamente y, por fin, se pueden generar imágenes en otros planos del espacio siguiendo el recorrido de un vaso. Aunque esto último no es una práctica rutinaria, con los aparatos más nuevos se está generalizando ya que permite obtener imágenes muy parecidas a las de la arteriografía convencional en el plano coronal y oblicuo.

¿Cómo se interpreta la angiografía pulmonar por TCH?

La experiencia acumulada en los artículos y la nuestra propia nos dice que desde las primeras publicaciones hasta ahora ha habido una curva ascendente de aprendizaje en la interpretación de las imágenes angiográficas axiales de la TCH.

La cualidad fundamental de la arteriografía pulmonar por TCH es que se observa directamente el coágulo dentro de la arteria, lo que puede verse como: a) defecto parcial de llenado arterial con áreas centrales o marginales de ausencia de tinción (fig. 2) rodeadas de una cantidad variable de contraste; b) defecto de relleno total que se ve como un área de baja atenuación dentro de la arteria sin contraste marginal (fig. 3); c) el llamado signo de los «raíles de tren», donde la masa producida por la embolia está flotando en la luz vascular y permite el flujo de sangre teñida de contraste entre la pared arterial y el trombo (fig. 4), y d) defectos murales vistos como áreas convexas periféricas de baja atenuación.

Figura 2. Coágulo localizado en la arteria interlobular descendente izquierda. Hay contraste delimitando la periferia del vaso.



Éstos son los signos clásicos de embolia aguda²⁵⁻²⁷. El vaso que alberga el trombo puede estar aumentado de tamaño (fig. 4).

Con respecto a la embolia crónica, la visión del coágulo adherido a la pared del vaso, que puede estar o no calcificado, es el signo por excelencia de esta enfermedad (fig. 5). Cuando el vaso se ve cortado ortogonalmente se aprecia una imagen de semiluna y si el corte de la arteria es longitudinal el coágulo produce un defecto de relleno plano en la periferia del vaso (fig. 6)²⁵. Hay otros signos indirectos como son la irregularidad en el recorrido de las arterias, estrechamientos bruscos y nodularidad en la pared de los vasos. Además se puede ver una dilatación de las arterias centrales y una disminución brusca de las arterias periféricas.

Figura 3. Obstrucción completa de la arteria lobular inferior izquierda. Defecto marginal cóncavo en la bifurcación de la arteria principal derecha (flecha).

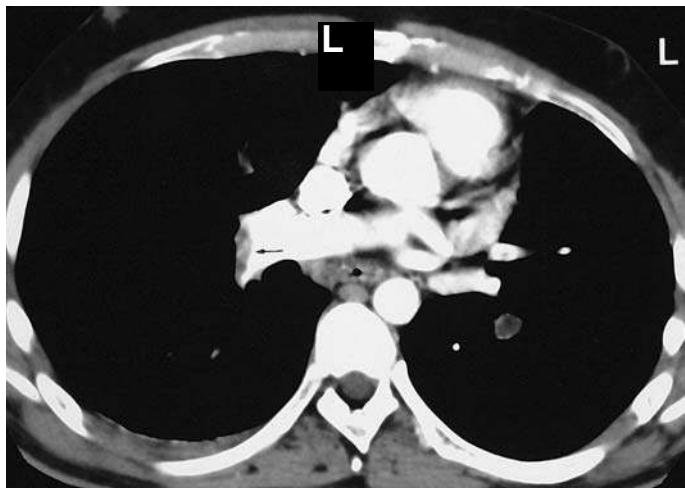




Figura 4. Gran coágulo en la bifurcación de la arteria interlobular derecha y en la arteria del lóbulo medio. El tamaño del vaso está muy aumentado si se compara con el lado izquierdo. Hay aneurisma de aorta descendente con un trombo mural.

La TCH no sólo nos permite ver la vasculatura, sino que demuestra signos auxiliares que acompañan a la EP²⁸ como son las consolidaciones en forma de cuña de base pleural, las bandas lineales parenquimatosas y la dilatación de arterias centrales o periféricas que pueden acompañar a la EP y ayudar en los casos dudosos.

Como en cualquier exploración morfológica también hay imágenes que no siendo embolias producen dudas en la interpretación del estudio, y hay que conocerlas y familiarizarse con ellas^{20,29}. Es relativamente fácil reconocerlas si se conoce la anatomía vascular axial del pulmón y con experiencia se hace menos difícil descubrir estos falsos trombos. Fundamentalmente consisten en pseudo-defectos de repleción que se producen por varios motivos: primero, deficiente opacificación al no haberse hecho la prueba en el período de máxima tinción; segundo, confusión de una arteria con una vena no opacificada; la tercera causa de

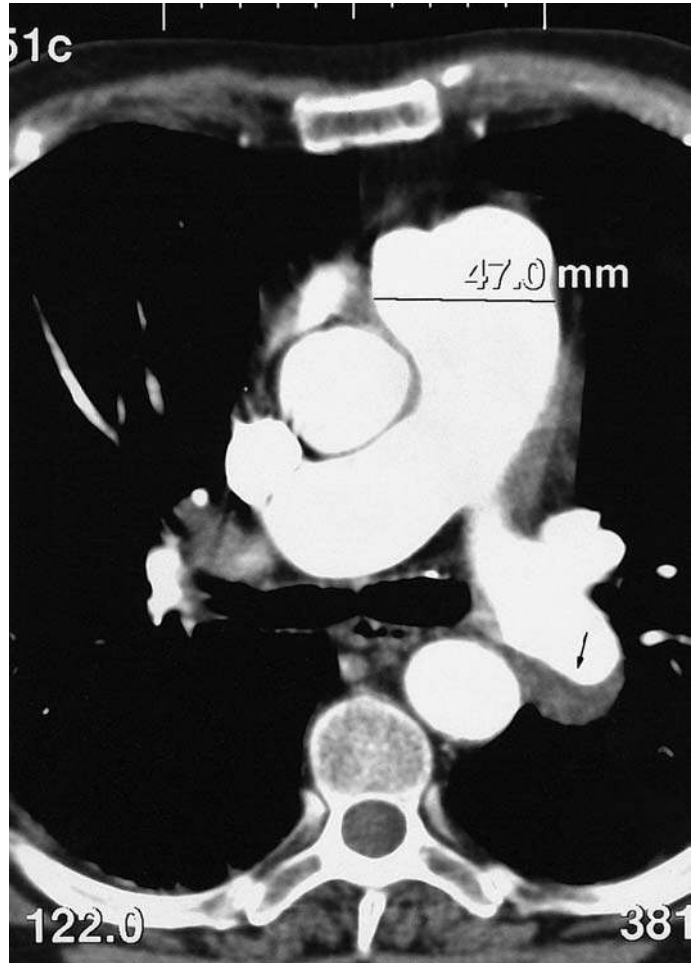


Figura 5. Embolia pulmonar crónica. Coágulo asimilado a la pared de la arteria principal izquierda (flecha). La arteria pulmonar principal está muy dilatada.

falsos trombos son los artefactos de respiración que producen una borrosidad de las estructuras afectadas por el movimiento. Por último, los ganglios linfáticos y los tejidos blandos mediastínicos perivasculares pueden simular defectos de relleno marginales³⁰. La experiencia ayuda a distinguir estas falsas imágenes, pero en ocasiones hay que repetir el estudio que se focaliza en el área dudosa, con menos cortes y menos contraste.

¿Qué valor tiene la angiografía pulmonar con TCH?

Una vez llegados aquí intentaremos demostrar si la angiografía pulmonar con TCH es útil en el diagnóstico de la EP y, lo que actualmente parece más importante, si es una prueba segura en la exclusión de la enfermedad y si proporciona datos suficientes para retirar el tratamiento de anticoagulación.



Figura 6. Embolia pulmonar crónica. Defecto marginal en semiluna.

Desde que se publicó el estudio PIOPED³¹ sus conclusiones han servido como base para la mayoría de los ensayos posteriores ya que es un estudio científico muy bien planteado y con datos epidemiológicos muy fiables. Sus recomendaciones se basan en tres pilares fundamentales, el primero es la sospecha clínica, el segundo es la gammagrafía de ventilación perfusión (V/P) y el tercero es la arteriografía pulmonar clásica. Intentando resumir diremos que una V/P de alta probabilidad indica EP clínicamente significativa, excepto en casos de EP previa en los que esta prueba es menos segura; sin embargo, sólo 13% (116/755) de los pacientes tienen una V/P de alta probabilidad. Una V/P normal o de muy baja probabilidad hace el diagnóstico de EP muy improbable, pero sólo un 24% de los pacientes PIOPED estaban en estos dos supuestos. Una V/P de probabilidad intermedia o indeterminada o de baja probabilidad, pero con sospecha clínica alta, no es útil para establecer o excluir el diagnóstico de EP. Teniendo en cuenta

que más del 60% de los pacientes del estudio PIOPED estaban dentro de esta última categoría, los investigadores concluyeron que en casi dos tercios de las sospechas clínicas de EP se necesita una prueba adicional que en la publicación de 1990 era la arteriografía pulmonar.

La experiencia en mi propia institución coincide con los datos de los artículos en que, a pesar de estas recomendaciones y de que la arteriografía es el método estándar final en el diagnóstico de la EP, se utiliza en una minoría de casos. En un estudio llevado a cabo en el *Cornell Medical Center* de Nueva York por Schluger et al³² comprobaron que a pesar de que sus cifras de gammagrafía estaban en consonancia con las de PIOPED, los médicos enfrentados a la disyuntiva de tener que escoger entre diferentes caminos tras una V/P no diagnóstica, en un alto porcentaje de casos escogían no hacer nada más. Por tanto hay un número significativo de pacientes que son tratados sin tener EP y otros que no reciben tratamiento y, probablemente, tienen EP.

Hay varias causas para este rechazo o infrautilización de la arteriografía pulmonar, una de ellas es que se estima que es una prueba con una cierta morbilidad y mortalidad, aunque varios estudios demuestran que es bastante segura, con una tasa de complicaciones leves de apenas 5% y de complicaciones graves de 1%³³, completamente asumibles en el contexto de una prueba invasora que utiliza contraste yodado y menores que las causadas por el propio tratamiento anticoagulante. Otra causa de la mentada reticencia puede deberse a la menor disponibilidad de esta prueba en casos de urgencias y, por último, y no menos importante, es que no siempre los datos de las publicaciones son extrapolables al hecho clínico individual y concreto. Hartmann et al³⁴ en un estudio cooperativo holandés (ANTELOPE) analizan el impacto de los sesgos de selección de pacientes en los estudios prospectivos diagnósticos y encuentran que los sesgos de exclusión de pacientes en estos estudios, aunque probablemente inevitables, pueden ser muchos y hacen que la extrapolación de los resultados tengan que hacerse con cautela. Hay diferencias y características clínicas que deberían considerarse antes de formular recomendaciones tajantes.

Todo lo anterior quizá nos ayude a comprender por qué desde que se empezó a utilizar la angiografía pulmonar por TCH ha ganado cada vez más adeptos. Es una prueba probablemente más accesible que la arteriografía clásica, los aparatos de TC están más generalizados en el tejido hospitalario e incluso ambulatorio y, a pesar de que se necesita una cierta práctica, no es necesario tanto entrenamiento como para la arteriografía³⁵ y está sujeta a menos errores de interpretación que la gammagrafía de V/P.

Considerando las cifras entresacadas de los artículos de TCH, cuando se trata de émbolos en los vasos grandes (centrales, lobulares y segmentarios proximales), la sensibilidad (S) está en torno al 90% (80%-100%), la especificidad (E)

TABLA 1
Comparación estudios angiografía-TCH

Estudio	Año	N.º de pacientes	Colimación (mm)	Nivel visualizado	Sensibilidad (%)	Especificidad	Otros
Remy-Jardin et al ¹¹	1992	42	5	Segmentario	100	96	
Teigen ¹²	1995	60	6	Segmentario	65	97	94% VPP 82% VPN
Goodman ¹⁵	1995	20	5	Segmentario	86	92	
Van Rossum ¹⁴	1996	149	5	Segmentario	85	94	
Remy-Jardin ³⁶	1996	75	5,3	Segmentario	91	78	
Ferretti ³⁷	1997	164	5	Segmentario	SD	SD	
Mayo ³⁸	1997	142	3	Segmentario	87	95	
Kim ³⁹	1999	110	3	Subsegmentario	92	96	67% había información adicional
Perrier ⁴⁰	2001	299	3	Subsegmentario	70	91	5% FN 7% FP

Modificada de Remy-Jardin M, et al²⁰. VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; SD: sin datos; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos.

es algo mayor 93% (80%-100%) (tabla 1). En las ramas segmentarias distales y subsegmentarias la S cae a un 53% y la E no sobrepasa el 75%. Tomando en conjunto todas estas publicaciones, los estudios no diagnósticos por fallos técnicos, pobre tinción o artefactos de movimiento son aproximadamente un 5%^{3,11,12,14,15,20,36-40}.

Comparando con la arteriografía pulmonar, todavía considerada por muchos como la prueba de referencia en la EP, hay varios datos comparativos que resultan interesantes. El número de estudios no diagnósticos es aproximadamente el mismo en las dos pruebas (5%). Según datos de PIOPED publicados por Stein et al³³ en la lectura de las ramas subsegmentarias, que como hemos visto es el punto más débil de la TCH, el acuerdo entre lectores en la arteriografía clásica es del 82%, pero otros datos más recientes bajan estas cifras hasta un 66%⁴¹, e incluso cuestionan la superioridad de esta técnica en el nivel subsegmentario como se comprueba en un experimento animal reciente⁴² donde Baile et al, en un bonito trabajo con émbolos de metacrilato y moldes del árbol arterial de cerdos, llegan a la conclusión de que la TCH y la arteriografía clásica son comparables en la detección de embolias pulmonares. Este experimento es interesante ya que es el primero que compara la arteriografía con otra técnica de referencia independiente.

Con respecto al problema de si la angiografía TCH sirve, en caso de ser negativa, para retirar el tratamiento anticoagulante, hay datos controvertidos en los estudios, y ello depende en gran medida de la prevalencia de trombos subsegmentarios aislados y de la reserva cardiopulmonar de cada paciente individualmente. Basados en datos PIOPED, la frecuencia de trombos subsegmentarios aislados es del 17%; sin embargo, en diferentes publicaciones con diferentes sesgos el intervalo de tales trombos está entre un 3% y un 30%^{43,44}.

Hay varios datos que parecen avalar la seguridad de retirar la anticoagulación cuando la TCH es negativa. Goodman et al en una publicación del año 2000⁴⁵ encuentran que el diagnóstico de EP en los tres meses siguientes a una TCH negativa fue del 1% (dos casos de 198), datos parecidos a los ya comprobados tras una gammagrafía V/P normal o de muy baja probabilidad y a los de una arteriografía clásica normal; en ninguno de los episodios de EP se produjo la muerte a pesar de que el grupo estudiado con TCH tenía mas comorbilidad y mayor tiempo de hospitalización por otras causas. Los autores concluyen que la TCH normal es una herramienta fiable para descartar una EP clínicamente significativa. Parecidas son las conclusiones a las que llegan Ost et al⁴⁶ en un estudio prospectivo de observación en 103 pacientes para evaluar el valor predictivo negativo de la TCH, encontrando que es del 96%, por lo que concluyen que la TCH puede reemplazar a la arteriografía en el diagnóstico de la EP.

Más recientemente aún Gottsåter et al⁴⁷ del hospital universitario de Malmö publican un estudio de retirada de anticoagulación en pacientes con TCH negativa y que no sufrieron ningún otro estudio para descartar ETV (arteriografía o ultrasonidos de miembros inferiores). Sus datos confirman una prevalencia de EP del 20% (61 de 305), una tasa de estudios indeterminados del 3,3% y un 1,4% de EP en los 3 meses siguientes a una TCH negativa con retirada del tratamiento anticoagulante. Estos datos son importantes por varias razones: primero se trata de un estudio prospectivo en el que no hay ninguna otra prueba que interfiera en la decisión de retirar la anticoagulación, segundo confirma los datos previamente comentados de la baja probabilidad de EP clínicamente significativa tras una TCH negativa que son similares a los de las dos pruebas que se usan en la actualidad (gammagrafía V/P y arteriografía pulmonar) y tercero es que abre el camino para posteriores estudios más amplios que confirmen a la TCH como una prueba fiable para diagnosticar EP, así como segura para excluir este diagnóstico. Hasta hace poco tiempo todos los estudios que habían valorado este extremo tenían el inconveniente de que siempre usaban otra prueba para validar la ausencia de EP antes de retirar el tratamiento. Por ello en las dos revisiones sistemáticas de los artículos publicados hasta 1998 que han llevado a cabo Mullins y Rathbun et al^{48,49} concluyen que no está claro cuáles son los pacientes que se benefician de la realización de una arteriografía por TCH en lu-

gar de los métodos clásicos preconizados por el PIOPED; en estas revisiones tampoco queda claro si es seguro retirar la anticoagulación después de una TCH negativa; repito que éstos son datos de revisiones hasta 1998 y desde entonces hay varios estudios que parecen demostrar la seguridad de esta prueba.

Además hay que añadir que en varios análisis del binomio coste-eficacia donde se valoran múltiples estrategias diagnósticas⁵⁰⁻⁵² la TCH figura entre las que son más eficaces en vidas salvadas y a veces en ahorro de dinero, aunque esto último matizado con la realización de ultrasonidos de los miembros inferiores⁵². Lo que sí parece claro es que en los grupos donde se usa la TCH disminuye el número de pacientes con estudios no concluyentes, ayuda en todos los casos positivos y en la mayoría de los casos negativos⁵¹.

Por último, y aunque es un factor adicional, no es despreciable el hecho ya comentado de la información adicional que procura la TCH³⁹ (fig. 7), que puede ser de utilidad hasta en un 65% de los estudios o porque aporta un diagnóstico alternativo o apoya el diagnóstico de EP²⁸.

ARTERIOGRAFÍA PULMONAR

Después de lo dicho hasta ahora, ¿qué lugar le queda a la arteriografía pulmonar clásica? Probablemente debería reservarse para pacientes con alta sospecha clínica en los que la TCH y la ecografía de los miembros inferiores son normales; incluso estos casos también disminuirán a medida que se generalice la TCH con multidetectores y cortes más finos con estudios técnicamente mejores.

Es útil en pacientes con baja reserva cardiopulmonar en los que es necesario descartar con fiabilidad embolias subsegmentarias aisladas; de nuevo las mejoras en la técnica de TCH harán evitables alguno de estos estudios^{17,23}.

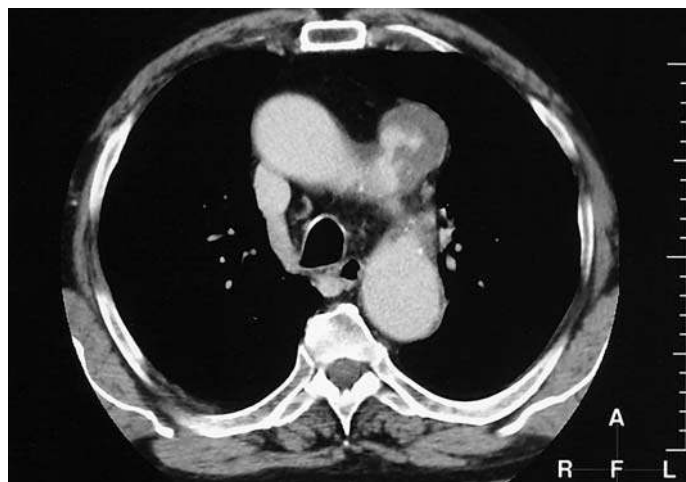


Figura 7. Pseudoaneurisma de aorta que era el causante de los síntomas de este paciente con sospecha clínica de embolia pulmonar.

Por supuesto es útil en los casos en los que haya que realizar alguna intervención a través de las arterias pulmonares (fibrinólisis).

RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA EMBOLIA PULMONAR

Aunque la evolución de los estudios por resonancia magnética (RM) en el pulmón ha sido considerable, este estudio no está ni mucho menos tan generalizado como la TCH. A pesar del amplio campo que se vislumbra para el futuro, la RM es aún más una forma de investigación que una opción clínica real²⁶. Los conceptos técnicos y el modo en que se producen las imágenes en esta técnica no tienen nada que ver con la TC; no obstante, lo que muestra es el árbol arterial realzado con contraste que en este caso es una sustancia diferente del yodo y que se usa por sus propiedades paramagnéticas. Con los estudios más modernos de angiografía 3D se pueden realizar estudios del lecho vascular pulmonar y se están publicando ya cifras de sensibilidad y especificidad de esta técnica^{53,54}, particularmente útil en los casos de alergia a contrastes iodados. Desde el punto de vista práctico es menos accesible y más lenta que la TCH.

En el futuro la RM será una prueba muy útil ya que no sólo nos va a permitir realizar estudios vasculares con la visión de los trombos, sino también mapas de perfusión⁵⁵, y con los nuevos gases inhalados estudios de ventilación, con lo que ello implica en la valoración de los pacientes con sospecha de EP aguda o crónica²⁶.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Aunque hemos centrado nuestra atención en la EP, tenemos en cuenta que estamos hablando de la ETEV, que se manifiesta con trombos en el sistema venoso, sobre todo de las extremidades inferiores², que es de donde proceden la mayoría de los coágulos que posteriormente producen la EP. Actualmente se acepta que las estrategias diagnósticas que emplean estudios seriados, no invasores de las venas de las piernas, fundamentalmente los ultrasonidos, tienen un buen rendimiento en el manejo de pacientes con sospecha de ETV⁵⁶. Ya en 1995 Stein et al⁵⁷, calculando sobre los datos que aportaba el estudio PIOPED, dijeron que añadir una prueba con ultrasonidos de las venas de las piernas o una ecografía seriada en caso de que la primera fuera negativa permitía hacer un diagnóstico de seguridad (es decir, confirmar o excluir la enfermedad) en 71% de los casos que quedaban indeterminados tras la V/P; esto en términos PIOPED es lo mismo que decir que evitaba el realizar arteriografía en estos casos.

Los ultrasonidos bien realizados sobre el sistema venoso profundo de miembros inferiores tienen una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98%, y

el signo fundamental y más fiable es la ausencia de compresión de la vena, que además puede estar aumentada de calibre y presentar contenido ecogénico en su interior⁵⁸. Añadir una técnica Doppler puede facilitar el estudio, pero no está demostrado que aumente la seguridad diagnóstica de la exploración. Por desgracia en casi el 50% de los casos de EP no se demuestra la TVP con ultrasonidos, por lo que una ecografía negativa no descarta ETV si la sospecha clínica es alta⁴.

Desde hace relativamente poco tiempo se están publicando datos de estudios venosos de las piernas aprovechando el contraste que se introduce para la angiografía por TCH, es la llamada flebografía indirecta por TC. Esta técnica consiste en adquirir imágenes axiales del abdomen desde el diafragma o desde las crestas ilíacas hasta el hueco poplíteo a intervalos de 3 ó 5 cm aproximadamente 3 minutos después de la angiografía TC, de modo que en un mismo estudio y sin añadir más contraste, pero sí más radiación, pueden valorarse las venas de las piernas, las venas ilíacas y la vena cava inferior (fig. 8). En dos publicaciones recientes entresacadas de las múltiples que hay, se analizan un total de 1.190 pacientes con este método y se compara con la ecografía^{59,60}, mostrando que ayuda al diagnóstico de TVP en un porcentaje no despreciable de casos y tiene la ventaja adicional de que se valoran los territorios venosos abdominales que son áreas ciegas para la ecografía.

No obstante, y a pesar del aluvión de datos publicados, el valor de esta técnica está aún por demostrar y su lugar en los algoritmos diagnósticos dependerá en gran medida de las estrategias individualizadas de cada institución.

No quiero terminar sin comentar la posibilidad de la flebografía directa por RM⁶¹ con técnicas de adquisición 3D y contraste paramagnético que permite

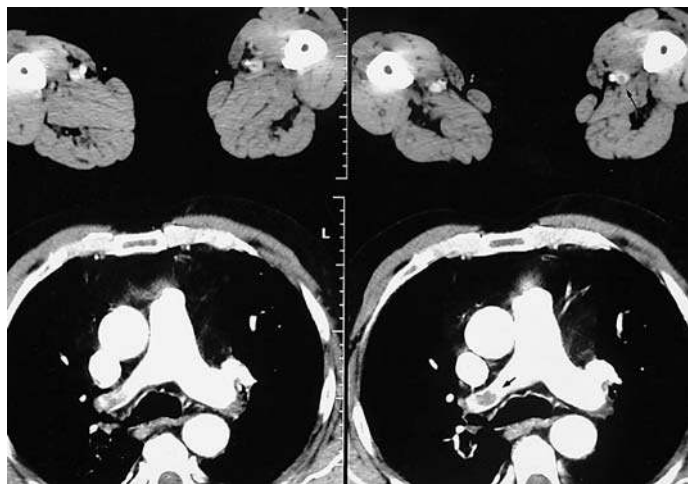


Figura 8. Estudio combinado de arteriografía TCH y flebografía indirecta de las piernas. Hay una embolia pulmonar y un trombo en el sistema venoso profundo de la pierna izquierda (flechas).

una visión coronal (muy parecida a la de la flebografía convencional) de las venas de las piernas. Esto nos vuelve a recordar el gran potencial de la RM que con toda probabilidad nos deparará grandes sorpresas en el futuro.

CONCLUSIÓN

La ETEV es un problema frecuente en los pacientes hospitalizados y es más que probable que varios casos de éstos ni se lleguen a diagnosticar ni a tratar. Todos los medios diagnósticos tienen inconvenientes y limitaciones. La prueba final de éxito en el diagnóstico y tratamiento de la EP debería ser el propio paciente y los resultados que se han alcanzado en su proceso más que la arteriografía pulmonar. Los datos que surgen de las publicaciones, la relativamente fácil realización y la baja frecuencia de complicaciones apuntan a que la angiografía con TCH va a ocupar un lugar primordial en los algoritmos diagnósticos de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. 1.^a ed. Madrid (E): McGraw-Hill-Interamericana; 2000.
2. Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.
3. Ryu JH, Swensen SJ, Olson EJ, Pellikka PA. Diagnosis of pulmonary embolism with use of CT angiography. *Mayo Clin Proc* 2001;76:59-65.
4. Lensing AWA, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999;353(6):479-85.
5. Worsley DE, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. *Radiology* 1993;189:133-6.
6. Stein PD, Terrin ML, Hales ChA, Palevski HI, Saltzman HA, Thomson T, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-604.
7. Simon M. Radiology of pulmonary hemodynamic and thromboembolism. En: Taveras JM, Ferrucci JT, editores. *Radiology diagnosis imaging and intervention*. Philadelphia: Lippincott; 1992.
8. Elliot CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the ICOPER. *Chest* 2000;118:33-8.
9. Forbes KPn, Reid JH, Murchinson JT. Do preliminary chest Xray findings define the optimum role of pulmonary scintigraphy in suspected pulmonary embolism? *Clin Radiol* 2001;56:397-400.

10. Goldberg SN, Palmer EL, Scott JA, Fisher R. Pulmonary embolism: prediction of the usefulness of initial ventilation-perfusion scanning with chest radiographic findings. *Radiology* 1994;193:801-5.
11. Remy-Jardin M, Remy J, WATTINNE L, Giraud F. Central pulmonary embolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique-comparison with angiography. *Radiology* 1992;185:381-7.
12. Teigen CL, Maus TP, Sheedy PF, Stanson AW, Johnson CM, Breen JF, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with contrast-enhanced electron-beam CT and comparison with angiography. *Radiology* 1995;194:313-9.
13. Verschakelen JA, Vanwijck J, Vogaert J, Baert AL. Detection of suspected central pulmonary embolism with conventional contrast-enhanced CT. *Radiology* 1993;188:847-50.
14. Van Rossum AB, Pattynama PMT, Treurniet FEE, Arndt JW, Van Eck B, Kieft GJ. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology* 1996;201:467-70.
15. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, Foley WD, Lipchik RJ, Crain MR, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *AJR* 1995;164:1369-74.
16. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT of pulmonary embolism. En: Remy-Jardin M, Remy J, editores. *Spiral CT of the chest*. 1st ed. New York: Springer-Verlag; 1996. p. 201-30.
17. Remy-Jardin M, Remy J, Bagahie F, Fibourg M, Duhamel A. Clinical value of thin collimation in the diagnostic workup of pulmonary embolism. *AJR* 2000; 175: 407-11.
18. Schoepf UJ, Helmberger T, Holzknrecht N, Kang DS, Bruening RD, Aydemir S, et al. Segmental and subsegmental pulmonary arteries: evaluation with electron-beam versus spiral CT. *Radiology* 2000;214:433-9.
19. Remy-Jardin M, Bagahie F, Bonnel F, Masson P, Duhamel A, Remy J. Thoracic helical CT: influence of subsecond scan time and thin collimation on evaluation of peripheral pulmonary arteries. *Eur Radiol* 2000;10:1297-303.
20. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 1999;212:615-36.
21. Coulden RAR, Peters AM. The non-invasive diagnosis of pulmonary embolus (editorial). *BMJ* 2001;323:412-3.
22. Raptopoulos V, Boiselle PhM. Multi-detector row spiral CT pulmonary angiography: comparison with single-detector row spiral CT. *Radiology* 2001;221: 606-13.
23. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, Deschildre F, Duhamel A. Peripheral pulmonary arteries: optimization of the spiral CT acquisition protocol. *Radiology* 1997; 204:157-63.
24. British Thoracic Society. Standars of Care Committee. Suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 1997;52(Suppl 4):S1-24.

25. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, Deschildre F, Fribour M, Beregi JP. Spiral CT of pulmonary embolism: technical considerations and interpretative pitfalls. *J Thorac Imaging* 1997;12:103-17.
26. Bloomgarden DC, Rosen MP. Newer diagnostic modalities for pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:975-94.
27. Goodman LR. CT of acute pulmonary embolism. Where does it fit? *Radiographics* 1997;17:1037-42.
28. Coche EF, Muller NL, Kim KI, Wiggs BR, Mayo JR. Acute pulmonary embolism: ancillary findings at spiral CT. *Radiology* 1998;207:753-58.
29. Beigelman C, Chartrand-Lefebvre C, Howarth N, Grenier Ph. Pitfall in diagnosis of pulmonary embolism with helical CT. *AJR* 1998;171:579-85.
30. Remy-Jardin M, Duyck P, Remy J, Petyt L, Wurtz A, Mensier E, et al. Hilar lymph nodes: identification with spiral CT and histologic correlation. *Radiology* 1995;196:387-94.
31. PIOPED investigator. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of acute pulmonary embolism (PIOPED). *JAMA* 1990;263(20):2753-59.
32. Schluger N, Henschke Cl, King Th, Russo R, Binkert B, Rackson, Hayt D. Diagnosis of pulmonary embolism at a large teaching hospital. *J Thorac Imaging* 1994; 9:180-4.
33. Stein PD, Athanasoulis Ch, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-8.
34. Hartmann IJC, Prins MH, Büller HR, Banga JD. Acute pulmonary embolism: impact of selection bias in prospective diagnostic studies. *Thromb Haemost* 2001;85:604-8.
35. Domingo ML, Martí-Bonmatí L, Dosdá R, Pallardó Y. Interobserver agreement in the diagnosis of pulmonary embolism with helical CT. *Eur J Radiol* 2000;34:136-40.
36. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Beregi JP, Hossein-Foucher C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996;200:699-706.
37. Ferreti GR, Bosson JL, Buffaz D, Ayanian D, Pison D, Blank F. Acute pulmonary embolism: role of helical CT in 164 patients with intermediate probability at ventilation-perfusion scintigraphy and normal result at duplex US of the legs. *Radiology* 1997;205:453-8.
38. Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher JS, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997;205:447-52.
39. Kim K-I, Müller NL, Mayo JR. Clinically suspected pulmonary embolism: utility of spiral CT. *Radiology* 1999;201:693-7.
40. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P, et al. Performance of helical CT in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001;135:88-97.

41. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210:689-91.
42. Baile EM, King GG, Müller NL, D'Yachkova Y, Coche EE, Pare PD, Mayo JR. Spiral CT is comparable to angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1010-15.
43. Wouter deMonyé, van Stringen MJL, Huisman MV, Kieft GJ. Suspected pulmonary embolism: prevalence and anatomic distribution in 487 consecutive patients. *Radiology* 2000;215:184-8.
44. Oser RF, Zuckerman DA, Gutierrez FR, Brink JA. Anatomic distribution of pulmonary emboly at pulmonary angiography: implications for cross-sectional imaging. *Radiology* 1996;199:31-5.
45. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, Liu Y, McAuliffe TL, O'Brien DJ. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiography. Prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000;215:535-42.
46. Ost D, Rozenstein A, Saffran L, Snider A. The negative predictive value of spiral CT for the diagnosis of pulmonary embolism in patients with nondiagnostic ventilation-perfusion scan. *Am J Med* 2001;110:16-21.
47. Gottsäter A, Berg A, Centergard J, Frennby B. Clinically suspected pulmonary embolism: is it safe to withhold anticoagulation after a negative spiral CT? *Eur Radiol* 2001;11:65-72.
48. Mullins MD, Becker MD, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric CT in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;14:293-8.
49. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:227-32.
50. VanErkel AR, Van Rosum AB, Bloem JL, Kievit J, Pattynama PMT. Spiral CT angiography for suspected pulmonary embolism. A cost-effectiveness analysis. *Radiology* 1996;201:29-36.
51. Crawford T, Yoon Ch. The effect of imaging modality on patient management in the evaluation of pulmonary thromboembolism. *J Thorac Imaging* 2001;16:163-9.
52. Paterson I, Schwartzman K. Strategies incorporating spiral CT of acute pulmonary embolism. A cost-effectiveness analysis. *Chest* 2001;119:1791-800.
53. Gupta A, Frazer ChK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999;210: 353-9.
54. Schiebler ML, Hatabu HH, Listerud J, Foo T, Palevsky H, et al. Suspected pulmonary embolism: prospective evaluation with MR angiography. *Radiology* 1993;189:125-31.
55. Amundsen T, Kvaerness J, Jones RA, Waage A, Bjermer L, Nilsen G, et al. Pulmonary embolism: detection with MR perfusion imaging of lung. A feasibility study. *Radiology* 1997;203:181-5.
56. Stein PD. Observations in venous thromboembolism. *Am J Med* 2001; 110:69-70.

57. Stein PD, Hull RD, Pineo G. Strategy that includes serial non-invasive leg test for diagnosis of thromboembolic disease in patient with suspected acute pulmonary embolism. Bases of date from PIOPED. Arch Intern Med 1995;155: 2101-4.
58. Goodman LR. Ct diagnosis of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. Radiographics 2000;20:1201-5.
59. Cham MD, Yankelevitz DE, Shaham D, Shah AA, Sherman L, Lewis A, et al. Deep venous thrombosis: detection by using indirect CT venography. Radiology 2000;216:744-51.
60. Loud PA, Katz DS, Bruce DA, Klippenstein DL. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. Radiology 2001;219:498-502.
61. Ruehm SG; Zimny K, Debatin JF. Direct contrast-enhanced 3D MR venography. Eur Radiol 2001;11:102-12.

DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Carlos Barbosa Ayúcar y José Luis Álvarez-Sala Walther

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es la formación de trombos en el territorio venoso (trombos de fibrina fundamentalmente) que con frecuencia se fragmentan o se desprenden de la pared y acaban albergándose en el territorio arterial pulmonar.

La enfermedad se produce en pacientes con factores de riesgo que son identificables en la mayoría de los casos y existen profilaxis distintas y bastante eficaces para las diversas intensidades de riesgo (bajo, moderado o alto). Lamentablemente la profilaxis no se utiliza o se hace de forma inadecuada en un alto porcentaje de los pacientes que podrían beneficiarse de ella.

La ETV es infradiagnosticada como se demuestra en las autopsias seriadas¹, habiéndose comprobado que más del 50% de las ETV no han sido diagnosticadas, ni siquiera sospechadas, en vida. Esto ocurre fundamentalmente porque se mantiene un índice de sospecha clínica insuficiente y porque la ETV es de muy difícil diagnóstico, ya que sus manifestaciones clínicas y signos exploratorios son inespecíficos y comunes con otras entidades que pueden simular ETV. En ocasiones, además, no se dispone de las pruebas diagnósticas adecuadas para afirmar o descartar el diagnóstico con la suficiente seguridad, lo que hace que el clínico que maneja este tipo de enfermos se encuentre en situaciones especialmente difíciles.

No se conoce con seguridad cuál es la verdadera incidencia de la ETV, pero se ha estimado que podrían producirse de 500.000 a 600.000 episodios por año en EE.UU. con una mortalidad superior al 10%. Aproximadamente el 10% de todos los pacientes con ETV fallecen en la primera hora y por tanto no es posible aplicar medidas salvadoras. De los que sobreviven, el 30% fallecen si no son diagnosticados ni tratados, porcentaje que desciende al 4%-8% si lo son. Es evidente la importancia de aplicar las medidas eficaces de trombopprofilaxis y mantener un alto índice de sospecha clínica.

A pesar de todos los progresos en el conocimiento de la enfermedad y los avances en su profilaxis, el número total de episodios de ETV al año no se ha

reducido sin duda debido al envejecimiento progresivo de las sociedades desarrolladas, con una expectativa de vida cada vez más larga, con todo lo que ello conlleva. Como es sabido la edad, por sí sola, es un factor de riesgo muy importante para el padecimiento de ETV. Tampoco parece que las secuelas y mortalidad por ETV se hayan reducido de forma notable en su conjunto.

La ETV es la tercera causa de muerte hospitalaria, afectando a pacientes con otras patologías, sin mal pronóstico en muchas ocasiones, y sobre todo tiene profilaxis eficaz en muchos casos, logrando reducir de forma importante la probabilidad de padecer ETV, la mortalidad y secuelas inherentes.

La enfermedad casi siempre se presenta en pacientes con factores de riesgo, aunque en un 15%-20% de los casos no se identifican. Por tanto, la no identificación de factores de riesgo no puede servir para excluir el diagnóstico, ya que la ETV (trombosis venosa profunda [TVP] con o sin tromboembolismo pulmonar [TEP]) puede ser la primera manifestación de un síndrome de hipercoagulabilidad, por citar un ejemplo.

Los síntomas y signos más frecuentes se contemplan en la tabla 1. Obsérvese que es más probable no tener síntomas de TVP con TEP presente en arteriografía pulmonar, que es el «patrón oro» de diagnóstico (aunque tiene demasiadas limitaciones, ver arteriografía pulmonar). En general, los síntomas tienen baja especificidad (E) y sensibilidad (S) y su valor predictivo positivo (VPP) es del 53%, cualquiera que sea la combinación de ellos que se elija. Esto hace que el diagnóstico se base en pruebas o combinación de pruebas de las que se conoce su S, E, VPP y valor predictivo negativo (VPN)^{2,3}.

TABLA 1
Tromboembolismo pulmonar.
Síntomas y signos más frecuentes

Disnea	77%
Dolor torácico	63%
Hemoptisis	26%
Disnea + dolor pleurítico + hemoptisis	14%
Taquicardia	59%
Fiebre	43%
Estertores	42%
Taquipnea	38%
Flebitis	23%
Shock	11%
Aumento PVC	18%
Cianosis	9%

PVC: presión venosa central.

TABLA 2

Síndromes clínicos en el tromboembolismo pulmonar**Cor pulmonale agudo**

Obstrucción arterial pulmonar 60%-70%
 Disnea súbita, cianosis, hipotensión
 Taquicardia, galope, más probables

Infarto pulmonar

Oclusión y hemorragia de vaso periférico
 Dolor pleurítico, hemoptisis y disnea más frecuentes.
 Es la forma más habitual de presentación

Disnea inexplicada

Trombos aislados centrales
 Disnea, taquicardia, fiebre inferior a 38° C

Se describen también tres grandes síndromes, existiendo en ocasiones solapamiento entre ellos en un determinado enfermo⁴ (tabla 2).

La clínica de la TVP es inespecífica y puede confundirse con multitud de patologías de las extremidades inferiores (EEII) (tabla 3), siendo los síntomas más frecuentes hinchazón, edema, dolor, impotencia funcional y fiebre.

Utilizando un modelo clínico que incluye la valoración clínica, hallazgos exploratorios, electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax, realizado sobre

TABLA 3

Simuladores de trombosis venosa profunda en extremidades inferiores

Traumatismos musculares/desgarro muscular
 Compresión de la vena ilíaca
 Síndrome postflebítico
 Linfedema
 Hematoma muscular espontáneo
 Insuficiencia vascular arterial
 Dolor neurogénico
 Rotura de quiste de Baker
 Artritis o tendinitis
 Inflamación de tejidos blandos
 Patología ósea
 Venas varicosas
 Embarazo

TABLA 4
Probabilidad clínica

	<i>Puntos</i>
Clínica y síntomas de TVP	3
Un diagnóstico alternativo es menos probable que TEP	3
Frecuencia cardíaca mayor de 100 l/m	1,5
Inmovilización o cirugía en las 4 semanas previas	1,5
ETV previa	1,5
Hemoptisis	1
Cáncer	1

Baja probabilidad menos de 2. Moderada entre 2 y 6. Alta más de 6 puntos.

más de 1.200 pacientes ambulatorios valorando también los factores de riesgo, se pudo distinguir pacientes con baja, media o alta probabilidad de padecer TEP, con una incidencia del 3%, 28% y 78%, respectivamente. Sin embargo, este estudio fue retrospectivo⁵. En otro estudio los autores enfatizan la importancia de combinar la probabilidad clínica con gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (GP de V/Q) para obtener el máximo beneficio. La valoración se hace como se expone en la tabla 4.

Datos complementarios

Radiografía de tórax

Con frecuencia es normal. Los hallazgos más habituales son contemplados en la tabla 5.

TABLA 5
Tromboembolismo pulmonar.
Hallazgos en la radiografía de tórax

Normal
Elevación del diafragma
Derrame pleural
Infarto pulmonar (joroba de Hampton)
Hipertensión arterial pulmonar
Zonas avasculares
Atelectasias laminares
Cardiomegalia

Gasometría arterial

En paciente sin patología cardiopulmonar previa hasta en el 38% de los que tienen TEP tienen una GAB con valores altos de presión de oxígeno (PaO_2), normal de presión de carbónico (PaCO_2) y gradiente normal. Es obvio que no sirve para el diagnóstico.

Electrocardiograma

Los hallazgos pueden ser muy diversos y van desde el bloqueo incompleto de la rama derecha, patrón S1Q3T3, inversión de T en III y AVF o de V1-V4, bajo voltaje y patrón de isquemia anterior con T invertida de V1 a V4. Su sensibilidad, que en ningún caso supera el 80%, cae en pacientes con patología cardiopulmonar previa.

El gran valor de la radiografía, GAB y ECG es para diagnosticar otras patologías que pueden simular un TEP (neumotórax, infarto agudo de miocardio [IAM], neumonía, etc).

Capnografía

En la fase aguda del TEP se produce un aumento del espacio muerto alveolar, lo que diluye el CO_2 en el aire espirado y su concentración en el mismo cae. Cuando esto se mide se observa que utilizando un punto de corte de 50 mmHg/segundo su S es alta, pero su E es del 53%. Hacen falta más estudios para obtener conclusiones⁶.

Ecografía doppler de extremidades inferiores

La técnica se basa en la producción de ultrasonidos por un cristal emisor, los cuales inciden sobre los hematíes circulantes y son reflejados con una frecuencia distinta en función de la velocidad del flujo sanguíneo, siendo captados por el cristal receptor. La señal percibida es tratada y puede ser percibida como señal acústica, gráfica o como análisis espectral (composición de frecuencias). Aco- plando un doppler de emisión pulsada puede determinarse también velocidad de flujo. Se exploran venas femorales comunes y superficiales, poplíteas y tibiales posteriores. Se valora respuesta a la compresión, al Valsalva y el flujo espontáneo. Es muy importante ser sistemáticos y rigurosos y la experiencia es fundamental para obtener el máximo rendimiento a la técnica. Hay aparatos portátiles.

Entre las limitaciones están los territorios venosos inaccesibles como los plexos pélvicos, vena hipogástrica, vena femoral profunda, plexos sóleos, venas peroneas y vena ílica interna y otras como las TVP no oclusivas, las TVP antiguas,

las compresiones venosas extrínsecas y la inexperiencia del explorador. Así y todo, el eco-doppler de EEII (EDEEII) tiene una S entre 84% y 100% en TVP de las venas poplíteas, femorales e ilíacas, que baja a 30%-50% para las TVP infra-poplíteas. El EDEEII es un procedimiento diagnóstico importantísimo en la ETV.

El estudio de las venas de las extremidades inferiores es parte obligada en muchos planteamientos diagnósticos. En el 80% o más de los TEP el origen está en las venas profundas de las extremidades inferiores, por tanto parece obligado «ver» las venas de las EEII ante la sospecha de TEP. Sin embargo, sólo en un 11% de los TEP con gammagrafía no diagnóstica y sin síntomas de TVP se encontrarán EDEEII compatibles con TVP⁷. Por otro lado, el 8% de pacientes con TEP probado tenían baja probabilidad de TEP en gammagrafía pulmonar junto con eco de EEII negativo⁸. Sin embargo, en la práctica clínica si el TEP es submasivo, la reserva cardiopulmonar es buena y se ha llegado al diagnóstico por gammagrafía pulmonar o por tomografía axial computarizada (TAC) espiral, muchas veces no se realiza EDEEII, salvo que la clínica de obstrucción al flujo venoso en EEII lo aconseje. El EDEEII permite además detectar otras patologías como adenomegalias, hematomas, aneurismas de la arteria femoral, tromboflebitis superficial, abscesos y quistes de Baker, que pueden presentarse con síntomas que sugieran TVP.

El hallazgo con valor diagnóstico ecográfico de TVP de EEII es la imposibilidad de comprimir la vena explorada. El EDEEII tiene alta S y E (entre 90% y 98%) para el diagnóstico de las TVP del sector femoropoplíteo, que es el más embolígeno y el que alberga trombos de gran tamaño. En cambio no sirve para el diagnóstico de las TVP distales a la vena poplíteo, ya que en este sector su S y E bajan notablemente. Rosen⁹, sin embargo, no recomienda hacer EDEEII en pacientes sin síntomas o sin factores de riesgo junto con gammagrafía pulmonar no diagnóstica, ya que no ayuda clínicamente.

Una aproximación muy actual al diagnóstico es la combinación de procedimientos no invasivos al menor coste. (Véase el apartado referente a sumación de procedimientos.)

Dímero D

El balance hemostático entre trombosis y hemorragia requiere un equilibrio entre las actividades procoagulantes, anticoagulantes, profibrinolíticas y antifibrinolíticas. La formación de fibrina y su degradación son etapas finales de la coagulación sanguínea e implica la actuación secuencial y precisa de múltiples proenzimas circulantes. El proceso de degradación de la fibrina lleva a la formación del fragmento X, que contiene fragmentos D (dímero D [DD]), E y complejos

D-D (grandes). Concentraciones elevadas de fragmentos del fibrinógeno se observan en pacientes con procesos trombóticos, bajo terapia con trombolíticos y con deficiencia del inhibidor de la plasmina. La concentración del DD es dependiente de la concentración de fibrina y de la efectividad del sistema fibrinolítico. En presencia de aumento del inhibidor del activador del plasminógeno puede haber trombosis con DD bajo y en esta circunstancia el DD no sería aplicable. Más aún, los fragmentos de la fibrina y fibrinógeno pueden ser generados por otra vía distinta de la plasmina, la elastasa, que genera DD distintos. Los DD también están contenidos en oligómeros X (grandes) que asimismo son detectados por los componentes de los ensayos disponibles para uso clínico¹⁰.

Aunque hay múltiples procedimientos para detectar DD en plasma en pacientes con ETV, los más aplicados como ayuda diagnóstica son la detección por ELISA y LATEX (cuantitativo). Dentro de los diferentes ELISA se ha diseñado uno que aporta resultados en 30 minutos, está automatizado y es de aplicación clínica diaria. Su utilidad fundamental es para descartar ETV en pacientes sintomáticos no ingresados junto con baja probabilidad clínica y EDEEII negativo (véase el apartado referente a sumación procedimientos). Sin embargo, si se pretendiese utilizarlo como única prueba para descartar ETV, su S tendría que ser del 100%, lo que no ha sido demostrado hasta ahora en ningún ensayo de forma suficiente.

En general la determinación por ELISA ha mostrado mejor S y E que la determinación por LATEX. El punto de corte es de 0,5 µg/ml.

La S para un punto de corte de 500 µg/ml es de 99% con una E del 41% y para 4.000 µg/ml la S es del 49% y la E del 93%^{11,12}.

El DD aumenta en otras enfermedades como infecciones, postoperatorio y tumor (en las que está aumentada la probabilidad de padecer ETV), por lo que es poco específica en pacientes hospitalizados, donde este tipo de patologías son muy frecuentes. Su E aumenta en pacientes sintomáticos ambulantes.

Otra utilidad del DD es para el despistaje de ETV en situaciones que elevan el DD y en las que la incidencia de la ETV es alta como ante traumatismos, cirugía y/o accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA) con parálisis de extremidades. En estas circunstancias y utilizando puntos de corte elevados (3.000 µg/ml) se obtienen S entre 58% y 100% y E entre 13% y 73% para el diagnóstico de la ETV concomitante¹³.

Hay acuerdo generalizado en que hay demasiadas fuentes de variabilidad en los ensayos con DD, entre ellas el diseño de los ensayos clínicos, la heterogeneidad de los productos de degradación de la fibrina, la especificidad de los anticuerpos, calibración, exactitud de la señal de medida, etc., por lo que son necesarias series amplias, estandarizadas y sin variabilidad entre ellas, para poder obtener conclusiones extrapolables^{11,12,14}.

DIAGNÓSTICO DE LA TVP DE EXTREMIDADES INFERIORES

El diagnóstico de las TVP de EEII es crucial ya que hasta un 60% de las mismas pueden desarrollar un TEP si no son tratadas. Por otro lado, sólo en el 30% de todas las sospechas clínicas de TVP de EEII se confirman los trombos^{15,16}.

Los métodos diagnósticos disponibles de utilidad van desde la venografía con contraste hasta la pletismografía de impedancia, pasando por el eco doppler ya comentado (el más utilizado en la actualidad), resonancia nuclear y estudios con isótopos marcados. La tabla 6 presenta las principales ventajas e inconvenientes de los métodos citados.

La venografía con contraste, aunque sigue siendo el patrón oro del diagnóstico, se utiliza cada vez menos y está reservada para aquellos que no han podido ser diagnosticados con EDEEII porque éste ha sido no diagnóstico o de interpretación difícil o dudosa. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o con alergia a los contrastes yodados. Puede producir TVP en un 2% de los casos. Una venografía con contraste puede no detectar el 1%-2% de los trombos. (Ver el apartado dedicado a diagnóstico radiológico de la ETV.)

La pletismografía de impedancia (IPG) ha sido utilizada ampliamente en el pasado¹⁷ y se basa en la detección de cambios en el flujo sanguíneo de un terri-

TABLA 6
Modalidades diagnósticas para trombosis venosa profunda en extremidades inferiores

<i>Prueba</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Inconvenientes</i>
Venografía	Patrón oro S casi 100% Fácil interpretación	Invasiva Precisa equipo especializado Raros, pero serias complicaciones
Impedancia	No invasiva	S inadecuada
Fibrinógeno marcado	Diagnostica TVP de la pantorrilla	Tarda día en aportar resultados
EDEEII	Alta precisión No invasiva	No sirve para TVP de la pantorrilla o pelvis
RMN	Segura en gestación No invasiva Alta precisión	No disponible en la realidad
Dímero D	Resultado rápido Para excluir ETV	Ensayos no estandarizados Faltan grandes ensayos clínicos Sólo aplicable en ambulantes

EDEEII: eco doppler de extremidades inferiores; TVP: trombosis venosa profunda; RMN: resonancia magnética nuclear; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; S: sensibilidad.

torio venoso obstruido o con flujo muy enlentecido. Muestra una S y E entre 90% y 97% en pacientes sintomáticos para el sector femoroilíaco y no sirve para el diagnóstico de las TVP distales a la poplítea. Las causas más frecuentes de falsos positivos son tumores abdominales, embarazo e insuficiencia cardíaca. Si la obstrucción al flujo venoso no es completa puede producirse un falso negativo.

El fibrinógeno que se incorpora a los trombos es susceptible de ser marcado con un isótopo, el yodo-125, y demostrar radiactividad allí donde se estén formando trombos. Obviamente no distingue entre trombos superficiales y profundos. La lectura no puede realizarse hasta pasadas 72 horas de la inyección del fibrinógeno marcado, lo que supone una limitación mayor para su uso clínico diario, y de hecho no se ha generalizado su utilización.

Resonancia magnética nuclear

Es una buena alternativa diagnóstica para el diagnóstico de la TVP en el embarazo, ya que no es lesiva para el feto. Permite diagnosticar TVP de las venas pélvicas y de la pantorrilla con mayor exactitud que el EDEEII. Cuando se compara con el patrón oro de diagnóstico, la venografía con contraste tiene una S y E del 100%. Puede detectar linfadenopatías y masas abdominales. Es de ayuda inestimable cuando otras pruebas no han sido diagnósticas, pero su uso no está siempre disponible y es de elevado coste.

El EDEEII ya ha sido comentado y la venografía con contraste se trata en el capítulo sobre diagnóstico radiológico.

DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El diagnóstico puede realizarse de una manera indirecta (gammagrafía de V/Q) o por «visualización» de los trombos a través de distintas técnicas como la arteriografía pulmonar (AP), TAC espiral (TACE) o resonancia nuclear (RN).

Gammagrafía pulmonar

La GP de V/Q consiste en valorar la perfusión pulmonar y compararla con la ventilación correspondiente para ver si hay un equilibrio normal de V/Q o si hay V/Q desparejada (desequilibrio V/Q). La GP de perfusión traduce de forma extraordinariamente sensible los defectos de perfusión, cualquiera que sea su causa. Por tanto, todas las patologías pulmonares que alteren la perfusión pulmonar (enfisema, bullas, lesiones residuales, neumonía, derrame pleural, etc.) harán que la interpretación de la GP de perfusión y la GP de V/Q sea difícil cuando se hace para diagnóstico de TEP.

En la fase aguda del TEP un territorio arterial pulmonar más o menos amplio sufre una obstrucción completa o parcial del flujo sanguíneo que se establece de una forma súbita. El resultado es un área pulmonar (subsegmentaria, segmentaria o lobar, lo más frecuente) que conserva la ventilación mientras la perfusión está anulada o fuertemente disminuida. Esto es el desbalance V/Q a que nos referíamos más arriba y es lo que tiene valor diagnóstico. Cuanto más grande sea el defecto y mayor su número, más probable es que estemos ante un TEP. Es importante realizar la exploración lo antes posible después de la sospecha clínica de TEP, ya que tras el episodio las áreas pulmonares afectadas tienden a reequilibrarse, produciéndose una broncoconstricción refleja para alcanzar un nuevo equilibrio V/Q. La S de la prueba cae a medida que se aleja del evento agudo.

La exploración tiene riesgos mínimos, aunque debe valorarse en caso de hipertensión arterial pulmonar (HAP) severa ya que el macroagregado de albúmina marcada con ^{99m}Tc puede producir un bloqueo capilar pulmonar y aumentar la HAP. El riesgo de irradiación para el feto es pequeño.

Hasta el 7% de jóvenes asintomáticos pueden presentar defectos segmentarios y subsegmentarios de perfusión, porcentaje que aumenta en fumadores. Su causa es desconocida, pero pequeños trombos pueden producir éstos o muy parecidos defectos¹⁸. La exploración debe realizarse como mínimo en cuatro proyecciones, y mejor aún con seis, incluyendo oblicuas que ayudan en ocasiones a definir mejor la extensión, forma y ubicación de los defectos.

Por otro lado, los TEP que cursan con infarto pulmonar tienen disminución de la perfusión y de la ventilación y en ellos no son aplicables estos criterios de desbalance V/Q. La frecuencia de TEP en defectos subsegmentarios o segmentarios sin desbalance V/Q es de 25% a 36%¹⁹.

Los criterios más ampliamente aceptados para la interpretación de la GP de V/Q son los validados con AP del estudio sobre ETV con mayor impacto de la última década, el PIOPED²⁰, y que son:

1) *Alta probabilidad:*

a) Dos o más defectos de perfusión segmentarios grandes con radiografía y ventilación normales o sustancialmente más grandes que la alteración radiográfica o de ventilación (V).

b) Dos o más defectos de perfusión segmentarios moderados con radiografía y V normales.

c) Cuatro o más defectos de perfusión, menores que segmentarios moderados con radiografía y V normales.

2) *Nula probabilidad.* Ningún defecto de perfusión.

3) *Otras probabilidades no diagnósticas.* La probabilidad intermedia o indeterminada, el defecto único, la baja o muy baja probabilidad, la GP de V/Q

«casi normal» no permiten afirmar ni descartar el TEP con la suficiente seguridad y no puede tomarse decisión alguna, salvo progresar en el diagnóstico con la realización de otras pruebas.

La probabilidad de encontrar TEP en la angiografía pulmonar en las distintas clasificaciones diagnósticas por GP de V/Q son:

- 1) Alta: 87% tienen TEP comprobado en AP.
- 2) Nula: 0%-0,5% tienen TEP comprobado en AP.
- 3) Casi normal + baja probabilidad clínica: 12% tienen TEP comprobado en AP.
- 4) Media: 28%-66% con TEP comprobado en AP.
- 5) Baja: 14%-27% con TEP comprobado en AP.

En la práctica clínica habitual la GP de V/Q permite aceptar el diagnóstico cuando es de alta probabilidad e iniciar el tratamiento siempre que no esté contraindicado y se hayan descartado otro/s diagnósticos posibles de forma convincente. Si se va a instaurar un tratamiento agresivo (trombolíticos o interrupción de la vena cava) probablemente sea necesario confirmar el diagnóstico con otras pruebas en la mayoría de los casos (venografía, RM, TACE, AP). En el otro extremo, nula probabilidad equivale a descartar el diagnóstico. Todas las demás situaciones obligan a realizar otras pruebas. Sólo en el 30% de los casos se puede tomar una decisión sobre la base de criterios de GP de V/Q, lo que obliga a plantearse si la prueba de cribaje inicial, en sospecha de TEP sin clínica de TVP, debe ser GP de V/Q, EDEEII o ambos o comenzar por TACE. Aquí también entran en juego la probabilidad clínica, el DD y si el paciente está ingresado o es ambulatorio (ver sumación de procedimientos). Como es sabido, el EDEEII tiene baja rentabilidad en pacientes sin síntomas en EEII. Algunos autores proponen que en este grupo de pacientes se realice como prueba inicial de diagnóstico la TACE por su mejor relación coste/efectividad^{21,22}. La TACE es diagnóstica en el 80% de las GP de V/Q no diagnósticas.

Esto es particularmente cierto para los pacientes que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o radiografía de tórax anormal. En éstos, hasta en un 59%-70% la GP de V/Q es no diagnóstica. Con mucha frecuencia este grupo de enfermos corresponde a pacientes hospitalizados. Si la TACE fuese negativa habría que realizar EDEEII que puede repetirse en 5 días, reservando la arteriografía para aquellos en que persiste fuerte sospecha clínica junto con reserva cardiopulmonar limitada y en los que no se ha llegado al diagnóstico por los procedimientos antes citados. Otros proponen repetir el EDEEII cada dos días hasta cinco veces.

En ocasiones no se dispondrá de gammagrafía de ventilación. El diagnóstico del TEP basado en gammagrafía de perfusión únicamente ha sido evaluado por el grupo PISA-PED¹⁹, clasificando los hallazgos de la gammagrafía junto con la radio-

grafía de tórax, en gammagrafía normal, casi normal, anormal no compatible con TEP y anormal compatible con TEP (único o múltiples defectos de perfusión en cuña de cualquier tamaño). Estos dos últimos grupos fueron sometidos a AP si no estuvo contraindicada. La gravedad del TEP por sí mismo no fue considerada una contraindicación. Las arteriografías fueron interpretadas independientemente por dos radiólogos expertos en AP. Los pacientes fueron seguidos durante 1 año. Se realizó también una evaluación clínica, que fue correcta más a menudo para excluir que para identificar el TEP. La S de los defectos en cuña para establecer el diagnóstico de TEP fue del 89%. La E fue del 92% y el VPP del 95%. Por otro lado, la gammagrafía no compatible con TEP junto con baja probabilidad clínica tiene un VPN del 88%. Cuando la valoración clínica y de la gammagrafía fueron discordantes, la frecuencia de TEP osciló entre el 17% y 60%. Otra conclusión importantísima de este estudio es que en el 50% de los pacientes en los que está indicada la realización de una arteriografía, ésta no puede hacerse en la mayoría de las ocasiones por contraindicación bien establecida²³⁻²⁹.

Tomografía axial computarizada espiral

La TACE permite obtener más de 30 cortes en 2-3 minutos, mapeando todo el tórax, incluso en pacientes graves. Como ventaja importantísima adicional permite ver otras estructuras como pared torácica, mediastino y parénquima pulmonar (en el 70% de las sospechas de TEP, la clínica que presenta el enfermo corresponde a otras patologías). Ya en 1992, Remy-Jardin et al³⁰⁻³⁴, analizando la rentabilidad diagnóstica de la TACE comparándola con la AP, observaron que si bien la S y E es muy alta (entre 90% y 100%) para los vasos hasta nivel subsegmentario, cuando se consideraba la S global bajaba al 66%, ya que la TACE no «ve» los vasos subsegmentarios. Algunos autores^{35,36} creen que esta baja S puede mejorarse excluyendo a los pacientes con masas, consolidaciones, pérdida de volumen en radiografía de tórax y en los enfermos taquipneicos. También optimizando el protocolo técnico (reducción de la amplitud de los cortes, campo de 5 mm/s, yodo al 24% como medio de contraste, etc.) y obviamente mejorando el método de interpretación y la experiencia.

Entre las causas de falsos positivos de la TACE para el diagnóstico del TEP agudo se encuentran la confusión de trombos con nódulos linfáticos hiliares, la difícil valoración de vasos tortuosos o irregulares o de los vasos de dirección oblicua como los del lóbulo medio (LM) y llingula, el edema perivascular si hay insuficiencia cardíaca, la inadecuada repleción de las arterias pulmonares, el registro no óptimo si hay persistencia del *foramen ovale* (jóvenes) y, por fin, artefactos. Adicionalmente hay arterias que son peor visualizadas como las subsegmentarias laterales de segmentos apicales y anteriores, de LM y llingula y las del

segmento 7 y paracardíacas izquierdas debido a su pequeño y variable calibre, la variabilidad en su origen, pequeño tamaño y desarrollo rudimentario en ocasiones^{37,38}.

Debido a que la TACE tiene una baja S global (63%), algunos autores consideran que no es una prueba adecuada para el cribaje en el diagnóstico del TEP agudo^{39,40}, mientras otros consideran que TACE más EDEEII es la opción diagnóstica que presenta mayor coste-efectividad⁴¹ de entre las más comúnmente utilizadas.

Entre 1% y 1,5% de más de 2.500 TACE consecutivas tienen TEP no sospechados, fundamentalmente en pacientes con cáncer u otras situaciones de alto riesgo de ETV^{35,36}.

Resonancia magnética nuclear

La RMN permite visualizar las arterias pulmonares, TEP y TVP en una exploración única sin la administración de contraste iodado intravenoso o material radiactivo. La técnica permite lograr imágenes similares a las de la TAC o angiogramas tridimensionales en cine que muestra los vasos y sus cambios de velocidad asociados con el ciclo cardíaco⁴². Émbolos más grandes de 1 cm son detectados en un 75% y los más pequeños con una S mucho menor (42%). Las limitaciones están en la resolución espacial, artefactos por el flujo sanguíneo, lesiones (trombos) de pequeño tamaño, taquipnea y en la incapacidad para cooperar. En una serie de 86 pacientes, la RMN fue comparada con la AP y mostró una S del 90% y una E del 77%⁴³. Falsos positivos ocurren en atelectasias, flujo lento por TEP previo, mala interpretación de estructuras anatómicas e inexperiencia.

Los pacientes con una probabilidad indeterminada de TEP después de GP de V/Q pueden beneficiarse de una confirmación diagnóstica con RMN o TACE. Sin embargo, tienen un 30% de probabilidades de no visualizar los trombos periféricos con estas técnicas⁴⁴, y en éstos, si la sospecha clínica es consistente y la reserva funcional cardiorrespiratoria es mala debe progresarse en el diagnóstico realizando AP.

Arteriografía pulmonar

Es el «patrón oro» de diagnóstico en el TEP. En la práctica sólo se realiza un 10%-12% de las veces en que estaría indicada^{31,45}. Las causas estriban en que es una prueba con mortalidad (0,5%), morbilidad importante (3%-5%), es costosa y no siempre está disponible. Está contraindicada en la alergia a los contrastes iodados, la insuficiencia renal, la HAP severa, la inestabilidad hemodinámica, el IAM reciente, arritmias mayores de difícil control y en la insuficiencia respiratoria severa. Si es necesario puede y debe realizarse con magnificación, oblicuas e inyecciones de contraste sobre las zonas en las que se ha establecido la sospe-

cha de albergar trombo/s por la GP de V/Q previa para obtener la mejor visualización posible. Está indicada en los pacientes en los que la sospecha de TEP es firme y no se ha llegado al diagnóstico por otros procedimientos y la reserva funcional es mala. Obsérvese que en este grupo de enfermos es en los que con más frecuencia la AP está contraindicada y es de más difícil interpretación por patologías previas o insuficiencia cardíaca, por ejemplo.

El grado de acuerdo entre observadores es alto (mayor del 90%) para los trombos grandes y baja al 66% para trombos subsegmentarios (los que «no ve» la TACE). Se ha estimado que el 1%-2% de los TEP no son visualizados en AP. Los hallazgos con valor diagnóstico son la amputación de un vaso y el defecto de llenado y no se valoran otros como zonas avasculares, enlentecimiento del flujo sanguíneo, etc.

Estrategia diagnóstica. Sumación de procedimientos diagnósticos

Como es conocido, el diagnóstico no puede establecerse tomando como base la sospecha clínica, por lo que en la mayoría de los casos habrá que recurrir a otro/s procedimientos diagnósticos. De hecho, aún con probabilidad clínica alta, sólo se encuentra TEP en el 68% de los casos⁴⁶. Por tanto, ni en los casos de alta probabilidad clínica puede tomarse una decisión definitiva.

Si existe clínica compatible con TVP de EEII sin clínica de TEP se realizará EDEEII, y si éste es negativo y el enfermo es ambulante, se realizará DD y si es negativo se realizará seguimiento clínico y EDEEII cada 2 días hasta 12 días (lo que es inviable en la práctica clínica habitual). Si todo sigue siendo negativo se hará seguimiento al mes y a los 3 meses. Se evitará así la realización de RMN de EEII o venografía con contraste. Si hay clínica de TVP y TEP y se ha descartado TVP, hay que realizar una GP de V/Q si no hay patología cardiopulmonar previa y la radiografía de tórax es normal para ver si nos encontramos realmente ante un TEP. Si hay patología cardiopulmonar previa o la radiografía de tórax es patológica la elección será TACE (y por supuesto si no hay GP de V/Q o no está disponible en un tiempo inferior a 24-48 horas). En ocasiones hay TEP que no dan síntomas respiratorios. Esta situación sabemos que es frecuente en postoperatorios de intervenciones con alto riesgo de ETV, en los que una parte de los TEP son asintomáticos (TEP silente). Por tanto en estas circunstancias puede ser un apoyo diagnóstico básico realizar GP de V/Q sin síntomas de TEP. Si la TACE, el EDEEII y el DD son negativos el seguimiento sin tratamiento anticoagulante es relativamente seguro ya que menos del 2% tendrán TEP sintomático en los 3 meses siguientes⁴⁷. Obviamente cada centro tendrá unas posibilidades diagnósticas sobre las facilidades reales para acometer el reto diagnóstico de la ETV con los mínimos errores posibles y el algoritmo o la secuencia de etapas diagnósticas estarán en fun-

ción de las disponibilidades diagnósticas en un momento dado. A la inversa hay un conjunto de pruebas que deben ser consideradas mínimas para abordar el diagnóstico de la mayoría de las ETV y que incluyen EDEEII, DD, GP de V/Q y/o TACE. El EDEEII tiene baja S si no hay clínica de TVP y la GP de V/Q no es diagnóstica en el 70% de los casos y no debe plantearse si hay patología cardiopulmonar o alteración radiológica previa ya que en estas circunstancias es de muy difícil valoración en la mayoría de los casos. Algunos recomiendan comenzar por TACE para la sospecha de TEP ya que tiene una S más alta que la GP de V/Q. Sin embargo, en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de TVP con o sin sospecha de TEP se recomienda comenzar por DD (ELISA) más EDEEII para estudio de TVP y si hay sospecha concomitante de TEP, indicar TACE que además puede aportar el diagnóstico de otras patologías pulmonares, pleurales, mediastínicas, pericárdicas, etc., que pueden presentarse clínicamente como un TEP. Aun así, la TACE tiene sólo una S global del 63% que asciende a más del 90% si se considera sólo el nivel hasta arterias segmentarias incluidas. El TEP exclusivamente subsegmentario es del 6% aproximadamente (PIOPED).

La necesidad de realización de AP para llegar al diagnóstico después de valoración clínica, gammagrafía pulmonar y EDEEII ha sido estimada entre el 21% y 29%^{7,19,48,49}.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE ETV

Cada institución debería tener un algoritmo diagnóstico adaptado a sus posibilidades reales de realización de pruebas diagnósticas en un tiempo inferior a 24-48 horas. La ETV debe ser diagnosticada cuanto antes y el TEP con repercusión hemodinámica es una urgencia absoluta.

Si no hay clínica de TVP la S del EDEEII es muy baja (13%).

Si hay patología cardiopulmonar previa, la interpretación de la GP de V/Q puede resultar muy difícil o imposible (70% de GP no son diagnósticas).

El DD sólo es aplicable en pacientes ambulatorios (elevado número de falsos positivos en pacientes hospitalizados), y es muy bueno para descartar ETV, pero necesita complementarse con EDEEII y/o TACE y/o gammagrafía pulmonar.

Hoy no debe tomarse una decisión tomando como base exclusivamente al DD.

Si se pueden elegir varias opciones se optará por la más coste-efectiva. En una combinación de algoritmos diagnósticos, analizándolos desde este punto de vista, y que incluían distintas asociaciones, gammagrafía de V/Q, EDEEII, DD, TACE y AP, van Erkel⁴⁴ concluye que la TACE reduce la mortalidad y mejora el coste-efectividad del proceso diagnóstico en la ETV.

No acepte el diagnóstico sobre la base de una probabilidad intermedia (ya que sólo la mitad aproximadamente de este grupo tiene realmente TEP en la valora-

ción de la gammagrafía de V/Q), ni tampoco lo descarte en función de la baja probabilidad (un 18% de éstos tienen TEP en la AP).

Una aproximación diagnóstica al primer episodio de TVP⁵ es la contemplada en la figura 1, partiendo en este caso de EDEEII. La figura 2 propone una aproximación diagnóstica al TEP partiendo de la TACE. Sin embargo, la figura 3 propone la aproximación diagnóstica iniciando con la gammagrafía pulmonar de perfusión. Las posibilidades son múltiples y por tanto cada centro deberá construir su propio algoritmo teniendo en cuenta las posibilidades reales de diagnóstico en un momento dado y que debe contar con una metodología diagnóstica mínima para no someter a los pacientes a los riesgos de las tomas de decisiones no basadas en pruebas contrastadas. Stein⁴⁷ analizó la mortalidad de los pacientes con TEP no tratados del estudio PIOPED, hallando un 5% de mortalidad inmediata y TEP recurrente no mortal en otro 5%. Esto parece entrar en contradicción con estimaciones previas⁵⁰, y desde luego son los datos sobre una serie muy pequeña de 20 pacientes. En el grupo de pacientes de Ferretti⁵¹ en el que se realiza seguimiento a 3 meses después de haber descartado ETV y no recibir tratamiento sobre la base de EDEEII negativo y TACE negativa la mortalidad se sitúa en torno al 1%, por lo que esta aproximación podría ser razonable para descartar la enfermedad ya que ni la AP ofrece el 100% de seguridad.

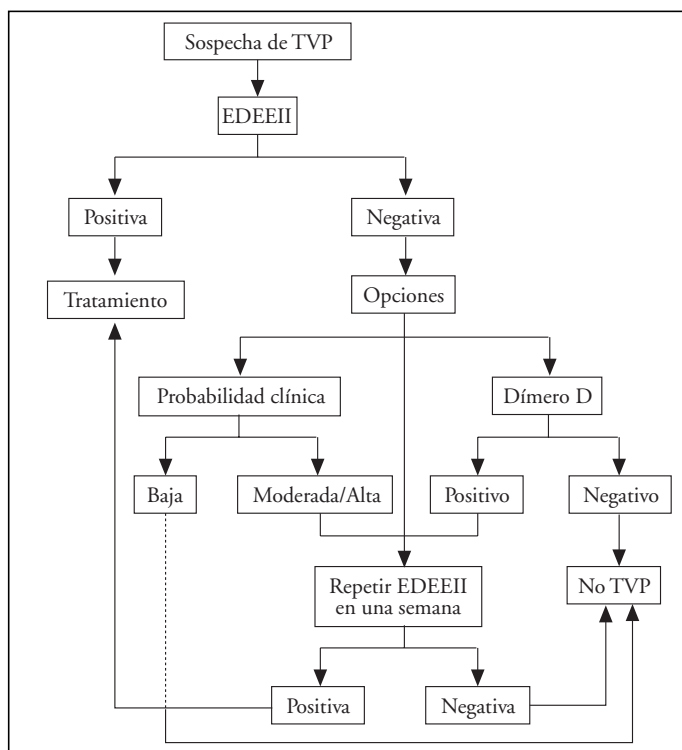


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP). EDEEII: ecografía doppler de extremidades inferiores. Modificada de Wells PS, et al⁵.

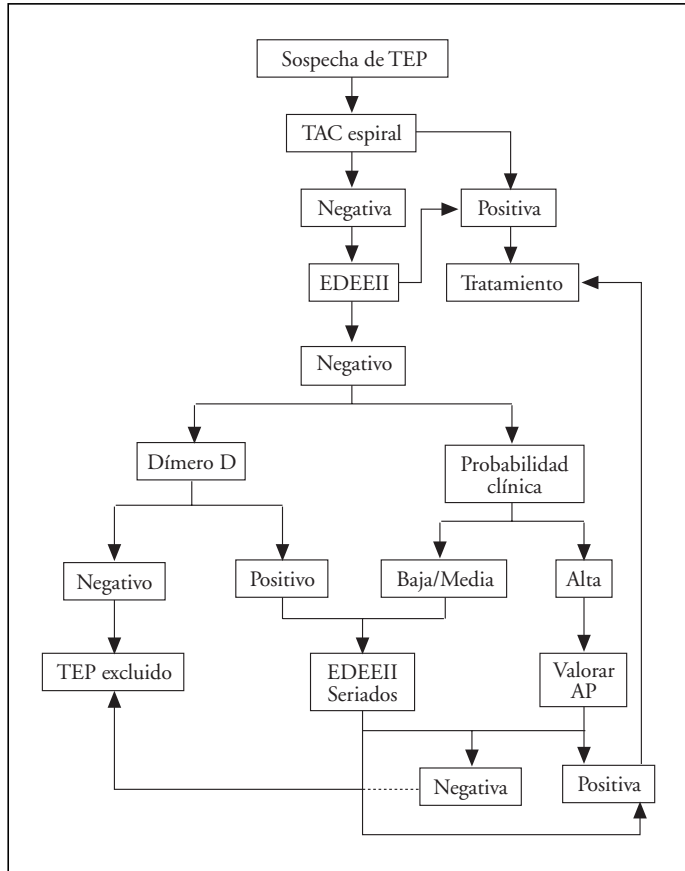


Figura 2. Aproximación diagnóstica al tromboembolismo pulmonar (TEP) partiendo de la tomografía axial computarizada espiral (TACE). EDEEII: ecografía doppler de extremidades inferiores; AP: arteriografía pulmonar. Modificada de Wells PS, et al⁵.

LA ETV EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Pacientes pediátricos

En el recién nacido las proteínas reguladoras de la cascada de la coagulación están en deficiencia relativa, por lo que hay más predisposición a trombosis y hemorragias. Esta situación se normaliza entre las primeras semanas y 6 meses de vida.

La ETV es rara en niños salvo que tenga trombofilia hereditaria debido a defecto en la producción (o función) de diversos cofactores. La mutación genética más común que predispone a la ETV es la mutación del factor V de Leiden y la mutación de la protrombina o G20210A. Las deficiencias de proteína C, S o AT III causan disminución de la actividad anticoagulante. La deficiencia del plasminógeno causa disminución de la capacidad fibrinolítica. Muchas deficiencias homocigotas cursan de forma fulminante como púrpura. El déficit homocigoto del factor V de Leiden tiene un 50%-100% más de probabilidades de padecer trombosis que el déficit heterocigoto. Este factor ha sido encontrado en el 20%-

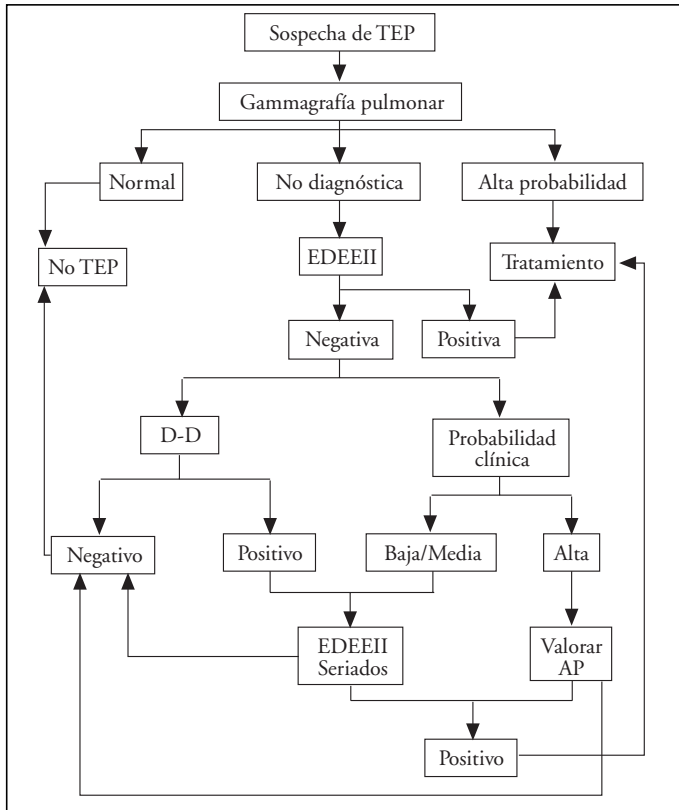


Figura 3. Aproximación diagnóstica al tromboembolismo pulmonar (TEP) partiendo de la gammagrafía pulmonar. EDEEII: ecografía Doppler de extremidades inferiores ; D-D: dímero D; AP: arteriografía pulmonar. Modificada de Wells et al⁵.

50% de niños con trombosis frente al 3%-7% en controles³⁷. En ocasiones pueden coexistir varias deficiencias (por ejemplo, deficiencias de factor V de Leiden y proteína S) y el riesgo de ETV aumenta. La sepsis estafilocócica, la hipertensión portal y la hipoxia pueden actuar como factores desencadenantes.

Entre las causas adquiridas se encuentran las enfermedades del colágeno y enfermedades autoinmunes, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, tumores, enfermedades renales, etc. Los anticuerpos antifosfolípidos incluyen los anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Se asocian con trombosis, abortos de repetición y trombocitopenia.

La trombosis ha sido especialmente referida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda por su capacidad de generar trombina y protrombina. Y en la fase de consolidación de quimioterapia con L-asparaginasa (ASP).

En cualquier caso, la incidencia de ETV entre pacientes pediátricos es mucho menor que en el adulto y en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) pediátrica se ha comunicado una incidencia total general del 4%.

ETV en embarazo

La ETV se presenta en una de cada 1.000-2.000 embarazos. El diagnóstico viene dificultado por la necesidad de limitar la exposición fetal a las radiaciones. EDEEII y gammagrafía de V/Q, así como venografía limitada a las venas distales a la poplítea son los métodos seguros habitualmente utilizados frente a la anticoagulación empírica con heparina en los casos dudosos. A pesar de que hay consenso general en que la gammagrafía de V/Q está indicada en la embarazada con sospecha de TEP, debe reconocerse, informar adecuada y completamente a la madre de los riesgos y obtener su consentimiento informado antes de la realización de la prueba. Se debe reducir la dosis del agente radiactivo a perfundir a la mínima eficaz para reducir la exposición fetal. Si la gammagrafía de perfusión es normal no es preciso realizar la gammagrafía de ventilación, aunque ésta añade muy poca exposición radiactiva adicional fetal a la gammagrafía de perfusión.

La RMN no utiliza radiaciones ionizantes y, junto con la capacidad de ver los trombos de las arterias pulmonares y los de las venas de la pelvis y de EEII, hacen que sea el método ideal para el diagnóstico de la ETV en la embarazada. Sus limitaciones son el alto coste y la disponibilidad sólo en un pequeño número de centros⁵².

ETV en Geriatría

La edad por sí misma constituye uno de los mayores factores de riesgo de ETV. Además es el grupo en el que más serias complicaciones presenta la terapéutica anticoagulante. En este grupo es más frecuente el padecimiento de otras enfermedades (comorbilidad) como EPOC, insuficiencia cardíaca, cáncer, obesidad, cirugía. En general el cuadro clínico es peor definido en estos enfermos en los que hay otras patologías pulmonares o cardíacas, ya que puede haber solapamiento de síntomas debidos a sus otras patologías concomitantes. Recuérdese que también la gammagrafía suele ser de difícil interpretación en estas circunstancias y a la vez es más frecuente que esté contraindicada la realización de pruebas diagnósticas agresivas y su interpretación sea más difícil. No se conocen bien las complicaciones de la anticoagulación a largo plazo por encima de los 80 años. Por ende, en este grupo es donde el TEP tiene mayor mortalidad. En definitiva, donde es más frecuente y más grave la ETV es donde más dificultades diagnósticas y terapéuticas encontramos^{40,53}. En ocasiones será preferible la colocación de un filtro en cava como profilaxis secundaria que el riesgo de la anticoagulación indefinida.

ETV en Urgencias. Pacientes ambulatorios

Con mucha frecuencia se presenta ETV en pacientes jóvenes (atención a los síndromes de hipercoagulabilidad), y por lo demás, sin antecedentes de interés.

Muy pocos se presentan con infarto pulmonar, y lo más frecuente es disnea inexplicada (88%)⁴ y/o dolor pleurítico. De entre todos los casos con dolor pleurítico valorados en Urgencias, el 21% fueron por TEP en un estudio de Hull³⁹. Ya se han comentado pautas de actuación diagnóstica para pacientes ambulatorios (ver sumación de procedimientos y algoritmos).

ETV en Unidad de Cuidados Intensivos

La repercusión hemodinámica de un TEP depende básicamente del porcentaje de obstrucción del lecho vascular pulmonar y de la reserva cardiopulmonar previa del paciente. En general los TEP que se presentan con síndrome de infarto pulmonar son producidos por trombos de menor tamaño que los que se presentan con disnea, y en cualquier caso éstos son menores que los trombos que se «presentan» como shock. Pero un trombo pequeño puede tener una gran repercusión hemodinámica si la reserva cardiopulmonar está reducida por cualquier causa.

La presentación clínica típica como disnea y dolor torácico sólo está presente en el 50% de los pacientes en UCI. En ocasiones el paciente estará intubado y quizá la sospecha se establezca porque hay necesidad de ajustar el respirador en un paciente que no evoluciona favorablemente o que ha empeorado.

En muchos casos el paciente en UCI, basalmente y/o como consecuencia del TEP, está con inestabilidad hemodinámica que impide su traslado a otras áreas del centro para la realización de pruebas diagnósticas, como gammagrafía de V/Q o AP. El DD generalmente no es aplicable. De particular importancia es la realización de EDEEII con aparatos portátiles. Otra aproximación al diagnóstico es mediante la realización de ecocardiograma, aunque lamentablemente sólo el 53% de pacientes con TEP mostraron disfunción del ventrículo derecho en una serie prospectiva de 209 pacientes⁵⁴, pero otros la encuentran en el 70%⁵⁵. En la práctica la pregunta a la que con frecuencia tiene que responderse el intensivista es qué terapéutica instaurar para reducir la mortalidad basada en muchos casos en un diagnóstico realizado sobre base no muy firme. Los trombolíticos están en discusión (ver TEP con repercusión hemodinámica).

TEP CRÓNICO

Se ha estimado que entre el 0,1% y 4% de todos los TEP no se resuelven, lo que puede ser el comienzo de una HAP. La pregunta de por qué no se resuelven estos trombos está sin responder, pero se ha postulado que podrían estar implicadas alteraciones en el sistema fibrinolítico. Los estados de hipercoagulabilidad sólo se encuentran en un 10%-30% de los casos.

El síntoma fundamental es la disnea y el momento de la tromboendarterectomía es cuando el paciente está con disnea grado III y con resistencias venosas pulmonares (RVP) mayores de $300 \text{ dinas/sg.cm}^{-5}$. Sin embargo, en la intervención, cuando aparece disnea de reposo se eleva de forma notable la mortalidad quirúrgica. En casos seleccionados puede considerarse el trasplante pulmonar.

Especialmente llamativo es el reto diagnóstico del TEP crónico. Debe realizarse gammagrafía pulmonar como cribaje, ya que la HAP por TEP crónico presenta defectos grandes de perfusión, segmentarios y en la gammagrafía de V/Q, con desbalance V/Q y localizados, mientras que la HAP primaria presenta múltiples defectos pequeños por todos los campos pulmonares⁵⁶. Sin embargo, con frecuencia los defectos de perfusión en la gammagrafía subestiman peligrosamente la extensión de la afectación real endovascular por trombos^{57,58}, lo que es más excepcional que ocurra en la AP⁵¹.

El «patrón oro» de diagnóstico para el TEP agudo, que consiste en la visualización de *cut offs* y defectos de llenado de arterias pulmonares en la AP, son rara vez observados en el TEP crónico, donde lo más frecuente es encontrar defectos variables debidos a la organización y recanalización del trombo, así como a la retracción del mismo. Visualizar los trombos directamente mediante angioscopia, desarrollada por Moser, puede ser necesario para establecer el diagnóstico, la extensión de la afectación vascular y definir mejor el abordaje quirúrgico. Aunque los trombos organizados son la base del diagnóstico del TEP crónico, en el diagnóstico diferencial pueden entrar otras entidades como estenosis congénita de las arterias pulmonares, arteritis de Takayasu, anomalías cardíacas, obstrucción arterial pulmonar por carcinoma, compresión extrínseca por adenopatías, mediastinitis fibrosante, agenesia de la arteria pulmonar, tumores vasculares de localización arterial pulmonar, etc.

Un hecho fundamental en el diagnóstico diferencial es que el TEP crónico casi siempre muestra afectación bilateral.

La TACE y la RMN han sido utilizadas para definir la presencia y extensión del TEP crónico correlacionando sus hallazgos con la AP⁵⁹ y con los hallazgos en la tromboendarterectomía. En total fueron valorados 980 segmentos arteriales de 55 pacientes por dos radiólogos expertos independientes en un magnífico trabajo de Bergin y Fedullo. Las ventajas de la RMN en el diagnóstico del TEP crónico es que permite obtener información adicional sobre anomalías cardíacas, pericárdicas, mediastínicas e hiliares. La TACE puede además demostrar perfusión en mosaico por oligohemia. La relativa falta de sensibilidad de la AP para detectar TEP central puede deberse en parte a la «epitelización» de los trombos que ofrece un aspecto de obliteración irregular de los trombos con una visualización más deficiente, también en parte por irregularidad de sus contornos. La TACE identifica los TEP centrales como áreas de atenuación de tejidos blandos

rodeados por contraste. Sin embargo, puede confundirse la curvatura de los vasos con trombos murales. Hay mayor grado de acuerdo entre radiólogos vasculares expertos para la valoración de arteriografías que de TACE. Para valorar mejor trombos se ha sugerido la reconstrucción multiplanos. Los hallazgos sugieren que la RMN es más precisa que AP para detectar TEP central crónico sin precisar contrastes iodados. La TACE es incluso superior a la RMN. La impresión actual es que no está completamente definido el papel de estas técnicas no invasivas en el diagnóstico del TEP crónico y en todo caso deben ser complementarias en el proceso diagnóstico siempre complejo de estos pacientes y que debe incluir además, en el preoperatorio, valoración hemodinámica, AP y si es preciso angioscopia.

BIBLIOGRAFÍA

1. McKelvie PA. Autopsy evidence of pulmonary thromboembolism. *Med J Aust* 1994;160:127-8.
2. Miniati M, Prediletto M, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;159:864-71.
3. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
4. Lee LC, Shah K. Clinical manifestation of pulmonary embolism. *Emergency Med Clin North Am* 2001;19(4):925-42.
5. Wells PS, Anderson R, Ginsberg J. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic test. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2000;26(6):643-56.
6. Rodger MA, Jones G, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Bredeson CN, et al. Steady-state end-tidal alveolar dead space fraction and D-dimer. *Chest* 2001;120(1):115-9.
7. Stein PD, Hull RD, Pineo G. Strategy that includes serial no invasive leg test for diagnosis of thromboembolic disease in patients with suspected acute pulmonary embolism based on data from PIOPED. *Arch Intern Med* 1995;155:2101-4.
8. Weiner SG, Burstein JL. Nonspecific test for pulmonary embolism. *Emergency Med Clin North Am* 2001;19(4):943-55.
9. Rosen MP, Sheiman RG, Weintraub J, et al. Compression sonography in patient with indeterminate or low-probability lung scans. Lack of usefulness in the absence of both symptoms of deep-vein thrombosis and thromboembolic risk factors. *Am J Roentgenol* 1996;166:285-9.
10. Reber G, de Moerloose Ph. D-dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2000;26(6):619-24.
11. Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, Klufft C. Fibrin clot formation and lysis: Basic Mechanisms *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2000;26(6):605-18.

12. Dempfle CE. Use of D-dimer assays in the diagnosis of venous thrombosis. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2000;26(6):631-41.
13. de Maat MPM, Meijer P, Nieuwenhuizen W, Haverkate F, Kluft C. Performance of semiquantitative and quantitative D-dimer assays in the ECAT external quality assessment program. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2000;26(6):625-30.
14. Michiels JJ, Freyburger G, van der Graaf F, Janssen M, Oortwijn W, van Beek E Jr. Strategies for the safe and effective exclusion and diagnosis of deep vein thrombosis by the sequential use of clinical score, D-dimer testing, and compression ultrasonography. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2000;26(6):657-67.
15. Rosen CL, Trade JA. The diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis. *Emergency Med Clin North Am* 2001;19(4):895-912.
16. Moser KM, Fedullo PF, Liftejohn JK, et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271:223-5.
17. Hirsh J. Clinical utility of impedance plethysmography in the diagnosis of recurrent deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1988;148:519-20.
18. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of V/Q scans versus perfusions scans alone in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992;69:1239-41.
19. PISA-PED. Invasive and noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. The PISA-PED investigators. Istituto di Fisiologia Clinica CNR and Clinica Medica II. University of Pisa, Pisa, Italy. *Chest* 1995;107(1 Suppl):33S-38S.
20. PIOPED. Value of the V/Q scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. PIOPED. *JAMA* 1990;263:2753-9.
21. van Beek EJR, Buller HR, Brandjes DP, et al. Diagnosis of clinically suspected pulmonary embolism: a survey of clinical practice in a teaching hospital. *Neth J Med* 1994;44:50-5.
22. van Beek EJR, Bakker AJ, Reekers JA. Pulmonary embolism: interobserver agreement in the interpretation of conventional angiographic and DSA images in patients with nondiagnostic lung scan results. *Radiology* 1996;198:721-4.
23. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Brant RF. The low-probability lung scan. A need for change in nomenclature. *Arch Intern Med* 1995;155(25):1845-51.
24. Freitas JE, Sarosi MG, Nagle CC, Yeomans ME, Freitas AE, Juni JE. Modified PIOPED criteria used in clinical practice. *J Nucl Med* 1995;36:1573-8.
25. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, di Rico G, Formichi B, Prediletto R, et al. (The PISA-PED Investigators). Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: Results of the prospective investigate study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387-93.
26. Henry JW, Stein PD, Gottschalk A, Raskob GE. Pulmonary embolism among patients with a nearly normal V/Q. Lung scan. *Chest* 1996;110(2):395-8.
27. van Beek E Jr, Kuyser PhMM, de Schenk B, Brandjes DPH, ten Cate JW, Büller HR. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Frequency and clinical validity. *Chest* 1995;108(1):170-3.

28. Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A. A detailed evaluation of patients with acute pulmonary embolism and low or very-low-probability lung scan interpretations. *Arch Intern Med* 1994;154(12):2737-41.
29. Kumar AM, Parker JA. Ventilation/perfusion scintigraphy. *Emergency Med Clin North Am* 2001;19(4):957-73.
30. Remy-Jardin M, Remy J, Wattine L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral CT. With the single-breath-hold technique. Comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381-7.
31. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Beregui JP, Hossein-Foucher C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996;200:699-706.
32. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, Deschildre F, Duchamel A. Peripheral pulmonary arteries: optimization of the Spiral CT acquisition protocol. *Radiology* 1997;204:157-63.
33. Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997;205:447-52.
34. Remy-Jardin M, Remy J. State of the art. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 1999; 212: 615-36.
35. Winston CB, Wechsler RJ, Salazar AM, Kurtz AB, Spirn PW. Incidental pulmonary emboli detected at Helical CT: effect on patient care. *Radiology* 1996;201:23-7.
36. Gosselin MV, Rubin GD, Leung AN, Huang Y, Rizk NW. Unsuspected pulmonary embolism: prospective detection on routine helical CT scans. *Radiology* 1998; 208:209-15.
37. Farrell SE. Special situations: pediatrics, pregnant and geriatric patients. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19(4):1013-23.
38. van Rossum AB, Pattynama PMT, Tjin A, Ton ER, et al. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology* 1996;201:467-70.
39. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, et al. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. *Arch Intern Med* 1988;148:838-44.
40. Jacobs LG, Nusbaum N. Perioperative management and reversal of antithrombotic therapy. *Clin Geriatr Med* 2001;17(1):189-202.
41. Lipchik RJ, Goodman LR. Spiral computed tomography in the evaluation of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1999;20(4):731-8.
42. Erdman WA, Clarke GD. Magnetic resonance imaging of pulmonary embolism. *Seminars Ultrasound, CT, and MRI* 1997;18(5):338-48.
43. Erdman WA, Peshock RM, Redman HC, et al. Pulmonary embolism: comparison of MR images with radionuclide and angiographic studies. *Radiology* 1995;190: 561-74.
44. van Erkel AR, van Rossum AB, Bloem JL, Kievit J, Pattynama PMT. Spiral CT angiography for suspected pulmonary embolism: a cost-effectiveness analysis. *Radiology* 1996;201:29-36.
45. Goodman LR, Lipchik RJ. Diagnosis of acute pulmonary embolism: time for a new approach. *Radiology* 1996;199:25-7.

46. Perrier A, Bounameux H, Mirabia A, et al. Diagnosis of PE by a decision analysis based strategy including clinical probability, D-D, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996;156:531-6.
47. Stein PD, Henry JW, Relyea B. Untreated patients with pulmonary embolism. *Chest* 1995;107(4):931.
48. Baker WF Jr. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Med Clin North Am* 1998;82:459-76.
49. Bloomgarden DC, Rosen MP. Newer diagnostic modalities for pulmonary embolism. *Emergency Med Clin North Am* 2001;19(4):975-94.
50. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovascular Dis* 1975;17:259-70.
51. Ferretti GR, Bosson JL, Buffax PD, et al. Acute pulmonary embolism: role of helical CT in 164 patients with intermediate probability at V/Q scintigraphy and normal results at duplex US of the legs. *Radiology* 1997;205:453-8.
52. Boiselle PM, Reddy SS, Villas PA, Liu A, Seibyl JP. Pulmonary embolus in pregnant patients: survey of V/Q imaging policies and practices. *Radiology* 1998;207:201-6.
53. Berman AR. Pulmonary embolism in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2001;17(1): 107.
54. Edlow JA. Emergency department management of pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19(4):995-1011.
55. Tanios MA, Simon AR, Hassoun PM. Management of venous thromboembolic disease in the chronically critically ill patient. *Clin Chest Med* 2001;22(1):105-22.
56. Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica. Sesiones neumológicas de los hospitales universitarios de la CAM. Curso 1998-1999.
57. Auger WR, Fedullo F, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992;182:393-8.
58. Brown KT, Bach AM. Paucity of angiographic findings despite extensive organized thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JVIR* 1992;3:99-102.
59. Bergin CJ, Sirlin CB, Hauschildt P, Huynk TV, Auger WR, Fedullo PF, Kapelanski DP. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. *Radiology* 1997;204:695-702.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Juan Ruiz Manzano y Felipe Andreo García

RESUMEN

Tanto en el tromboembolismo pulmonar (TEP) estable como en la trombo-sis venosa profunda (TVP) la anticoagulación con heparina convencional o no fraccionada (HNF) por vía parenteral, y más recientemente con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante 5-10 días, es el tratamiento inicial de elección. Posteriormente y para evitar el riesgo de recidivas del TEP o de la TVP (enfermedad tromboembólica venosa [ETV]) se continúa generalmente con antagonistas de la vitamina K entre 3 y 6 meses y por lo menos 1 año, o de manera indefinida en pacientes con factores de riesgo permanentes.

Diversos estudios que han utilizado HBPM han confirmado que estas heparinas son, como mínimo, tan efectivas y seguras como la HNF en el tratamiento de la fase aguda del TEP y sugieren que son más efectivas en la prevención de las recidivas de la TVP y en la regresión del trombo. Pero todavía existe una inercia a considerar que la terapia anticoagulante convencional ofrece más garantías de respuesta y seguridad en el tratamiento de la ETV. Sin embargo, a pesar de que no existan grandes diferencias en eficacia y seguridad entre la HNF y las HBPM, las ventajas adicionales que proporcionan las segundas, entre las que destacan su cómoda administración, que no precisan análisis de laboratorio para su control y que facilitan el tratamiento ambulatorio, entre otras, hace que su empleo sea claramente recomendable.

INTRODUCCIÓN

La TVP y su complicación más importante, el TEP, son manifestaciones distintas de una única enfermedad, la ETV. Este concepto es fundamental para el manejo de la enfermedad tanto en su vertiente diagnóstica como terapéutica. No existe evidencia científica de que la HNF actúe de forma distinta en la TVP y el TEP, por tanto a efectos prácticos ambas situaciones deberían tratarse de forma similar.

El objetivo del tratamiento es inducir farmacológicamente una situación de hipocoagulabilidad que haga posible estabilizar el trombo venoso (esto es, frenar

su crecimiento), evitando así la progresión de la trombosis, su fragmentación y el desarrollo subsiguiente de recidivas tromboembólicas pulmonares, si bien esta hipocoagulabilidad conlleva el riesgo de aparición de fenómenos hemorrágicos. Pese a ello, un porcentaje de pacientes desarrollan nuevas embolias pulmonares a pesar de la anticoagulación. El tratamiento ideal será aquel que consiga reducir al mínimo estas dos complicaciones, es decir, tanto la de recidiva tromboembólica como la de hemorragia. A largo plazo el objetivo es evitar las secuelas, como el síndrome postflebítico y la hipertensión pulmonar.

Cuando el TEP es masivo y/o hemodinámicamente inestable, los fibrinolíticos son los fármacos de elección, ya que provocan una rápida desobstrucción del lecho vascular pulmonar con un rápido restablecimiento hemodinámico.

En este capítulo desarrollamos diferentes puntos del tratamiento anticoagulante, entre ellos los tipos de anticoagulantes, las formas de administración, el paso a anticoagulación oral, la duración del tratamiento, la eficacia y la seguridad, los controles del tratamiento anticoagulante, y haremos especial hincapié en las HBPM, analizando el estado actual de los conocimientos sobre este tema.

Además del tratamiento médico se aconsejan unas normas básicas de tratamiento postural, evitando el ortostatismo mantenido, así como la sedestación con las piernas flexionadas. También se ha demostrado la utilidad de vendas o medias elásticas de compresión en la pierna afecta intentando evitar o disminuir la aparición del síndrome postrombótico.

TIPOS DE ANTICOAGULANTES

Heparina convencional o no fraccionada

Hasta ahora es considerada como el fármaco de elección en el tratamiento de la fase aguda del TEP estable (fig. 1). Está compuesta por una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos sulfatados que se obtiene de la mucosa intestinal porcina o del pulmón bovino. Su peso molecular oscila entre 3.000 y 30.000 daltons, con una media de 12.000 a 16.000 daltons. La HNF actúa como anticoagulante, cuyo efecto terapéutico se basa en una acción antitrombina, para lo cual requiere unirse a la antitrombina III plasmática inactivando diferentes factores de la coagulación, entre los que también se incluye el factor Xa¹⁻⁵.

Heparinas de bajo peso molecular

Surgieron al descubrirse que las propiedades anticoagulantes de la HNF dependían mayoritariamente de un único pentasacárido que presenta una elevada afinidad por la antitrombina, por lo que la investigación se orientó hacia el desarrollo de preparaciones que evitaran las fracciones de alto peso molecular, que



Figura 1. Émbolo enclavado en una arteria pulmonar.

son las responsables de la inducción de hemorragias. Mediante métodos enzimáticos o químicos se fraccionaron las cadenas de la HNF en búsqueda de fragmentos con mejor actividad antitrombótica y mínimo efecto anticoagulante, que va ligado a la actividad antitrombina, observándose a principios de los años ochenta que producían menos hemorragias en modelos experimentales a dosis equivalentes en cuanto a eficacia antitrombótica. Las fracciones de la heparina de menor peso molecular pierden su capacidad para alargar el tiempo de tromboplastina parcial activada, pero mantienen la capacidad de inhibir el factor X activado. A través de diversos métodos de despolimerización se han obtenido más de 15 tipos diferentes de moléculas de HBPM. De ellas sólo unas pocas se han introducido en el mercado, la mayor parte de ellas en Europa, que ostenta el liderazgo de la investigación en este campo. Hasta la fecha, en España sólo se han comercializado cinco tipos: dalteparina, enoxaparina, nadroparina, tinzaparina y bemiparina. El peso molecular de las HBPM es de 4.000-5.000 daltons²⁻⁵ (tabla 1).

Las HBPM actúan inhibiendo preferentemente el factor Xa y menos el factor IIa (la trombina). La relación anti-Xa/anti-IIa de las HBPM es de 2 a 4:1 frente a la HNF, que es 1:1^{3,4}.

Anticoagulantes orales

Los dicumarínicos son fármacos derivados de la 4-hidroxycumarina y su acción se basa en un efecto antagónico sobre la vitamina K, ocasionando una disminución de la actividad de los factores de la coagulación dependientes de dicha vitamina (II, VII, IX y X), así como de las proteínas C y S⁶.

Cuando aparecen hemorragias es necesaria la suspensión del fármaco. En casos leves puede ser suficiente administrar vitamina K, pero en casos graves se

TABLA 1
Heparina y preparaciones de HBPM evaluadas en ensayos clínicos como profilaxis o tratamiento de la ETV

<i>Nombre genérico</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Peso molecular medio (daltons)</i>	<i>Relación anti-Xa/anti-IIa</i>
Heparina	—	15.000	1:1
Enoxaparina	Decipar® Clexane®	4.500	2,7:1
Dalteparina	Fragmin® Boxol®	5.000	2:1
Nadroparina	Fraxiparina®	4.500	3,2:1
Tinzaparina	Logiparin®	4.500	1,9:1

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ETV: enfermedad tromboembólica.

requiere aportar los factores deficitarios que han sido suprimidos por el efecto de los dicumarínicos, ya sea en forma de plasma fresco o de concentrados.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

La HNF se administra por vía parenteral, ya sea intravenosa, con una dosis en «bolus» seguida de una perfusión intravenosa continua o intermitente cada 2 ó 4 horas, en el caso de la heparina sódica, o por vía subcutánea cada 12 horas si se trata de heparina cálcica (tabla 2).

Este tratamiento reduce la mortalidad y el porcentaje de recidivas en pacientes con tromboembolismo venoso agudo^{7,8}. Ninguna de las tres modalidades se considera superior a las otras⁹⁻¹¹ en lo que se refiere a la tasa de recidivas embólicas a pesar del tratamiento. La eficacia está más en función de la dosis total de heparina administrada que de la vía de administración. La tasa de complicaciones hemorrágicas parece ser mayor si la administración de la heparina se realiza

TABLA 2
Modalidades de administración del tratamiento con heparina

<i>Modo de administración</i>	<i>Dosis media</i>	<i>Heparinemia (U/ml)</i>
Perfusión continua	Bolus de 5.000 U; 24.000 U/24 h (240 mg)	0,2-0,4
Intravenosa intermitente	5.000 U/4 h (50 mg)	0,2-0,4
Subcutánea	12.000 U/12 h (120 mg)	0,1-0,2

de forma intravenosa intermitente¹². En cualquier caso lo que sí parece más seguro en pacientes con alto riesgo hemorrágico es optar por la vía de infusión continua, ya que en caso de hemorragia permite suspender de forma inmediata la medicación con una normalización rápida de la situación de hipocoagulabilidad. En los pacientes que reciben heparina por vía subcutánea las pruebas de coagulación no se normalizan hasta pasadas 8 ó 10 horas de la última administración.

Los estudios farmacocinéticos de las HBPM muestran que tienen una biodisponibilidad superior después de la administración por vía subcutánea y se pueden utilizar sin necesidad de monitorización por el laboratorio debido a que presentan una respuesta anticoagulante predecible. Se ha comprobado que tras una inyección subcutánea se alcanza el 90% del equivalente a la inyección intravenosa. Esta cualidad se atribuye al pequeño tamaño de las moléculas, lo que facilita la difusión pasiva a través de los capilares del tejido subcutáneo. Otras características biológicas de las HBPM son que presentan una vida media más prolongada de su actividad anticoagulante (medida por la actividad anti-Xa) y su excelente correlación entre el peso corporal y la respuesta anticoagulante.

Estas características proporcionan una respuesta terapéutica más predecible y sujeta a menos variaciones individuales, lo que hace posible su empleo a dosis fijas en función del peso corporal del paciente, una o dos veces al día (tabla 3). Sin embargo, en estudios recientes hay datos indirectos que parecerían apoyar la opinión de que, probablemente, existen además del peso corporal otras variables que deberían tenerse en cuenta al evaluar la dosis ideal a administrar a un paciente con ETV.

Las dosis se expresan en unidades internacionales antifactor Xa o bien en miligramos en función del tipo de HBPM. En caso necesario se puede determinar la concentración plasmática midiendo la actividad anti-Xa de las HBPM a las 4 horas de administrar el fármaco.

TRATAMIENTO DE LA ETV CON ANTICOAGULANTES ORALES

Tras el tratamiento inicial con heparina no fraccionada durante 5-10 días es necesario mantener la situación de hipocoagulabilidad durante 3 ó 6 meses. Clásicamente esto se realiza con la administración de anticoagulantes orales dicumarínicos que son antagonistas de la vitamina que actúan sobre las serinproteasas vitamina-K dependientes (factores de la coagulación II, VII, IX, X y las proteínas C y S).

Inicialmente se deben administrar de forma concomitante con la heparina durante al menos 48 horas debido a que para que su acción sea completa es necesario el aclaramiento de los factores de la coagulación dependientes de la vita-

TABLA 3
Dosis de HBPM en el tratamiento de la ETV

Enoxaparina

1 mg/kg 2 veces al día sc o bien
 < 60 kg: 60 mg/12 horas sc
 60 a 80 kg: 80 mg/12 horas sc
 > 80 kg: 100 mg/12 horas sc

1,5 mg/kg 1 vez al día sc o bien
 < 60 kg: 90 mg/día sc
 60 a 80 kg: 120 mg/día sc
 >80 kg: 150 mg/día sc

Dalteparina

200 UI anti-Xa/kg/24 h sc o bien
 < 60 kg: 10.000 UI/día sc
 60 y 80 kg: 12.500 UI/día sc
 > 80 kg: 15.000 UI/día sc

Nadroparina

< 55 kg 8.200 UI/12 horas
 55-80 kg 12.300 UI/12 horas
 > 80 kg 18.400/12 horas

Tinzaparina

175 UI anti-Xa/kg /24h sc

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; sc: vía subcutánea.

mina K. Posteriormente se realiza un control de coagulación al tercer día y se continúa con anticoagulantes orales.

Entre las limitaciones del tratamiento con anticoagulantes orales, aparte de los efectos secundarios, cabe destacar su estrecho margen terapéutico y la labilidad de sus niveles plasmáticos, que se pueden modificar por numerosos fármacos, así como por variaciones en la dieta y en la absorción de la vitamina K, lo que obliga a ajustar constantemente las dosis que se administran. Este hecho lleva a la necesidad de mantener un control analítico estricto de los pacientes tratados con estos fármacos, lo que supone que deban acudir a controles periódicos durante el tiempo que dure el tratamiento. La técnica más utilizada para su control es la actividad de protrombina o tiempo de Quick. La razón normalizada internacional (INR) es una forma de expresión del tiempo de Quick para expresar el resultado del control de los pacientes con tratamiento anticoagulante oral.

Otra limitación viene dada por el hecho de que al suspender el tratamiento la normalización de la coagulación no es inmediata, a diferencia de lo que ocu-

re con la heparina. La actitud terapéutica dependerá de la importancia y localización de la hemorragia y del nivel de anticoagulación. Si aparecen complicaciones hemorrágicas menores aparte de la suspensión o reducción de la anticoagulación, en caso de prolongación excesiva del INR sería necesario administrar vitamina K₁ (3 a 5 mg). En caso de hemorragias graves se suspenderá la anticoagulación y se administrarán 10 mg de vitamina K₁ por vía intravenosa, que se repetirán 6 horas después. Debido a que el efecto de la vitamina K₁ es lento, para restituir los factores deficitarios de la fase plasmática de la coagulación se debe utilizar plasma fresco (2-4 unidades) o concentrado protrombínico (en caso de insuficiencia cardíaca), hasta alcanzar un valor de INR inferior a 1,6 ó 1,3 en hemorragias con riesgo vital.

En los pacientes de edad avanzada, sobre todo si existe un deterioro de funciones superiores que puedan limitar el cumplimiento de la medicación o imposibilitar acudir a los controles, el tratamiento con anticoagulantes orales estaría contraindicado y probablemente sea el grupo de enfermos en el que las HBPM en la fase de continuación aporten más ventajas.

EFICACIA Y SEGURIDAD

A pesar de un tratamiento anticoagulante correctamente indicado y aplicado, en un cierto porcentaje de pacientes con ETV aparecerá un nuevo TEP dentro de los primeros días o semanas. En otros casos, precisamente a causa del tratamiento, el paciente desarrollará una complicación hemorrágica. La eficacia se valora en función de la mortalidad y del porcentaje de recidivas de la ETV, ya sea por recurrencia de la TVP o por la aparición de TEP, mientras que la seguridad se estima en función del sangrado y de otras complicaciones (osteoporosis, plaquetopenia).

Entre varias series de la literatura¹³⁻¹⁵ en las que se hace un estudio prospectivo de pacientes con TEP tratados con heparina no fraccionada, en los cuales se valora la aparición de recidivas embólicas a pesar del tratamiento, se obtiene una media de recidivas embólicas mortales del 1,4%, recidivas sintomáticas controladas del 3,3% y recidivas únicamente gammagráficas del 14,3%, aunque su significado era de difícil interpretación ya que en algunos de ellos la arteriografía pulmonar no confirmó la presencia de recidiva embólica. En algunos casos la presencia de un nuevo defecto de perfusión gammagráfico se ha relacionado con el grupo de pacientes que tenían en la flebografía de extremidades inferiores un trombo flotante (porción proximal del trombo no adherida a la pared superior a 5 cm). Sin embargo, en estudios posteriores^{16,17} se ha demostrado de forma inequívoca que en los enfermos correctamente anticoagulados la existencia de un trombo flotante no ha permitido identificar a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de recurrencias de TEP.

En pacientes con TVP en los que se valoraba el riesgo de embolismo pulmonar no se encontraron diferencias en función del sexo, edad, intervalo de tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas al diagnóstico o en el grado de proximidad del trombo. Sí se hallaron diferencias significativas en cuanto a mayor riesgo de embolismo pulmonar en el grupo de pacientes que no estaban inmovilizados o que tenían antecedentes de TEV. Asimismo se sabe¹⁸ que en pacientes con sospecha de TEP la TVP distal está presente hasta en un 30% de los casos, lo cual también apoyaría la hipótesis de que el grado de proximidad del trombo no guarda relación con la capacidad embolígena. No obstante, algunos autores como Hull mantienen la opinión de que los trombos del sistema venoso profundo de localización proximal tienen un riesgo aumentado de embolizar.

En nuestro grupo, para valorar el porcentaje de recidivas se realiza una gammagrafía pulmonar de control a los 8 días de la primera. Si aparecen nuevos defectos de perfusión, siendo la recidiva embólica sintomática y estando el paciente correctamente anticoagulado, se procede a insertar un filtro en la vena cava. Si la recidiva no ha dado síntomas, podemos esperar 8 días más y repetir una nueva gammagrafía, valorando cada caso individualmente. Otras indicaciones para colocar un filtro de vena cava son el paciente que durante un tratamiento correcto con heparina presenta una complicación hemorrágica que obliga a suspender el tratamiento anticoagulante, o bien cuando existen contraindicaciones para iniciar la terapia anticoagulante.

En estudios en los que se realiza un seguimiento del curso del embolismo pulmonar durante un año se observa un porcentaje de fallecimientos del 2,5% y embolismo pulmonar recurrente del 8,3%, desarrollándose el 50% de las recurrencias en la primera semana¹⁹, aunque el riesgo de recidivas tromboembólicas se mantiene durante todos los meses que dura el tratamiento anticoagulante, y aún aumenta más tras la suspensión²⁰.

Al comparar la eficacia de los diferentes tipos de heparinas es importante homogeneizar los grupos en función de los diferentes factores de riesgo, ya que de no ser así se podría incurrir en sesgos en los porcentajes de recidivas. Obviamente no acontecerá lo mismo en una serie en la que predominen pacientes con patología neoplásica o edad avanzada que en otra que excluya este tipo de pacientes.

Durante el tratamiento con dicumarínicos la posibilidad de que aparezcan nuevos episodios tromboembólicos es muy baja²¹ (0%-2% según algunas series), pero esto es así siempre y cuando se consigan mantener niveles plasmáticos de anticoagulantes orales dentro del rango terapéutico ideal, lo cual no siempre es posible debido a la variabilidad multifactorial ya comentada.

En lo que hace referencia a las complicaciones hemorrágicas de la HNF, la frecuencia oscila entre un 4% y un 20% según los distintos autores²²⁻²⁴. El sangra-

do habitualmente se clasifica en mayor o menor. Se entiende por sangrado mayor cuando provoca un descenso de la hemoglobina de 2 g/dl o más, la necesidad de transfusión de dos concentrados de hematíes o más, o cuando el sangrado es retroperitoneal o intracraneal. Se considera menor cuando no se dan ninguna de las circunstancias anteriores.

Las localizaciones más frecuentes son a nivel gastrointestinal, cutáneo (fig. 2), las vías urinarias, sobre todo en pacientes que llevan sonda vesical, y el hematoma retroperitoneal.

Se ha observado que el mayor riesgo de aparición de la hemorragia se sitúa alrededor de una semana después de iniciar el tratamiento anticoagulante, por lo que se aconseja mantener el tratamiento con heparina en torno a unos 10 días porque en caso de que surgiese una complicación hemorrágica sería más fácil de controlar que en los pacientes tratados con dicumarínicos. Los pacientes de edad avanzada, el sexo femenino y las neoplasias activas se han identificado como variables de riesgo independientes para desarrollar hemorragias como consecuencia del tratamiento anticoagulante.

A los pocos días de iniciado el tratamiento con heparina puede aparecer plaquetopenia (hasta en un 15% de los casos), por lo que debe realizarse un recuento de plaquetas los días 3 y 5 del tratamiento para descartar la aparición de trombopenia inducida por heparina. Otras complicaciones que pueden surgir son necrosis cutánea cuando se administra de forma subcutánea, aumento de transaminasas, hiperpotasemia y eosinofilia, la cual también se ha descrito inducida por HBPM (enoxaparina), normalizándose el recuento de eosinófilos tras la suspensión del fármaco²⁵.



Figura 2. Hematoma cutáneo en paciente anticoagulado.

La tasa de complicaciones hemorrágicas en varias series de pacientes tratados con dicumarínicos varía entre el 4% y el 22% y suele tener lugar sobre lesiones orgánicas preexistentes.

CONTROL DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

El tratamiento con HNF se suele monitorizar con el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). No existe consenso sobre si administrar la heparina a dosis fijas en función del peso corporal o ajustar la dosis en función de los resultados de las pruebas de coagulación para conseguir una prolongación del TTPA entre 1,5 y 2,5 veces el valor del control, teniendo en cuenta realizar el control 2 horas después de la última administración en el caso de que se administre de forma intravenosa intermitente y 5 horas después si se ha hecho por vía subcutánea.

Algunos estudios demuestran que no existe asociación entre respuestas supratrapéuticas del TTPA y sangrado, lo cual contrasta con la asociación observada entre respuestas subterapéuticas del TTPA y tromboembolismo venoso recurrente²⁶.

El control del tratamiento con dicumarínicos se realiza con el tiempo de protrombina (TP) o el INR. Se considera que se obtienen niveles suficientes para asegurar una hipocoagulabilidad eficaz cuando se mantiene el TP entre 1,5-2 veces el tiempo control y con un INR de entre 2 y 3.

El riesgo de sangrado se halla en relación directa con la prolongación del TP.

Las HBPM como ya se ha comentado no requieren monitorización de su efecto anticoagulante.

DURACIÓN DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

La duración del tratamiento anticoagulante en pacientes con tromboembolismo venoso continúa siendo un tema de controversia. En la práctica habitual en la TVP el tratamiento anticoagulante se mantiene durante 3 meses, mientras que si coexisten TVP y TEP éste se prolonga hasta 6 meses. La tendencia actual es introducir modificaciones sobre este esquema terapéutico, principalmente en función del factor de riesgo relacionado con la trombosis. En la Conferencia de Consenso de EE.UU. (2001) sobre terapia antitrombótica²⁷ recomiendan que el tratamiento anticoagulante debe prolongarse durante 6 a 12 semanas en los pacientes con una trombosis distal (tibial) exclusivamente, y durante al menos 3 meses en los pacientes con tromboembolismo venoso con un factor de riesgo reversible (intervención quirúrgica, inmovilización transitoria, gestación). La *British Thoracic Society*²⁸ (BTS) también sugiere que una duración de 3 meses del tratamiento anticoagulante es adecuada para el tromboembolismo venoso si

no persiste un factor de riesgo subyacente, e incluso en un estudio del *Research Committee of the BTS*²⁹ no encuentran diferencias en las tasas de fracaso terapéutico y recurrencias si la anticoagulación se mantiene durante 4 semanas o 3 meses cuando la TVP o el TEP aparecen durante el postoperatorio. En algunas recomendaciones³⁰ la edad se considera un factor de riesgo mayor para las recurrencias y creen que siempre se debe tener en cuenta cuando se establece la duración del tratamiento, de forma que en los enfermos con un primer episodio y un factor de riesgo reversible menores de 60 años aconsejan por lo menos 3 meses de terapia anticoagulante, mientras que si la edad es igual o superior a 60 años deberían realizar un mínimo de 6 meses.

Los pacientes que presentan un primer episodio de TEP sin causa conocida requieren tratamiento al menos 6 meses, y durante por lo menos 1 año o mantenerlo de manera permanente en los que tienen un episodio previo de tromboembolismo venoso, en situaciones en las que existen causas subyacentes o un factor de riesgo persistente como una neoplasia, y en patologías con hipercoagulabilidad primaria como el déficit de antitrombina o un síndrome antifosfolípido.

Es importante señalar que en el déficit de antitrombina III la descoagulación se debe realizar con dicumarínicos, ya que las heparinas, al requerir para su acción unirse a la antitrombina III, no serían eficaces.

La duración del tratamiento se sigue individualizando en pacientes con déficit de proteínas C o S, aumento de los niveles de homocisteína en plasma y homocigotos con resistencia a la proteína C activada asociada con una mutación en el gen del factor V (factor V de Leiden).

HBPM EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

La investigación de las heparinas fraccionadas surgió de la necesidad de mejorar los efectos secundarios de la heparina convencional (sangrado, trombocitopenia, osteoporosis, efecto tóxico hepático) y al mismo tiempo facilitar su administración, que requiere vía parenteral.

Es importante tener en cuenta que para evaluar la eficacia y seguridad cada HBPM debe compararse de forma independiente frente a la HNF, ya que al tratarse de fragmentos diferentes si no lo hacemos así estaríamos incurriendo en un error metodológico.

En cuanto a los efectos secundarios, el más importante de las HBPM es la hemorragia, aunque su frecuencia es menor o en todo caso similar a la de la HNF.

Si se produce una hemorragia importante, las HBPM pueden neutralizarse parcialmente, mediante la administración de sulfato de protamina (tabla 4).

TABLA 4

Administración de sulfato de protamina en hemorragias por HBPM

Entre las 0 y 6 horas de la inyección	0,5 mg/kg de peso
Entre las 6 y 12 horas	0,25 mg/kg de peso
A partir de las 12 horas	no se precisa

HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

Asimismo la inducción de plaquetopenia es menos frecuente y el desarrollo de osteoporosis parece ser que también, aunque en este último punto se precisa más documentación.

HBPM en la fase aguda del tromboembolismo pulmonar

Existen múltiples estudios amplios y aleatorizados y metaanálisis³¹⁻³⁷ en los que se han empleado de forma comparativa los dos tipos de heparina. En ellos se han demostrado las ventajas potenciales de las HBPM comparadas con la HNF en el tratamiento de la fase aguda de la ETV. Los resultados de los mismos permiten afirmar que proporcionan:

- 1) Eficacia comparable o superior.
- 2) Seguridad comparable o superior.
- 3) Mayor biodisponibilidad.
- 4) Más comodidad por su administración subcutánea, con dosificación una o dos veces al día y no precisan monitorización del laboratorio.
- 5) Deambulación más precoz y posibilidad de tratamiento ambulatorio en casos seleccionados acortando la estancia hospitalaria.
- 6) Coste económico similar y muy inferior si el tratamiento se realiza de forma ambulatoria.

En animales de laboratorio las preparaciones de HBPM causan menos sangrado con efecto antitrombótico equivalente³⁸. Tres metaanálisis de datos de varios estudios sugieren que las HBPM causan menos sangrados mayores (reducción del riesgo del 35% al 69%)³¹⁻³³ y son más efectivas que la heparina no fraccionada para prevenir la recurrencia de la TVP (reducción del riesgo del 34% al 61%).

En un trabajo diseñado para comparar entre tratamiento anticoagulante solo o mediante la inserción además de un filtro de vena cava en pacientes con TVP proximal y alto riesgo de TEP³⁹, los enfermos se distribuyeron también aleatoriamente para recibir HNF o enoxaparina. Los resultados mostraron a los 12 días de iniciado el tratamiento un porcentaje de TEP sintomático o asintomático del 1,6% en el grupo con HBPM y del 4,2% en el grupo con HNF. No son

diferencias estadísticamente significativas, pero muestran una tendencia favorable a la HBPM.

Además existe evidencia de que la regresión del trombo y la recuperación de la circulación venosa podría ser mayor y más rápida con este tipo de heparinas. En un estudio abierto y multicéntrico⁴⁰ en el que se evaluaba la regresión del trombo mediante flebografía y las recurrencias clínicas de la TVP con dos regímenes de HBPM (reviparina) frente a HNF se observó que una HBPM fue claramente más efectiva en la reducción del tamaño del trombo (53,5% de los que recibieron reviparina presentaron regresión del trombo comparados con un 40,2% de los pacientes que recibieron HNF) y en la prevención de las recurrencias.

En cuanto al empleo de HBPM en la fase aguda del TEP hemodinámicamente estable no tiene por qué haber diferencias con respecto a los resultados obtenidos en la TVP, aunque con este planteamiento se habían publicado pocos trabajos y con un número reducido de pacientes⁴¹⁻⁴⁵. El primer estudio sobre el tratamiento del TEP submasivo con una HBPM⁴³ apareció en el año 1995, y comparaba una dosis fija de dalteparina (120 UI/kg por vía subcutánea dos veces al día durante 10 días) con HNF por vía intravenosa en un total de 60 pacientes. No hallaron evidencia de recidiva del TEP ni hemorragias mayores en ninguno de los pacientes durante el tratamiento, y el grado de disminución de la obstrucción vascular pulmonar en la gammagrafía fue idéntico en ambos grupos.

En 1997 se publicaron dos importantes estudios multicéntricos^{46,47} que incluían un número considerable de pacientes con TEP y en los que la tasa de recurrencia de ETV y de complicaciones hemorrágicas mayores fue similar con ambos tipos de heparinas.

Recientemente, Hull et al⁴⁸ en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y doble ciego en el que se incluyeron 200 pacientes con TEP documentado con gammagrafía pulmonar de alta probabilidad y TVP proximal compararon dosis fijas de una HBPM (tinzaparina sódica), administrada subcutáneamente una vez al día, con heparina por vía intravenosa a dosis ajustadas y administrada mediante perfusión continua. Ninguno de los pacientes que recibieron HBPM presentó nuevos episodios de tromboembolismo venoso en comparación con siete (6,8%) de los que recibieron heparina intravenosa. Se observó una hemorragia mayor (1%) con HBPM y dos (1,9%) con heparina intravenosa. En consecuencia, el tratamiento con tinzaparina fue probablemente más efectivo que con HNF intravenosa para la prevención del tromboembolismo venoso recurrente en pacientes con TEP y TVP proximal asociada. Este estudio tuvo una potencia superior que otros previos⁴⁷ para detectar diferencias en la recurrencia de episodios tromboembólicos entre los grupos de tratamiento debido a que todos los pacientes tenían una TVP proximal asociada y determinados factores predisponentes (cáncer, cirugía previa o traumatismos) en una proporción alta de los pacientes.

En nuestra experiencia sobre más de 500 pacientes tratados hemos constatado que con una eficacia similar, el porcentaje de hemorragias que hemos observado es significativamente inferior al obtenido con la HNF, por lo que nosotros defendemos una posición claramente favorable a la utilización de este tipo de heparinas.

HBPM en la fase de continuación

Existe menos experiencia en el uso de la HBPM como alternativa a los anticoagulantes orales (ACO) en el tratamiento de la ETV en la fase de continuación.

En nuestro grupo la tasa de recidivas embólicas con HBPM en el TEP fue similar a los resultados obtenidos con dicumarínicos sobre un total de 121 pacientes⁴⁹. La tasa de sangrados se situó en el 4,8% para ambos grupos. Globalmente los estudios publicados en la literatura en los que se compara eficacia y seguridad de ambas opciones terapéuticas en la ETV refrendan que en la prevención secundaria la HBPM (a pesar de la heterogeneidad de preparados y dosis empleadas en los diferentes estudios) muestra tendencia a una mayor eficacia antitrombótica que los ACO, aunque sin alcanzar el nivel de significación estadística. En cuanto a las complicaciones hemorrágicas, la incidencia de complicaciones mayores es similar, y la de complicaciones hemorrágicas menores es claramente más baja con el empleo de HBPM respecto al tratamiento con ACO. Así, en la prevención secundaria la HBPM resulta más segura y probablemente más eficaz.

Además, existen una serie de situaciones como son los enfermos de edad avanzada, o con deterioro de las facultades mentales, los enfermos neoplásicos a los que se les administra poliquimioterapia que puede interferir con el número de plaquetas, alteraciones de las pruebas de coagulación, interacciones del acenocumarol con otros fármacos (especialmente los antiinflamatorios) o dificultad para los controles hematológicos por lejanía geográfica del hospital o incapacidad para comprender las instrucciones acerca del tratamiento anticoagulante oral y los riesgos de no seguirlo correctamente, en los que la alternativa a los ACO es la administración de HBPM²⁷.

También en situaciones en los que los ACO estarían contraindicados, como serían la gestación (embriopatía durante el primer trimestre o complicaciones hemorrágicas durante el tercero), el alcoholismo crónico, la epilepsia o cuando existe un incremento del riesgo de sangrado sería útil la administración subcutánea de dosis fijas de heparina, ofreciendo la HBPM sobre la HNF las ventajas de que sólo requiere una inyección al día comparada con las dos de la HNF y que en personas de edad avanzada la HNF se asocia con un inaceptable alto riesgo de fracturas óseas⁵⁰.

En conclusión, a partir de los datos de que disponemos en la actualidad podemos deducir que las HBPM son al menos tan seguras y eficaces como la HNF en el tratamiento inicial de la TVP y del TEP estable. Puesto que además tienen una serie de ventajas adicionales importantes, como son que su vida media es larga, el efecto dosis-respuesta es más predecible, el fármaco se administra en dosis fijas sin precisar controles hematológicos, y que la administración es subcutánea, es razonable y recomendable utilizar una preparación de HBPM en lugar de HNF.

HIRUDINA Y OTROS INHIBIDORES DE LA TROMBINA

Debido a las desventajas de la heparina convencional relacionadas con sus propiedades farmacocinéticas y biofísicas que reducen su eficacia y seguridad, surgieron las HBPM y más recientemente los inhibidores directos de la trombina del tipo de la hirudina y sus análogos con el fin de intentar reducir todavía más las tasas de tromboembolismo venoso y mejorar la evolución clínica de los pacientes.

Las limitaciones farmacocinéticas de la heparina provienen de su fijación inespecífica, lo que reduce el efecto anticoagulante al limitar su disponibilidad para fijarse a la antitrombina III, explicando la marcada variabilidad de respuesta individual. Sin embargo, las HBPM presentan menor fijación a las proteínas y superficies celulares, por lo que carecen de este tipo de limitaciones.

Las limitaciones biofísicas son el resultado de la incapacidad del complejo heparina-antitrombina III para acceder a la trombina fijada a las superficies subendoteliales y a la fibrina.

Los inhibidores de la trombina carecen de este tipo de limitaciones mostrando en modelos experimentales de trombosis venosa y arterial una actividad anti-trombótica más efectiva que la de la heparina.

La hirudina es el primero de una familia de péptidos que inhiben directamente la trombina independientemente de una interacción con la antitrombina. Debido a esta propiedad estos péptidos, particularmente los análogos más pequeños, inhiben más eficazmente los depósitos de fibrina en los pequeños espacios de los trombos ya formados que los complejos de heparina-antitrombina que son de mayor tamaño. Se obtiene de la sanguijuela o mediante tecnología recombinante del ADN a partir de un hongo (*Saccharomyces cerevisiae*). Es un inhibidor natural, selectivo y prácticamente irreversible de la trombina humana. En la evaluación clínica inicial como profilaxis de la ETV tras sustitución total de cadera o rodilla, comparando el efecto de hirudina a dosis de 10, 15 y 20 mg administradas por vía subcutánea dos veces al día frente a 5.000 U de HNF administrada tres veces al día, se demostró una reducción significativa de las

complicaciones tromboembólicas en todos los valores de dosificación⁵¹. La limitación de este estudio es que la comparación se realizó con respecto a la heparina convencional y no frente a las pautas actualmente recomendadas.

Otra ventaja de la hirudina es que no se ha descrito la asociación a trombocitopenia inmunológica como ocurre con la heparina, y de hecho la hirudina recombinante (lepirudin) está disponible en EE.UU. para el tratamiento de enfermos con trombosis y trombocitopenia inducida por la heparina⁵². El argatroban es otro inhibidor directo de la trombina que recientemente también ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration*⁵³.

Aunque todavía no se dispone de suficiente experiencia, tanto los inhibidores de la trombina que actúan independientemente de la antitrombina III como los inhibidores directos de la trombina podrían desempeñar en el futuro un papel importante tanto en la prevención como en el tratamiento de la ETV⁵⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995;108:335S-51.
2. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-74.
3. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992;79:1-17.
4. Tapson VF, Hull RD. Management of venous thromboembolic disease. *Clin Chest Med* 1995;16:281-94.
5. Verstraete M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low-molecular-weight heparin. *Drugs* 1990;40:498-530.
6. Walsh PN. Oral anticoagulant therapy. *Hosp Practice* 1983;101-20.
7. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
8. Brandjes DPM, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485-9.
9. Wilson JE, Bynum LJ, Parkey RW. Heparin therapy in venous thromboembolism. *Am J Med* 1981;70:808-16.
10. Hull R. Difficulties in the treatment of acute pulmonary embolism. *Thorax* 1985;40:729-33.
11. Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1989;95(Suppl):37-51.
12. Levine MN, Raskob GE, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995;108(Suppl):276S-90.
13. Bynum LJ, Parkey RW, Wilson JE. Test of fibrin metabolism on recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1987;137:1385-9.

14. Girard P, Mathieu M, Simonneau G, Petitpretz P. Recurrence of pulmonary embolism during anticoagulant treatment: A prospective study. *Thorax* 1987;42:481-6.
15. Monreal M, Ruiz J, Salvador R, Morera J, Arias A. Recurrent pulmonary embolism. A prospective Study. *Chest* 1989;95:976-9.
16. Monreal M, Ruiz J, Olazábal A, Arias A, Roca J. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. *Chest* 1992;102:677-81.
17. Pacouret G, Alison D, Pottier J-M, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:305-8.
18. Ruiz Manzano J. Tromboembolismo pulmonar y flebografía. *Arch Bronconeumol* 1993;29:201-2.
19. Carson. JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
20. Monreal M. Tratamiento de la embolia pulmonar submasiva con heparina de bajo peso molecular. *Med Clin (Barc)* 2000;115:343-6.
21. Gallus A, Jackaman J, Tillet J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986;2:1293-6.
22. Monreal M, Casals A, las Heras G, et al. Hemorragias por heparina en el tratamiento del tromboembolismo venoso. *Angiología* 1990;42:11-5.
23. Hattersley P, Mitsuoka C, King JH. Heparin therapy for thromboembolic disorders. A prospective evaluation of 134 cases monitored by the activated coagulation time. *JAMA* 1983;250:1413-6.
24. Conti S, Daschbach M, Blaisdell FW. A comparison of high dose versus conventional dose heparin therapy for deep vein thrombosis. *Surgery* 1982;92:972-80.
25. Marcos F, Aparicio JC, Durán A. Eosinofilia inducida por heparina de bajo peso molecular. *An Med Intern (Madrid)* 1992;5: 68.
26. Hull R, Raskob G, Rosenbloom D, Lemaire J, Pineo G. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992;152:1589-95.
27. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176S-93.
28. British Thoracic Society. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. *Thorax* 1997;52(Suppl 4):S2-24.
29. Research Committee of the British Thoracic Society. Duración óptima de la anticoagulación en la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. *Lancet* (ed. esp.) 1993;22:133-6.
30. Hyers TM. Venous thromboembolism: state of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
31. Leizorovic A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994;309:299-304.

32. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995; 155:601-7.
33. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low-molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Am J Med* 1996;100:269-77.
34. Dolovich L, Ginsberg S. Low molecular weight heparin in the treatment of venous thromboembolism: an updated meta-analysis. *Vessels* 1997;3:4-11.
35. Turkstra F, Koopman MMW, Büller H. The treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1997;78:489-96.
36. Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M, et al. Comparación de la heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea con la heparinización intravenosa estándar en el tratamiento de la trombosis venosa profunda proximal. *Lancet* 1992;339:441-5.
37. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;326: 975-82.
38. Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, Cerskus AL, Santos AV, Gent M. The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparin in rabbits. *Blood* 1982;59:1239-45.
39. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:409-15.
40. Breddin H, Hach-Vaünderle V, Nakov R, Kakkar V. Effects of a low weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:626-31.
41. Thery C, Simonneau G, Meyer G, Helenon O, Bridey F, Armagnac C, et al. Randomised trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of sub-massive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992;85:1380-9.
42. Kuijer PMM, Gallus AS, Cade JF, Büller HR. A randomised comparison of LMWH versus standard heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995;73:971 (abstract).
43. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet Juvin K, Charbonier B, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995;74:1432-5.
44. Ruiz Manzano J, Andreo F, Monreal M, Vila X, Prats MS, Ribas J, et al. Tratamiento de la fase aguda del tromboembolismo pulmonar con heparina de bajo peso molecular. *Arch Bronconeumol* 1997;33(Suppl 1):101.
45. Ruiz J, Monreal M. ¿Heparina convencional o HBPM para tratar la ETV? *Med Clin* 1998;111:697-9.

46. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
47. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of Low-Molecular Weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-9.
48. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliot G, Stein PD, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:229-36.
49. Ruiz J, Monreal M, Martínez C, Monsó E, Rosell A, Pifarré R, et al. Heparina de bajo peso molecular como alternativa a los anticoagulantes orales en el tromboembolismo pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1997;33(Suppl 1):101.
50. Monreal M. Long-term treatment of venous thromboembolism-the place of low molecular weight heparin. *Veriels* 1997;3:18-21.
51. Eriksson BI, Ekman S, Kälebo P, Zachrisson B, Bach D, Close P. Prevención de la trombosis venosa profunda tras sustitución total de cadera: inhibición directa de la trombina mediante hirudina recombinante CGP 39393. *Lancet* (ed. esp.) 1996;347:635-9.
52. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Mathes B, Eichler F, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999;99: 73-80.
53. Lewis BE, Walenga JM, Wallis DE. Anticoagulation with Novastan (argatroban) in patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23:197-202.
54. Rocha E, Panizo C, Lecumberri R. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin (Barc)* 2000;115:224-35.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR HEMODINÁMICAMENTE INESTABLE

Dolores Nauffal Manzur, Manuel Modesto Alapont
y Emilio Ansótegui Barrera

GENERALIDADES

Se entiende como tromboembolismo pulmonar hemodinámicamente inestable (TEPHI) el que va acompañado de hipotensión (presión sistólica por debajo de 90 mmHg o caída de 40 mmHg o más con respecto a la situación basal), shock cardiogénico y/o cor pulmonale agudo, y si bien suele ser sinónimo de tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo, es decir del que se acompaña de una afectación de más del 50% del árbol vascular pulmonar, puede presentarse independientemente del grado de obstrucción¹. El tamaño del émbolo y/o la existencia de una enfermedad cardiorrespiratoria subyacente son los factores que han sido asociados a la inestabilidad hemodinámica², aunque este hecho no ha sido corroborado por todos los autores, ya que ha sido descrito que una parte de los pacientes de un estudio que presentaron un cor pulmonale agudo no tenían antecedentes de enfermedad cardíaca ni respiratoria³.

En cuanto a la prevalencia, se estima que el TEP masivo representa alrededor de un 15%-20% del total del TEP agudo² y que el TEPHI aparece en el 61% de pacientes con TEP masivo³. Un reciente estudio prospectivo halló que una gran parte de los enfermos que habían sufrido una parada cardíaca de causa desconocida habían tenido en realidad un episodio de TEP masivo⁴.

La presentación de un TEP en forma de TEP masivo ha sido relacionada con la presencia de algún estado de hipercoagulabilidad congénito (EHC) como la deficiencia de proteína C, S, antitrombina III o la resistencia a la proteína C activada, entre otros⁵. Sin embargo, un trabajo realizado en nuestro país sobre la prevalencia de estados de hipercoagulabilidad en una serie de enfermos consecutivos diagnosticados de TEP mostró que fue masivo únicamente en el 14% de los pacientes a los que se diagnosticó un EHC, siendo esta cifra más baja de lo que cabría esperar en estos casos⁶.

La mortalidad del TEPHI es muy elevada, estimándose que oscila en torno al 11% en la primera hora, entre el 43%-80% a la segunda hora y alrededor de un 85% en las primeras 6 horas⁷⁻¹⁰. Un estudio retrospectivo reciente mostró que la mortalidad del TEPHI era muy superior a la del TEP estable, 59% y 3%, respectivamente³, valores similares a los encontrados en otro estudio prospectivo multicéntrico donde fueron del 65% y 8% para el TEPHI y para el estable, respectivamente¹.

FISIOPATOLOGÍA Y HEMODINÁMICA

El TEPHI suele ir asociado a hipocapnia debida a una excesiva hiperventilación y a hipoxemia (por aumento del espacio muerto alveolar por aumento del cociente ventilación perfusión) que puede convertirse en una insuficiencia respiratoria parcial grave cuando el gasto cardíaco (GC) se reduce de forma importante¹¹. La obstrucción vascular da lugar a un incremento de la resistencia vascular pulmonar y de la postcarga del ventrículo derecho (VD) con la hipertensión arterial pulmonar (HAP) consiguiente; ello conduce además a la disminución de la precarga del ventrículo izquierdo y por tanto es la causa de la reducción del GC¹¹. En pacientes sin antecedentes cardíacos ni respiratorios se requiere una obstrucción mayor del 50% del lecho vascular pulmonar para que se desarrolle una HAP grave, mientras que cuando existe una enfermedad cardiorrespiratoria previa con un menor grado de obstrucción vascular se produce ya una HAP grave y la reducción del GC es mayor que en los pacientes previamente sanos¹¹. El cuadro de shock aparece cuando la postcarga del VD sigue en aumento y se produce en primer lugar el cor pulmonale agudo por fallo de dicho ventrículo; a consecuencia de ello, la fracción de eyección del mismo disminuye y la reducción del GC se acentúa y además el desplazamiento del tabique interventricular y la menor expansión del pericardio a consecuencia de la dilatación del VD reducen aún más el GC y favorecen, por tanto, la presentación del shock¹².

DIAGNÓSTICO

Se incluyen en este apartado los datos clínicos, las exploraciones complementarias que sin ser específicas son útiles para descartar otras enfermedades y finalmente las pruebas específicas para el diagnóstico del TEPHI.

Clínica

Una anamnesis cuidadosa, averiguando en primer lugar la existencia de algún factor de riesgo para desarrollar un TEP como una reciente intervención quirúrgica, una fractura de cadera o algún EHC, suele ser muy útil ya que la disnea

y el dolor torácico opresivo, si bien son los síntomas más frecuentes en el TEP, son inespecíficos y aparecen en otras enfermedades tales como una neumonía o un neumotórax. Puede ocurrir también que un TEPHI se presente como un estado de shock sin que el paciente refiera dolor ni disnea¹³. El síncope, el síntoma por antonomasia característico del TEPHI, se presenta con una frecuencia que oscila entre el 10%-17% según las series¹⁴.

La exploración física de un enfermo con un TEPHI suele mostrar cianosis, taquipnea, taquicardia, hipotensión, ingurgitación yugular, abombamiento del borde paraesternal izquierdo, auscultación de un soplo sistólico en el borde izquierdo del esternón que aumenta con la inspiración como signo de insuficiencia tricúspide o refuerzo del segundo ruido pulmonar y aparición de un tercer ruido como expresión de dilatación del VD^{11,15,16}. Se estima que un 41% de pacientes con TEPHI pueden desarrollar un estado de shock³; en estos casos es necesario realizar el diagnóstico diferencial como el infarto de miocardio, la rotura de un aneurisma disecante de aorta o el taponamiento cardíaco que dan lugar a un cuadro clínicamente similar.

Analítica

El hemograma es normal por lo habitual en el TEPHI y la presencia de leucocitosis indica la existencia de un problema infeccioso más que de un TEP; la tríada de Wacker (aumento de LDH y cifras normales de GOT y GPT en sangre) sólo aparece entre el 10%-25% de casos y por tanto su utilidad es escasa¹⁷. El papel que puede desempeñar el nivel hemático de troponina T en el diagnóstico del TEPHI está por dilucidar, si bien su aumento parece estar relacionado con la gravedad del cuadro¹⁸. La hipoxemia es un hallazgo habitual en esta forma de TEP y puede progresar hasta la insuficiencia respiratoria en buena parte de los pacientes¹¹. Una cifra de dímero D medido por ELISA por debajo de 500 ng/ml descarta con casi total seguridad el diagnóstico de un TEP debido a la elevada sensibilidad de esta prueba, en torno al 95%¹⁹, sensibilidad que desafortunadamente disminuye en los enfermos de edad avanzada²⁰. Por el contrario, la especificidad del dímero D es mucho menor y su nivel puede verse incrementado en condiciones tan diversas como una intervención quirúrgica, una neumonía o un infarto de miocardio¹⁶. La posibilidad de que la determinación del dímero D pueda discernir entre la presencia de un TEP submasivo, uno masivo o un TEPHI, no ha sido evaluada hasta el momento.

Radiología de tórax

La condensación y/o el derrame pleural constituyen los hallazgos radiológicos más frecuentes en el TEP submasivo y en el infarto pulmonar, mientras que la

cardiomegalia parece estar asociada a la presencia de un TEP masivo¹³. Stein et al encontraron que la cardiomegalia estaba presente en el 40% de los pacientes con un TEP de estas características¹³, mientras que en la serie de cerca de 2.500 pacientes del *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry* (ICOPER), la cardiomegalia aparecía con la misma frecuencia en el TEP masivo que en el submasivo²¹. Asimismo es necesario recordar que la radiografía puede ser normal en esta forma de TEP¹³.

Electrocardiograma

El patrón de isquemia subepicárdica es el hallazgo electrocardiográfico más frecuente en los enfermos con un TEP masivo y es un índice de la gravedad del cuadro puesto que se ha asociado a un índice de Miller angiográfico superior al 50%²². Una rápida reversibilidad de la isquemia indica que el episodio va a tener un pronóstico favorable²². La tabla 1 muestra la distinta frecuencia con que aparecen los diversos signos electrocardiográficos en el TEP masivo y en el submasivo.

La probabilidad clínica o grado de sospecha clínica (PC) de la enfermedad, que se puede elaborar con los datos expuestos por medio de la aplicación del teorema de Bayes, es una herramienta muy útil en el diagnóstico del TEP²³; en el caso del TEPHI la PC adquiere una importancia aún mayor debido a la necesidad de establecer el diagnóstico con rapidez e instaurar el tratamiento adecuado de la misma manera para reducir la elevada mortalidad de esta enfermedad.

Gammagrafía de perfusión y ventilación pulmonar

El valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo de la gammagrafía (G) normal, de la G de alta probabilidad o de la G de baja probabili-

TABLA 1
Signos electrocardiográficos
del tromboembolismo pulmonar (TEP)

	TEP masivo	TEP submasivo
Taquicardia sinusal	36%	0%
Isquemia subepicárdica	85%	19%
BRDHH	22%	24%
S1 Q3 T3	54%	54%
P pulmonar	7%	0%

BRDHH: bloqueo rama derecha del haz de Hiss. Datos tomados de Ferrari et al²².

dad, siguiendo los criterios del PIOPED²⁴, son similares para el TEP masivo y para el submasivo²⁵, indicando la presencia de defectos gammagráficos de perfusión en más del 50% de los pulmones la existencia de un TEP masivo. Una G normal lo descarta con casi total seguridad, una G de alta probabilidad tiene un VPP del 65% y una G de baja probabilidad un VPP del 4%, pero la PC de TEP aumenta los VPP hasta el 80% en el caso de alta probabilidad y hasta el 20% en el de baja probabilidad²³. Sin embargo, el VPP de la G de probabilidad intermedia es menor en el TEP masivo que en el submasivo²⁵. De todas formas, la dificultad de practicar una G de ventilación en pacientes graves junto con la falta de disponibilidad de esta técnica en no pocos hospitales que obligaría al traslado del enfermo a otro centro, no permite incluir la G como la primera prueba específica de diagnóstico del TEP masivo, a diferencia de lo que ocurre en el TEP submasivo¹¹.

Ecocardiografía transtorácica y transesofágica

La ecocardiografía permite el diagnóstico de un TEPHI bien por medio de la visualización directa del trombo bien de los signos indirectos de cor pulmonale agudo. Es necesario distinguir la existencia de un trombo verdadero de uno falso; se acepta que un trombo es verdadero cuando sus bordes están bien definidos, es visible en más de un plano y es capaz de alterar la señal del flujo sanguíneo en el doppler²⁶. Se estima que la especificidad del trombo verdadero es del 100%²⁶. Los signos indirectos de cor pulmonale agudo son:

1) HAP, que es un hallazgo habitual en el TEPHI, suele exceder los 40 mmHg y se puede inferir por medio del efecto Bernoulli cuando hay insuficiencia tricuspídea²⁷.

2) Dilatación e hipertrofia del VD. La dilatación del VD aparece entre el 71%-100% de los pacientes con TEPHI²⁸ y se puede calcular midiendo el índice existente entre el área telediastólica del VD y la del ventrículo izquierdo (VI) que en condiciones normales es inferior a 0,6; un índice entre 0,6 y 1 indica una dilatación ligera, mientras que si oscila entre 1 y 2 es señal de dilatación grave del VD, que suele ir acompañada también de una menor área de contracción del VD y de dilatación de la aurícula derecha²⁷. Se considera que hay hipertrofia del VD cuando su grosor es mayor de 6 mm; en el cor pulmonale agudo suele ser menor de 10 mm, a diferencia del cor pulmonale crónico, en el que es frecuente que supere este valor²⁷.

3) El movimiento paradójico y la desviación del tabique interventricular hacia el VI se presentan en aproximadamente un 42% de los enfermos con un TEPHI²⁸. El desplazamiento del tabique se debe a una inversión del gradiente transeptal ocasionada por los cambios producidos en la contracción del VD a consecuencia de la sobrecarga a la que se ve sometido el mismo²⁷.

4) La compresión del VI, que se puede encontrar en el 38% de los pacientes con un TEPHI²⁸, se aprecia fundamentalmente en la diástole²⁷.

La ecocardiografía, tanto la transtorácica (ETT) como la transesofágica (ETE), constituye la primera prueba específica a practicar para el diagnóstico de un TEPHI, ya que reúne una serie de condiciones: es una técnica disponible en la mayor parte de los centros, es fácil de realizar, especialmente la ETT, permite además descartar otras enfermedades como la disección de aorta, el taponamiento cardíaco o una endocarditis^{29,30}; la ETE es un método escasamente invasivo, permite ver el trombo y suele estar exento de complicaciones²⁸. Las principales limitaciones diagnósticas de la ETT y la ETE son la obesidad, la hiperinsuflación asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)³¹, que su correcta interpretación dependa de la experiencia del ecocardiografista y que una gran parte de los estudios que han analizado su eficacia para diagnosticar un TEP masivo adolecen de defectos tales como el sesgo en la selección y/o ser pequeño el número de pacientes a los que se ha evaluado o no utilizar el «patrón oro» adecuado para confirmar el diagnóstico²⁶. Así por ejemplo, Steiner et al encontraron que la sensibilidad y la especificidad de la ETT y la ETE fue del 59% y 55%, respectivamente, en relación con la tomografía axial computarizada helicoidal (TACH)³², técnica que no puede ser considerada por el momento como el «patrón oro» del diagnóstico del TEPHI. A pesar de estas limitaciones existen estudios que avalan el empleo de la ETT como primera prueba a realizar ante la sospecha de un TEP masivo^{33,34}.

Ecografía intravascular

Es un método que permite la visualización del árbol arterial pulmonar, pudiéndose observar el movimiento de la pared vascular y obtener imágenes de las arterias de pequeño calibre y de las venas por medio de la introducción de un catéter vía femoral. La sensibilidad de la técnica es alta en relación con la proporcionada por la angiografía³⁵⁻³⁷, pero existen algunos inconvenientes: es invasiva y los estudios que la han utilizado constan de un escaso número de enfermos. No obstante, puede que en un futuro próximo sea una herramienta importante en el diagnóstico del TEP masivo.

Angiografía pulmonar

La angiografía pulmonar (AGP), tanto la convencional como la basada en la substracción digital (DIVAS), constituye el «patrón oro» en el diagnóstico del TEP en general, y desde los trabajos del *Urokinase Pulmonary Embolism Trial* su realización se ha considerado imprescindible para instaurar la fibrinólisis en los pacientes con un TEPHI^{38,39}. Los criterios necesarios para establecer el diagnós-

tico de TEP en la AGP son el defecto de repleción intraluminal y la interrupción brusca de un vaso⁴⁰. El índice de Miller es un método para mejorar la interpretación de la AGP y trata de evaluar de forma conjunta el tamaño del trombo y el grado de oclusión vascular⁴¹; se asigna un valor numérico a los segmentos pulmonares, alcanzando la suma global de todos ellos el valor de 34 puntos y se considera que el TEP es masivo si el índice de Miller es superior a 17/34⁴². Las complicaciones de la AGP aparecen en el 6% de los pacientes, siendo las más frecuentes las arritmias, el aumento de HPP o la hipotensión⁴³; la mortalidad está en torno al 0,2%⁴³. La alergia al contraste yodado y la presencia de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o una endocarditis son sus principales contraindicaciones, y su mayor limitación es que una gran parte de los hospitales no disponen de esta técnica. Si a ello se añade que es una técnica invasiva y necesita la colaboración del paciente, es comprensible que su uso esté reservado para aquellos pacientes en los que no se ha podido obtener el diagnóstico de TEPHI por otros medios.

TAC helicoidal

El papel de la TACH en el TEP adquiere cada día más relevancia debido a que su sensibilidad y especificidad son muy elevadas, especialmente en el caso de las embolias segmentarias⁴⁴. La sensibilidad y especificidad de la TACH frente a las de la AGP en el diagnóstico del TEP masivo son del 100%⁴⁵. Los criterios diagnósticos son los mismos que para la AGP, pudiéndose aplicar también en esta prueba el índice de Miller para una mejor interpretación de los resultados⁴⁶; la TACH permite además evaluar el grado de dilatación del VD como signo de cor pulmonale agudo⁴⁷. La insuficiencia renal y la alergia al contraste yodado contraindican su uso. Su eficacia tanto en relación a la ecocardiografía como a la AGP, no ser un método invasivo y carecer de complicaciones han convertido a la TACH en una prueba de primera línea para el diagnóstico del TEPHI.

La eficacia de la angiorresonancia magnética con gadolinio ha sido evaluada en el TEP submasivo⁴⁸, pero no hay datos hasta el momento de su empleo en los enfermos con un TEP masivo o un TEPHI.

La gravedad de un paciente con TEPHI induce a confirmar antes este diagnóstico que a investigar la existencia de una trombosis venosa profunda de miembros inferiores como causa de la enfermedad. Por este motivo, el algoritmo para diagnosticar un TEP masivo o un TEPHI que se expone en la figura 1, propone los métodos más sencillos y rápidos para el manejo de la mayor parte de estos enfermos y pospone el estudio de las piernas a la etapa de estabilización clínica de los enfermos^{49,50}.

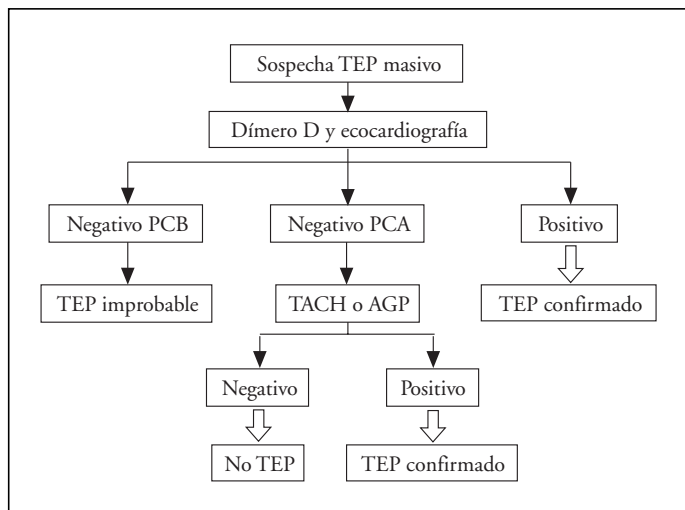


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para el tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo. Neg.: negativo; Pos.: positivo; PCB: probabilidad clínica baja; PCA: probabilidad clínica alta; TACH: tomografía axial computarizada helicoidal; AGP: angiografía pulmonar. Basada en Sijens PE, et al⁴⁹ y Ong YE, et al⁵⁰.

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico

Anticoagulación con heparina y fibrinólisis

Son los dos pilares principales en la estrategia terapéutica del TEP, que si es submasivo requiere únicamente heparina, mientras que en el TEPHI es necesaria la administración de heparina y fibrinolíticos. Se acepta que la fibrinólisis produce una lisis más rápida del trombo y una mejoría de la perfusión pulmonar, de las alteraciones hemodinámicas y del intercambio gaseoso de forma más rápida que la heparina y por este motivo la mortalidad, la aparición de recurrencias y la aparición de un síndrome postflebítico son menores cuando se utilizan los fibrinolíticos que con el empleo de heparina⁵¹. Por otra parte, un metaanálisis de los estudios randomizados en los que se comparaba la eficacia de ambos tipos de fármacos demostró que si bien la fibrinólisis reducía la mortalidad, la aparición de recurrencias y prevenía el síndrome postflebítico en los pacientes con un TEPHI, no sucedía lo mismo en los pacientes con TEP masivo hemodinámicamente estable⁵¹. Recientemente un estudio con 128 pacientes mostró idénticos resultados, por lo que no se recomendaba el empleo de fibrinolíticos en el TEP masivo estable⁵². En nuestro conocimiento sólo existe un estudio multicéntrico que ha demostrado los efectos beneficiosos de la fibrinólisis en el TEP masivo estable, pero tiene el inconveniente de no ser randomizado⁵³.

Los fibrinolíticos pueden administrarse por vía sistémica, lo más frecuente, o bien directamente en la arteria pulmonar. Leeper et al emplearon estreptoquina-

TABLA 2
Contraindicaciones para el empleo de fibrinolíticos

Hemorragia activa
Accidente vascular cerebral hemorrágico reciente (< 1 mes)
Cirugía mayor en los 10 días anteriores
Hipertensión arterial sistémica grave
Endocarditis
Insuficiencia hepática
Embarazo

sa intraarterial pulmonar en el tratamiento de pacientes con TEP masivo y sus resultados fueron aceptables⁵⁴, y existen algunos estudios más similares, pero la falta de randomización de los diversos estudios no permite estandarizar esta modalidad terapéutica por el momento.

Es aconsejable que la fibrinólisis se aplique en los primeros 15 días del episodio agudo, y de ser posible en una Unidad de Vigilancia Intensiva para un mejor control de los pacientes. Las contraindicaciones para su uso pueden verse en la tabla 2, recomendándose en cualquiera de estos supuestos colocar un filtro de cava inferior y anticoagular con heparina. En la tabla 3 quedan expuestos los diversos fibrinolíticos existentes incluidos los de aparición más reciente y en la tabla 4 las dosis recomendadas de los tres que se han venido empleando hasta el

TABLA 3
Fármacos fibrinolíticos

De primera generación

Estreptoquinasa
Uroquinasa

De segunda generación

Activador tisular del plasminógeno recombinante (rTPA)
Prouroquinasa
Derivados acetilados del complejo estreptoquinasa-activador del plasminógeno (APSAC)

De tercera generación

Mutantes del rTPA
Activadores del plasminógeno quimérico recombinante
Complejos de activadores del plasminógeno con anticuerpos monoclonales antifibrina
Complejos de activadores del plasminógeno derivados del *Desmodus rotundus*
Estafiloquinasa recombinante

TABLA 4
Dosis recomendada de los fibrinolíticos

Estreptoquinasa

Bolo inicial de 250.000 UI en 30 minutos seguido de perfusión de 100.000 UI durante 24 horas

Uroquinasa

Bolo inicial de 4.400 UI/kg en 10 minutos seguido de perfusión de 4.400 UI/ kg/hora durante 12 horas

rTPA

100 mg en perfusión durante 2 horas

momento^{55,56}. El activador tisular del plasminógeno recombinante (rTPA) es el más utilizado en la actualidad debido a la comodidad en su administración, su eficacia y menores complicaciones⁵¹. La eficacia de la fibrinólisis puede ser evaluada con la medición de la SaO₂ en sangre venosa mixta o con el gradiente PaCO₂/EtCO₂^{57,58}. El modo de empleo habitual es el siguiente: se practica un hemograma con recuento de plaquetas y un análisis de hemostasia antes de la aplicación de la fibrinólisis; una vez acabada es necesario medir el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA), y si éste es inferior a 2,5 veces el valor inicial se empieza el tratamiento con heparina sódica en perfusión intravenosa, a la dosis habitual, hasta conseguir que el TTPA duplique el valor previo. Si el TTPA postfibrinólisis es 2,5 veces superior al basal, se debe retrasar la administración de heparina hasta no conseguir el TTPA adecuado. También se puede utilizar cualquiera de las heparinas de bajo peso molecular por vía subcutánea a dosis terapéutica en lugar de la heparina sódica.

La complicación más grave y frecuente debida al uso de fibrinolíticos es la hemorragia, que se presenta en el 3% de los enfermos⁵⁹, cifra más elevada que la previamente descrita, en torno al 1,9%⁶⁰, siendo el riesgo de sangrado menor con el rTPA que con la estreptoquinasa (SK) o la uroquinasa (UK)⁵¹. En estos casos se debe suspender el tratamiento, administrar crioprecipitados o plasma fresco, colocar un filtro de vena cava inferior y una vez los pacientes se han estabilizado iniciar la anticoagulación con heparina. Otras complicaciones que pueden aparecer son las reacciones alérgicas, más frecuentes con la SK y la UK que con el rTPA, la fiebre, hipotensión o náuseas y vómitos⁵¹.

Los fibrinolíticos de última generación, como los activadores del plasminógeno quimérico recombinante, los anticuerpos monoclonales antifibrina o la estafiloquinasa, están todavía en fase experimental, pero en un futuro no muy lejano podrían formar parte de los fármacos fibrinolíticos habituales⁵⁵.

Soporte hemodinámico

Se han venido utilizando los expansores del plasma, los vasopresores y también los vasodilatadores para corregir las alteraciones hemodinámicas propias del TEPHI. Los expansores del plasma pueden empeorar el cuadro al aumentar la sobrecarga del VD⁶¹. La norepinefrina en los pacientes con una reducción grave del GC y la dobutamina cuando el GC disminuye de forma moderada son los vasopresores más eficaces y mejoran el GC de forma importante⁶¹. Entre los vasodilatadores, la prostaglandina E₁ consigue un mayor descenso de la HAP que la nitroglicerina o el nitroprusiato sódico⁶². El óxido nítrico, potente sustancia vasodilatadora que es capaz de contrarrestar la acción vasoconstrictora de la endotelina 1, produce una mejoría muy rápida del TEP masivo en el animal de experimentación⁶³ y también en el hombre⁶⁴; sin embargo, son necesarios más estudios antes de convertirse en una terapéutica habitual de soporte, puesto que se ha utilizado en un número muy pequeño de enfermos y además se ha descrito un empeoramiento del intercambio gaseoso en pacientes con TEPHI tras el empleo del óxido nítrico⁶⁵.

Oxigenoterapia

Se aplica según los criterios de indicación habituales, siendo necesaria la ventilación mecánica invasiva cuando la insuficiencia respiratoria es grave y no responde a la oxigenoterapia.

Tratamiento intervencionista

Colocación de un filtro temporal en la cava inferior

Está indicada en pacientes con TEPHI cuando: a) existe alguna contraindicación para la fibrinólisis; b) antes de iniciar el tratamiento fibrinolítico, que es lo que se conoce como fibrinólisis protegida, y c) cuando es necesaria la retirada de los fibrinolíticos por una hemorragia⁴². Es recomendable retirar el filtro a los 10-15 días de su colocación. Las complicaciones más frecuentes son la falta de apertura, una posición incorrecta, la angulación o la migración del mismo⁴².

La trombectomía (fragmentación del trombo) mecánica aislada o acompañada de fibrinólisis local, la colocación de un stent o la embolectomía quirúrgica

Están indicadas en el TEPHI si se produce una parada cardiorrespiratoria, si existe alguna contraindicación para la fibrinólisis, cuando el tratamiento fibrinolítico no logra la reversión de la HPA o del estado de shock o si el episodio

agudo se presenta en un paciente con un TEP crónico subyacente⁶⁶. Todos los procedimientos intervencionistas son más eficaces cuanto más recientes sean los trombos. A continuación se exponen algunos datos sobre estas técnicas.

El objetivo de la trombectomía mecánica es romper el trombo para su posterior aspiración; para ello se introduce un catéter por vía femoral con un dispositivo para fragmentar o macerar el trombo que posteriormente puede ser aspirado manualmente con una jeringuilla o por medio de un motor. Esta maniobra puede ir acompañada de fibrinólisis intraarterial pulmonar y en todo caso debe administrarse tratamiento con heparina de forma simultánea. Se han empleado para ello diversos tipos de catéteres y dispositivos de trombectomía: a) el balón de angioplastia que permite un restablecimiento rápido del flujo arterial pulmonar que es todavía mayor si se acompaña de fibrinólisis⁶⁷; b) el catéter hidrodinámico Hidrolyser, útil para vasos entre 5 y 9 mm de diámetro⁶⁶; c) el catéter de reolisis que utiliza el efecto Venturi y ha sido eficaz en el animal de experimentación y en el hombre^{68,69}; d) la canasta autoexpandible sirve para proteger el vaso de las posibles lesiones producidas por los movimientos del catéter, pero no se ha empleado en el hombre⁶⁶; e) el catéter trenzado rotatorio asociado a la administración de uroquinasa intrapulmonar ha mostrado ser eficaz en la serie de De Gregorio et al⁷⁰; f) el catéter de Greenfield para embolectomía es el más antiguo de los dispositivos pero hoy día está superado por los ya descritos⁶⁶, y e) los catéteres Rotarex, Amplatz o Trerotola están todavía en fase experimental⁶⁶.

En dos estudios se ha analizado la eficacia de la colocación de un *stent* en la arteria pulmonar para tratar pacientes con TEPHI, con resultados aceptables^{71,72}.

La principal ventaja de la trombectomía y el *stent* sobre la embolectomía quirúrgica es que son métodos escasamente invasivos y relativamente fáciles de realizar. Las complicaciones debidas a la fragmentación del trombo son escasas, habiéndose descrito hemoptisis y hemolisis en un muy reducido número de pacientes^{73,74}. La trombectomía con catéter de Greenfield es la técnica con la que se han producido más complicaciones, entre las que destacan la aparición de un hematoma (15%) o un infarto pulmonar (11%)⁷⁵. La mortalidad de estos procedimientos no es despreciable, oscilando entre el 17%-29% según las series⁷⁵, lo que unido a la falta de estudios randomizados donde se haya comparado su eficacia con la de otros métodos motiva que sea un tratamiento estandarizado en pacientes con un TEPHI, por lo menos por el momento.

La embolectomía quirúrgica está reservada, dada su elevada mortalidad, para los pacientes muy graves en los que el tratamiento fibrinolítico no ha corregido el estado del shock¹¹ y debe realizarse bajo circulación extracorpórea⁷⁶. Sin embargo, una mejor técnica quirúrgica ha permitido reducir la mortalidad debida a esta intervención, que según las estimaciones de Gulba et al está actualmente en torno al 23%⁷⁷.

PRONÓSTICO

Como se ha expuesto a lo largo del capítulo, la mortalidad del TEPHI es muy elevada y el pronóstico de los pacientes depende del grado de obstrucción vascular y de la existencia de una reserva cardiopulmonar adecuada, habiéndose también encontrado que la presencia de acidosis metabólica es un factor predictivo de mortalidad y se ha asociado a un peor pronóstico³.

El establecimiento rápido del diagnóstico y un tratamiento adecuado para cada caso son esenciales para reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico de la enfermedad.

PREVENCIÓN

Las medidas profilácticas para evitar la trombosis venosa profunda y el TEP en cualquiera de sus formas han logrado que la incidencia de esta enfermedad disminuya de forma sustancial. No existe ninguna medida específica para evitar el TEPHI, pero si se aplica la profilaxis adecuada en los pacientes con más riesgo de presentarlo, como son los portadores de un estado de hipercoagulabilidad congénito o de anticuerpos antifosfolípido y los enfermos afectos de una HAP previa debida a un embolismo pulmonar crónico, a la enfermedad pulmonar venooclusiva, a la secundaria a enfermedades del colágeno o la hipertensión pulmonar primaria (situaciones en las que es recomendable el uso de la anticoagulación oral de forma indefinida o de prostaciclina intravenosa o en su caso la posibilidad de una tromboendarteriectomía o trasplante pulmonar), es muy probable que se pueda reducir esta temible forma de presentación de tromboembolismo pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
2. Cina G, Pennestri F. Clinical and instrumental diagnosis of pulmonary embolism. *Rays* 1996;21(3):340-51.
3. Viellard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadli S, Beauchet A, et al. Acute cor pulmonale embolism: incidence, echocardiography pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med* 2001;27:1481-6.
4. Comess KA, DeRook FA, Rusell ML, Tognazzi-Evans TA, Beach KW. The incidence of pulmonary embolism in unexplained sudden cardiac arrest with pulseless electrical activity. *Am J Med* 2000;109:351-6.
5. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76(5):651-62.

6. Briones A, Nauffal D, Villa P, Martínez MA, Menéndez R, Perpiña M. Características clínicas y prevalencia de los estados de hipercoagulabilidad en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin* 2001;116:201-5.
7. Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992;101:151S.
8. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *BMJ* 1974;2:343-8.
9. Turnier E, Hill JD, Kerth WJ, Gerbode F. Massive pulmonary embolism. *Am J Surg* 1973;125:611-4.
10. Soloff LA, Rodman T. Acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 1967;74:829-33.
11. Tapson VF, Witty LA. Massive pulmonary embolism. Diagnostic and therapeutic strategies. En: Tapson VF, Fulkerson WJ, Saltzman HA, editores. *Venous thromboembolism. Clinics in Chest Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995. p. 329-40.
12. Belenki I, Dani R, Smith ER, Tyberg JB. Ventricular interaction during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1988;78:761-5.
13. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-9.
14. Hampson NB. Pulmonary embolism: difficulties in the clinical diagnosis. *Sem Resp Infect* 1995;10(3):123-30.
15. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism for cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(5):1172-3.
16. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339(2):93-104.
17. Light RW, Bell WR. LDH and fibrinogen-fibrin degradation products in pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1974;133:372-5.
18. Giannitsis E, Müller-Bardoff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-7.
19. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Miron MJ. D-dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. *Q J Med* 1997;90:437-42.
20. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostics tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109:357-61.
21. Elliot CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118:33-8.
22. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand Ph, Badouny M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads-80 case reports. *Chest* 1997;111:537-43.
23. Stein PD, Hull RD, Saltzman HA, Pineo G. Strategy for diagnosis of patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993;103:1553-9.

24. The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan an acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *JAMA* 1990;263(20):2753-9.
25. Henry JW, Stein PD, Gottschalk A, Relyea B, Leeper K. Scintigraphic lung scans and clinical assessment in critically ill patients with suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109:462-6.
26. Gossage JR. Of emperors, emboli and echocardiography. *Chest* 1997;112(5):1158-9.
27. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias J-P. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;111:209-17.
28. Görge G, Bruch Ch, Erbel R. Echocardiography in pulmonary embolism-transthoracic, transesophageal and intravascular ultrasound. En: Oudkerk M, van Beek EJR, ten Cate JW, editores. *Pulmonary embolism*. Berlin: Blackwell Science; 1999. p. 124-34.
29. Heidenreich PA, Stainback RF, Redberg RF, Schiller NB, Cohen NH, Foster E. Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:152-8.
30. Sohn DW, Shin GJ, Oh JK, Tajik AJ, Click RL, Miller FA, et al. Role of transeophageal echocardiography in hemodynamically unstable patients. *Mayo Clin Proc* 1995;70:925-31.
31. Tapson VF. Pulmonary embolism. The diagnostic repertoire. *Chest* 1997;112(3):578-80.
32. Steiner P, Lund GK, Debatin JF, Steiner D, Nienaber C, Nicolas V, et al. Acute pulmonary embolism. Value of transthoracic and transesophageal echocardiography in comparison with helical CT. *Am J Radiol* 1996;167:931-6.
33. Galrinho A, Abreu A, Freitas A, Loureiro J, Phazeres E, Ferreira R, et al. Importância da ecocardiografia transesofágica multiplanar no diagnóstico de tromboembolismo pulmonar. *Rev Port Cardiol* 1999;18(1):45-51.
34. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznic R, Podbregar M, et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism. Approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;112:1310-6.
35. Tapson VF, Davidson Ch, Kisslo KB, Stack RS. Rapid visualization of massive pulmonary emboli utilizing intravascular ultrasound. *Chest* 1994;105:888-90.
36. Görge G, Schuster S, Ge J, Meyer J, Erbel R. Intravascular ultrasound in patients with acute PE after treatment with intravenous urokinase and high-dose heparin. *Heart* 1997;77(1):73-7.
37. Scott PJ, Essop AR, al Ashab W, Deaner A, Parsons J, Williams G. Imaging of pulmonary vascular disease by intravascular ultrasound. *Int J Card Imaging* 1993;9(3):179-84.
38. Urokinase Pulmonary Embolism Trial: phase 1 results. A cooperative study. *JAMA* 1970;214:2163-72.
39. Urokinase Pulmonary Embolism Trial: phase 2 results. A cooperative study. *JAMA* 1974;229:1606-13.
40. De Gregorio MA. La radiología intervencionista en neumología. Estado actual. *Arch Bronconeumol* 1995;31:235-45.

- 41 Walsh PN, Greenspan RH, Simon M, et al. An angiographic severity index for PE. *Circulation* 1973;77(Suppl 2):11-101.
- 42 De Gregorio MA, Alfonso ER. La radiología intervencionista en la enfermedad tromboembólica venosa. En: Nauffal Manzur D, Perpiñá Tordera M, editores. *Enfermedad tromboembólica venosa*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 61-94.
- 43 Mills SR, Jackson DC, Older RA, Heaston DK, Moore AV. The incidence, aetiology and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series. *Radiology* 1980;136: 295-9.
- 44 Remy-Jardin M, Remy J, WATTINNE L, Giraud F. Central pulmonary embolism. Diagnosis with spiral volumetric CT with single breath-hold technique. Comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381-7.
- 45 Blum AG, Delfau F, Grignon B, Beurrier D, Chabot F, Claudon M, et al. Spiral-computed tomography versus pulmonary angiography in the diagnosis of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1994;74:96-7.
- 46 Qanadly SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph Th, Mesurole B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *Am J Radiol* 2001;176: 1415-20.
- 47 Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol* 1998;53:694-8.
- 48 Meaney JFM, Weg JG, Chenevert TL, Stafford-Johnson D, Hamilton BH, Prince MR. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997;336:1422-7.
- 49 Sijens PE, Ouderkerk M. Exclusion of pulmonary embolism using quantitative plasma D-dimer assays. *Clin Lab* 2001;47(7-8):321-6.
- 50 Ong YE, Crowther A, Miller A. Rapid diagnosis of massive pulmonary embolism in a district general hospital. *IJCP* 2000;54(3):144-6.
- 51 Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. *Chest* 1999;115:1695-707.
- 52 Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilatation. *Chest* 2001;120:120-5.
- 53 Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997;96:882-8.
- 54 Leeper KV, Popovich J, Lesser BA, Adams D, Froelich JW, Burke MW, et al. Treatment of massive pulmonary embolism. The use of low doses of intrapulmonary arterial streptokinase combined with full doses of systemic heparin. *Chest* 1988;93(2):234-40.
- 55 Agnelli G, Goldhaber SZ. Thrombolysis for treatment of venous thromboembolism. En: Oudkerk M, van Beek EJR, ten Cate JW, editores. *Pulmonary embolism*. Berlin: Blackwell Science; 1999. p. 364-81.
- 56 Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176S-93.

57. Michard F, Meyer G, Wisocki M, Diehl JL, Mercat A, Sors H. Cardiorespiratory efficacy of thrombolytic therapy in acute massive pulmonary embolism. Identification of predictive factors. *Eur Respir J* 1999;13:610-5.
58. Thys F, Elamly A, Marion E, Roesler J, Janssens P, El Gariani A, et al. PaCO₂/ETCO₂ gradient: early indicator of thrombolysis efficacy in a massive pulmonary embolism. *Resuscitation* 2001;49(1):105-8.
59. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in The International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
60. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111:1241-5.
61. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997;111:218-24.
62. McLean RF, Prielipp RC, Rosenthal MH, Pearl RG. Vasodilator therapy in microembolic porcine pulmonary hypertension. *Anesth Analg* 1990;71:35-41.
63. Tanu-Santos JE, Moreno H, Moreno RA, Martins ML, Pereira R, de Nucci G. Inhaled nitric oxide improves hemodynamics during a venous air infusion in dogs. *Intensive Care Med* 1999;25:983-9.
64. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997;23:1089-92.
65. Tulleken JE, Zijlstra JG, Evers K, van der Werf TS. Oxygen desaturation after treatment with inhaled nitric oxide for obstructive shock due to massive pulmonary embolism. *Chest* 1997;112(1):296-7.
66. Uflacker R. Interventional therapy for pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:147-64.
67. Fava M, Loyola S, Flores P, Huete I. Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 261-6.
68. Koning R, Cribier A, Gerber L, Eltcheninoff H, Tron Ch, Gunter V, et al. A new treatment for severe pulmonary embolism. *Circulation* 1997;96:2498-500.
69. Voigtlander T, Rupprecht HJ, Nowak B, Post F, Mayer E, Stahr P, et al. Clinical application of a new rheolytic thrombectomy catheter system for massive pulmonary embolism. *Cathet Cardiovasc Intervent* 1999;47:91-6.
70. De Gregorio MA, Gimeno MJ, Alfonso R, Medrano J, Loyola S, Fava M, et al. Fragmentación mecánica y fibrinólisis intrapulmonar en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar masivo con repercusión hemodinámica. *Arch Bronconeumol* 2001;37(2):58-64.
71. Haskal ZJ, Soulen MC, Huetti EA, Palevsky HI, Cope C. Life-threatening pulmonary emboli and cor pulmonale: treatment with percutaneous pulmonary artery stent placement. *Radiology* 1994;191:473-5.
72. Koizumi J, Kusano S, Akima T, Isoda K, Hikita H, Kurita A, et al. Emergent Z stent placement for treatment of cor pulmonale due to pulmonary emboli after failed lytic treatment. Technical considerations. *Cardiovasc Interv Radiol* 1998;21:254-5.

73. Uflacker R, Strange C, Vujic I. Massive pulmonary embolism: preliminary results of treatment with the Amplatz thrombectomy device. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7:519-28.
74. Cho KJ, Dasika NL. Catheter technique for pulmonary embolectomy or thrombofragmentation. *Sem Vasc Surg* 2000;13(3):221-35.
75. Greenfield LJ, Proctor MC, Williams DM, et al. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993;18:450-8.
76. Elliot CG. Embolectomy, catheter extraction or disruption of pulmonary emboli: editorial review. *Curr Opin Pulm Med* 1995;1(4):298-302.
77. Gulba DC, Schmid C, Borst HG, Lichtlen P, Dietz R, Luft FC. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. *Lancet* 1994;343: 576-7.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico para el tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo. Neg.: negativo; Po.: positivo; PCB: probabilidad clínica baja; PCA: probabilidad clínica alta; TACH: TAC helicoidal; AGP: angiografía pulmonar. Basado en Sijens PE, et al, Clin Lab 2001;47(7-8):321-26⁴⁹ y Ong YE, et al. Int J Clin Pract 2000;54(3):144-6⁵⁰.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÓNICO

Carlos García Montero, Raúl José Burgos
y María José Ferreiro Álvarez

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÓNICO

La incidencia de hipertensión pulmonar (HTP) secundaria a enfermedad tromboembólica es más frecuente de lo que se conoce, y su prevalencia muy superior al número real de individuos correctamente diagnosticados. La experiencia indica que el síntoma fundamental en cuatro de cada cinco casos, la disnea, rara vez es considerado diagnóstico orientativo de embolismo pulmonar, lo que hace difícil estimar el número total de pacientes curables. Tampoco existe una idea clara del concepto de la opción quirúrgica, por lo que el porcentaje de individuos que llegan al quirófano antes del deterioro clínico irreversible es aún menor.

Se sabe que en EE.UU. el número de casos hospitalizados por embolismo pulmonar oscila entre 400.000 y 600.000/año, con una mortalidad comprendida entre el 16% y 18% y cuya morbilidad más frecuente es el tromboembolismo crónico, que afecta finalmente a 0,1%-0,01% de los casos¹. En Francia, por estudios de imagen con tomografía axial computarizada (TAC), se han apreciado cambios intravasculares a largo plazo hasta en 52% de los pacientes tratados de embolismo pulmonar, en forma de reabsorción parcial del trombo (39%) y cambios morfológicos crónicos (13%)². Dado que se trata de una enfermedad universalmente descrita, cabe suponer que en España el número de casos susceptibles de cirugía curativa podría suponer 75 a 100/año, lo que refleja la infrautilización de esta técnica en nuestro medio. Según datos provenientes de estudios post mortem³, el 12% de los embolismos pulmonares son tronculares, el 45% se hallan en las ramas principales y el 4% son de predominio lobar. En total, el lado derecho está afectado fundamentalmente en un tercio de casos y el izquierdo en un 10%. Pero lo que realmente tiene valor es el hecho de que estas localizaciones embólicas son accesibles quirúrgicamente y por tanto curables si se tratan antes de la instauración de cambios irreversibles en la microcirculación pulmonar. Se acepta que una semana después del episodio embólico se produce

infiltración fibrosa del émbolo por parte del endotelio, lo que imposibilita la embolectomía simple. A medida que transcurre el tiempo se producen cambios degenerativos que resumen la respuesta vascular⁴: hiperplasia de la íntima, remodelación parietal y lesiones plexogénicas, cambios todos ellos similares a los observados en la HTP primaria⁵. La secuencia temporal de dichos cambios tiene importancia de cara a la actuación quirúrgica, ya que las lesiones plexogénicas acompañadas de arteritis necrotizante denotan irreversibilidad en el cuadro. Por esta razón el éxito de la cirugía exige no sólo la extracción del material trombotico, de hecho ausente en numerosos casos, sino fundamentalmente la endarterectomía de las ramas accesibles. Debe mencionarse la posibilidad de HTP secundaria a embolismo de otras sustancias no hemáticas, sobre todo médula ósea en pacientes postraumáticos, y en general aquellos con fractura de huesos largos. Como dato curioso, hemos operado un caso de HTP con cor pulmonale producido por diseminación múltiple de quistes hidatídicos a partir del ventrículo derecho. El árbol arterial pulmonar estaba literalmente sembrado de hidátides, 26 en total, en diferentes estadios de evolución (fig. 1).

FACTORES PROCOAGULANTES

Sólo una parte de los pacientes con HTP tromboembólica tienen tendencia procoagulante conocida. Existen distintas anomalías que pueden provocar un estado de hipercoagulabilidad, siendo la más frecuente la existencia de un anticuerpo tipo lupus⁶, seguida del déficit de antitrombina III, proteína C y proteína S. En otros casos existe una respuesta paradójica a la heparina y ocasionalmente pueden verse déficits metabólicos en el endotelio vascular, posiblemente en relación con repetidas lesiones de la íntima. En nuestra serie se detectaron estados procoa-

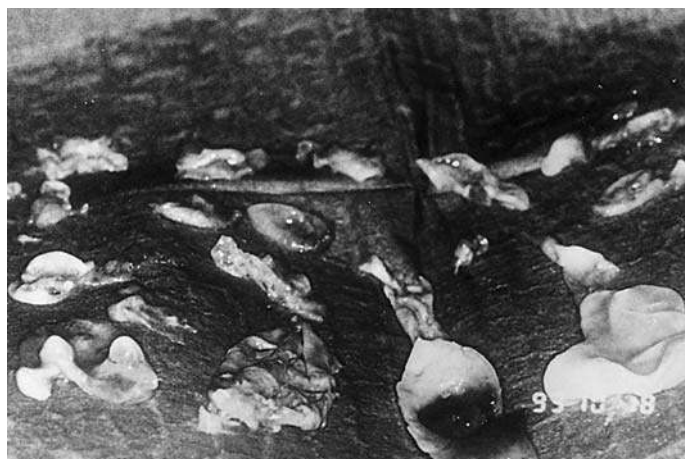


Figura 1. Múltiples vesículas hidatídicas en diferentes estadios de evolución obtenidas por acceso directo en ambas arterias pulmonares (ver texto). El diagnóstico preoperatorio era oclusión crónica de ramas pulmonares por embolismo de repetición.

gulanten en siete casos: déficit proteína C en tres, anticuerpos anticardiolipina en dos, déficit de antitrombina III en uno y déficit de proteína S en uno.

DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES

Un total de 20 pacientes fueron evaluados (13 hombres y 7 mujeres) para endarterectomía pulmonar. La edad media era $51,2 \pm 11,7$ (28-72) años en el momento del estudio y existían antecedentes de trombosis venosa profunda en 13 casos (65%). Todos los pacientes fueron tratados con anticoagulantes por vía oral o intravenosa (IV) como paso previo a la cirugía, así como en todos ellos se implantó filtro de cava tipo Greenfield. En nuestra serie las pruebas gasométricas y de función respiratoria mostraron unos resultados medios de: pO_2 , $56,5 \pm 9,8$ mmHg; FEV_1 $80,5 \pm 9,2\%$; TLC $84,9 \pm 6,3\%$, y D $75,7 \pm 11,2$. Todos los casos estaban en situación de disnea de reposo o de mínimos esfuerzos, con O_2 nasal continuo en tres pacientes y con intubación endotraqueal en uno más en el momento de ser incluido en el programa quirúrgico. Esta situación preterminal, común a la mayoría de los casos quirúrgicos, en otras series^{7,8} define la necesidad de identificar los candidatos a endarterectomía pulmonar antes de que se produzca el deterioro clínico irreversible, con cambios morfológicos en la microcirculación pulmonar⁹ que pudieran comprometer el éxito de la cirugía.

La radiografía de tórax mostraba crecimiento del pedículo pulmonar en todos los casos, y el electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma mostraron invariablemente aumento del tamaño de cavidades derechas. En casi todos los casos se evidenció mayor o menor grado de regurgitación valvular tricúspide, en grado moderado o severo, pero solamente en dos de ellos hubo necesidad de anuloplastia anular, semicircular tipo DeVega en uno y plicatura posterior tipo Kay en uno más. Ambos pacientes corresponden a la etapa inicial de nuestra experiencia. En los demás casos se dejó la dilatación anular a su evolución espontánea, en la evidencia demostrada *a posteriori* de que la caída de resistencias vasculares pulmonares (RVP) se asocia a una remodelación del ventrículo derecho y una disminución marcada en el grado de incompetencia valvular. La gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión era de alta probabilidad para embolismo pulmonar múltiple en siete casos, de predominio derecho en cinco e izquierdo en cuatro, y no concluyente en otros cuatro. Los estudios con TAC son más sensibles en localizaciones centrales y puede estar justificado su uso en la infravaloración anatómica asociada en muchos casos al estudio isotópico¹⁰. También permiten la adquisición superrápida de imágenes, lo que posibilita la identificación de estructuras con variaciones cíclicas, aumentando su sensibilidad diagnóstica en esta enfermedad¹¹. En nuestra experiencia el diagnóstico de imagen por TAC y angiorresonancia magnética ha sido clarificador, aunque el criterio definitivo sigue siendo la arteriografía pulmo-

nar. No ha habido reacciones adversas al estudio hemodinámico y angiográfico en ningún caso, aunque en algún paciente con fallo renal por bajo gasto el estudio se limitó a una única inyección de contraste no iónico. Los distintos patrones angiográficos de la enfermedad ya han sido previamente comentados. Sólo queda añadir que la falta de repleción vascular en la periferia pulmonar, acompañando defectos más centrales o lobares puede considerarse diagnóstica.

El estudio hemodinámico mostró unas RVP medias de $885,3 \pm 531,2$ din.seg.cm^{-5} (rango: 540-1.245), y en ocho de los 14 casos sometidos a endarterectomía dicho valor era superior a $1.100 \text{ din.seg.cm}^{-5}$. Este dato define un alto riesgo operatorio y se considera factor predictor de mortalidad¹², pudiendo superar el 25%. Sin embargo, no se excluyó ningún paciente para cirugía en función de los datos de severidad hemodinámica. La presión de arteria pulmonar (PAP) estaba comprendida entre 64 y 123 mmHg (media: $86,5 \pm 20,6$), encontrándose a nivel sistémico o suprasistémico en dos tercios de los casos.

INDICACIONES QUIRÚRGICAS

Básicamente, la indicación fundamental es disnea incapacitante, que puede acompañarse de dolor centrotorácico y, ocasionalmente, síncope por anoxia. Desde el punto de vista angiográfico, la oclusión tromboembólica debe ser accesible por vía media. No importa que la disección deba prolongarse hasta ramas lobares o segmentarias, pero el origen debe ser proximal. Clásicamente existe elevación de RVP $> 300 \text{ din.seg.cm}^{-5}$.

Según el estudio inicial de Moser et al¹³ son tres los aspectos a resolver en esta enfermedad: respiratorio, hemodinámico y preventivo. El primero implica la existencia de un espacio muerto ventilado, pero no perfundido. El segundo viene dado por la HTP y su correspondiente influencia en la sobrecarga y fracaso de ventrículo derecho, mientras que la prevención debe aplicarse para evitar el deterioro progresivo e irreversible y la muerte del paciente. Con la endarterectomía extensa y efectiva se consigue este triple objetivo al reperfundir los territorios ocluidos y revertir el aumento de postcarga derecha.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La existencia de trombosis crónica como causa curable de HTP se conoce desde hace más de 30 años, aunque el manejo de esta enfermedad se ha limitado a unos pocos centros con el suficiente conocimiento del substrato patogénico y medios apropiados de diagnóstico y tratamiento. Por otro lado, el desarrollo conceptual de la operación ha estado jalonado de numerosos episodios que hoy pertenecen a la historia de la cirugía torácica.

El primer caso de oclusión trombótica operado mediante endarterectomía pulmonar fue llevado a cabo por Hurwitt et al en 1957 y publicado un año más tarde¹⁴. En este caso se hizo clampaje de ambas cavas bajo hipotermia sistémica utilizando una vía de abordaje transesternal. No se consiguió extraer la totalidad del material oclusivo y después de un breve ($2\frac{1}{2}$ min) período de parada cardíaca no deseada el paciente no sobrevivió a la cirugía. En el mismo año, Allison et al¹⁵ llevaron a cabo un procedimiento combinado de embolectomía-endarterectomía en un caso de embolismo recidivante, esta vez con éxito. Los autores ya notaron la necesidad de traccionar suavemente el material trombótico, que aparecía desflecado y dibujando un molde del árbol vascular. Dos años más tarde, Snyder et al¹⁶ consiguieron la curación y recuperación clínica y funcional de un paciente diagnosticado de un «tumor pulmonar». El abordaje fue toracotomía derecha seguida de endarterectomía. No se encontró ningún tumor, pero sí material oclusivo que se resecoó con cucharillas. Los autores refieren que la arquitectura alveolar estaba respetada a pesar de la oclusión crónica y especularon que era probable la recuperación funcional tras la limpieza y desobstrucción. Fue Moser quien en 1962 estableció por primera vez el diagnóstico preoperatorio correcto de trombosis crónica de las ramas pulmonares. Su intuición y grado de compromiso con esta enfermedad fueron fundamentales para el verdadero conocimiento de la misma¹³, poniendo de manifiesto la recuperación de las áreas pulmonares previamente isquémicas con ayuda del *by-pass* cardiopulmonar. Así se hizo en el MGH de Boston, con un paciente, médico, en clase funcional III y con presiones elevadas en el árbol pulmonar¹⁷. Se abordó por toracotomía anterior bilateral y circulación extracorpórea, asociando insuflación pulmonar forzada para expeler los restos trombóticos. Sin embargo, no se pudo resolver completamente la HTP y el paciente falleció a las pocas horas.

En Europa el grupo de La Pitié en Paris publicó¹⁸ en 1978 su experiencia en 16 casos. Los dos primeros se hicieron por esternotomía media y circulación extracorpórea, falleciendo ambos en el postoperatorio inmediato con HTP no resuelta. Otros 14 pacientes se operaron después, vía toracotomía lateral, liberando completamente la arteria pulmonar derecha o izquierda a lo largo de la cisura. Con clampaje proximal se hizo trombectomía periférica y se consiguieron unos resultados muy aceptables, supervivencia en 10 casos y recuperación funcional en seis. Finalmente, Daily et al¹⁹ describieron las bases del tratamiento quirúrgico efectivo y duradero, contribuyendo a la serie más extensa hoy conocida, en la Universidad de San Diego (California). Desde entonces se incluye la incisión separada en cada rama con extensión intrapleural y control del retorno bronquial mediante parada circulatoria. La técnica descrita y conocida como endarterectomía pulmonar o tromboendarterectomía pulmonar mejoraba sensiblemente la mortalidad inicial, superior a 25%, hasta situarla en torno al 14%.

Indudablemente existe una curva de aprendizaje en los criterios de selección de candidatos quirúrgicos, la operación propiamente dicha y el manejo peroperatorio de este grupo de pacientes de gran complejidad. Estos factores limitantes impiden alcanzar resultados uniformemente satisfactorios desde el inicio del programa y exigen un profundo conocimiento de la enfermedad y alto grado de compromiso hasta poder ofertar un buen pronóstico en los casos afectos.

Aunque la técnica quirúrgica no es en sí complicada, sí exige experiencia en la manipulación del árbol vascular pulmonar, y en nuestro caso ésta fue significativa desde 1990. Este año marca el comienzo del programa de trasplante pulmonar en Puerta de Hierro, y la experiencia acumulada supone más de 120 casos, a los que se añaden 500 más de trasplante cardíaco a cargo de nuestro grupo. Fue precisamente a través del programa de trasplante de pulmón cuando el equipo empezó a recibir pacientes con HTP secundaria a tromboembolismo crónico. Inicialmente estos casos eran referidos para trasplante, pero nuestros resultados en este apartado no han sido buenos. Esto nos animó a iniciar el programa de endarterectomía pulmonar a finales de 1994, cuyo análisis y resultados constituyen la base del presente trabajo.

LA CIRUGÍA

Excepto en algunos casos raros de oclusión unipulmonar, debe entenderse que se trata de una enfermedad bilateral y por tanto la vía de acceso es la esternotomía media.

Monitorización y anestesia

La preparación del paciente es idéntica a la de cualquier otro procedimiento a corazón abierto. La monitorización incluye catéter de presión radial o femoral, catéter de termodilución Swann-Ganz (Baxter Health Co., Irvine, CA, USA), control ECG y, ocasionalmente, electroencefalograma (EEG) y de temperatura (sonda esofágica o rectal), así como de presión venosa central. No hemos utilizado autotransfusión de forma rutinaria, pero en algún caso el anestesta extrae una o dos bolsas de sangre para su posterior reinfusión después de la protamina. También hemos incluido de forma transitoria el uso de aprotinina en dosis de 2,10⁶ UK en el cebado de la bomba, aunque su efecto beneficioso sobre la respuesta inflamatoria generalizada puede quedar enmascarado por el efecto rebote y posible retrombosis vascular, lo que nos ha llevado a no utilizarla actualmente. La inducción se hace con midazolam/fentanilo y la relajación a base de pipercuronio o pancuronio.

Canulación

La apertura del saco pericárdico es longitudinal y una vez fijos sus bordes al esternón, se hepariniza para mantener en todo momento un ACT > 400 seg. La canulación de aorta ascendente es con cánula Argyle y el drenaje venoso se hace a través de doble cánula recta tipo USCI maleable con refuerzo parietal. Se pasan cintas a ambas cavas en todos los casos.

Protección miocárdica

Todos los pacientes con HTP por embolismo crónico presentan un mayor o menor grado de regurgitación tricúspide y fallo de ventrículo derecho, características que definen la necesidad de una buena protección miocárdica para un corazón sometido al aumento crónico de postcarga. En nuestro medio empleamos solución cardiopléjica hemática bifásica 1:4, de inducción fría y reperfusión caliente y mantenemos instilación epicárdica de suero frío (6° C) durante el período de clampaje aórtico, especialmente sobre el ventrículo derecho. Si la endarterectomía es resolutive y caen las RVP, la dilatación ventricular debería regresar en el postoperatorio. En todo caso el fallo ventricular postquirúrgico suele responder bien a las prostaglandinas (PGE₁) y/o óxido nítrico (NO)^{20, 21}. Esta combinación se utilizó en cuatro de nuestros casos y contribuyó a una buena oxigenación y recuperación hemodinámica del miocardio.

Hay que resaltar el hecho de que los pacientes sometidos a endarterectomía y que evolucionan mal en el postoperatorio presentan una situación de insuficiencia respiratoria, compromiso hemodinámico y, generalmente, fracaso multiorgánico a las pocas horas de la cirugía. Este cúmulo de factores suponen una *quasi* contraindicación para el trasplante pulmonar, por lo que la posibilidad de *cross-over* de un programa a otro es escasa. Una vez hecha la indicación de endarterectomía ésta es la mejor alternativa para el paciente.

Protección cerebral

El protocolo de perfusión incluye hipotermia profunda (19° C) con un gradiente ideal de 10° C entre la sangre arterial y sonda vesical o rectal. A esta temperatura, la saturación venosa de O₂ suele ser > 95% y la disminución de la viscosidad hemática se hace por hemodilución, con valores de hematócrito comprendidos entre 16% y 24%. La cabeza del paciente se protege de forma tópica con hielo en bolsas y farmacológicamente mediante fenitoína (15 mg/kg durante el enfriamiento) y tiopental (500 mg IV), pudiendo asociar maniobra de Trendelenburg durante la parada circulatoria. A pesar de todo ello algunos pacientes presentan confusión y/o desorientación al despertar, así como delirio o

monoparesia. Afortunadamente la recuperación *ad integrum* suele ser la regla. Posiblemente este tipo de reacciones se deban al edema cerebral secundario a la isquemia-reperusión en los períodos de parada circulatoria.

En nuestra serie el tiempo medio de circulación extracorpórea ha sido 126 min (rango: 95-168) y el de parada circulatoria 35 min (rango: 30-65). Actualmente establecemos un período de parada limitado a unos 18-20 min para cada pulmón, con un período intermedio de recirculación a 18° C²².

Endarterectomía pulmonar

Durante la fase de enfriamiento se procede a la disección de ambas ramas pulmonares, liberando con bisturí eléctrico a bajo voltaje sus adherencias a la vena cava superior y venas pulmonares en el lado derecho y aorta y venas pulmonares izquierdas en el lado izquierdo. La liberación de vena cava superior se extiende desde la unión atrio-cava hasta la vena ácidos, y en sentido transversal la disección de la arteria pulmonar derecha llega hasta la vena pulmonar superior derecha, prolongándose de forma extrapleural y con cuidado de no lesionar el nervio frénico. En el lado izquierdo, la rama pulmonar se disecciona en sentido inferior y extrapleural hasta superar la salida de la arteria lobar superior. Se pasan cintas a la aorta y ambas cavas. De forma variable, el corazón fibrila espontáneamente al llegar a 28° C-25° C. Se clampa entonces la aorta y se pasa la solución cardiopléjica hasta la asistolia. Seguidamente el cirujano se coloca a la izquierda del paciente para abordar la rama pulmonar derecha.

Se abre la arteria entre la aorta y vena cava superior, dirigiendo la punta de tijera hacia la rama lobar inferior, justo 1-2 cm después de la salida de la arteria lobar media. Esta incisión es única, en contraposición a la variante técnica de abordaje separado para los territorios superior e inferior²³. Si existe material tromboembólico visible macroscópicamente puede extraerse ahora, aunque la mayor parte de los casos no presentan sino un aspecto aparentemente normal de la luz arterial. Es preferible entonces buscar y encontrar el plano adecuado de endarterectomía con buena visualización directa, bajo parada circulatoria. Esta fase es crítica; si se excede dicho plano existe el riesgo de perforación del vaso, lo que no resulta fácil de reparar, y si el plano es muy superficial, la endarterectomía será incompleta, y el resultado final desfavorable. El plano adecuado viene marcado por anomalías del color y relieve en el endotelio, en forma de pequeñas placas convexas situadas en la salida de las ramas lobares (fig. 2). Primero se hace disección circunferencial de estas placas focales y una vez cogidas con pinzas de disección largas se progresa la endarterectomía en sentido distal mediante tracción, suave pero mantenida, del material liberado inicialmente y hasta sus ramificaciones distales. El aspirador-disector específico para estas maniobras utili-

Figura 2. Tromboembolismo pulmonar crónico (detalle). El material tromboembólico no reabsorbido es endotelizado completamente y aparente sólo por medio de placas de endotelio en la salida de ramas lobares (flecha).

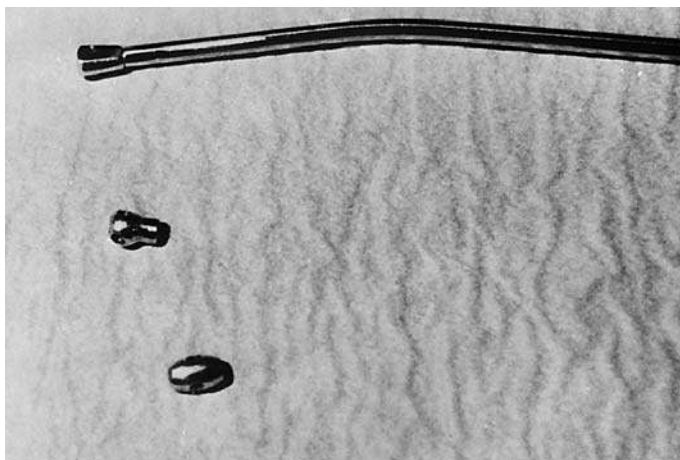


zado en nuestro centro es de fabricación propia (fig. 3), en acero inoxidable y con terminales intercambiables de dimensión variable (4 a 5 mm), todos ellos de bordes romos y morfología adaptable a los distintos calibres de ramas lobares. Su función concreta es disecar el endotelio y aspirar al mismo tiempo el retorno bronquial. Finalmente, el material extraído tiene aspecto arboriforme (fig. 4), ya que el molde correspondiente no debe cortarse como en las arterias coronarias, sino ser paulatinamente liberado en su totalidad.

Para facilitar el manejo del molde extraído puede individualizarse cortando con tijera fina según los distintos territorios desobstruidos. Si queda alguna «punta» o resto de material en alguna rama pulmonar puede traccionarse con cuidado y disecar hasta completar su extracción.

Se inicia entonces la reperusión durante 8-10 min y se aprovecha ese tiempo para cerrar la arteriotomía con polipropileno de 5-0 ó 6-0, en doble sutura, y

Figura 3. Dispositivo mecánico (disector/aspirador) empleado en nuestro centro para tromboendarterectomía pulmonar. Terminal del disector (arriba) con oliva acoplada y detalle (mitad/inferior) de otros tipos de oliva poligonal y elipsoide.



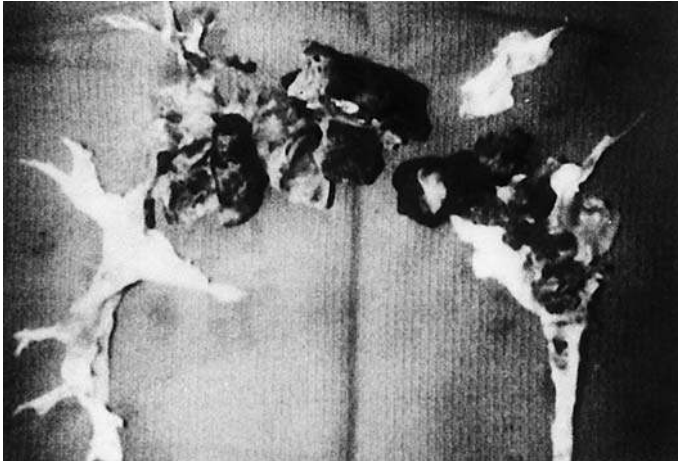


Figura 4. Espécimen quirúrgico de tromboendarterectomía pulmonar. Se observa material trombotico abundante (centro de la foto) y endotelio periférico patológico (abajo derecha e izquierda) en distribución típica arboriforme.

empezando en el vértice distal. Cualquier desgarro de la pared o fuga, por pequeña que parezca, debe corregirse en este momento, ya que su reparación después será mucho más laboriosa por el mayor flujo y dificultad de trabajar con estructuras «llenas».

Inmediatamente después el cirujano se coloca en el lado derecho del paciente para hacer la arteriotomía en la rama izquierda, que suele estar menos afectada que el lado derecho. Las ramas lobar superior y de llingula suelen estar poco afectadas mientras que el endotelio enfermo se extiende al lóbulo inferior. Hacia aquí se dirige la incisión, cortando el material oclusivo en caso de que éste impida la visualización directa de la pared distal. La disección en este lado comienza unos 2 cm por encima de la válvula pulmonar y una vez completa según la técnica descrita se recalienta el paciente y aprovecha este período (alrededor de una hora) para completar los procedimientos asociados necesarios²⁴: revascularización miocárdica (dos casos), reparación valvular (anuloplastia tricúspide en dos casos y mitral en uno) o cierre de defectos septales, presentes en forma de *foramen ovale* hasta en 25% de los casos.

Cuando el paciente está en normotermia mantenida y el gasto cardíaco es adecuado se desconecta la circulación extracorpórea y se hace cuidadosa hemostasia, teniendo en cuenta la influencia negativa de la hipotermia profunda sobre los factores de coagulación. Conectamos tres cables de marcapaso, dos en aurícula y uno en ventrículo derechos, y rutinariamente dejamos dos tubos de drenaje, uno en cara anterior y otro en cara diafragmática, para reducir el riesgo de taponamiento tardío. El ajuste de medicación (inotrópicos, vasodilatadores y antiarrítmicos) se inicia antes de la salida de bomba y se afina en esta fase para prevenir desajustes hemodinámicos durante el traslado y movilización del paciente.

El postoperatorio

El curso postoperatorio de los pacientes sometidos a endarterectomía pulmonar suele ser complejo y a veces tormentoso. Además de las complicaciones de la cirugía a corazón abierto se añaden las propias de la HTP no totalmente resuelta y el posible fallo de ventrículo derecho. Pero lo realmente problemático es el manejo de la insuficiencia respiratoria, secundaria a la hipoxemia crónica, RVP no normalizada y el edema de reperfusión. La endarterectomía supone desobstruir territorios pulmonares previamente isquémicos, por lo que existe una tendencia a la reperfusión preferente de las áreas rescatadas, generalmente en los lóbulos inferiores. Esto implica, por un lado, la sobrecarga líquida en regiones que no contribuyen selectivamente a la oxigenación, y por otro, la isquemia funcional de las zonas (lóbulos superiores) que sí están bien oxigenadas, con lo que aumenta el riesgo de hipoxia y vasoconstricción secundaria de los vasos periféricos pulmonares. Esta situación de «robo vascular» puede llevar al edema de reperfusión, cuya patogenia no está enteramente comprendida. Podría ser la expresión de lesiones focales preexistentes que se manifiestan al restablecer el flujo con «hiperpresión» relativa tras la cirugía; sin embargo, el mecanismo también pudiera ser similar al observado en el músculo estriado o miocardio, donde el eje isquemia-reperfusión supone desencadenar la liberación de radicales libres de O₂ y enzimas proteolíticas tipo proteasa, todo ello en un circuito de baja presión y sometido a los cambios inflamatorios postquirúrgicos. El espectro clínico varía desde la infiltración edematosa hasta la hemorragia bronquial severa, con el correspondiente efecto sobre el intercambio gaseoso y variable repercusión en el tiempo: desde escasas horas en el postoperatorio hasta extenderse a los primeros 3, 4 ó 5 días. Curiosamente estos cambios se producen con mayor amplitud en los segmentos endarterectomizados, de forma que cuanto más efectiva es la des-obstrucción, más florido suele ser el edema. En muchos casos puede apreciarse líquido espumoso de tinte rosado en el tubo endotraqueal, y a veces de forma precoz, justo después de la parada circulatoria o al comenzar la ventilación. Pero la aparición de sangre franca en el circuito aéreo es un signo alarmante y denota una rotura o perforación en algún punto del árbol vascular pulmonar. La presencia del neumólogo-broncoscopista es entonces fundamental para detectar el origen de la hemorragia y taponar mediante catéter oclusivo hasta arreglar la coagulación o cauterizar la arteria responsable del cuadro. En nuestra casuística hubo dos casos de infiltrado serosanguinolento endotraqueal, evidente con la ventilación intraoperatoria, y dos casos más de hemorragia franca. En uno de ellos se observó una perforación en pared posterior de una rama lobar que resultó imposible de reparar. El otro presentó hemorragia incoercible en cavidad periquística fistulosa, correspon-

diente a un paciente de 36 años con presión pulmonar media de 48 mmHg y RVP de 1.006 din.seg.cm⁻⁵. En la intervención se aspiraron numerosos quistes hidatídicos (fig. 1) en distintas fases de evolución, y después de aspirar un gran quiste en base izquierda y restablecer la circulación, apareció hemorragia bronquial masiva. La autopsia demostró el origen en una cavidad residual con comunicación broncovascular en dicha base. Se trata de un caso original del que sólo conocemos un antecedente, en el grupo de Frankfurt (SW Jamieson, comunicación personal), también con desenlace fatal.

El manejo del edema postquirúrgico es multifactorial, como lo es la causa que lo produce. La ventilación mecánica con presión espiratoria positiva final (PEEP): 5-8 cm y una FiO₂ capaces de proporcionar una saturación de O₂ en torno a 93%-95% es mandatoria en los primeros días, junto a infusión de PGE₁ para prevenir el riesgo de retrombosis y vasoconstricción. También el NO en concentración individualizada (2 ppm a 20 ppm) contribuye a una buena oxigenación, necesaria para evitar el fallo de ventrículo derecho por hipoxemia mantenida, y la inversión del gradiente ventilatorio basal/apical, progresando desde un patrón volumétrico a uno de presión. Los cambios posturales en estos pacientes pueden alterar de forma marcada los parámetros respiratorios, por lo que debe procederse con cuidado en la fisioterapia y realización de placas de tórax. Otros factores de comorbilidad, comunes al resto de pacientes sometidos a cardiotoromía, no muestran aspectos específicos en este contexto. Así, la prevención y tratamiento de arritmias, por ejemplo fibrilación auricular, incluye el manejo de los cables de marcapaso transitorio y digitálicos, sin especiales problemas. En nuestro medio, donde no utilizamos rutinariamente la autotransfusión (*cell-saver*), tres de cada cinco pacientes son transfundidos en el postoperatorio para mantener un nivel de hematócrito en torno a 30%, esencial para una adecuada oxigenación. Una vez retirados los tubos de drenaje se comienza la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular y dicumarol tan pronto el paciente presenta tolerancia oral. El objetivo es mantener un INR de 2,4 a 2,8, suficiente para minimizar el riesgo de retrombosis en los territorios desobstruidos. Idealmente todos los pacientes deben ser dados de alta anticoagulados y con O₂ nasal que será retirado paulatinamente a lo largo de varias semanas según evolución.

MORBIMORTALIDAD

Sin ninguna duda el mayor y más frecuente de los problemas tras la cirugía es la insuficiencia respiratoria, asociada a una hipoxemia mantenida, sobrecarga residual de las RVP y, desde luego, el edema de reperfusión. Ya hemos indicado que en nuestra limitada experiencia no hemos observado relación entre el nivel pre-

operatorio de RVP, concretamente $>1.000 \text{ din.seg.cm}^{-5}$ ¹² y mayor mortalidad. Tampoco hemos visto que la cantidad de material tromboembólico extraído sea factor predictor de la caída en RVP y presiones pulmonares. La imposibilidad técnica de desobstrucción de los segmentos afectados sí constituye un factor de riesgo inmediato, ya que a las elevadas RVP se une una respuesta inflamatoria y las consecuencias de la isquemia miocárdica durante el período de clampaje aórtico.

En nuestra serie un paciente falleció a causa de resolución incompleta del cuadro y otro más por fracaso refractario de ventrículo derecho, cuya separación de la máquina corazón-pulmón resultó laboriosa. La evolución fue desfavorable a pesar del soporte farmacológico, asociándose además un distrés respiratorio con desenlace fatal. Debe recordarse que la interpretación correcta de una elevada RVP en el postoperatorio tendrá en cuenta también los posibles cambios degenerativos en la microcirculación pulmonar distal, que no es detectada con los actuales métodos. De forma que a pesar de una endarterectomía pulmonar técnicamente correcta puede darse el caso de un fallo ventricular por cambios hipertensivos que no regresan tras la intervención. Ésta podría ser la patogenia en el caso arriba descrito. Tampoco parece haber relación entre la duración de la obstrucción pulmonar o su extensión y la severidad del edema de reperfusión, pero en cambio períodos prolongados de parada circulatoria sí pueden contribuir a una excesiva expresión del cuadro. Las repercusiones neurológicas de la parada circulatoria en nuestros casos ha sido mínima. Tan sólo en un caso apareció desorientación pasajera, que cedió en planta, y en otro se observó monoparesia en brazo izquierdo, de resolución espontánea al alta. Ningún paciente se reintervino por sangrado, pero los dos casos mencionados de hemorragia aérea fallecieron en el postoperatorio.

Finalmente debe mencionarse que la mejoría en estos pacientes es progresiva, y posiblemente no alcancen su recuperación óptima hasta pasados 3-4 meses. Aunque académicamente se consideran varios subgrupos anatomopatológicos de la HTP tromboembólica²⁵, su relación con una mejoría parcial y/o necesidad de reendarterectomía no está clara, como tampoco lo están los factores predictores de un eventual trasplante de pulmón.

Desde que este manuscrito fue enviado para su publicación hemos operado a tres pacientes más con el diagnóstico de TEP crónico. Los casos, dos hombres y una mujer de edades comprendidas entre 50 y 62 años y RVP entre $590 \text{ d.seg.cm}^{-5}$ y $920 \text{ d.seg.cm}^{-5}$, fueron operados siguiendo los principios descritos en este artículo. En los tres, la resolución hemodinámica y clínica fue satisfactoria; se ha conseguido la recanalización de los segmentos pulmonares ocluidos y la recuperación funcional es evidente a los 2 meses de la intervención.

CONCLUSIONES

La HTP por tromboembolismo crónico es la única forma de HTP susceptible de tratamiento quirúrgico específico, fuera del trasplante pulmonar. Sin embargo, el diagnóstico correcto es infrecuente antes de la cirugía. Los pilares fundamentales de un programa clínico de este tipo son la detección precoz en pacientes con disnea y antecedentes embólicos y una adecuada selección quirúrgica en los pacientes con beneficio quirúrgico potencial. Técnicamente se exige cierto aprendizaje antes de ofertar buenos resultados quirúrgicos. Todavía persisten algunas incógnitas: a) ¿cómo reducir el número y extensión de las áreas con edema de reperfusión?; b) ¿qué factores son responsables de unas RVP elevadas a pesar de una endarterectomía correctamente efectuada?, y c) ¿cuál es el papel del surfactante pulmonar en estos segmentos con edema? Por el momento éstas y otras preguntas no tienen respuesta. Lo que sabemos es que la cirugía es curativa y que esta curación es duradera. Sería deseable la detección de nuevos parámetros de cribaje para facilitar el diagnóstico de forma precoz, y de hecho el éxito del programa se basa en la interacción de sus componentes: cirujano, neumólogo, radiólogo de imagen e intervencionismo e intensivista. Hoy por hoy el principal criterio de operabilidad es el de material oclusivo accesible y ausencia de contraindicaciones formales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J* 1992; 5:334-42.
2. Remy-Jardin M, Louvegny S, Remy J. Acute central thromboembolic disease: post-therapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology* 1997;203:173-80.
3. Morpurgo M, Schmid C. The spectrum of pulmonary embolism. Clinicopathological correlations. *Chest* 1995;107:185-245.
4. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995;91: 741-5.
5. Shure D, Bloor CM. Heparin prevents pulmonary artery remodeling in post-obstructive pulmonary arteriopathy in dogs. *Chest* 1988;93:154S-5.
6. Simonneau G, Azarian R, Brenot F, Dartevelle PG, Musst D, Duroux P. Surgical management of unresolved pulmonary embolism. A personal series of 72 patients. *Chest* 1995;107(Suppl I):52S-5.
7. Moser KM, Fedullo PF, Auger WR, Channick RW. Criteria for pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 1995;108(6):1767-8.
8. Fedullo PF, Auger WR, Channick RW, Moser KM, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 1995;16(2):353-74.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÓNICO

9. Presti B, Berthrong M, Sherwin RM. Chronic thrombosis of major pulmonary arteries. *Hum Pathol* 1990;21:601-6.
10. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, Vázquez TE, Moser KM. Perfusion scans underestimate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1988; 93:1180-5.
11. Jamali IN, McKay CR, Embrey RP, Galvin JR. Electron beam computed tomography: use in pulmonary embolectomy. *Ann Thorac Surg* 1995;59: 1577-9.
12. Hartz RS, Byrne JG, Levitsky S, Park J, Rich S. Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1255-60.
13. Moser KM, Rhodes PG, Hufnagel CG. Chronic unilateral pulmonary artery thrombosis. *N Engl J Med* 1965;272:1195-9.
14. Hurwitt ES, Schein CJ, Rifkin H, Lebendiger A. A surgical approach to the problem of chronic pulmonary artery obstruction due to thrombosis or stenosis. *Ann Surg* 1958; 147:157-65.
15. Allison PR, Dunnill MS, Marshall R. Pulmonary embolism. *Thorax* 1960;15:273-83.
16. Snyder WA, Kent DC, Baisch BF. Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963;35:269-82.
17. Castleman B, McNeely BV, Scannell G. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 32-1964. *N Engl J Med* 1964;271:40-50.
18. Cabrol C, Cabrol A, Acar J, Gandjbakhch I, Guiraudon G, Laughlin L, et al. Surgical correction of chronic postembolic obstructions of the pulmonary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:620-8.
19. Daily PO, Johnston GG, Simmons CJ, Moser KM. Surgical management of chronic pulmonary embolism. Surgical treatment and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:523-31.
20. Pinelli G, Mertes PM, Carreaux JP, Hubert T, Dopff C, Burtin P, Villemot JP. Inhaled nitric oxide as an adjunct to pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:227-9.
21. Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, McRae DJ. Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995;60:300-6.
22. Mault JR, Whitaker EG, Heinle JS, Lodge AJ, Greeley WJ, Ungerleider RM. Cerebral metabolic effects of sequential periods of hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1994;57:96-101.
23. Daily PO, Dembitsky WP, Peterson KL, Moser KM. Modifications of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:221-33.
24. Thistlewaite PA, Auger WR, Madavi MM, Pradhan S, Kapelanski DP, Jamieson SW. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: indications, surgical approach and outcome. *Ann Thorac Surg* 2001;72:13-9.
25. Mo M, Kapelanski DP, Mitruka SN, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, et al. Reoperative pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1770-7.

ÍNDICE DE AUTORES

Álvarez-Sala Walther, José Luis

Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Madrid

Andreo García, Felipe

Servicio de Neumología. Hospital de Sant Boi. Barcelona

Ansótegui Barrera, Emilio

Servicio de Neumología. Hospital La Fe. Valencia

Barbosa Ayúcar, Carlos

Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Madrid

Burgos, Raúl José

Servicio de Cirugía Cardiovascular y Torácica. Clínica Puerta de Hierro. Madrid

Díaz Nuevo, Gema

Sección de Neumología. Hospital General Universitario. Guadalajara

Ferreiro Álvarez, María José

Servicio de Neumología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid

García Montero, Carlos

Servicio de Cirugía Cardiovascular y Torácica. Clínica Puerta de Hierro. Madrid

Gómez Santos, Dulce

Servicio de Radiología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid)

Izquierdo Alonso, José Luis

Sección de Neumología. Hospital General Universitario. Guadalajara

Jara Chinarro, Beatriz

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid)

Jiménez Castro, David

Sección de Neumología. Hospital General Universitario. Guadalajara

Juretschke Moragues, María Antonia

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid)

Miguel Díez, Javier de

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid)

Modesto Alapont, Manuel

Servicio de Neumología. Hospital La Fe. Valencia

Nauffal Manzur, Dolores

Servicio de Neumología. Hospital La Fe. Valencia

Panizo Santos, Carlos

Departamento de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Rocha Hernando, Eduardo

Departamento de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Ruiz Manzano, Juan

Servicio de Neumología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

ÍNDICE DE MATERIAS

A

Accidente cerebrovascular agudo, 57
Ácido acetilsalicílico, 46, 48
Actividad
– antitrombótica, 113
– fibrinolítica endógena, 45
Angiografía pulmonar (ver arteriografía)
Angioscopia, 105
Anticoagulantes, 45
– orales, 48, 53, 115-117, 124
Anticonceptivos orales, 14, 24, 35
Anticuerpos antifosfolípido, 14, 25, 26, 102
Antídoto, 54
Antitrombina III, 112, 121
Arteriografía pulmonar, 68, 73, 76, 97, 136
Artoplastia de rodilla, 55
Atelectasias basales, 64

B

Balance hemostático, 22

C

Catéter intravenoso, 58
Cirugía, 14, 23
– neurocirugía, 23, 45, 56
– ortopédica, 23, 45, 53
Colimación, 67
Compresión neumática intermitente, 43, 50, 56
Cor pulmonale agudo, 87, 135

D

Dalteparina, 52
Daño medular asociado a parálisis, 56

Deambulaci3n temprana, 50
Derrame pleural, 64
Dextrano, 48
Dicumarínicos, 113
Dímero D, 90

E

Ecocardiografía
– transeofágica, 135, 136
– transtorácica, 135, 136
Ecografía doppler, 89
Edema de reperfusi3n, 159
Efecto Bernoulli, 135
Embarazo, 23, 35, 103
Embolectomía quirúrgica, 142, 150
Émbolo
– cuerpos extraños, 11
– grasa, 10
– líquido amniótico, 10
– material trofoblástico, 10
– neoplásico, 10
– parásitos, 10
– séptico, 10
Endarterectomía, 150, 151, 161
Enoxaparina, 52
Estasis venoso, 14, 44, 45
Estudio PIOPED, 72, 94

F

Factor V Leiden, 14, 30, 102
Factor von Willebrand, 33, 34
Fibrin3geno, 93
Fibrinolíticos, 112, 136, 138-140
Filtro de vena cava inferior, 46, 55, 118, 139, 141, 151
Flebografía
– convencional, 79, 92

- directa por RM, 78
- indirecta por TC, 78

G

- Gammagrafía pulmonar 65, 133
- de perfusión 95
- de ventilación perfusión 72,93,151

H

- Hemorragias
- graves (ver mayores), 117
- mayores, 13,119,123
- menores, 117,119
- Heparina
- de bajo peso molecular, 46, 56, 58, 111-115, 122-125
- no fraccionada, 46, 56, 58, 111-115, 123, 138
- Hipercoagulabilidad (ver trombofilia), 7, 15, 44, 86, 131, 150
- Hiperhomocistinemia, 14, 33
- Hipertensión pulmonar, 12, 132, 135
- Hirudina, 46, 48, 59, 125-126

I

- Incidencia, 11, 16, 23, 44, 54, 86
- anual,11
- intrahospitalaria, 13
- Índice de Miller, 137
- INR, 116, 120
- Interacción, 34, 35

M

- Marcador genético, 27
- Medias elásticas de compresión gradual, 43, 50
- Mortalidad, 11, 132

N

- Nadroparina, 58, 62
- Neoplasias, 14, 25, 57

P

- Pautas farmacológicas, 45
- Pletismografía de impedancia, 92
- Politraumatismo, 55
- Prevalencia, 13, 16
- Profilaxis, 16
- farmacológica, 43
- física, 43
- Puerperio, 23, 35
- Púrpura fulminante neonatal, 34

R

- Resistencia a la PCA (ver Factor V Leiden), 30
- Resonancia magnética, 77, 93, 137

S

- Series necróticas, 13, 16
- Shock, 132, 133, 142
- Signo de
- Fleischner, 65
- joroba de Hampton, 65
- Westermarck, 65
- Síncope, 133
- Síndrome postflebítico, 44, 138
- Síndrome postrombótico (ver postflebítico), 12
- Sinergismo (ver interacción)

T

- Tiempo de
- protrombina, 120
- tromboplastina parcial activada, 30, 47, 113, 120
- Tinzaparina, 53

Tomografía computarizada helicoidal,
63, 65, 96, 136, 137
– angiografía por, 66
Tratamiento hormonal sustitutivo,
14, 24
– trombolítico, 95
Tríada de Wacker, 133
Trombectomía mecánica, 142
Trombocitopenia asociada a heparina,
43, 47, 48
Tromboendarterectomía, 106, 154
Tromboembolismo recurrente, 118
Trombofilia, 7, 58
– adquirida, 22
– hereditaria, 14, 22, 27, 101

Tromboflebitis séptica, 10
Trombosis recurrente tardía, 12

U

Ultrasonidos de miembros inferiores
(ver eco doppler), 77, 78

V

Variabilidad fenotípica, 27
Vasculitis autoinmune, 9
Venografía (ver flebografía), 92