



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”

Facultad de Medicina



“EXPERIENCIA EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR AGUDA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA”

TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA

*Urzúa González Agustín Ramiro¹, Martínez Sánchez Carlos², González Pacheco Héctor³,
Guadalajara Boo José Fernando⁴*

1. Tesista. Residente de Cardiología de 3er año del INCICH,
2. Jefe del Departamento de Urgencias Cardiovasculares y Unidad de Cuidados Coronarios del INCICH,
3. Médico Adscrito al Departamento de Urgencias Cardiovasculares y Unidad de Cuidados Coronarios del INCICH.
4. Director de Enseñanza del INCICH.

Ciudad de México, Agosto del 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Dr. Carlos Martínez Sánchez

Tutor de Tesis

Dr. Héctor González Pacheco

Co-Tutor de Tesis

INDICE

MARCO TEORICO	pag. 1
<i>Introducción</i>	pag. 1
<i>Definición</i>	pag. 1
<i>Epidemiología</i>	pag. 3
<i>Factores de riesgo</i>	pag. 5
<i>Factores de riesgo adquiridos</i>	pag. 6
<i>Factores de riesgo congénitos</i>	pag. 9
<i>Fisiopatología</i>	pag. 14
<i>Diagnóstico</i>	pag. 16
<i>Secuencia diagnóstica</i>	pag. 30
<i>Clasificación de la TEP</i>	pag. 31
<i>La ETV en circunstancias especiales</i>	pag. 32
<i>Tratamiento médico de la TEP</i>	pag. 34
<i>TEP hemodinámicamente inestable</i>	pag. 45
<i>Pronóstico</i>	pag. 54
<i>Prevención</i>	pag. 57
JUSTIFICACION	pag. 58
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	pag. 59
OBJETIVOS	pag. 60
MATERIAL Y METODOS	pag. 61
DEFINICION DE VARIABLES	pag. 62
TAMAÑO DE LA MUESTRA	pag. 68
ANALISIS ESTADISTICO	pag. 69
ASPECTOS ETICOS	pag. 70
RESULTADOS	pag. 71

DISCUSION	pag. 80
CONCLUSIONES	pag. 82
RECURSOS DISPONIBLES	pag. 83
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	pag. 84

RESUMEN

Introducción: La tromboembolia pulmonar aguda es una causa mayor de complicaciones y muerte secundaria a cirugía, trauma o enfermedad médica.

Objetivo: Se presenta la experiencia del INCICH, en cuanto al diagnóstico y tratamiento de TEP, así como la mortalidad intrahospitalaria.

Métodos: De la base de datos de la UCC, se analizan 77 pacientes con diagnóstico de TEP, en el periodo Octubre/2005 a Mayo/2009. Para su análisis, los pacientes fueron clasificados en TEP masiva, submasiva y no significativa.

Resultados: De los 77 pacientes, 50 fueron TEP masiva (64.9%), 23 submasiva (29.8%) y 4 no significativa (5.1%). El diagnóstico de TEP se realizó por angiotomografía pulmonar en un 71.4% y en un 23.4% por métodos como ecocardiografía transtorácica, resonancia magnética o angiografía pulmonar. Hubo un predominio en mujeres vs hombres (55.8% vs 44.2%). No hubo diferencias en la edad (53 ± 2.1 años). Los factores de riesgo relacionados a TEP fueron: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (25.9%), inmovilización (22.2%), TVP (14.8%) y TEP previa (14.8%). La disnea se presentó en 94.8% de los pacientes, el dolor torácico 32.5% y síncope 7.8%. Al ingreso la presión arterial media fue 85.3 ± 2.7 mmHg, frecuencia cardíaca 104.4 ± 2.9 lpm, frecuencia respiratoria 23.1 ± 0.7 rpm. Tratamiento: 20 pacientes (26%) recibieron trombolisis (16 con TEP masiva); en 6 pacientes (7.8%) se hizo fragmentación de trombo (5 en TEP masiva); 6 pacientes (12%) con TEP masiva recibieron tratamiento combinado. El 58.4% de los pacientes recibió tratamiento conservador. La mortalidad global de TEP es de 24.7%; en TEP masiva 36%, submasiva 4.3%, no significativa 0%. En 38.9% de los pacientes se colocó filtro en VCI previo a su alta hospitalaria.

Conclusiones: En nuestra serie, la mortalidad global es elevada (24.7%), explicada por ser una población en la que predomina la TEP masiva y submasiva; donde la mayor mortalidad se encontró en el grupo de TEP masiva.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál será la morbilidad y mortalidad de los pacientes con diagnóstico de TEP en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”?

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

La incidencia de tromboembolia 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 TVP (TVP) es de 48/100,000 y de 23/100,000 para la 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 internacional que intentan instaurar recomendaciones al alcance de todos los médicos y evitar la morbimortalidad asociada³.

El diagnóstico del TEP sigue siendo un problema para los médicos. Requiere un alto nivel de sospecha, fundamentalmente ante situaciones de bajo o nulo riesgo, lo que unido a la falta de certeza de los métodos diagnósticos disponibles, los cuales no están generalmente disponibles las 24 horas del día, exige un planteamiento diferenciado en cada centro con arreglo a sus posibilidades.

DEFINICION

La TVP y el embolismo pulmonar (EP) se consideran hoy en día dos manifestaciones de una misma enfermedad denominada tromboembolia venosa (TEV) o ETV venosa (ETV), pudiendo aparecer aislada o conjuntamente. La TEP es una entidad clínico-patológica que se desencadena como consecuencia de la obstrucción arterial pulmonar a causa de un trombo desarrollado *in situ* o procedente del sistema venoso del resto del organismo⁴.

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 autoinmunes⁵, los traumatismos, los aneurismas⁶, los catéteres intravasculares⁷, las

anomalías cardíacas congénitas asociadas a disminución del flujo sanguíneo pulmonar, como son la tetralogía de Fallot⁸ y la enfermedad de células falciformes o la forma heterocigota de ésta⁹.

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 significativa¹⁰. Estudios de necropsias¹¹ y clínicos¹² han demostrado que aproximadamente el 90 % de los émbolos pulmonares proceden del sistema venoso profundo de los miembros inferiores. La 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 año¹³.

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 faríngeas¹⁴, las venas del brazo en pacientes con historia de adicción a drogas por vía parenteral, las venas pélvicas en los casos de enfermedad inflamatoria pélvica¹⁵, venas en cuyo interior se encuentran catéteres infectados y fístulas arteriovenosas como las creadas para la hemodiálisis¹⁶).

2) *Graso*, particularmente frecuente en politraumatizados. Algunas series de necropsias de pacientes fallecidos como consecuencia de grandes traumatismos encuentran émbolos grasos en un 67 % - 97 % de los casos^{17,18}. Más raramente, los émbolos grasos pueden ser consecuencia de pancreatitis¹⁹, quemaduras graves, hígado graso de evolución aguda (alcohólicos, tóxicos hepáticos o fármacos como los corticoides²⁰), emulsiones lipídicas empleadas en la alimentación parenteral²¹, los depósitos de tejido adiposo normal extraóseo (tras liposucciones²² y, probablemente, el síndrome de aplastamiento postraumático sin fracturas óseas asociadas²³), artroplastias²⁴ u osteomielitis²⁵, la epilepsia²⁶, la venografía intraósea²⁷ o el masaje cardíaco externo²⁸.

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^{29,30,31}.

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 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 superpuestas, e incluyen el infarto pulmonar, el cor pulmonale agudo y la hipertensión pulmonar³².

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 alojan 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 embarazo³³ 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 pulmones³⁴.

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 radiopaco o catéteres endovenosos de plástico.

EPIDEMIOLOGÍA

La ETV, referida tanto a la TVP como al EP, presenta una incidencia anual aproximada en poblaciones de Europa del Norte entre 1,6 y 1,8 por cada 1,000 habitantes^{2,35}; otros estudios han encontrado una incidencia anual de 1 por cada 1,000 habitantes³⁶.

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 EP, aunque se mantenía estable la de la TVP³⁷.

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 años³⁸. Se registra un pico máximo en la década de los 70^{39,40}. 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 años⁴¹.

La enfermedad y la mortalidad por la enfermedad son más frecuentes entre varones que en mujeres⁴², con un incremento de esta diferencia en los mayores de 40 años³⁹, ya que en edades jóvenes las mujeres tienen el riesgo sobreañadido del embarazo, puerperio y la toma de anticonceptivos orales. No obstante, algunos estudios en necropsias no han encontrado diferencias en la incidencia de ETV en función del sexo⁴³.

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. Se ha descrito que hay una mayor incidencia de ETV en primavera y otoño y con el descenso de la presión atmosférica ⁴⁵, aunque parecen ser datos puramente anecdóticos.

Con el tratamiento convencional anticoagulante, los eventos fatales pueden ser reducidos de una manera considerable ⁴⁶ y producen la muerte aproximadamente en el 5 % de la población general ³³. 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 ^{47,48}.

Los datos españoles, 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 arterial pulmonar (HAP) y se producirían unas 19,000 muertes anuales, la gran mayoría sin llegar a diagnosticarse en vida ⁴⁹.

La ETV supone un importante problema de salud por su elevada morbimortalidad. Sin embargo, sólo una de cada tres muertes por EP se diagnostica antes del fallecimiento ⁵⁰, lo que quiere decir que estamos ante una enfermedad difícil de diagnosticar. La EP 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 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 autopsia ⁵¹. 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 1,000 ⁵²; 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 diagnóstico ⁴⁹, el resto se debe a nuevos episodios de EP del mismo territorio venoso que el primer episodio.

Epidemiología intrahospitalaria

Aunque la TEV es la tercera causa de enfermedad cardiovascular (ECV) después de la isquemia miocárdica y la enfermedad vascular cerebral (EVC) ³⁹, la incidencia de EP intrahospitalario 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 impreciso.

Los cálculos basados en los datos recogidos entre 1985 y 1986 por Anderson et al³⁶ 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 al⁵³ demostraron una incidencia de 0,3 % en pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel 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 %) ⁵³. Un estudio reciente demuestra una incidencia de 0,23 % ⁵⁴. 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 pronunciada. Este hecho puede estar relacionado con la dificultad de diagnóstico en el grupo de edad más avanzada³⁹. Algunos trabajos han evidenciado mayor prevalencia hospitalaria de TEP en hombres⁵⁵. En Gran Bretaña representa del 10 % al 20 % de todos los fallecidos en el hospital, muchos de ellos sin ser sospechados previamente⁵⁶. En las series de necropsias, la ETV 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 común⁵⁷.

Epidemiología Nacional

En México de 1981 a 1990, en el Centro Médico Nacional del IMSS se realizaron 1,685 autopsias encontrando 252 casos (15 %) con TEP. La incidencia para ambos sexos fue similar y aunque se observó en todas las edades, (11 a 90 años) el mayor número de casos se encontró entre los 50 y 80 años. La TEP fue causa directa de mortalidad en el 28 %, contribuyó a ella en un 62 % y constituyó un hallazgo incidental en el 10 % ⁵⁸.

Las series mexicanas reportadas por Sandoval ZJ, et. al. 1998, en el análisis de las 1,032 necropsias realizadas por el departamento de Patología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH) en el periodo comprendido de 1985 a 1994. El diagnóstico anatomopatológico de TEP se estableció como promedio en más de 20 % de las autopsias realizadas en esa década y que la TEP masiva constituyó el diagnóstico principal en casi 10 % de este material lo que señala una frecuencia elevada del problema⁵⁹.

FACTORES DE RIESGO

En la mayoría de las ocasiones la ETV se origina en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. En esta región los plexos venosos favorecen la trombosis secundaria a la estasis venosa en

pacientes inmovilizados. Los factores predisponentes para la ETV son el estasis venoso de cualquier causa, cualquier traumatismo incluida la cirugía, las quemaduras, el embarazo, el puerperio y la edad avanzada⁶⁰.

El uso de anticonceptivos orales⁶¹ y los tratamientos hormonales sustitutivos aumentan el riesgo de desarrollo de ETV, al igual que los vuelos transatlánticos⁶².

Todas las neoplasias aumentan el riesgo, aunque los adenocarcinomas se asocian con más frecuencia a ETV. El carcinoma broncogénico es la neoplasia más frecuentemente asociada a ETV actualmente.

Otros factores que predisponen a ETV incluyen niveles elevados de anticuerpos antifosfolípido (aAF), las trombosis previas^{39,41}, la hiperhomocistinemia leve a moderada⁶³ (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 dislipidemias no aumentan el riesgo de TVP³⁸.

Los factores genéticos que predisponen al desarrollo de ETV se han agrupado con el término de trombofilias hereditarias⁶⁴. La frecuencia de trombofilias hereditarias es significativamente mayor en pacientes consecutivos no seleccionados con trombosis venosa que en sujetos sanos^{65,66}. Este término incluye la mutación G1691A del gen del factor V (factor V de Leiden), la mutación G20210A del gen de la protrombina (factor II) y la mutación homocigoto C677T en el gen de la metileno tetrahidrofolato reductasa. Otras causas menos frecuentes de trombofilia incluyen los déficits de antitrombina (AT), de proteína C (PC) y de proteína S (PS), las disfibrinogenemias, la homocistinuria homocigota y las concentraciones elevadas de factor VIII determinadas por los grupos sanguíneos A o B.

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/año, en la población anciana mayor de 75 años de edad alcanza casi el 1 % anual⁶⁷.

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 %^{68,69}. 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%⁷⁰. 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 craneoencefálicos⁷¹.

Inmovilidad

La inmovilidad, el reposo prolongado y el reposo en cama 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 e incluso en sujetos sanos que realizan viajes prolongados⁷².

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 al 0,7 por 1,000 mujeres⁷³, lo que viene a suponer una incidencia de entre 0,17 y 0,93 por 1,000 embarazos/año. Nordstrom et al² encuentran una incidencia de TEV para las mujeres menores de 30 años del 0,075 por 1,000 mujeres/año. En un estudio más reciente, el embarazo se asociaba a un incremento de cuatro veces en el riesgo de TEV⁶⁵.

Durante el puerperio la incidencia aproximada de ETV oscila entre el 2,3 y el 6,1 por cada 1,000 mujeres⁷⁴. 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

La incidencia de TEV parece encontrarse muy relacionada con la dosis de estrógenos de cada formulación. El riesgo es aproximadamente cuatro veces superior al de las mujeres de la misma edad que no los consumen⁷⁵. Recientemente se ha podido demostrar que el componente progestínico también tiene que ver con el riesgo de TEV. Los anticonceptivos de tercera generación que contienen desogestrel o gestodeno tienen incluso un riesgo de trombosis superior al que confieren los de segunda generación que contienen levonorgestrel⁷⁶.

Tratamiento hormonal sustitutivo

Varios estudios recientes han demostrado que el tratamiento hormonal sustitutivo se asocia con un aumento entre dos a cuatro veces del riesgo de TEV⁷⁷, 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 largo⁷⁸. 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. El riesgo de trombosis es especialmente elevado en los adenocarcinomas productores de mucina como los carcinomas gástricos o pancreáticos⁷⁰. 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 tratamiento⁷⁹. 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 neoplásico⁸⁰.

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 neoplasia⁸¹. El riesgo es superior en la policitemia vera, el cáncer ovárico, pancreático o del sistema nervioso central que en el cáncer de mama. El estudio de Sorensen et al⁸⁰ demostró que este riesgo se hallaba incrementado también en los tumores primarios hepáticos.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) es un cuadro caracterizado por la asociación de trombosis de localización venosa y/o arterial, abortos de repetición, trombocitopenia y la presencia de aAF. Este cuadro puede aparecer de manera aislada, SAAF primario, o asociado a una serie de situaciones clínicas, SAAF secundario, incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y otras enfermedades del sistema conectivo, exposición a diversos fármacos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), infecciones víricas o bacterianas, síndromes linfoproliferativos y paraproteinemias, entre otros⁸².

Se pueden distinguir diferentes aAF en relación con su reactividad específica para distintas estructuras fosfolípicas. 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 anticardiolipina (aCL), 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 cardiolipina y una proteína plasmática con propiedades anticoagulantes, la β 2-glicoproteína I⁸³. Recientemente se han identificado aAF que reconocen la protrombina, la trombomodulina y la anexina V.

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 enfermedades del sistema conectivo la incidencia de trombosis es algo mayor que en el LES⁸⁴.

Por el contrario, la presencia de aAF no se asocia a aumento del riesgo de trombosis en procesos infecciosos, ingesta de fármacos, SIDA o procesos linfoproliferativos⁸⁴.

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 aCL. 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.

En pacientes con LES la existencia de aAF se asocia en más del 60 % de los casos con abortos⁸⁵. También se ha demostrado la presencia de anticuerpos antitrofoblasto en un porcentaje elevado de mujeres con antecedentes de abortos y aAF⁸⁶.

Factores de riesgo congénitos

En cerca de la mitad de los pacientes que sufren un episodio de TEV puede identificarse un marcador genético de trombofilia. Es probable que en pocos años 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 elevado⁸⁷. 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.

Las trombofilias congénitas tienen marcada variabilidad fenotípica. Por ello se ha propuesto que la predisposición heredada de TEV puede ser el resultado de una combinación de mutaciones protrombóticas en dos o más genes y hoy parece evidente que la interacción de múltiples trastornos genéticos puede generar una marcada expresión clínica⁸⁸.

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 significancia clínica.

Déficit de antitrombina

La 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 vaso^{89,90}. 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 %⁹¹, mientras que se ha estimado alrededor del 1 % en pacientes con TEV no seleccionados⁹². 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 heparina⁹³. 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 infancia⁹⁴. 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^{95,96}. 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 recesivo⁹⁷. La prevalencia del déficit en la población general oscila entre el 0,2 % y el 0,4 %, 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 sanos⁹⁸. 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 trombóticas 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 de Leiden es mucho mayor en sujetos sintomáticos heterocigotos para la deficiencia de PC que en la población general⁹⁹. La incidencia de la deficiencia de PC en pacientes con TEV no seleccionados es del 3 %. 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)⁹³. 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 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 Leyding. 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 PCa¹⁰⁰. La deficiencia de PS es un trastorno hereditario de transmisión autosómica dominante. La incidencia en pacientes con TEV no seleccionados oscila entre 1 % - 2,2 %⁹³. En un importante estudio casos controles 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 riesgo¹⁰¹. 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 distintos⁹³. 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. Se ha descrito que los tipos I y III reflejan una misma causa genética¹⁰², 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 total⁹². 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 déficit¹⁰³.

Factor V de 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 sanos¹⁰⁴. 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 de Leiden¹⁰⁵. Esta sustitución es la consecuencia de una mutación puntual (G por A) en el nucleótido 1691 del gen del factor V. Los casos de RPCa en los que no hay mutación del factor V pueden ser explicados por la relativamente pobre especificidad de las pruebas funcionales usadas para medir la RPCa o por la posible existencia de otras alteraciones moleculares, no identificadas hasta ahora, capaces de provocar RPCa¹⁰⁶. 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 Arg679¹⁰⁷. La sustitución de la Arg506Glu en el factor V de Leiden provoca una resistencia de esta molécula a la degradación por la PCa¹⁰⁸. 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 normal¹⁰⁹. Aunque la prevalencia de la mutación en la población caucásica es muy alta, oscilando entre 2 % - 8 %¹¹⁰, 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 %¹¹¹.

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. Esta variante se asocia con un aumento de los niveles de protrombina en plasma, que puede ser responsable del aumento del riesgo de TEV. 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 seleccionados¹¹², habiéndose encontrado también en ocasiones un aumento de la frecuencia en pacientes con trombosis arterial¹¹³.

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 - 100 $\mu\text{mol/l}$) o ligera (16 - 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 1:335,000¹¹⁴. Un pequeño número de casos se asocian al déficit homocigoto de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa. 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 %¹¹⁴. En 1988 se describió una variante termolábil de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa, 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)¹¹⁵. La frecuencia de homocigotos para esta mutación en la población general varía entre 1,4 % - 15 %¹¹⁶. No está demostrado que esta variante por sí misma constituya un factor de riesgo para la TEV, aunque podría serlo asociada a algún déficit vitamínico¹¹⁷. 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 hereditaria¹¹⁸. Los niveles moderadamente elevados de homocistinemia aumentan dos veces el riesgo de TEV¹¹⁹.

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 TEV⁶⁵. 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 agudo¹²⁰. 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 personas con grupo sanguíneo no-O 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/dl⁷⁰. 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 comunes⁷⁰. 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 diferencia¹²¹. Hoy se sabe que ese factor genético adicional es el factor V de Leiden y que el 75 % de los individuos que heredan ambos factores desarrollarán trombosis¹²².

Los homocigotos de PC y PS son infrecuentes y suelen manifestarse con un cuadro muy grave denominado púrpura fulminante neonatal. Los casos de homocigotos ara el déficit de AT también son incompatibles con la vida. Los portadores homocigotos del factor V de 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 de Leiden y la protrombina 20210A. Cuando coinciden el consumo de anticonceptivos orales y el factor V de 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)¹²³. 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 de 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 anticonceptivos¹²⁴. 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 de Leiden y el 17 % de la protrombina 20210A^{4,125}.

FISIOPATOLOGIA

Las consecuencias de la TEP aguda son principalmente hemodinámicas y se hacen aparentes cuando > 30 - 50 % del lecho pulmonar arterial está ocluido por tromboémbolos. La contribución de la vasoconstricción pulmonar refleja o humoral, documentada en la TEP experimental, es menos importante en los humanos¹²⁶.

Los émbolos grandes o múltiples pueden aumentar abruptamente la resistencia vascular pulmonar hasta un nivel de poscarga que el ventrículo derecho (VD) no puede asumir. Puede ocurrir muerte súbita, normalmente en la forma de disociación electromecánica. De forma alternativa, el paciente se presenta con síncope o hipotensión sistémica, que puede progresar a estado de choque y muerte debido a insuficiencia ventricular

derecha aguda. El abombamiento derecho del septum interventricular puede comprometer aún más el gasto cardiaco sistémico como consecuencia de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI)⁴.

En los pacientes que sobreviven al episodio embólico agudo a pesar de la insuficiencia del VD, los sensores sistémicos activan el sistema simpático. La estimulación inotrópica y cronotrópica y el mecanismo de Frank-Starling producen un aumento de la presión arterial pulmonar, que ayuda a restablecer el flujo pulmonar en reposo, el llenado ventricular izquierdo y el gasto cardiaco. Estos mecanismos compensatorios, junto con la vasoconstricción sistémica, pueden estabilizar la presión arterial sistémica (PAS), lo cual tiene gran importancia, ya que la reducción de la presión aórtica puede afectar a la perfusión coronaria del VD y la función del VD. No obstante, no es de esperar que un VD de pared fina, no preacondicionado, genere presiones pulmonares medias que excedan los 40 mmHg¹²⁷.

Puede presentarse una desestabilización hemodinámica secundaria, normalmente dentro de las primeras 24 - 48 hr, a consecuencia de émbolos recurrentes o de un deterioro de la función ventricular derecha, que puede estar causado por recurrencias precoces, comunes en la TEV no diagnosticada o inadecuadamente tratada. Alternativamente, la estimulación compensatoria inotrópica y cronotrópica puede no ser suficiente para mantener la función del VD a largo plazo, incluso en ausencia de nuevos episodios tromboembólicos. Esto es atribuible a una combinación potencialmente perjudicial de aumento de la demanda miocárdica de oxígeno del VD y reducción del gradiente de perfusión coronaria del VD. El patrón de perfusión de la coronaria derecha ante este panorama, cambia de un patrón de perfusión sistólico – diastólico a uno de predominio diastólico como el VI, con lo que pierde un tercio de la perfusión. Con el incremento de la presión y tensión de la pared del VD, el gasto cardiaco declina y la tensión arterial (TA) se sostiene por vasoconstricción sistémica hasta que la reducción del gasto cardíaco hace disminuir la TA. Esto compromete la presión de perfusión coronaria en el VD, agrava la isquemia y establece un estado de disfunción a través de un círculo vicioso que puede causar la muerte⁴. La enfermedad cardiovascular preexistente puede influir en la eficacia de los mecanismos compensatorios y, consecuentemente, afectar al pronóstico de la enfermedad¹²⁶.

Si la isquemia se sostiene, el daño celular puede progresar a un infarto transmural o subendocárdico del VD en presencia o no de enfermedad coronaria aterosclerosa. La isquemia sostenida induce disfunción del VD con hipoquinesia regional o global y un estado de choque cardiogénico irreversible. Este modelo sugiere que toda HAP grave condicionaría un infarto del VD, sin embargo, algunas variables pueden modificar esta evolución, como lisis y/o fragmentación endógena del trombo, grado de hiperreactividad arterial pulmonar y/o arterial coronaria, resistencias vasculares, patrón coronario y circulación colateral⁴.

Mecanismos de insuficiencia respiratoria

Después de una obstrucción vascular (parcial o total) el primer evento respiratorio es la existencia de una zona con ventilación y mal perfundida, definida como un espacio muerto alveolar que incrementa el espacio muerto fisiológico. El segundo evento es la neumoconstricción (obstrucción a nivel de la vía aérea pequeña y

ductos alveolares) que intenta disminuir el espacio muerto alveolar y la ventilación desperdiciada. En la génesis de este mecanismo podrían participar sustancias como bradicinina, serotonina y la disminución del bióxido de carbono a nivel alveolar. El tercer evento y más importante es la hipoxemia arterial, hallazgo frecuente más no universal. La génesis y la gravedad de la hipoxemia es multifactorial, y destacan la enfermedad cardiopulmonar subyacente, el grado de obstrucción, apertura del foramen oval, el grado de disfunción del VD, de neumoconstricción y el nivel de hiperventilación asociado⁴.

Los mecanismos de hipoxemia o que incrementan el gradiente alvéolo-arterial incluyen: a) el desequilibrio en la relación ventilación-perfusión con la creación de unidades con relación < 1 , es por mucho el mecanismo más importante y se atribuye a sobreperfusión de unidades con ventilación normal o con hipoventilación; b) aumento en el cortocircuito intrapulmonar, que representa un extremo de la baja relación ventilación-perfusión y está dado por unidades no ventiladas con perfusión; c) disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre venosa secundaria a disfunción del VD. La disminución del gasto cardíaco reduce la presión parcial de oxígeno de la sangre venosa lo que amplifica el efecto deletéreo de una baja relación de la ventilación-perfusión⁴.

Otro mecanismo que altera la relación ventilación-perfusión es la atelectasia pulmonar secundaria a la disminución del flujo capilar por obstrucción, disminución de la sustancia tensoactiva e inestabilidad alveolar secundaria. Este mecanismo puede alterar el intercambio del líquido transvascular e inducir edema pulmonar en la zona ocluida⁴.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas y signos exploratorios son inespecíficos y comunes con otras entidades que pueden simular EP. 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 son tratados.

Presentación clínica

La evaluación de la probabilidad de TEP en un paciente individual según su presentación clínica es sumamente importante para la interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas y para la selección de una estrategia diagnóstica apropiada. En el 90 % de los casos, se sospecha una TEP por la presencia de síntomas clínicos como disnea, dolor torácico y síncope, solos o en combinación. En diversas series, la disnea, la taquipnea o el dolor torácico se presentaron en más del 90 % de los pacientes con TEP^{126,128}.

El síncope es raro, pero es una presentación importante de TEP, ya que puede ser indicio de una reducción grave de la reserva hemodinámica. En los casos más graves, puede haber estado de choque e hipotensión

arterial. El dolor torácico pleurítico, combinado o no con disnea, es una de las presentaciones más frecuentes de TEP. El dolor suele estar causado por la irritación pleural debida a émbolos distales que causan el llamado infarto pulmonar, una hemorragia alveolar, a veces acompañada por hemoptisis. La disnea aislada de comienzo rápido normalmente se debe a una TEP más central que tiene consecuencias hemodinámicas más prominentes que el síndrome de infarto pulmonar. Puede estar asociada a dolor torácico retroesternal parecido a angina, que puede ser reflejo de isquemia ventricular derecha. Ocasionalmente, el comienzo de la disnea puede ser progresivo durante semanas y se puede llegar al diagnóstico de TEP por la ausencia de otras causas clásicas de disnea progresiva. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o enfermedad pulmonar preexistentes, el empeoramiento de la disnea puede ser el único síntoma que indique TEP aguda¹²⁶.

Evaluación de la probabilidad clínica

En general, los síntomas tienen baja especificidad y sensibilidad 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 sensibilidad, especificidad, VPP y valor predictivo negativo (VPN)^{129,130}.

A pesar de la escasa sensibilidad y especificidad de los síntomas individuales, signos y pruebas comunes, la combinación de estas variables, ya sea de forma implícita por el clínico o por el uso de reglas de predicción, permite la discriminación de los pacientes con sospecha de TEP en categorías de probabilidad clínica o probabilidad previa a las pruebas, que corresponden a un aumento de la prevalencia de TEP.

Esto se ha convertido en un paso esencial en todos los algoritmos para TEP. De hecho, la probabilidad tras la evaluación de TEP depende no solamente de las características de la prueba utilizada, sino también de la probabilidad que había antes de la prueba. Más adelante se tratan las implicaciones prácticas que esto tiene.

Utilizando un modelo clínico que incluye la valoración clínica, hallazgos exploratorios, electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax, realizado sobre 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 retrospectivo¹³¹.

El valor del juicio clínico implícito se ha demostrado en diversas series de gran tamaño; una de ellas es la Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis (Investigación prospectiva sobre el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar). Hay tres hallazgos principales en este estudio: *a*) la clasificación de los pacientes en tres categorías de probabilidad clínica de TEP es bastante precisa, y la prevalencia de TEP aumenta con el aumento de la probabilidad clínica (baja, 9 %; moderada, 30 %; alta, 68 %); *b*) el 90 % de los pacientes tienen una probabilidad clínica baja o moderada (es decir, no alta), y *c*) para un resultado idéntico de gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión (V/Q), la prevalencia de TEP varía considerablemente de

acuerdo con la prueba previa o la probabilidad clínica. En este estudio los autores enfatizan la importancia de combinar la probabilidad clínica con gammagrafía pulmonar de V/Q para obtener el máximo beneficio¹³².

La más usada es la regla de predicción clínica canadiense, de Wells et al¹³¹. Esta regla se ha validado extensamente usando un esquema de tres categorías (probabilidad clínica baja, moderada o alta) y un esquema de dos categorías (TEP probable o improbable). Es sencilla y se basa en información fácil de recoger¹³³. Sin embargo, se ha visto que la reproducibilidad entre observadores es variable debido al peso subjetivo de una de las partes (el diagnóstico alternativo es menos probable que el TEP).

La regla de predicción clínica de Ginebra también se usa en Europa. Es sencilla, se basa por completo en variables clínicas y está estandarizada. También ha sido validada interna y externamente, aunque menos que la regla de Wells¹²⁶.

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 inespecíficos¹³⁴. Elliot et al¹³⁵ confirman este hecho y demuestran que la radiografía de tórax es con más frecuentemente 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 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 frecuentes¹³⁴.

Otras imágenes que clásicamente se describían como más específicas de EP 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 ella¹³⁴. La cardiomegalia es muy frecuente¹³⁵ y se asocia a signos de ICC, 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 patologías que pueden provocar los mismos síntomas, siendo fundamental a la hora de interpretar los estudios con gammagrafía pulmonar de V/Q y puede ser un factor de predicción o una guía en la que basarse para optar por una vía diagnóstica diferente a la de los estudios de gammagrafía pulmonar de V/Q cuando se presentan anormalidades que van a hacer difícil la hora de la interpretación.

Gasometría arterial

En paciente sin patología cardiopulmonar previa hasta en el 38 % de los que tienen TEP tienen una gasometría arterial (GA) con valores altos de presión arterial de oxígeno (PaO_2), valores normales de presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) y un gradiente normal. El TEP se asocia generalmente a hipoxemia, pero hasta un 20 % de los pacientes con TEP tienen una presión arterial de oxígeno (PaO_2) y un gradiente de oxígeno alveolar-arterial $[\text{D}(\text{A-a})\text{O}_2]$ normales¹²⁶.

Electrocardiograma

Los hallazgos pueden ser muy diversos y van desde el bloqueo incompleto de la rama derecha, patrón S1Q3T3, inversión de la onda T en III y AVF, bajo voltaje y patrón de isquemia anterior con onda T invertida de V1 a V4. Su sensibilidad, que en ningún caso supera el 80 %, es en pacientes con patología cardiopulmonar previa¹³⁶.

El ECG normal se puede presentar en un 9 % – 30 % de pacientes con TEP. La taquicardia sinusal es la anomalía electrocardiográfica más frecuente (8 % - 69 %). El bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH) tiene una incidencia reportada del 6 % - 69 %. Este último se atribuye a sobrecarga y dilatación del VD, acompañado de isquemia subendocárdica. El eje eléctrico desviado a la derecha se ha descrito como el hallazgo clásico, aunque la desviación del eje eléctrico a la izquierda se observa más frecuentemente¹³⁶.

La zona de transición eléctrica, es la derivación precordial en la cual la magnitud de las ondas R y S del ECG son equivalentes en voltaje (mm) y que normalmente ocurre en las derivaciones V3 o V4. En la TEP aguda existe un desplazamiento de la zona de transición a la izquierda (derivaciones V5 o V6), que sugiere una dilatación del VD y que también contribuye a la desviación del eje eléctrico a la derecha¹³⁶.

Varios estudios han notado bajos voltajes en los complejos QRS del ECG, definido como una altura del complejo QRS < 5 mm en las derivaciones no precordiales (6 % - 30 %)¹³⁶.

Los cambios en el segmento ST o en la onda T en derivaciones precordiales (V1-V4) se han reportado en un 49 % de los pacientes con TEP aguda y se ha relacionado su presencia con la severidad y pronóstico de la TEP, siendo un predictor independiente de complicaciones intrahospitalarias¹³⁶. La inversión de las ondas T en derivaciones precordiales (V1-V4) correlaciona muy bien con la disfunción del VD con una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 95 %; con una precisión diagnóstica con un VPP del 95.5 % y un VPN del 73.1 %. Tales resultados son mejores que los biomarcadores cardiacos para la detección temprana de disfunción del VD. La inversión de las ondas T persisten mientras exista la disfunción del VD, mientras que el patrón de S1Q3T3, es solo transitorio durante la fase aguda¹³⁷.

El patrón clásico de S1Q3T3 fue considerado patognomónico de TEP aguda, sin embargo su incidencia es del 10 % - 50 %. Las ondas P (pulmonales), definidas como una altura > 2.5 mV en la derivación DII, está

asociada a crecimiento y/o hipertrofia de la aurícula derecha (AD), y su incidencia en TEP aguda a sido reportada de 2 % - 31 % de los pacientes con TEP aguda. Las arritmias auriculares se presentan secundariamente, por el aumento de la presión y crecimiento de la AD. La fibrilación auricular (FA) y flutter auricular han sido reportadas en 18 % - 35 % de los casos de TEP aguda¹³⁶.

La combinación de hallazgos en el ECG fue valorada por Sreeram et al; evaluando a 49 pacientes con TEP confirmada y sin enfermedad pulmonar previa. El diagnóstico de TEP fue considerado probable (76 %) si 3 o más de los siguientes hallazgos estaban presentes: 1) BRDHH completo o incompleto, asociado a cambios del segmento ST o de la onda T en derivaciones precordiales; 2) ondas S en DI y aVL > 1.5 mm; 3) zona de transición eléctrica desplazada a la izquierda (V5 a V6); 4) ondas Q en DIII y aVF, pero no en DII; 5) desviación del eje eléctrico a la derecha; 6) complejos QRS de bajo voltaje (< 5 mm) en derivaciones no precordiales; y 7) inversión de la onda T en DIII y aVF o derivaciones precordiales (V1-V4)¹³⁸.

Capnografía

En la fase aguda del TEP se produce un aumento del espacio muerto alveolar, lo que diluye el CO² 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/s, su sensibilidad es alta, pero su especificidad es del 53 %¹³⁹.

Ultrasonido Doppler de miembros inferiores

Se exploran venas femorales comunes y superficiales, poplíteas y tibiales posteriores. Se valora respuesta a la compresión, a la maniobra de Valsalva y el flujo espontáneo. Entre las limitaciones están los territorios venosos inaccesibles como los plexos pélvicos, vena hipogástrica, vena femoral profunda, plexos sóleos, venas peroneas y vena ilíaca interna y otras como las TVP no oclusivas, las TVP antiguas, las compresiones venosas extrínsecas y la inexperiencia del explorador. El ultrasonido Doppler de miembros pélvicos tiene una sensibilidad entre 84 % y 100 % en TVP de las venas poplíteas, femorales e ilíacas, que baja a 30 % - 50 % para las TVP infrapoplíteas.

El ultrasonido Doppler de miembros inferiores es un procedimiento diagnóstico importantísimo en la ETV. En el 80 % o más de las TEP el origen está en las venas profundas de las extremidades inferiores. Sin embargo, sólo en un 11 % de los pacientes con TEP con gammagrafía no diagnóstica y sin síntomas de TVP se encontrarán datos compatibles de TVP en el ultrasonido Doppler de miembros inferiores.

El ultrasonido Doppler de miembros inferiores 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 miembros inferiores, es la imposibilidad de comprimir la vena explorada. No se recomienda realizar ultrasonido Doppler de miembros inferiores en

pacientes sin síntomas o sin factores de riesgo junto con gammagrafía pulmonar no diagnóstica, ya que no ayuda clínicamente.

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 clínico¹⁴⁰.

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)¹⁴¹.

Su utilidad fundamental es para descartar ETV en pacientes sintomáticos con baja probabilidad clínica y ultrasonido Doppler de miembros inferiores negativo. En general la determinación por ELISA ha mostrado mejor sensibilidad y especificidad que la determinación por LATEX. El punto de corte es de 0,5 µg/ml. La sensibilidad para un punto de corte de 500 µg/ml es de 99 % con una especificidad del 41 % y para 4,000 µg/ml la sensibilidad es del 49 % y la especificidad del 93 %¹⁴².

El DD aumenta en otras enfermedades como infecciones, postoperatorio y tumores (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 frecuentes¹⁴³.

Gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión

La gammagrafía pulmonar 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 alteración de la V/Q. Todas las patologías pulmonares que alteren la perfusión pulmonar (enfisema, bullas, lesiones residuales, neumonía, derrame pleural, etc.) harán que la interpretación de la gammagrafía pulmonar de V/Q sea difícil cuando se realice para diagnóstico de TEP.

En la fase aguda de la 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) que conserva la ventilación mientras la perfusión está anulada o seriamente disminuida. Esto es la alteración V/Q que tiene valor diagnóstico. Cuanto más grande sea el defecto y mayor su número, más probable es que estemos ante una 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 sensibilidad de la prueba cae a medida que se aleja del evento agudo.

La exploración tiene riesgos mínimos, aunque debe valorarse en caso de 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 defectos¹⁴⁴. 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, las TEP que cursan con infarto pulmonar tienen disminución de la perfusión y de la ventilación y en ellos no son aplicables estos criterios de alteración de la V/Q. La frecuencia de TEP en defectos subsegmentarios o segmentarios sin alteración V/Q es de 25 % a 36 %¹⁴⁵.

Los criterios más ampliamente aceptados para la interpretación de la gammagrafía pulmonar de V/Q son los validados en el estudio PIOPED¹³², 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 gammagrafía pulmonar de V/Q “casi normal”; no permiten afirmar ni descartar la 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 gammagrafía pulmonar de V/Q son:

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

En la práctica clínica habitual la gammagrafía pulmonar de V/Q permite realizar 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.

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 gammagrafía pulmonar de V/Q, lo que obliga a plantearse si la prueba de cribaje inicial, en sospecha de TEP sin clínica de TVP, debe ser la gammagrafía pulmonar de V/Q.

Desde que se publicó el estudio PIOPED¹³² 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 pulmonar de V/Q y el tercero es la AP clásica. En resumen diremos que una gammagrafía pulmonar de V/Q de alta probabilidad indica EP clínicamente significativo, excepto en casos de EP previo en los que esta prueba es menos segura; sin embargo, sólo 13 % (116/755) de los pacientes tienen una gammagrafía pulmonar de V/Q de alta probabilidad. Una gammagrafía pulmonar de V/Q 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 gammagrafía pulmonar de V/Q de probabilidad intermedia o indeterminada o de baja probabilidad, pero con sospecha clínica alta, no es útil para establecer o excluir el diagnóstico de TEP. Teniendo en cuenta al EP crónico, defecto marginal en semiluna, 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 TEP se necesita una prueba adicional.

El diagnóstico de TEP basado en gammagrafía de perfusión únicamente ha sido evaluado por el grupo PISA-PED¹⁴⁵, clasificando los hallazgos de la gammagrafía junto con la radiografía 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 de la TEP por sí misma 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 la TEP. La sensibilidad de los defectos en cuña para establecer el diagnóstico de TEP fue del 89 %. La especificidad fue del 92 % y el VPP del 95 %. Por otro lado, la gammagrafía no compatible con TEP junto con una 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 AP, ésta no puede hacerse en la mayoría de las ocasiones por contraindicación absoluta¹⁴⁶.

Angiografía pulmonar por tomografía axial 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 TAC Helicoidal) para valorar el árbol vascular pulmonar^{147,148,149}. Desde el principio esta modalidad de imagen resultó prometedora y hasta ahora son muchos los informes que se han publicado sobre su utilidad en el EP.

La angiografía pulmonar por tomografía axial computarizada helicoidal (angioTAC pulmonar) 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 tornillo¹⁵⁰. De esta manera se adquiere 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 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 subsegmentarios^{151,152}.

Habitualmente se empieza por una TAC helicoidal sin contraste intravenoso, de corte grueso (aproximadamente 7 mm)¹⁵³ 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 TAC son las que más colaboran en la radiación de la población general sometida a pruebas diagnósticas¹⁵⁴.

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 inferiores¹⁵³. Esta área puede estudiarse en sentido cráneo caudal o caudo craneal. 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.

Idealmente la adquisición de los datos debería realizarse en inspiración profunda. El siguiente parámetro que hay que ajustar es el contraste intravenoso. El estudio debe hacerse durante el pico de máxima tinción del árbol arterial. La mayor tinción se alcanza entre 12 y 18 segundos de iniciada la inyección. Se usa contraste iodado 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. 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 TAC¹⁵⁵.

La angioTAC pulmonar 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).

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.

La cualidad fundamental de la angioTAC pulmonar 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 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;
- c) el llamado signo de las «vías 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; y
- d) defectos murales vistos como áreas convexas periféricas de baja atenuación^{155,156}.

Éstos son los signos clásicos de embolia aguda.

El vaso que alberga el trombo puede estar aumentado de tamaño. 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. 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 vaso¹⁵⁵.

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.

La TAC no sólo nos permite ver la vasculatura, sino que demuestra signos auxiliares que acompañan al EP¹⁵⁷, 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 al 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 ellas¹⁵⁸. 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 seudodefectos 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 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 perivascuales pueden simular defectos de relleno marginales¹⁵⁹. 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.

Entre las causas de falsos positivos, para el diagnóstico de TEP aguda, 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 oval (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 paracardiacas izquierdas debido a su pequeño y variable calibre, la variabilidad en su origen, pequeño tamaño y desarrollo rudimentario en ocasiones¹⁴⁸.

Desde que se empezó a utilizar la angioTAC pulmonar ha ganado cada vez más adeptos. Es una prueba probablemente más accesible que la AP clásica, los aparatos de angioTAC pulmonar están más generalizados en el medio hospitalario e incluso ambulatorio y, a pesar de que se necesita una cierta práctica, no es necesario tanto entrenamiento como para la AP¹⁶⁰ y está sujeta a menos errores de interpretación que la gammagrafía pulmonar de V/Q.

Comparando con la AP, todavía considerada por muchos como la prueba de referencia en la TEP, hay varios datos comparativos que resultan interesantes. El número de estudios no diagnósticos es aproximadamente el mismo en las dos pruebas (5 %). Según datos del PIOPED publicados por Stein et al¹⁶¹ en la lectura de la ramas subsegmentarias, que como hemos visto, es el punto más débil de la angioTAC pulmonar, el acuerdo entre lectores en la AP clásica es del 82 %, pero otros datos más recientes bajan estas cifras hasta un 66 %¹⁶², e incluso cuestionan la superioridad de esta técnica en el nivel subsegmentario.

Con respecto al problema de si la angioTAC pulmonar 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. Hay varios datos que parecen avalar la seguridad de retirar la anticoagulación cuando la angioTAC pulmonar es negativa. Goodman et al en una publicación del año 2000¹⁶³ encuentran que el diagnóstico de TEP en los tres meses siguientes a una angioTAC pulmonar negativa fue del 1 % (dos casos de 198), datos parecidos a los ya comprobados tras una gammagrafía pulmonar de V/Q normal o de muy baja probabilidad y a los de una AP clásica normal; en ninguno de los episodios de TEP se produjo la muerte a pesar de que el grupo estudiado con angioTAC pulmonar tenía mas comorbilidad y mayor tiempo de hospitalización por otras causas. Los autores concluyen que la angioTAC pulmonar normal es una herramienta fiable para descartar una TEP clínicamente significativa.

Parecidas son las conclusiones a las que llegan Ost et al¹⁶⁴ en un estudio prospectivo de observación en 103 pacientes para evaluar el valor predictivo negativo de la angioTAC pulmonar, encontrando que es del 96 %, por lo que concluyen que la angioTAC pulmonar puede reemplazar a la AP en el diagnóstico de la TEP.

Gottsäter et al¹⁶⁵, publican un estudio de retiro de anticoagulación en pacientes con angioTAC pulmonar negativa y que no se realizó ningún otro estudio para descartar ETV. Sus datos confirman una prevalencia de TEP del 20 % (61 de 305), una tasa de estudios indeterminados del 3,3 % y un 1,4 % de TEP en los 3 meses

siguientes a una angioTAC pulmonar negativa con retiro 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 TEP clínicamente significativa tras una angioTAC pulmonar negativa que son similares a los de las dos pruebas que se usan en la actualidad (gammagrafía pulmonar de V/Q y AP) y tercero es que abre el camino para posteriores estudios más amplios que confirmen a la angioTAC pulmonar como una prueba fiable para diagnosticar TEP, así como segura para excluir este diagnóstico.

En varios análisis del binomio costo-eficacia donde se valoran múltiples estrategias diagnósticas¹⁶⁶ la angioTAC pulmonar 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 ultrasonido Doppler de miembros inferiores¹⁶⁷.

Algunos autores proponen como prueba inicial de diagnóstico a la angioTAC pulmonar por su mejor relación costo/efectividad^{168,169}.

Actualmente se están realizando estudios con AngioTAC pulmonar, con software para la realización de endoscopia intravascular virtual con resultados prometedores para la evaluación de la carga trombótica, aún en ramas segmentarias y subsegmentarias, en pacientes con TEP¹⁷⁰.

Resonancia magnética cardiaca

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 angioTAC pulmonar.

Los conceptos técnicos y el modo en que se producen las imágenes en esta técnica no tienen nada que ver con la angioTAC pulmonar; 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 en tercera dimensión se pueden realizar estudios del lecho vascular pulmonar y que es particularmente útil en los casos de alergia a contrastes iodados.

Desde el punto de vista práctico es menos accesible y más lenta que la angioTAC pulmonar. En el futuro la RM cardiaca 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 perfusión¹⁷¹, y con los nuevos gases inhalados estudios de ventilación, con lo que ello implica en la valoración de los pacientes con sospecha de TEP aguda o crónica¹⁷².

La RM cardiaca 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 angioTAC pulmonar o angiogramas tridimensionales en cine que muestra los vasos y sus cambios de velocidad asociados con el ciclo cardíaco¹⁷³. Émbolos más grandes de 1 cm son detectados en un

75 % y los más pequeños con una sensibilidad 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 RM cardiaca fue comparada con la AP y mostró una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 77 %¹⁷⁴. Falsos positivos ocurren en atelectasias, flujo lento por TEP previa, mala interpretación de estructuras anatómicas e inexperiencia.

Los pacientes con una probabilidad indeterminada de TEP tienen un 30 % de probabilidades de no visualizar los trombos periféricos con estas técnicas, y en éstos, si la sospecha clínica es consistente y la reserva funcional cardiorrespiratoria es mala debe progresarse en el diagnóstico realizando AP.

En el estudio más reciente de los investigadores PIOPED III, concluyen que la angiografía pulmonar combinada con venografía por RM cardiaca, debe ser considerada solo en centros que desarrollan este tipo de estudios de forma rutinaria y solo para pacientes en quien las pruebas estándar están contraindicadas¹⁷⁵.

Arteriografía pulmonar

Después de lo dicho hasta ahora, ¿qué lugar le queda a la AP clásica? Probablemente debería reservarse para pacientes con alta sospecha clínica en los que la angioTAC pulmonar y el ultrasonido Doppler de miembros inferiores son normales.

Es útil en pacientes con baja reserva cardiopulmonar en los que es necesario descartar con fiabilidad embolias subsegmentarias aisladas.

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

Hay varias causas para el rechazo o infrautilización de la AP, 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 del 1 %¹⁶¹, completamente asumibles en el contexto de una prueba invasiva que utiliza contraste yodado y menores que las causadas por el propio tratamiento anticoagulante. Otra causa 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.

Es aún considerada por muchos como el “estándar de oro” de diagnóstico en TEP. En la práctica sólo se realiza un 10 % - 12 % de las veces en las que estaría indicada^{176,177}. 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 sospecha de albergar trombos por algún método de imagen previo para obtener la mejor visualización posible.

Se ha estimado que el 1 % - 2 % de las TEP no son visualizadas 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.

SECUENCIA DIAGNÓSTICA

En general se debe escoger exámenes diagnósticos no invasivos. Ya se han evaluado diversas combinaciones de pruebas clínicas, como la determinación plasmática de DD, el ultrasonido Doppler de miembros inferiores, la gammagrafía pulmonar de V/Q y, más recientemente, la angioTAC pulmonar, para evitar la necesidad de realizar una AP que se sigue considerando como el estándar de oro¹²⁶.

En un registro reciente, la incapacidad para seguir las estrategias diagnósticas basadas en la evidencia cuando no se da tratamiento anticoagulante a pesar de la sospecha clínica de TEP estuvo relacionada con un aumento significativo en el número de episodios de TEV y muerte súbita en los 3 meses de seguimiento¹²⁶.

La angioTAC pulmonar se ha convertido en la principal prueba de imagen torácica para investigar los casos de sospecha de TEP. Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes con sospecha de TEP no tienen la enfermedad, la angioTAC pulmonar no debe ser la prueba de primera elección. En los pacientes ingresados en urgencias, el primer paso lógico es la determinación del DD combinada con la evaluación de la probabilidad clínica, que permite descartar la TEP en aproximadamente un 30 % de los pacientes, con un riesgo de ETV a los 3 meses en los pacientes que se dejan sin tratar por debajo del 1 %¹²⁶.

En la mayoría de los centros, la angioTAC pulmonar es la prueba de segunda elección en pacientes con una concentración elevada de DD y la prueba de primera elección en pacientes con una alta probabilidad clínica¹²⁶.

El ultrasonido Doppler de miembros inferiores muestra la existencia de TVP en un 30 % - 50 % de los pacientes con TEP y el hallazgo de una TVP proximal en un paciente con sospecha de TEP es suficiente para establecer un tratamiento anticoagulante sin necesidad de realizar pruebas adicionales. Por lo tanto, la realización de un ultrasonido Doppler de miembros inferiores antes de la angioTAC pulmonar puede estar

indicada en pacientes con contraindicaciones para la angioTAC pulmonar (insuficiencia renal, alergia al contraste), y así evitarla en pacientes con una TVP proximal¹²⁶.

En los centros en los que está fácilmente disponible, la gammagrafía pulmonar de V/Q sigue siendo una opción válida para los pacientes con DD elevado y contraindicación para angioTAC pulmonar^{126,178}.

La ecocardiografía transtorácica no desempeña un papel principal en la detección del TEP submasiva o menor. De hecho, tiene escasa sensibilidad (en torno al 60 % - 70 %) y un ecocardiograma transtorácico (ECOTT) negativo no permite la exclusión de TEP. Su especificidad se encuentra en torno al 90 %¹²⁶.

En nuestro instituto, todo paciente con sospecha de TEP, con alta probabilidad clínica por score de Wells, se le realiza DD, si este es positivo, es llevado a una angioTAC pulmonar con escaneo de miembros inferiores en fase venosa (que sustituye al ultrasonido Doppler de miembros inferiores) basado en la recomendaciones del PIOPED II¹⁷⁹. Si la probabilidad clínica de TEP es baja y el DD es negativo, no se realizan más estudios. Si el DD es positivo, el paciente es llevado al protocolo de angioTAC pulmonar.

CLASIFICACION DE LA TEP

El grupo de trabajo nacional a cargo de Jerjes Sánchez, et. al., recomiendan clasificar a la TEP en masiva, submasiva y menor, de acuerdo a si existe o no evidencia de enfermedad cardiopulmonar previa, de acuerdo a la respuesta cardiopulmonar, grado de obstrucción vascular, HAP, así como, hallazgos clínicos y ecocardiográficos de disfunción del VD⁴.

Por lo tanto, la TEP se clasifica como sigue:

Sin enfermedad cardiopulmonar previa

TEP masiva: a) inestabilidad clínica, b) obstrucción vascular $\geq 50\%$ o defectos de perfusión ≥ 9 segmentos, c) hipoxemia grave, d) disfunción del VD con hipoquinesia regional o global.

TEP submasiva: a) estabilidad clínica, b) obstrucción vascular $\geq 30\%$ o defectos de perfusión ≥ 6 segmentos, d) hipoxemia moderada, e) disfunción del VD con hipoquinesia regional.

TEP menor: a) estabilidad clínica, b) obstrucción de la circulación $< 20\%$ o defectos de perfusión < 5 segmentos, d) sin hipoxemia, e) sin disfunción del VD.

Con enfermedad cardiopulmonar previa

TEP mayor: a) inestabilidad clínica, b) obstrucción de la circulación o perfusión pulmonar $> 23\%$, d) hipoxemia grave y refractaria, e) disfunción del VD con hipoquinesia global o regional.

TEP no-mayor: a) estabilidad clínica, b) obstrucción de la circulación o perfusión pulmonar $< 23\%$, d) hipoxemia no-refractaria, e) sin disfunción del VD.

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 PC, PS 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 % - 50 % de niños con trombosis frente al 3 % - 7 % en controles¹⁸⁰. En ocasiones pueden coexistir varias deficiencias (por ejemplo, deficiencias de factor V de Leiden y PS) 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 de la colágena y enfermedades autoinmunes, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, tumores, enfermedades renales, etc. Los aAF incluyen los aCL y AL, 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.

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 %¹⁸¹.

ETV en embarazo

La ETV se presenta en una de cada 1,000 – 2,000 embarazos. El diagnóstico está dificultado por la necesidad de limitar la exposición fetal a las radiaciones. El ultrasonido Doppler de miembros inferiores y la gammagrafía pulmonar 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 pulmonar 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 dosis 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.

Otros estudios sugieren que la angioTAC pulmonar en el embarazo representa una alternativa más segura que la gammagrafía pulmonar de V/Q, ya que la exposición fetal a la radiación es mínima, si el escaneo no se extiende más allá de 5 mm por debajo del apéndice xifoides. La seguridad de los agentes de medio de contraste no se ha probado en el embarazo o lactancia, por lo que se realiza solo si el riesgo-beneficio es aceptable para la paciente embarazada¹⁸².

La RM cardiaca 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 miembros inferiores, hacen que sea el método ideal para el diagnóstico de la ETV en la embarazada. Sus limitaciones son el alto costo y la disponibilidad sólo en un pequeño número de centros¹⁸³.

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 como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ICC, cáncer, obesidad, cirugía. En general el cuadro clínico es peor definido en estos enfermos, ya que puede haber traslape de síntomas debidos a sus otras patologías concomitantes. 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 la TEP tiene mayor mortalidad. En definitiva, donde es más frecuente y más grave la ETV es donde más dificultades diagnósticas y terapéuticas encontramos¹⁸⁴. En ocasiones será preferible la colocación de un filtro en cava como profilaxis secundaria que el riesgo de la anticoagulación indefinida.

ETV en Urgencias.

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 %)¹⁸⁵ y/o dolor pleurítico. De entre todos los casos con dolor pleurítico valorados en Urgencias, el 21 % fueron por TEP en un estudio de Hull¹⁸⁶.

ETV en Unidad de Cuidados Intensivos

La repercusión hemodinámica de una TEP depende básicamente del porcentaje de obstrucción del lecho vascular pulmonar y de la reserva cardiopulmonar previa del paciente. En general las 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 estado de choque.

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 unidad de cuidados intensivos (UCI). En ocasiones el paciente estará intubado y quizá la sospecha se establezca porque hay necesidad de ajustar el apoyo ventilatorio en un paciente que no evoluciona favorablemente o que ha empeorado. En muchos casos el paciente en UCI, basalmente y/o como consecuencia de la TEP, está con inestabilidad hemodinámica que impide su traslado a otras áreas del centro para la realización de pruebas diagnósticas, como gammagrafía pulmonar de V/Q o AP. El DD generalmente no es aplicable. De particular importancia es la realización de ultrasonido Doppler de miembros inferiores con aparatos portátiles. Otra aproximación al diagnóstico es mediante la realización de ECOTT, aunque lamentablemente sólo el 53 % de pacientes con TEP mostraron disfunción del VD en una serie prospectiva de 209 pacientes¹⁸⁷, pero otros la encuentran en el 70 %¹⁸⁸. 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 una base no muy firme. Los trombolíticos están en discusión.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR

La TVP y su complicación más importante, la 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 de ETV como la de hemorragia. A largo plazo el objetivo es evitar las secuelas, como el síndrome postflebítico y la HAP.

Cuando la TEP es masiva 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.

Anticoagulación

Heparina convencional o no fraccionada (HNF)

Hasta ahora es considerada como el fármaco de elección en el tratamiento de la fase aguda de TEP estable. 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. La HNF actúa como anticoagulante, cuyo efecto terapéutico se basa en una acción de AT, para lo cual requiere unirse a la AT III plasmática inactivando diferentes factores de la coagulación, entre los que también se incluye el factor Xa^{189,190}.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

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

Las fracciones de la heparina de menor peso molecular pierden su capacidad para alargar el TTPa, pero mantienen la capacidad de inhibir el factor Xa. A través de diversos métodos de despolimerización se han obtenido más de 15 tipos diferentes de moléculas de HBPM.

El peso molecular de las HBPM es de 4,000 – 5,000 daltons¹⁹⁰. Las HBPM actúan inhibiendo preferentemente el factor Xa y menos el factor IIa. La relación anti-Xa/anti-IIa de las HBPM es de 2 a 4:1 frente a la HNF, que es 1:1¹⁹¹.

Anticoagulantes orales

Los dicumarínicos son fármacos derivados de la 4-hidroxicumarina 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 PC y PS¹⁹². Cuando aparecen hemorragias es necesaria la suspensión del fármaco. En casos leves puede ser suficiente administrar vitamina K, pero en casos graves se requiere aportar los factores deficitarios que han sido suprimidos por el efecto de los dicumarínicos, ya sea en forma de plasma fresco o de concentrados¹⁹³.

Vías de administración y dosis

La HNF se administra por vía intravenosa (IV), con una dosis en bolo, seguida de una perfusión IV continua o intermitente cada 2 ó 4 horas, en el caso de la heparina sódica, o por vía subcutánea (SC) cada 12 horas si se trata de heparina cálcica.

Este tratamiento reduce la mortalidad y el porcentaje de recidivas en pacientes con TEV agudo¹⁹⁴. Ninguna de las tres modalidades se considera superior a las otras¹⁹⁵ 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 de forma IV intermitente⁵². 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 SC las pruebas de coagulación no se normalizan hasta pasadas 8 ó 10 horas de la última administración¹⁹⁶.

Los estudios farmacocinéticos de las HBPM muestran que tienen una biodisponibilidad superior después de la administración por vía SC 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 SC se alcanza el 90 % del equivalente a la inyección IV. 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. 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 ETV¹⁹⁶.

Las dosis se expresan en unidades internacionales (UI) antifactor Xa o bien en miligramos (mg) 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 fármaco¹⁹⁶.

Tratamiento anticoagulante a largo plazo

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.

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 vitamina K. Posteriormente se realiza un control de coagulación al tercer día y se continúa con anticoagulantes orales¹⁹³.

Entre las limitaciones del tratamiento con anticoagulantes orales dicumarínicos, 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 oral¹⁹³.

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 ocurre 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 K¹⁹⁷ (3 a 5 mg). En caso de hemorragias graves se suspenderá la anticoagulación y se administrarán 10 mg de vitamina K por vía IV, que se repetirán 6 horas después. Debido a que el efecto de la vitamina K 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 vital¹⁹³.

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 episodio de 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, trombocitopenia)¹⁹⁶.

Entre varios estudios prospectivos de la literatura^{198,199} en pacientes con TEP tratados con heparina no fraccionada, en los cuales se valora la aparición de recidivas de ETV a pesar del tratamiento, se obtiene una media de recidivas de ETV 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 AP no confirmó la presencia de recidiva de ETV. 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 miembros inferiores un trombo flotante (porción proximal del trombo no adherida a la pared superior a 5 cm).

Sin embargo, en estudios posteriores²⁰⁰ 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 EP 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 EP en el grupo de pacientes que no estaban inmovilizados o que tenían antecedentes de TEV. Asimismo, se sabe 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 embolígena²⁰¹. No obstante, algunos autores como Hull⁶⁸ mantienen la opinión de que los trombos del sistema venoso profundo de localización proximal tienen un riesgo aumentado de embolizar.

En estudios en los que se realiza un seguimiento del curso de TEP durante un año se observa un porcentaje de fallecimientos del 2,5 % y EP recurrente del 8,3 %, desarrollándose el 50 % de las recurrencias en la primera semana⁴⁶, aunque el riesgo de recidivas de ETV se mantiene durante todos los meses que dura el tratamiento anticoagulante, y aún aumenta más tras la suspensión²⁰². 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 baja (0 % - 2 % según algunas series)²⁰³, 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 %²⁰⁴. El sangrado 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, 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 HNF puede aparecer trombocitopenia (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 trombocitopenia inducida por heparina. Otras complicaciones que pueden surgir son necrosis cutánea cuando se administra de forma SC, 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 fármaco²⁰⁵.

En cuanto a los efectos secundarios de las HBPM, el más importante 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. Asimismo la inducción de trombocitopenia es menos frecuente y el desarrollo de osteoporosis parece ser que también, aunque en este último punto se precisa más documentación.

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 TTPa. No existe consenso sobre si administrar la HNF 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 IV intermitente y 5 horas después si se ha hecho por vía SC.

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 TEP recurrente²⁰⁶.

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 TEV 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 antitrombótica³ 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 TEV con un factor de riesgo reversible (intervención quirúrgica, inmovilización transitoria, gestación). La *British Thoracic Society* (BTS)²⁰⁷ también sugiere que una duración de 3 meses del tratamiento anticoagulante es adecuada para el TEV si no persiste un factor de riesgo subyacente, e incluso en un estudio del *Research Committee of the BTS*²⁰⁸ 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 la TEP aparecen durante el postoperatorio. En algunas recomendaciones²⁰⁹ 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 TEV, 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 AT o un SAAF.

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

La duración del tratamiento se sigue individualizando en pacientes con déficit de PC o PS, aumento de los niveles de homocisteína en plasma y homocigotos con resistencia a la PCa asociada con el factor V de Leiden.

HBPM en la fase aguda de TEP

Existen múltiples estudios amplios y aleatorizados y metaanálisis^{210,211} 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 SC, 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) Costo económico similar y muy inferior si el tratamiento se realiza de forma ambulatoria.

Tres metaanálisis de datos de varios estudios sugieren que las HBPM causan menos sangrados mayores (reducción del riesgo del 35 % al 69 %) ^{210,212,213} y son más efectivas que la HNF para prevenir la recurrencia de 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 TEP²¹⁴, 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 multicéntrico²¹⁵ 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 de 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 pacientes^{216,217}. El primer estudio sobre el tratamiento de TEP submasiva con una HBPM²¹⁸ apareció en el año 1995, y comparaba una dosis fija de dalteparina (120 UI/kg por vía SC dos veces al día durante 10 días) con HNF por vía IV 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^{219,220} 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 al²²¹ en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y doble ciego en el que se incluyeron 200 pacientes con TEP documentada con gammagrafía pulmonar de V/Q de alta probabilidad y TVP proximal compararon dosis fijas de una HBPM (tinzaparina sódica), administrada SC una vez al día, con HNF por vía IV a dosis ajustadas y administrada mediante perfusión continua. Ninguno de los pacientes que recibieron HBPM presentó nuevos episodios de TEV en comparación con siete (6,8 %) de los que recibieron HNF IV. Se observó una hemorragia mayor (1 %) con HBPM y dos (1,9 %) con HNF IV. En consecuencia, el tratamiento con tinzaparina fue probablemente más efectivo que con HNF IV para la prevención del TEV recurrente en pacientes con TEP y TVP proximal asociada. Este estudio tuvo una potencia superior que otros previos²²⁰ para detectar diferencias en la recurrencia de episodios de TEV 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.

HBPM en la fase de continuación

Existe menos experiencia en el uso de la HBPM como alternativa a los anticoagulantes orales en el tratamiento de la ETV en la fase de continuación. En un estudio la tasa de recidivas embólicas con HBPM en TEP fue similar a los resultados obtenidos con dicumarínicos sobre un total de 121 pacientes²²². 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 anticoagulantes orales, 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 anticoagulantes orales. 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 con la acenocumarina 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 anticoagulantes orales es la administración de HBPM³. También en situaciones en los que los anticoagulantes orales 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 SC de dosis fijas de HNF, 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 óseas²²³.

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, se administran en dosis fijas sin precisar controles hematológicos, y que la administración es SC.

Hirudina y otros inhibidores de la trombina

Debido a las desventajas de la HNF 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 (IDT) del tipo de la hirudina y sus análogos con el fin de intentar reducir todavía más las tasas de TEV y mejorar la evolución clínica de los pacientes.

Las limitaciones farmacocinéticas de la HNF provienen de su fijación inespecífica, lo que reduce el efecto anticoagulante al limitar su disponibilidad para fijarse a la AT 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-AT III para acceder a la trombina fijada a las superficies subendoteliales y a la fibrina.

Los IDT carecen de este tipo de limitaciones mostrando en modelos experimentales de trombosis venosa y arterial una actividad antitrombótica más efectiva que la de la HNF.

Los IDT se unen directamente a la trombina y bloquean su interacción con sus sustratos. Algunos IDTs, tales como, hirudina, bivalirudina y ximelagatran, solo o en combinación con melagatran, se encuentran en evaluación en estudios de fase 3 para la prevención y tratamiento de las trombosis arterial y venosa²²⁴.

A diferencia de la heparina, los IDTs pueden bloquear la acción de la trombina por unión a tres dominios: el sitio activo o sitio catalítico y dos exositos. Localizado cercanamente al sitio activo, el exosito 1 actúa como puerta para sustratos tales como fibrina, por lo tanto, orientando la apropiada unión de los péptidos al sitio activo. El exosito 2 sirve como dominio de unión a la heparina²²⁴.

Desde que los IDTs actúan independientemente de la AT, ellos pueden inhibir la unión de la trombina a la fibrina o los productos de degradación de la fibrina. Un bloqueo bivalente de los IDTs es cuando se bloquea el sitio activo y el exosito 1, mientras que el bloqueo univalente es solamente a través del sitio activo. El grupo de IDTs con bloqueo bivalente incluye a la hirudina y bivalirudina mientras que el argatroban, melagatran (y su precursor oral ximelagatran) y dabigatran son IDTs univalentes²²⁴.

La hirudina nativa y las recombinantes (lepirudin y desirudin) forman un complejo irreversible con la trombina en una forma 1:1. En forma similar, la bivalirudina (una hirudina sintética), se une al sitio activo y al

exosítio 1, pero una vez unido, la unión es rota por la trombina, por lo tanto, restaura el sitio activo de la trombina. Por lo tanto, produce una inhibición transitoria²²⁴.

La hirudina es el primero de una familia de péptidos que inhiben directamente la trombina independientemente de una interacción con la AT. 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-AT 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 SC dos veces al día frente a 5,000 UI de HNF administrada SC tres veces al día, se demostró una reducción significativa de las complicaciones tromboembólicas en todos los valores de dosificación²²⁵. La limitación de este estudio es que la comparación se realizó con respecto a la HNF 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 para el tratamiento de enfermos con trombosis y trombocitopenia inducida por la heparina²²⁶.

El argatroban es otro IDT que recientemente también ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA)²²⁷.

La bivalirudina es parcialmente excretada por los riñones, el metabolismo hepático y proteólisis en otros sitios contribuyen a su metabolismo. Sin embargo, la vida media de la bivalirudina es prolongada en presencia de falla renal severa y se requieren ajustes de la dosis²²⁴.

Estos agentes han sido ampliamente estudiados como inhibidores de trombosis arterial en síndromes coronarios, con excelentes resultados y buena seguridad en cuanto a complicaciones hemorrágicas.

El Ximelagatran se ha estudiado como un IDT oral que reduce de forma significativa la aparición de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad a largo plazo (seis meses) comparado con placebo, no fue asociado a mayores tasas de complicaciones hemorrágicas comparado con aspirina sola; solo se observó un incremento en transaminasas a más de tres veces el normal (estudio ESTEEM)²²⁸.

También a sido estudiado solo o en combinación con melagatran SC para la prevención de TEP después de cirugía ortopédica, en un estudio doble ciego, aleatorizado, con pacientes sometidos a reemplazo total de cadera, comparándolo contra enoxaparina. Las tasas de eventos de trombosis venosa con o sin TEP fueron mayores en el grupo de ximelagatran comparados con enoxaparina, mientras la incidencia de sangrado mayor

fue similar²²⁹. En otros dos estudios, se comparó contra warfarina en pacientes con reemplazo total de cadera, encontrando una disminución no significativa en la incidencia de TEP y TVP comparado con grupo control, con tazas similares de sangrado^{230,231}. El agregar una dosis de melagatran SC se observan mejores resultados en la prevención de eventos de trombosis y TEP comparados con enoxoparina, pero con mayor incidencia de sangrado mayor y menor^{232,233}.

En el estudio RE-COVER, se comparó dabigatran contra enoxoparina en el tratamiento de TEP aguda, encontrando que a dosis de 150 mg dos veces al día, dabigatran es tan efectivo con respecto a warfarina para el tratamiento de TEP y con un perfil de seguridad similar a warfarina, pero sin requerir un monitoreo de laboratorio²³⁴.

Por lo tanto, los nuevos IDTs son una muy buena alternativa actualmente, para el tratamiento de pacientes con TEP aguda y para la el tratamiento a largo plazo y prevención del mismo.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR HEMODINÁMICAMENTE INESTABLE

Se entiende como tromboembolia pulmonar hemodinámicamente inestable (TEPHI) a la que va acompañada de hipotensión (PAS por debajo de 90 mmHg o caída de 40 mmHg o más con respecto a la situación basal), choque cardiogénico y/o cor pulmonale agudo²³⁵. El tamaño del émbolo y/o la existencia de una enfermedad cardiorrespiratoria subyacente son los factores que han sido asociados a la inestabilidad hemodinámica²³⁶, aunque este hecho no ha sido corroborado por todos los autores, ya que ha sido descrito por un estudio que una parte de los pacientes que presentaron un cor pulmonale agudo no tenían antecedentes de enfermedad cardíaca ni respiratoria²³⁷.

En cuanto a la prevalencia, se estima que la TEP masivo representa alrededor de un 15 % - 20 % del total de las TEP agudas²³⁶ y que la TEPHI aparece en el 61 % de pacientes con TEP masiva²³⁷. Un reciente estudio prospectivo halló que una gran parte de los enfermos que habían sufrido un paro cardiorrespiratorio de causa desconocida habían tenido en realidad un episodio de TEP masiva²³⁸.

La presentación de una TEP en forma de TEP masiva ha sido relacionada con la presencia de algún estado de hipercoagulabilidad congénito⁹³. Sin embargo, un trabajo realizado en nuestro país sobre la prevalencia de estados de hipercoagulabilidad en una serie de enfermos consecutivos diagnosticados con TEP mostró que fue masiva únicamente en el 14 % de los pacientes a los que se diagnosticó un estado de hipercoagulabilidad congénito, siendo esta cifra más baja de lo que cabría esperar en estos casos²³⁹.

La mortalidad de la 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 horas^{240,241}. Un estudio

retrospectivo reciente mostró que la mortalidad de la TEPHI era muy superior a la de la TEP estable, 59 % y 3 %, respectivamente²³⁷, valores similares a los encontrados en otro estudio prospectivo multicéntrico donde fueron del 65 % y 8 % para la TEPHI y para la estable, respectivamente²³⁵.

La TEPHI suele ir asociada 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 grave cuando el gasto cardíaco (GC) se reduce de forma importante. La obstrucción vascular da lugar a un incremento de la resistencia vascular pulmonar y de la poscarga del VD con la HAP consiguiente; ello conduce además a la disminución de la precarga del VI y por tanto es la causa de la reducción del GC²⁴². 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 sanos²⁴². El cuadro de estado de choque aparece cuando la poscarga del VD sigue en aumento y se produce en primer lugar el cor pulmonale agudo por falla del VD; 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 estado de choque²⁴³.

Puede ocurrir también que una TEPHI se presente como un estado de choque sin que el paciente refiera dolor ni disnea²⁴⁴. El síncope, el síntoma característico de la TEPHI, se presenta con una frecuencia que oscila entre el 10 % - 17 % según la literatura²⁴⁵.

La exploración física de un enfermo con una 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^{246,247}. Se estima que un 41 % de pacientes con TEPHI pueden desarrollar un estado de choque²³⁷; 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.

El hemograma es normal por lo habitual en la TEPHI y la presencia de leucocitosis indica la existencia de un problema infeccioso más que de una TEP; la tríada de Wacker [aumento de deshidrogenasa láctica (DHL) y cifras normales de transaminasas glutámico oxalacética (TGO) y glutámico pirúvica (TGP) en sangre] sólo aparece entre el 10 % - 25 % de casos y por tanto su utilidad es escasa²⁴⁸. El papel que puede desempeñar el nivel sérico de troponina T en el diagnóstico del TEPHI es escaso, su presencia está relacionada con la gravedad y por lo tanto con el pronóstico de la TEPHI. La hipoxemia es un hallazgo habitual en esta forma de TEP y puede progresar hasta la insuficiencia respiratoria en buena parte de los pacientes²⁴². Una cifra de DD

medido por ELISA por debajo de 500 ng/ml descarta con casi con total seguridad el diagnóstico de una TEP debido a la elevada sensibilidad de esta prueba, en torno al 95 %²⁴⁹, sensibilidad que desafortunadamente disminuye en los enfermos de edad avanzada²⁵⁰. Por el contrario, la especificidad del DD es mucho menor y su nivel puede verse incrementado en condiciones tan diversas como una intervención quirúrgica, una neumonía o un infarto de miocardio²⁴⁷. La posibilidad de que la determinación del DD pueda discernir entre la presencia de una TEP submasiva, una masiva o una TEPHI, no ha sido evaluada hasta el momento.

La condensación y/o el derrame pleural constituyen los hallazgos radiológicos más frecuentes en la TEP submasiva y en el infarto pulmonar, mientras que la cardiomegalia parece estar asociada a la presencia de una TEP masiva. Stein et al²⁴⁴ encontraron que la cardiomegalia estaba presente en el 40 % de los pacientes con una TEP de estas características; mientras que en la serie de cerca de 2,500 pacientes del ICOPER, la cardiomegalia aparecía con la misma frecuencia en la TEP masiva que en la submasiva¹³⁵. Asimismo es necesario recordar que la radiografía puede ser normal en esta forma de TEP²⁴⁴.

El patrón de isquemia subepicárdica es el hallazgo electrocardiográfico más frecuente en los enfermos con TEP masiva y es un índice de la gravedad del cuadro puesto que se ha asociado a un índice de Miller angiográfico superior al 50 %²⁵¹. Una rápida reversibilidad de la isquemia indica que el episodio va a tener un pronóstico favorable.

La probabilidad clínica o grado de sospecha clínica 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 TEP²⁵²; en el caso del TEPHI la probabilidad clínica 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.

El VPP y el VPN de la gammagrafía pulmonar de V/Q normal, de la gammagrafía pulmonar de V/Q de alta probabilidad o de la gammagrafía pulmonar de V/Q de baja probabilidad, siguiendo los criterios del PIOPED¹³², son similares para la TEP masiva y para la submasiva²⁵³. Sin embargo, el VPP de la gammagrafía pulmonar de V/Q de probabilidad intermedia es menor en la TEP masiva que en la submasiva²⁵³. De todas formas, la dificultad de practicar una gammagrafía pulmonar de V/Q 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 gammagrafía pulmonar de V/Q como la primera prueba de diagnóstico de TEP masiva, a diferencia de lo que ocurre en la TEP submasiva²⁴².

Ecocardiografía transtorácica y transesofágica

La ecocardiografía permite el diagnóstico de una TEPHI, bien por medio de la visualización directa del trombo ó, bien por 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 Doppler. Se estima que la especificidad del trombo verdadero es del 100 %²⁵⁴.

Los signos indirectos de cor pulmonale agudo son:

- 1) HAP, que es un hallazgo habitual en TEPHI, suele exceder los 40 mmHg y se puede inferir por medio del efecto Bernoulli cuando hay insuficiencia tricuspídea²⁵⁵.
- 2) Dilatación e hipertrofia del VD. La dilatación del VD aparece entre el 71 % - 100 % de los pacientes con TEPHI y se puede calcular midiendo el índice existente entre el área telediastólica del VD y la del 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 AD. 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 valor²⁵⁵.
- 3) El movimiento paradójico y la desviación del septum interventricular hacia el VI se presentan en aproximadamente un 42 % de los enfermos con una TEPHI. 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 mismo²⁵⁵.
- 4) La compresión del VI, que se puede encontrar en el 38 % de los pacientes con TEPHI, se aprecia fundamentalmente en la diástole²⁵⁵.

La ecocardiografía, tanto el ECOTT como el transesofágico (ECOTE), constituye la primera prueba específica a practicar para el diagnóstico de TEPHI, ya que reúne una serie de condiciones: es una técnica disponible en la mayor parte de los centros, es fácil de realizar, especialmente el ECOTT, permite además descartar otras enfermedades como la disección de aorta, el taponamiento cardíaco o una endocarditis^{256,257}; el ECOTE es un método escasamente invasivo, permite ver el trombo y suele estar exento de complicaciones²⁵⁸. Las principales limitaciones diagnósticas del ECOTT y el ECOTE son la obesidad, la hiperinsuflación asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica²⁵⁹, que su correcta interpretación dependa de la experiencia del ecocardiografista.

Los criterios de sobrecarga del VD requieren la presencia de al menos 1 de 4 signos: a) trombo en el hemicardio derecho; b) dimensión diastólica del VD (vista paraesternal) > 30 mm o relación VD/VI > 1; c) aleteo sistólico del septum interventricular, d) tiempo de aceleración < 90 ms o gradiente de presión de la insuficiencia tricuspídea > 30 mmHg en ausencia de hipertrofia del VD²⁶⁰.

El signo 60/60 es un tiempo de aceleración de eyección del VD < 60 ms en presencia de gradiente de presión de la insuficiencia tricuspídea ≤ 60 mmHg²⁶¹. El signo de McConnell es una normocinesia y/o hiperkinesia del segmento apical de la pared libre del VD a pesar de hipocinesia y/o acinesia del resto de la pared libre del VD²⁶². Se precisan signos ecocardiográficos concomitantes de sobrecarga de presión para prevenir

diagnósticos erróneos de TEP aguda en pacientes con hipocinesia o acinesia de la pared libre del VD debida a un infarto del VD²⁶³.

Steiner et al, encontraron que la sensibilidad y la especificidad del ECOTT y el ECOTE fue del 59 % y 55 %, respectivamente, en relación con la angioTAC pulmonar²⁶⁴, técnica que no puede ser considerada por el momento como el “estándar de oro” para diagnóstico de TEPHI. A pesar de estas limitaciones existen estudios que avalan el empleo del ECOTT como primera prueba a realizar ante la sospecha de una TEP masiva²⁶⁵.

La exploración ecocardiográfica no está recomendada como un elemento de la estrategia diagnóstica electiva en pacientes normotensos, hemodinámicamente estables, con sospecha de TEP.

En pacientes con sospecha de TEP de alto riesgo que presentan estado de choque o hipotensión, la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD prácticamente excluye la TEP como causa de la inestabilidad hemodinámica. Además, puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la causa del estado de choque, mediante la detección de taponamiento, disfunción valvular aguda, infarto agudo de miocardio o hipovolemia. A la inversa, los signos inequívocos de disfunción y sobrecarga de presión del VD en un paciente con deterioro hemodinámico y sospecha de TEP son indicio firme y pueden justificar la instauración de un tratamiento agresivo para TEP cuando no se puede utilizar otras herramientas diagnósticas debido al crítico estado del paciente¹²⁶.

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 AP^{266,267,268}, 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 de TEP masiva.

La AP, tanto la convencional como la basada en la substracción digital, desde los trabajos del *Urokinase Pulmonary Embolism Trial* su realización se ha considerado imprescindible para instaurar la fibrinólisis en los pacientes con una TEPHI^{269,270}. El índice de Miller es un método para mejorar la interpretación de la AP y trata de evaluar de forma conjunta el tamaño del trombo y el grado de oclusión vascular²⁷¹; 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 la TEP es masiva si el índice de Miller es superior a 17/34. Su uso está reservado para aquellos pacientes en los que no se ha podido obtener el diagnóstico de TEPHI por otros medios.

La sensibilidad y especificidad de la angioTAC pulmonar frente a las de la AP en el diagnóstico de TEP masiva son del 100 %²⁷². Los criterios diagnósticos son los mismos que para la AP, pudiéndose aplicar también en esta prueba el índice de Miller (índice de Qanadly) para una mejor interpretación de los resultados²⁷³; la angioTAC pulmonar permite además evaluar el grado de dilatación del VD como signo de cor pulmonale agudo²⁷⁴. Su eficacia tanto en relación al ECOTT como a la AP, no ser un método invasivo y carecer de complicaciones, la han convertido en una prueba de primera línea para el diagnóstico de TEPHI.

La eficacia de la RM cardiaca ha sido evaluada en TEP submasiva²⁷⁵, pero no hay datos hasta el momento de su empleo en los enfermos con una TEP masiva o una TEPHI.

La gravedad de un paciente con TEPHI requiere confirmar antes este diagnóstico que a investigar la existencia de una TVP de miembros inferiores como causa de la enfermedad. Por este motivo, el algoritmo para diagnosticar una TEP masiva o una TEPHI propone los métodos más sencillos y rápidos para el manejo de la mayor parte de estos enfermos y pospone el estudio de los miembros inferiores a la etapa de estabilización clínica de los enfermos^{276,277}.

Tratamiento farmacológico

Anticoagulación con heparina y fibrinólisis

Son los dos pilares principales en la estrategia terapéutica en la TEPHI.

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 postflebitico son menores cuando se utilizan los fibrinolíticos que con el empleo de heparina sola²⁷⁸. Por otra parte, un metaanálisis de los estudios aleatorizados 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 postflebitico en los pacientes con una TEPHI, no sucedía lo mismo en los pacientes con TEP masiva hemodinámicamente estable²⁷⁸. Un estudio con 128 pacientes mostró idénticos resultados, por lo que no se recomendaba el empleo de fibrinolíticos en TEP masiva estable²⁷⁹. Existe un estudio multicéntrico que ha demostrado los efectos benéficos de la fibrinólisis en TEP masiva estable, pero tiene el inconveniente de no ser aleatorizado²⁸⁰.

Un nivel elevado de troponinas puede identificar a un subgrupo de pacientes normotensos quienes se pueden beneficiar de un tratamiento más agresivo. La trombolisis también puede ser considerada en pacientes con alteraciones importantes de la oxigenación o en una TEP masiva (por método de imagen) aún sin inestabilidad hemodinámica ó en pacientes con TVP extensa que se acompaña de TEP submasiva. Otro grupo selecto de pacientes son aquellos con TEP submasiva con datos de disfunción del VD. Sin embargo, la evidencia para soportar dichas indicaciones es inadecuada, por lo que habrá que individualizar el caso para cada paciente²⁸¹.

Los fibrinolíticos pueden administrarse por vía sistémica, lo más frecuente, o bien directamente en la arteria pulmonar. Leeper et al emplearon estreptoquinasa intraarterial pulmonar en el tratamiento de pacientes con TEP masiva y sus resultados fueron aceptables²⁸², y existen algunos estudios más similares, pero la falta de aleatorización 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 UCI para un mejor control de los pacientes. Las contraindicaciones son las siguientes: cirugías o enfermedad intracranial, espinal u ocular, cirugía mayor reciente u otros procedimientos invasivos, sangrado mayor activo o reciente, embarazo y riesgos evidentes de sangrado. La hemorragia intracraneal es la más clara y fuerte contraindicación para trombolisis. El juicio clínico de riesgo-beneficio es imperativo en cada caso²⁸¹. Recomendándose en cualquiera de estos supuestos colocar un filtro de cava inferior y anticoagular con heparina.

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 complicaciones²⁷⁸. La eficacia de la fibrinólisis puede ser evaluada con la medición de la SaO₂ en sangre venosa mixta o con el gradiente PaCO₂/EtCO₂²⁸³.

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 TTPa, y si éste es inferior a 2,5 veces el valor inicial se empieza el tratamiento con HNF en infusión IV, 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 HNF hasta no conseguir el TTPa adecuado. También se puede utilizar cualquiera de las HBPM por vía SC a dosis terapéuticas en lugar de la HNF.

Los regímenes trombolíticos aceptados en la actualidad, además del rTPA, son los siguientes: 1) Estreptoquinasa 250,000 U como dosis de carga sobre un periodo de 30 min, seguida de una infusión de 12 hrs a 100,000 U/hr. El régimen acelerado es una dosis de 1.5 millones de unidades sobre un periodo de 2 hr. 2) Urokinasa 4,400 U/Kg sobre un periodo de 12 - 24 hrs. El régimen acelerado es de 3 millones de unidades sobre un periodo de 2 hr. 3) Reteplase en dos bolos de 10 U con 30 min de diferencia. 4) Tenecteplase 30 - 50 mg en bolo, en un periodo de 5 - 10 seg, dependiendo del peso corporal del paciente, como dosis máxima 50 mg. 5) Alteplase, en régimen acelerado a dosis de 0.6 mg/kg en un periodo de 15 min²⁸⁴.

La complicación más grave y frecuente debida al uso de fibrinolíticos es la hemorragia, que se presenta en el 3 % de los enfermos²⁸⁵, cifra más elevada que la previamente descrita, en torno al 1,9 %²⁸⁶, siendo el riesgo de sangrado menor con el rTPA que con la estreptoquinasa o la uroquinasa²⁷⁸. En estos casos se debe suspender el tratamiento, administrar crioprecipitados o plasma fresco, colocar un filtro de vena cava inferior y una vez que los pacientes se han estabilizado iniciar la anticoagulación con heparina. Otras complicaciones que

pueden aparecer son las reacciones alérgicas (más frecuentes con la estreptoquinasa y la urokinasa que con el rTPA), la fiebre, hipotensión o náuseas y vómitos²⁷⁸.

Se han venido utilizando los expansores del plasma, los vasopresores y también los vasodilatadores para corregir las alteraciones hemodinámicas propias de la TEPHI. Los expansores del plasma pueden empeorar el cuadro al aumentar la sobrecarga del VD²⁸⁷. 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 importante²⁸⁷. Entre los vasodilatadores, la prostaglandina E₁ (PGE₁) consigue un mayor descenso de la HAP que la nitroglicerina o el nitroprusiato sódico. El óxido nítrico, potente sustancia vasodilatadora que es capaz de contrarrestar la acción vasoconstrictora de la endotelina 1, produce una mejoría muy rápida de la TEP masiva en el animal de experimentación²⁸⁸ y también en el hombre²⁸⁹; 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 nítrico²⁹⁰.

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

Indicaciones absolutas para colocación de filtro en vena cava inferior²⁹¹:

- a) Existe alguna contraindicación para la fibrinólisis.
- b) Antes de iniciar el tratamiento fibrinolítico, que es lo que se conoce como fibrinólisis protegida.
- c) Cuando es necesaria la retirada de los fibrinolíticos por una hemorragia.
- d) Cuando hay embolismo recurrente a pesar de un tratamiento adecuado.

Indicaciones relativas para colocación de filtro en vena cava inferior²⁹¹:

- a) Trombosis en el sistema venoso ileo-cava.
- b) Trombosis venosa proximal grande y flotante (móvil).
- c) TEP masiva tratada con trombolisis/trombectomía.
- d) Poco apego al tratamiento anticoagulante por parte del paciente.
- e) Alto riesgo de complicaciones de la anticoagulación (caídas frecuentes, ataxia).

Las complicaciones más frecuentes son la falta de apertura, una posición incorrecta, la angulación o la migración del mismo²⁹². Actualmente existen filtros que pueden ser retirados con seguridad > 20 semanas o aún por periodos más prolongados, con un pequeño procedimiento intervencionista, siempre y cuando el paciente tenga una adecuada anticoagulación o se encuentre libre de riesgo de TEV²⁹³.

A pesar de que las indicaciones de la colocación de un filtro de vena cava inferior, es la contraindicación de la anticoagulación, en recientes estudios se ha reportado una recurrencia de hasta el 30 % de TVP, lo que confirma la necesidad de anticoagulación a largo plazo a pesar de la colocación del filtro, sobre todo en pacientes de alto riesgo²⁹⁴.

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

Están indicadas en TEPHI si se produce un paro cardiorrespiratorio, si existe alguna contraindicación para la fibrinólisis, cuando el tratamiento fibrinolítico no logra la reversión de la HAP o del estado de choque o si el episodio agudo se presenta en un paciente con una TEP crónica subyacente²⁹⁵.

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, sobre todo cuando está contraindicada la fibrinólisis sistémica, para lo cual se ha utilizado urokinasa y rTPA^{296,297} y en todo caso debe administrarse tratamiento con HNF de forma simultánea²⁹⁸.

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 fibrinólisis²⁹⁹.
- b) El catéter hidrodinámico Hidrolyser, útil para vasos entre 5 y 9 mm de diámetro²⁹⁵.
- c) El catéter de reolisis que utiliza el efecto Venturi y ha sido eficaz en el animal de experimentación y en el hombre^{300,301}.
- 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 hombre²⁹⁵.
- e) El catéter trenzado rotatorio asociado a la administración de urokinasa intrapulmonar ha mostrado ser eficaz en la serie de De Gregorio et al³⁰².
- f) El catéter de Greenfield para embolectomía es el más antiguo de los dispositivos pero hoy día está superado por los ya descritos²⁹⁵.
- e) Los catéteres Rotarex, Amplatz o Trerotola están todavía en fase experimental²⁹⁵.

En un estudio realizado en nuestro instituto y publicado por Eid-Lidt et al, se les realizó trombectomía percutánea con catéter pigtail y aspiración de trombo a 13 pacientes, demostrando mejoría hemodinámica, angiográfica y en los parámetros de oxigenación en sangre; se observó un incremento en la presión sanguínea

sistólica sistémica (74.3 ± 7.5 mmHg vs 89.4 ± 11.3 mmHg, $p = 0.001$), una disminución de la presión media de la arteria pulmonar (37.1 ± 8.5 mmHg vs 32.3 ± 10.5 mmHg, $p = 0.0001$). La incidencia de complicaciones mayores fue del 11.1%. No se documentó muerte cardiovascular o recurrencia de TEP durante el seguimiento (12.3 ± 9.4 meses)²⁹⁶.

En dos estudios se ha analizado la eficacia de la colocación de stent en la arteria pulmonar para tratar pacientes con TEPHI, con resultados aceptables^{303,304}. 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^{305,306}. 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 %)³⁰⁷. La mortalidad de estos procedimientos no es despreciable, oscilando entre el 17 % - 29 % según las series³⁰⁷, lo que unido a la falta de estudios aleatorizados donde se haya comparado su eficacia con la de otros métodos motiva a que no sea un tratamiento estandarizado en pacientes con 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 de choque²⁴² y debe realizarse bajo circulación extracorpórea³⁰⁸. 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 %³⁰⁹. Está indicada cuando existe obstrucción subtotal o total de la arteria pulmonar principal o de sus ramas mayores y sin HAP crónica.

Las principales indicaciones de embolectomía quirúrgica son: **a)** TEP aguda masiva, **b)** contraindicaciones para fibrinólisis y **c)** choque cardiogénico sin respuesta a tratamiento médico intensivo^{310,311}.

PRONÓSTICO

Es preciso realizar una evaluación del pronóstico para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas. La estratificación del riesgo de TEP se realiza por etapas: empieza con un examen clínico del estado hemodinámico y continúa con la ayuda de pruebas de laboratorio.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología dividen a la TEP en dos grandes grupos: La TEP de alto riesgo, que se diagnostica cuando hay estado de choque o hipotensión arterial persistente (definida como una PAS < 90 mmHg o una caída de la presión ≥ 40 mmHg durante más de 15 min cuando no la causan una arritmia de nueva aparición, hipovolemia o sepsis) y representa una urgencia que pone la vida en peligro inminente y requiere un manejo específico. En los demás pacientes normotensos con TEP de no alto riesgo.

La presencia de marcadores de disfunción del VD y/o daño miocárdico, identifica una TEP de riesgo intermedio¹²⁶.

Los pacientes hemodinámicamente estables sin evidencia de disfunción del VD o daño miocárdico tienen una TEP de bajo riesgo. Un paciente con TEP de no alto riesgo puede clasificarse en la categoría de TEP de bajo riesgo cuando se haya evaluado por lo menos uno de los marcadores de disfunción del VD y uno de los marcadores de daño miocárdico¹²⁶.

Los datos clínicos y de laboratorio habituales también pueden tener implicaciones pronósticas en TEP aguda cuando se integran en una puntuación ponderada. Clasificando a los pacientes por grupos, según la puntuación. Los grupos con una puntuación > 85 son considerados de alto riesgo con una mortalidad mayor (clase III 85 - 105, mortalidad 3.1 %; clase IV 106 - 125, mortalidad 10.4 %; clase V \geq 126, mortalidad 24.4 %) ³¹².

La mortalidad de la 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 encontrado que la presencia de acidosis metabólica es un factor predictivo de mortalidad y se ha asociado a un peor pronóstico.

Según los datos del estudio MAPPET, la hipotensión sistémica parece conllevar un riesgo ligeramente menor comparado con el estado de choque (mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa, del 15,2 % frente al 24,5 %, respectivamente). Sin embargo, la mortalidad esperada es aún muy elevada y justifica la clasificación de un paciente en la categoría de TEP de alto riesgo, que requiere un tratamiento agresivo inmediato²³⁵.

Un metaanálisis ha encontrado que el riesgo de mortalidad por TEP es más del doble en los pacientes con signos ecocardiográficos de disfunción del VD. Dos de los siete estudios incluyeron una estimación del riesgo en pacientes normotensos con TEP. En este tipo de pacientes, la disfunción del VD presentó una sensibilidad del 56 % - 61% y estuvo relacionada con el aumento absoluto en la mortalidad precoz por TEP de un 4 % -5 %. Es importante señalar que los pacientes con hallazgos ecocardiográficos normales tuvieron un resultado excelente, con una mortalidad intrahospitalaria por TEP < 1 % en la mayoría de las series estudiadas³¹³.

La disfunción del VD está asociada a un aumento del estiramiento miocárdico que produce una liberación del péptido natriurético cerebral o de tipo B (BNP). Por lo que en términos de TEP aguda la concentración de BNP o del dominio N-terminal del proBNP (NT-proBNP) refleja la gravedad de la disfunción del VD y el deterioro hemodinámico³¹⁴. Las concentraciones elevadas de BNP o de NT-proBNP están relacionadas con un resultado clínico peor, aunque su VPP es bajo (12 % - 26 %). Por otra parte, las concentraciones bajas de BNP o de NT-proBNP pueden utilizarse de forma fiable para identificar a los pacientes con buen pronóstico en cuanto a la mortalidad a corto plazo o a un resultado clínico complicado (VPN 94 % - 100 %) ^{315,316}.

Las troponinas cardíacas son otro indicador pronóstico en TEP aguda. El mecanismo para su liberación se ha atribuido a incremento en la tensión de la pared del VD por sobrecarga de presión con daño celular y microinfartos. La dilatación aguda incrementa la demanda de oxígeno y reduce la perfusión de la coronaria derecha, aún en ausencia de enfermedad coronaria aterosclerosa. Cifras de troponina T o I entre > 0.01 y 0.07 ng/mL correlacionan con mayor porcentaje de defectos segmentarios y con signos electrocardiográficos y ecocardiográficos de disfunción del VD. Se ha demostrado una relación directa entre mayor liberación de troponinas con la gravedad, recurrencia, curso clínico complicado (uso de aminas, ventilación mecánica y trombolisis fallida) y mortalidad⁴. La troponina T positiva se asoció a una mortalidad intrahospitalaria del 44 %, comparada con el 3 % para la troponina T negativa (*odds ratio* [OR] = 15,2; IC del 95 %, 1,2 - 190,4). La mayoría de los estudios clínicos han documentado unos VPP de la elevación de las troponinas para la mortalidad precoz relacionada con TEP en un 12 % - 44 %, con un VPN muy alto (99 % -100 %) e independiente de los diversos métodos y valores de corte aplicados. Un metaanálisis ha confirmado que la elevación de la concentración de troponinas se asocia a un aumento de la mortalidad en el subgrupo de pacientes hemodinámicamente estables (OR = 5,9; IC del 95 %, 2,7 - 12,9)³¹⁷.

Nuevos marcadores de daño miocárdico en TEP, como la forma cardíaca de la proteína ligadora de ácidos grasos (H-FABP), se ha propuesto como un marcador precoz de daño miocárdico, la cual es superior a las determinaciones de troponina para la estratificación del riesgo de TEP al ingreso. Una concentración de H-FABP > 6 ng/ml tuvo un VPP y un VPN para la mortalidad precoz debida a TEP de un 23 % - 37 % y un 96 % - 100 %, respectivamente^{318,319}.

En resumen, la evaluación del estado hemodinámico, los signos de disfunción del VD y marcadores de daño miocárdico y la valoración de otros factores relacionados con el paciente son útiles para una estratificación óptima del riesgo.

Además de la disfunción del VD, la ecocardiografía también puede identificar dos marcadores específicos, y cada uno de ellos indica un riesgo 2 veces mayor en la mortalidad por TEP: cortocircuito derecho-izquierdo a través de un foramen oval persistente y presencia de trombos en el VD^{320,321}.

La valoración radiológica por medio de angioTAC pulmonar con fines pronósticos, encontró que una relación VD/VI > 1 tiene un VPP del 10 % (IC del 95 %, 2,9 % - 17,4 %) en cuanto a la mortalidad a los 30 días por TEP. La combinación de un cociente VD/VI > 1 y un índice de obstrucción vascular derivada de TC > 40 % aumentó el VPP de la mortalidad a los 3 meses debida a TEP al 18,8 %. El VPN de la relación VD/VI ≤ 1 para un resultado sin incidencias fue del 100 % (IC del 95 %, 94,3 % - 100 %)³²².

En otro estudio, que incluyó a 431 pacientes, una relación VD/VI $> 0,9$ tuvo un VPN y VPP para la mortalidad a los 30 días del 92,3 % y el 15,6 %, respectivamente. El riesgo relativo (RR) de la relación VD/VI $> 0,9$ para predecir la mortalidad a los 30 días fue de 5,17 (IC del 95 %, 1,63 - 16,35; $p = 0,005$)

después de ajustarlo a otros factores de riesgo como neumonía, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y edad³²³.

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 TVP 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 la TEP, 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 SAAF y los enfermos afectados de una HAP previa debida a una TEP crónica, a la enfermedad pulmonar venooclusiva, a la secundaria a enfermedades de la colágena o la HAP primaria (situaciones en las que es recomendable el uso de la anticoagulación oral de forma indefinida o de prostaciclina IV o en su caso la posibilidad de una tromboendarterectomía o trasplante pulmonar), es muy probable que se pueda reducir esta temible forma de presentación de TEP.

JUSTIFICACIÓN

La TEP aguda continúa siendo una causa de gran morbilidad y mortalidad en nuestro país y en el mundo entero. Hasta el momento no existen bases de datos mexicanas de TEP aguda. Solo encontramos disponibles en la literatura médica mexicana las guías publicadas del INCICH y estudios previos de necropsias en los que se han basado todos los datos epidemiológicos actuales del país.

Por lo tanto este trabajo ayudará a establecer datos epidemiológicos y clínicos de población mexicana. Así mismo, fomentará la realización de registros para futuras bases de datos nacionales en materia de tromboembolismo agudo, que ayudará al estudio e investigación de esta patología en una forma completa y de manera prospectiva.

Nuestro instituto continúa siendo punta de lanza en materia de enfermedades cardiovasculares, con registros nacionales ya publicados de enfermedades cardiovasculares (síndromes coronarios agudos); por lo que no podría dejar desapercibida a la TEP aguda, como uno de sus principales objetivos en cuanto al diagnóstico y tratamiento de vanguardia, a la par de los grandes institutos a nivel mundial. Esperando llegar a ser un centro de referencia nacional para el estudio y tratamiento de pacientes con TEP aguda en un futuro cercano.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Dar a conocer la morbilidad y mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con TEP en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de TEP en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
- Presentar los diferentes métodos diagnósticos para TEP utilizados en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
- Establecer la seguridad del tratamiento trombolítico y anticoagulantes en estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

LUGAR DEL ESTUDIO:

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional, retrospectivo, de tipo descriptivo.

CRITERIOS DE INGRESO:

Todo paciente ingresado a la unidad de cuidados coronarios con diagnóstico de TEP, durante el periodo de tiempo comprendido Octubre/2005 a Mayo/2009.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Todo aquel paciente que ingresó a la unidad de cuidados coronarios con diagnóstico diferente a TEP.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Todo paciente que durante su estancia en la unidad de cuidados coronarios, se le descarta el diagnóstico de TEP por los métodos diagnósticos utilizados en nuestro hospital.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

Se analizaron de la base de datos de la Unidad Coronaria del INCICH a todos los pacientes con diagnóstico de TEP durante el periodo de Octubre/2005 a Mayo/2009, obteniendo así cada una de las variables a investigar. Algunas variables se obtuvieron directamente del expediente clínico.

Para su análisis, los pacientes fueron clasificados en TEP masiva, submasiva y no significativa⁴.

Una vez realizado lo anterior, se inició el proceso de análisis estadístico, para posteriormente plasmar los resultados y conclusiones del estudio.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	MEDICION DE VARIABLE	ESTADISTICA
TROMBOEMBOLIA PULMONAR	Entidad clínico-patológica que se desencadena como consecuencia de la obstrucción arterial pulmonar a causa de un trombo desarrollado in situ o procedente del sistema venoso del resto del organismo ⁴ .	Diagnóstico establecido en la base de datos de la unidad de cuidados coronarios (UCC).	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
TROMBOEMBOLIA PULMONAR MASIVA	Aquella que cumple con los siguientes criterios: a) inestabilidad clínica, b) obstrucción vascular $\geq 50\%$ o defectos de perfusión ≥ 9 segmentos, c) hipoxemia grave, d) DVD con hipoquinesia regional o global ⁴ .	Diagnóstico establecido en la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
TROMBOEMBOLIA PULMONAR SUBMASIVA	Aquella que cumple con los siguientes criterios: a) estabilidad clínica, b) obstrucción vascular $\geq 30\%$ o defectos de perfusión ≥ 6 segmentos, d) hipoxemia moderada, e) DVD con hipoquinesia regional ⁴ .	Diagnóstico establecido en la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
TROMBOEMBOLIA PULMONAR NO SIGNIFICATIVA	Aquella que cumple con los siguientes criterios: a) estabilidad clínica, b) obstrucción de la circulación $< 20\%$ o defectos de perfusión < 5 segmentos, d) sin hipoxemia, d) sin disfunción del VD ⁴ .	Diagnóstico establecido en la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona.	Número de años de vida.	CUANTITATIVA	DE INTERVALO	AÑOS	Media con desviación estándar ó mediana con percentiles
SEXO	Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC, expresado en género masculino (MASC) o femenino (FEM).	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	MASC - FEM	Media con desviación estándar ó mediana con percentiles
IMC	Medida de asociación ente la talla y el peso de un individuo. También conocido como índice de Quetelet.	Peso en kg de un individuo dividida entre su talla en centímetros al cuadrado, expresado en miligramos por kilo (mg/kg).	CUANTITATIVA	DE RAZON	mg/kg	Media con desviación estándar ó mediana con percentiles

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	MEDICION DE VARIABLE	ESTADISTICA
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA (EPOC)	Estado de enfermedad tratable y prevenible, caracterizada por limitación al flujo aereo pulmonar que no es totalmente reversible, que es usualmente progresiva; con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas nocivas o gases ³²⁴ .	Diagnóstico establecido en la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
TABAQUISMO	El tabaquismo es la adicción al tabaco provocada, principalmente, por uno de sus componentes activos, la nicotina; la acción de dicha sustancia acaba condicionando el abuso de su consumo. La OMS considera su diagnóstico cuando el uso de tabaco es diariamente durante el último mes, cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno.	Diagnóstico establecido en la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
INSUFICIENCIA CARDIACA	Es la incapacidad del corazón para expulsar una cantidad suficiente de sangre que permita mantener una presión arterial adecuada para perfundir de oxígeno a los tejidos del organismo. Es cuantificada por la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $\leq 45\%$, por medio de ECOTT o RMC ³²⁵ .	Diagnóstico establecido en la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
CLASE FUNCIONAL DE LA NYHA	Clasificación funcional (CF) de la New York Heart Association (NYHA) valora la actividad física del paciente con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), definiendo cuatro clases en base a la valoración subjetiva que hace el médico durante la anamnesis sobre la presencia y severidad de la disnea ³²⁶ .	CF I: Actividad habitual sin síntomas. No hay limitación de la actividad física. CF II: El paciente tolera la actividad habitual, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos. CF III: La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la habitual, está notablemente limitado por la disnea. CF IV: El paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física.	CUALITATIVA	ORDINAL, POLITOMICA	CLASE I - II - III - IV	Frecuencias e intervalo de confianza

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	MEDICION DE VARIABLE	ESTADÍSTICA
PAS	Presión arterial sistólica: corresponde al valor máximo de la tensión arterial en sístole (cuando el corazón se contrae).	Dato obtenido de la base de datos de la UCC expresado en milímetros de mercurio (mmHg).	CUANTITATIVA	DE RAZON	mmHg	Media con desviación estándar ó mediana con percentiles
PAM	Es la presión promedio medida sobre un ciclo cardíaco completo. La forma sencilla de calcularla es: PAD + (PAS - PAD)/3	Dato obtenido de la base de datos de la UCC expresado en mmHg.	CUANTITATIVA	DE RAZON	mmHg	Media con desviación estándar ó mediana con percentiles
FRECUENCIA CARDIACA (FC)	Número de veces que el corazón se contrae por minuto.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC expresado en latidos por minuto (lpm).	CUANTITATIVA	DE RAZON	lpm	Media con desviación estándar ó mediana con percentiles
FRECUENCIA RESPIRATORIA (FR)	Número de respiraciones que una persona presenta por minuto.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC expresado en respiraciones por minuto (rpm).	CUANTITATIVA	DE RAZON	rpm	Media con desviación estándar ó mediana con percentiles
TRAUMA	Antecedente de traumatismo que le genera un estado de postración por un periodo relativamente corto.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
TEP PREVIA	Diagnóstico previo de TEP, documentado en su expediente clínico.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
TVP PREVIA	Diagnóstico previo de TVP, documentado en su expediente clínico.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
TROMBOFLEBITIS	Es una inflamación venosa debido a un coágulo de sangre en una vena de miembros pélvicos inferiores.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
SAAF	Es un síndrome caracterizado por la asociación de trombosis de localización venosa y/o arterial, abortos de repetición, trombocitopenia y la presencia de aAF ⁸² .	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
INMOVILIZACION	Estado de postración prolongado (> 7 días) en cama, por enfermedad médica o trauma.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	MEDICION DE VARIABLE	ESTADISTICA
CIRUGIAS	Antecedente de cirugía ortopédica reciente (cadera, rodilla, fracturas, etc.)	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
CANCER	Diagnóstico ya documentado de neoplasia de cualquier localización o tipo.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
SINCOPE	Es la pérdida reversible de la conciencia asociada a pérdida del tono postural como consecuencia del inadecuado flujo sanguíneo cerebral ³²⁷ .	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
DOLOR TORACICO	Síntoma de dolor localizado en la región del tórax.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
DISNEA	Síntoma de sensación de falta de aire referido por los pacientes.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
ANGIOTAC	Método diagnóstico por imagen utilizado para diagnóstico de TEP.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
CLINICA	Diagnóstico de TEP sin un método de imagen, solo la alta sospecha clínica.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
OTROS	Diagnóstico de TEP realizado por métodos de imagen como RM cardiaca, ECOTT y/o AP.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	MEDICION DE VARIABLE	ESTADISTICA
ANGIOTAC	Método diagnóstico por imagen utilizado para diagnóstico de TEP.	Se considerará en cuenta cuando sea el método de confirmación específico para diagnóstico de TEP.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
CLINICA	Diagnóstico de TEP sin un método de imagen, solo la alta sospecha clínica.	Se considerará en cuenta cuando sea el método de confirmación específico para diagnóstico de TEP.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
OTROS	Diagnóstico de TEP realizado por métodos de imagen como RM cardíaca, ECOTT y/o AP.	Se considerará en cuenta cuando sea el método de confirmación específico para diagnóstico de TEP.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
TRATAMIENTO CONSERVADOR	Tratamiento a base de anticoagulación, ya sea con HNF o HBPM ²⁷⁸ .	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
TROMBOLISIS	Tratamiento con algún fibrinolítico de forma IV sistémica ²⁸⁴ .	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
FRAGMENTACION DE TROMBO	Tratamiento intervencionista que realiza una trombectomía con catéter percutáneo para la resolución de la obstrucción vascular de las arterias pulmonares por tromboémbolos ²⁹⁶ .	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
TRATAMIENTO COMBINADO	Realización de fragmentación de trombo de forma percutánea con realización de trombolisis in situ, evitando así los efectos secundarios de una trombolisis sistémica ³⁰² .	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
COLOCACION DE FILTRO EN VENA CAVA INFERIOR	Procedimiento realizado con fines terapéuticos y/o preventivos, para pacientes con TEP y/o TVP ²⁹¹ .	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	MEDICION DE VARIABLE	ESTADISTICA
MUERTE	Momento en que se produce la irreversibilidad de los procesos de homeostasis del organismo.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
SANGRADO MAYOR	Definido como una reducción en el nivel de hemoglobina (Hg) de al menos 20 gramos por litro (g/L), requerimiento de transfusión de al menos 2 unidades de paquetes globulares, ó sangrado sintomático en un área crítica u órgano ³²⁸ .	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
SANGRADO MENOR	Cualquier otro tipo de sangrado que no cumple con las características de la definición de sangrado mayor ³²⁸ .	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO	Sangrado de localiazción en el tubo digestivo por arriba del ángulo de Treitz.	Dato obtenido de la base de datos de la UCC.	CUALITATIVA	NOMINAL, DICOTOMICA	SI - NO	Frecuencias e intervalo de confianza

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se consideró una muestra no probabilística por cuota.

ANALISIS ESTADISTICO

Se analizaron las variables cuantitativas en base a medidas de tendencia central y de dispersión. Y para variables cualitativas se utilizaron medidas de frecuencia y el intervalo de confianza.

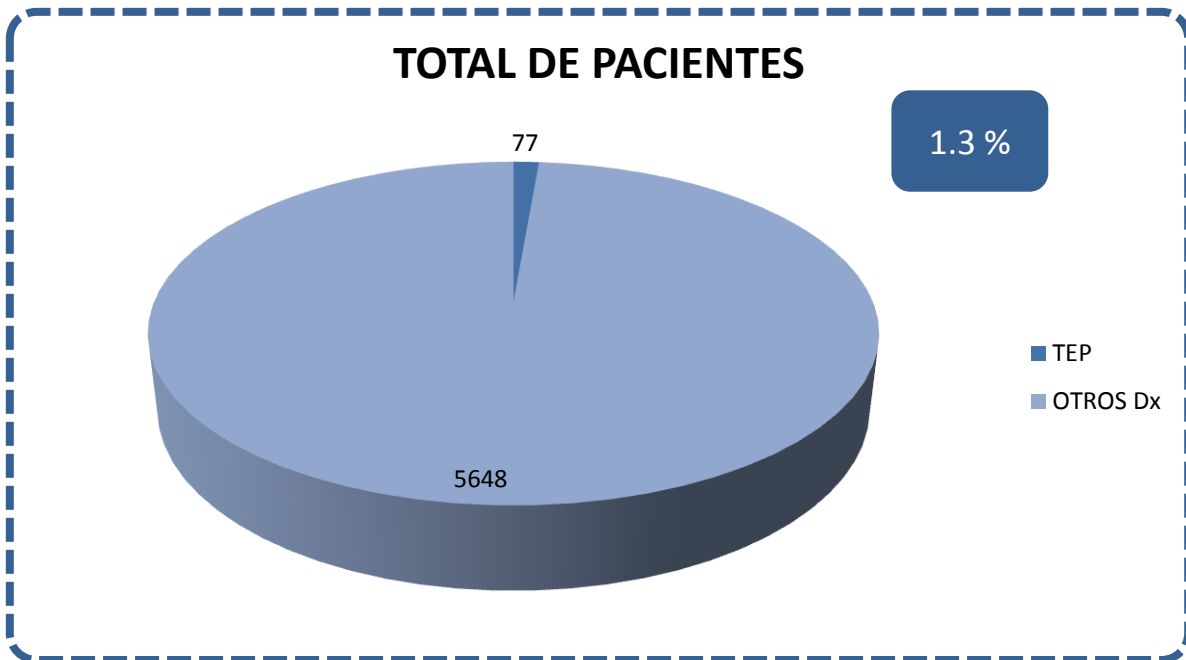
Se capturaron los datos en el programa SPSS 15 y Microsoft Excell 2007.

ASPECTOS ETICOS

Este estudio es considerado sin riesgo de acuerdo a la ley general de salud, así como la declaración de Helsinki, los datos personales nunca serán difundidos.

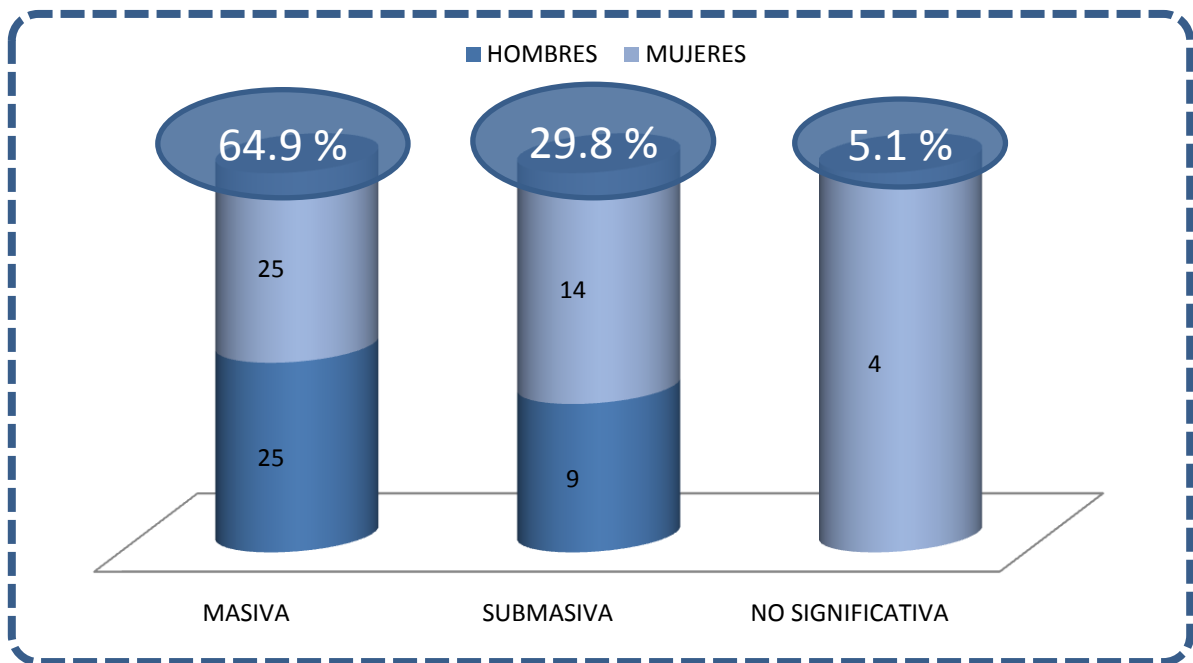
RESULTADOS

De la base de datos de la Unidad Coronaria del INCICH, en el periodo comprendido entre Octubre/2005 a Mayo/2009 se atendieron en el departamento de urgencias cardiovasculares y unidad coronaria a un total de 5648 pacientes, de los cuales solo 77 tenían diagnóstico de TEP que representa una incidencia del 1.3%.



Con fines para el análisis del estudio, los pacientes se dividieron en tres grupos: 1) Aquellos con diagnóstico de TEP masiva, 2) TEP submasiva y, 3) TEP no significativa o menor, de acuerdo a la clasificación de las guías mexicanas de TEP⁴.

Se encontró que 50 pacientes se diagnosticaron con TEP masiva (64.9 %), con una relación hombre:mujer 1:1. La TEP submasiva se diagnosticó en 23 pacientes (29.8 %) y solo 4 pacientes (5.1 %) con TEP no significativa. En general, la prevalencia de TEP fue mayor en mujeres, con una relación hombre:mujer 1:1.2.



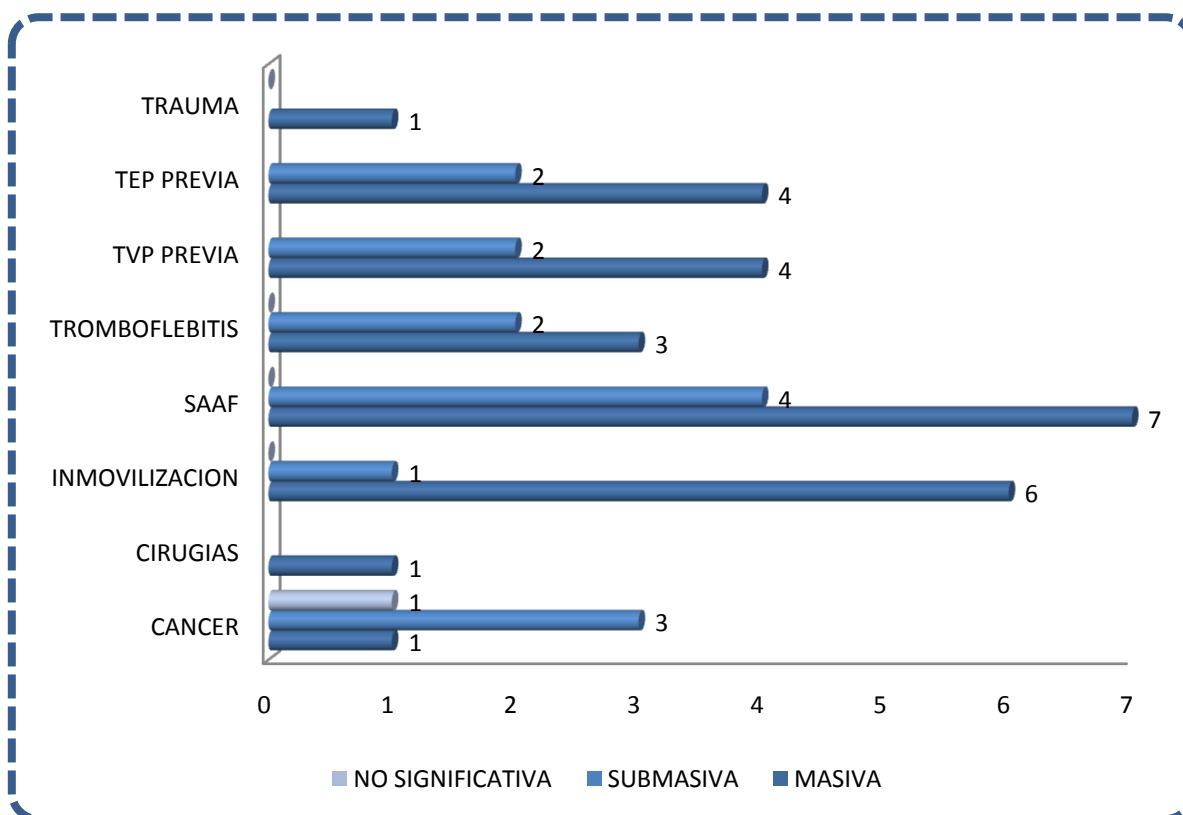
El promedio de la edad en años, al momento del diagnóstico fue de 52 ± 18 años en el grupo de TEP masiva, 52 ± 21 años en TEP submasiva y de 62 ± 14 años en el grupo de TEP no significativa. El índice de masa corporal (IMC) se encontró en rangos de obesidad grado 1, con un IMC de 30.1 ± 9.1 en el grupo de TEP masiva, IMC de 30.6 ± 8.7 en TEP submasiva e IMC de 26.6 ± 3.6 en TEP no significativa.

De los antecedentes de importancia encontrados, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se encontró en 8 pacientes (10.3 %), el antecedente de tabaquismo se encontró en 12 pacientes (15.5 %) y el de insuficiencia cardiaca en 13 pacientes (16.8 %). Ninguno de los cuales tuvo diferencia significativa al compararlos por grupos.

En cuanto a los signos vitales, la presión arterial sistólica (PAS) de ingreso en los diferentes grupos fue de 114 ± 24 mmHg en TEP masiva, 126 ± 21 mmHg en TEP submasiva y de 135 ± 18 mmHg en TEP no significativa. Con una presión arterial media (PAM) de 85 ± 19 mmHg en TEP masiva, 94 ± 13 mmHg en TEP submasiva y 95 ± 11 mmHg en TEP no significativa. La frecuencia cardiaca (FC) fue de 104 ± 20 lpm en TEP masiva, 89 ± 25 lpm en TEP submasiva y de 96 ± 15 lpm en TEP no significativa. La frecuencia respiratoria (FR) se encontró en 23 ± 5 rpm en el grupo de TEP masiva, de 21 ± 4 rpm en TEP submasiva y de 20 ± 3 rpm en TEP no significativa. En cuanto a la clase funcional la mayoría de pacientes se refería en una clasificación 3.

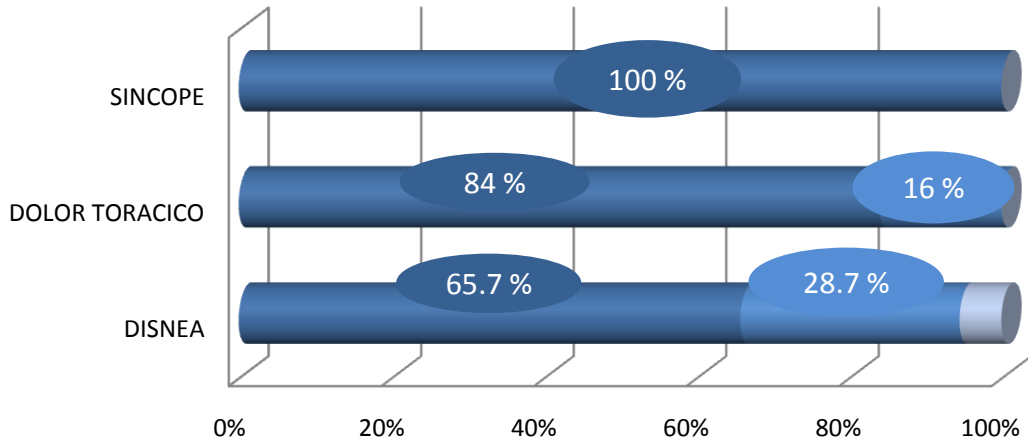
CARACTERISTICAS	TEP MASIVA	TEP SUBMASIVA	TEP NO SIGNIFICATIVA	VALOR DE P
EDAD (años)	52 ± 18	52 ± 21	62 ± 14	.575
SEXO				
Hombres	25 (50%)	9 (39.1%)	0	.129
Mujeres	25 (50%)	14 (60.9%)	4 (100%)	
IMC	30.1 ± 9.1	30.6 ± 8.7	26.6 ± 3.6	.707
ANTECEDENTES				
EPOC	6 (12%)	2 (8.7%)	0	.714
TABAQUISMO	6 (12%)	5 (21.7%)	1 (25%)	.492
INSUFICIENCIA CARDIACA	4 (8%)	7 (30.4%)	2 (50%)	0.11
EXPLORACION FISICA				
PAS (mmHg)	114 ± 24	126 ± 21	135 ± 18	0.50
PAM (mmHg)	85 ± 19	94 ± 13	95 ± 11	0.89
FC (lpm)	104 ± 20	89 ± 25	96 ± 15	0.36
FR (rpm)	23 ± 5	21 ± 4	20 ± 3	.243
CLASE FUNCIONAL	3 ± 0.6	2.8 ± 0.6	3.5 ± 0.7	.471

De los factores de riesgo para TEP documentados en la base de datos, los principales fueron el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), el cual estuvo presente en 11 pacientes (14.2 %), en su mayoría (7 pacientes) en el grupo de TEP masiva. Otros de los antecedentes de importancia estuvieron la inmovilización (9 %), TEP previa y TVP previa (7.7 %), cáncer y tromboflebitis (6.4 %), entre otros.

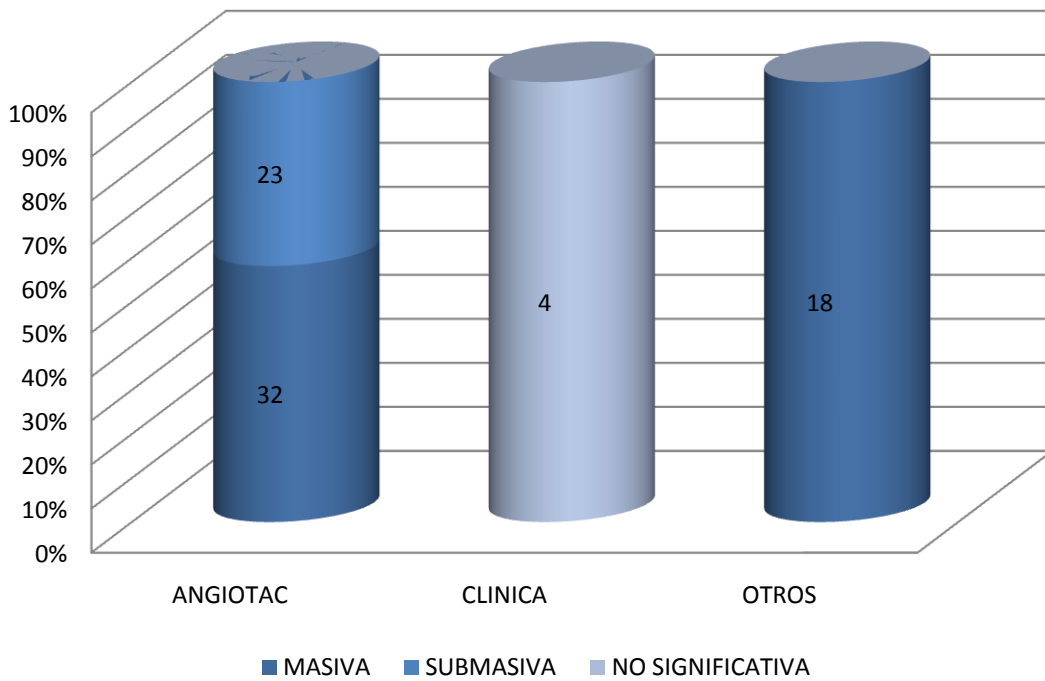


En cuanto a la presentación clínica de inicio, el 100 % de los pacientes con diagnóstico de TEP masiva debutaron con síncope como primer manifestación. El dolor torácico se presentó en 84 % de los pacientes con TEP masiva y en el 16 % de los pacientes con TEP submasiva. La disnea como principal síntoma clínico estuvo presente en el 65.7 % de los pacientes con TEP masiva, en el 28.7 % del grupo de TEP submasiva. Solo 4 pacientes con TEP no significativa su síntoma pivote fue la disnea.

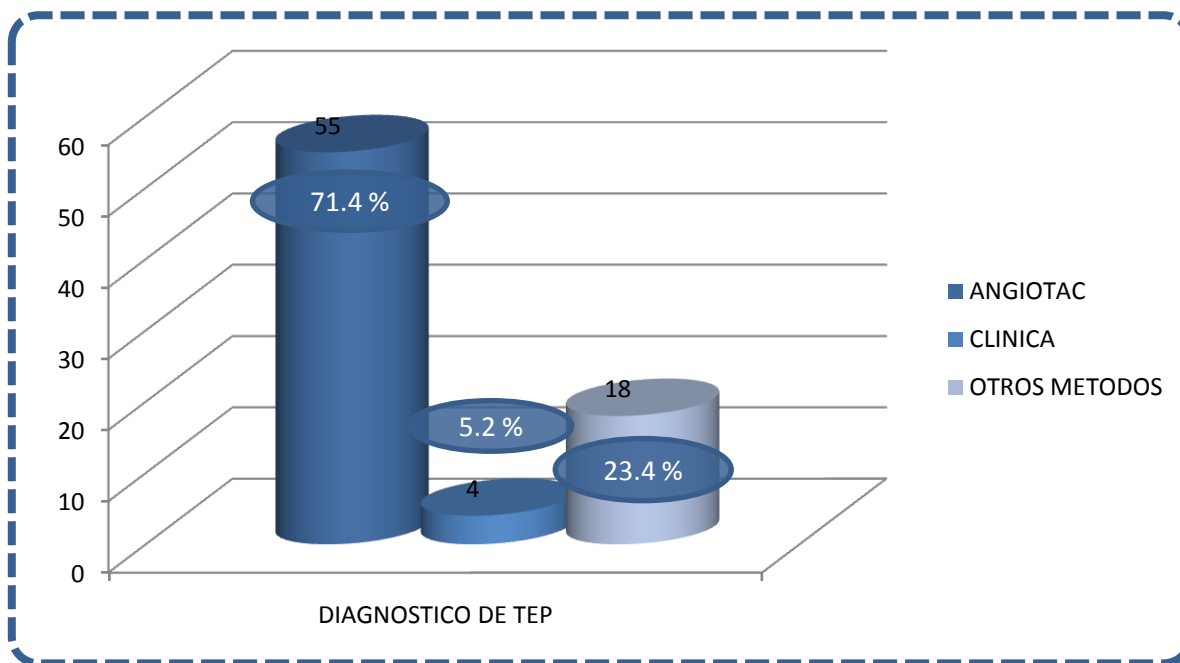
En cuanto a los métodos diagnósticos utilizados para el diagnóstico de TEP, en 55 pacientes (71.4 %) se realizó mediante angioTAC pulmonar, de los cuales el 58.1 % tenían TEP masiva y el restante 41.8 % presentaban TEP submasiva. En 18 (23.3 %) pacientes con TEP masiva, el diagnóstico se realizó mediante otros métodos de imagen como lo son RMN cardiaca ó ecocardiograma transtorácico.



	DISNEA	DOLOR TORACICO	SINCOPE
MASIVA	48	21	6
SUBMASIVA	21	4	0
NO SIGNIFICATIVA	4	0	0



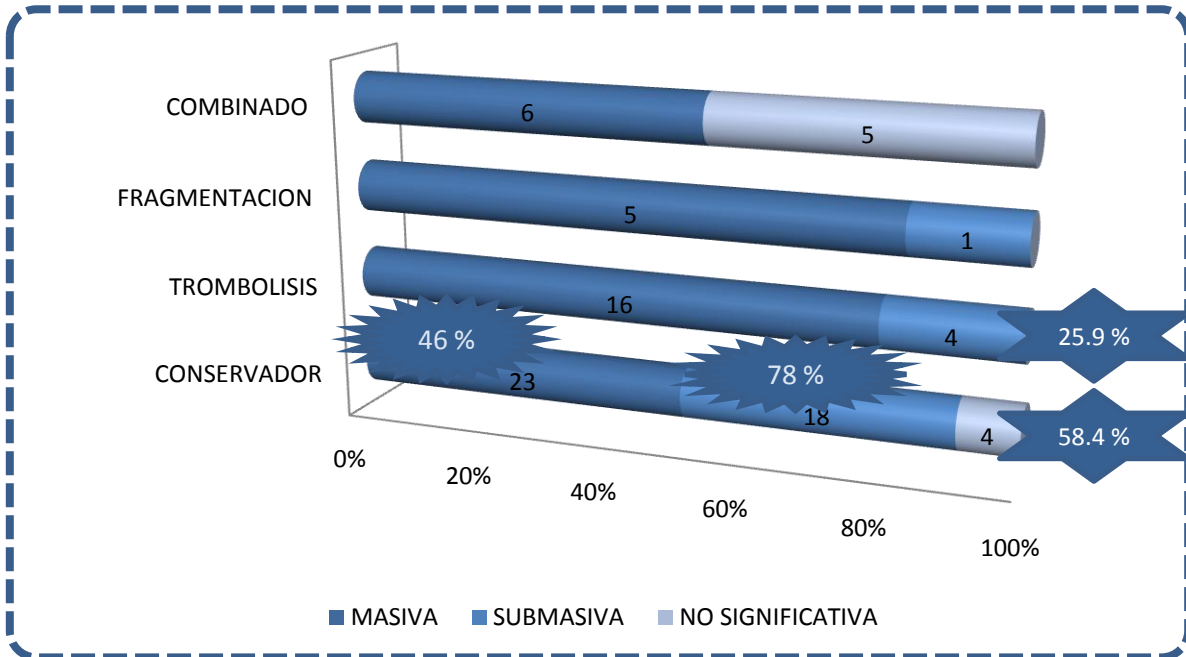
La confirmación diagnóstica de TEP en general se realizó en su gran mayoría por el método de imagen de angioTAC pulmonar (71.4 %) y el restante por los métodos ya mencionados de RMN cardíaca y ecocardiograma transtorácico (23.4 %).



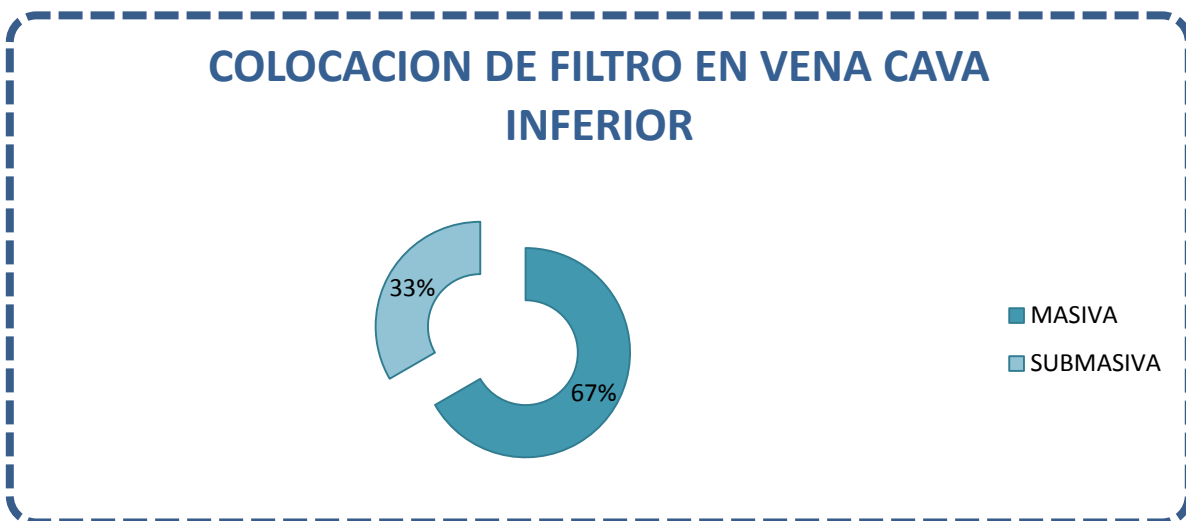
En cuanto al tratamiento que recibieron los pacientes se dividió en tratamiento: 1) Conservador, cuando solo recibían tratamiento anticoagulante con heparina convencional o HBPM a dosis completas; 2) Trombolisis, la cual se realizó en la mayoría de los casos con Alteplase a dosis de 100 mg IV en infusión de 2 hrs (los otros regímenes utilizados fueron con Tenecteplase y Estreptoquinasa a dosis de infarto agudo del miocardio); 3) Fragmentación del trombo, el cual se realizó mediante intervencionismo percutáneo en sala de hemodinámica con el protocolo previamente establecido en el INCICH²⁹⁶; y 4) Tratamiento combinado, cuando además de la fragmentación percutánea con catéter se realizó trombolisis in situ con Alteplase²⁹⁶.

El 58.4 % del total de pacientes recibió como único tratamiento el conservador y en el 25.9 % se dio tratamiento trombolítico. El 46% de los pacientes en el grupo de TEP masiva solo recibió tratamiento conservador, el 32 % se manejó con trombolisis y el resto (22 %) fueron sometidos a fragmentación y tratamiento combinado. En el grupo de TEP submasiva el 78 % de estos pacientes se manejó con tratamiento conservador, solo a 4 (17.3) pacientes se les ofreció tratamiento trombolítico y a un paciente (4.3 %) fue llevado a fragmentación de trombo. El grupo de TEP no significativa se trató solo con tratamiento

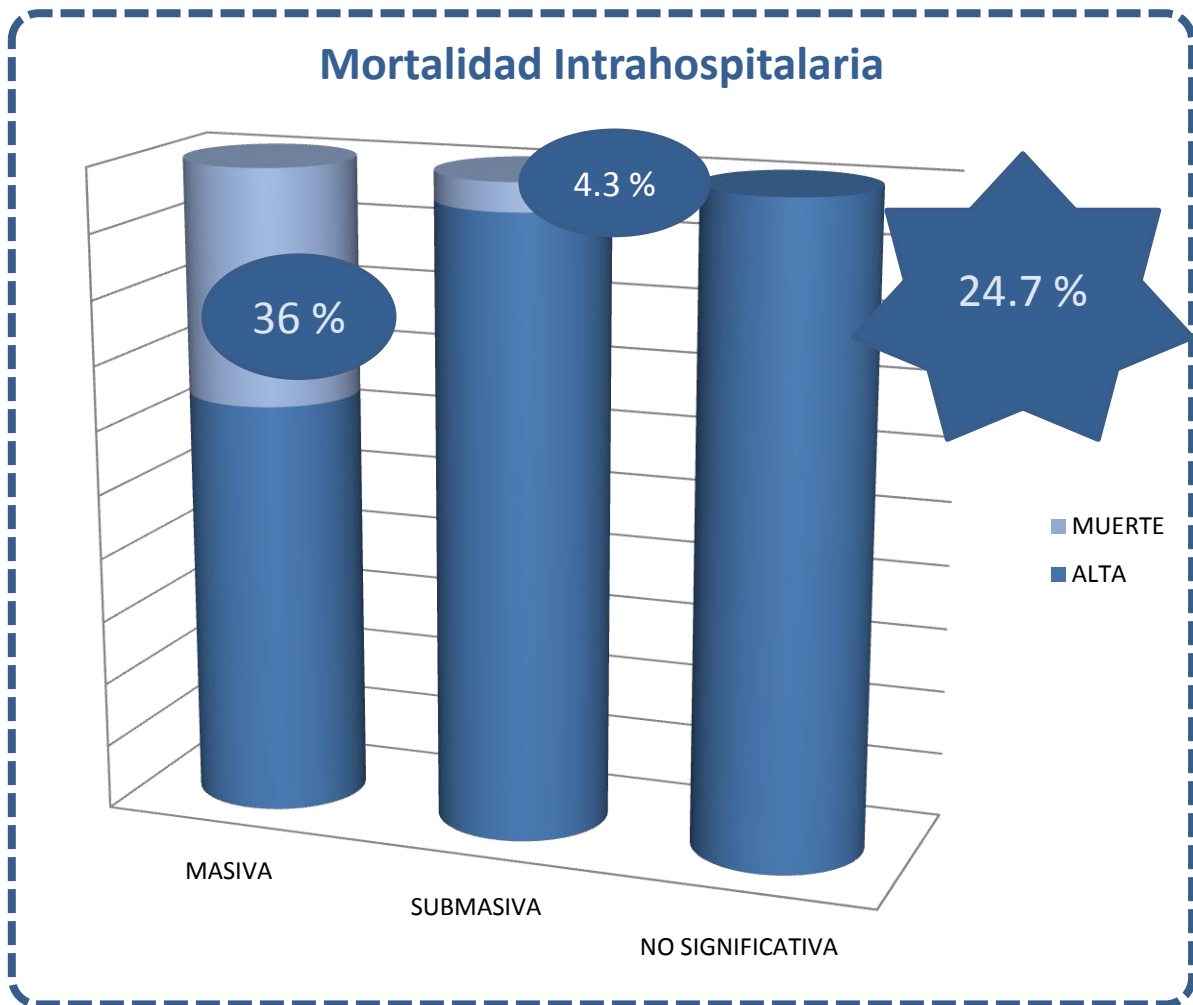
conservador. Cabe mencionar que el los pacientes bajo tratamiento intervencionista (grupo de fragmentación y combinado) fue realizado en el 22 % del total de pacientes.



La colocación de filtro en vena cava inferior (VENA CAVA INFERIOR) se realizó en el 67 % de pacientes con TEP masiva y en el 33 % de pacientes con TEP submasiva.

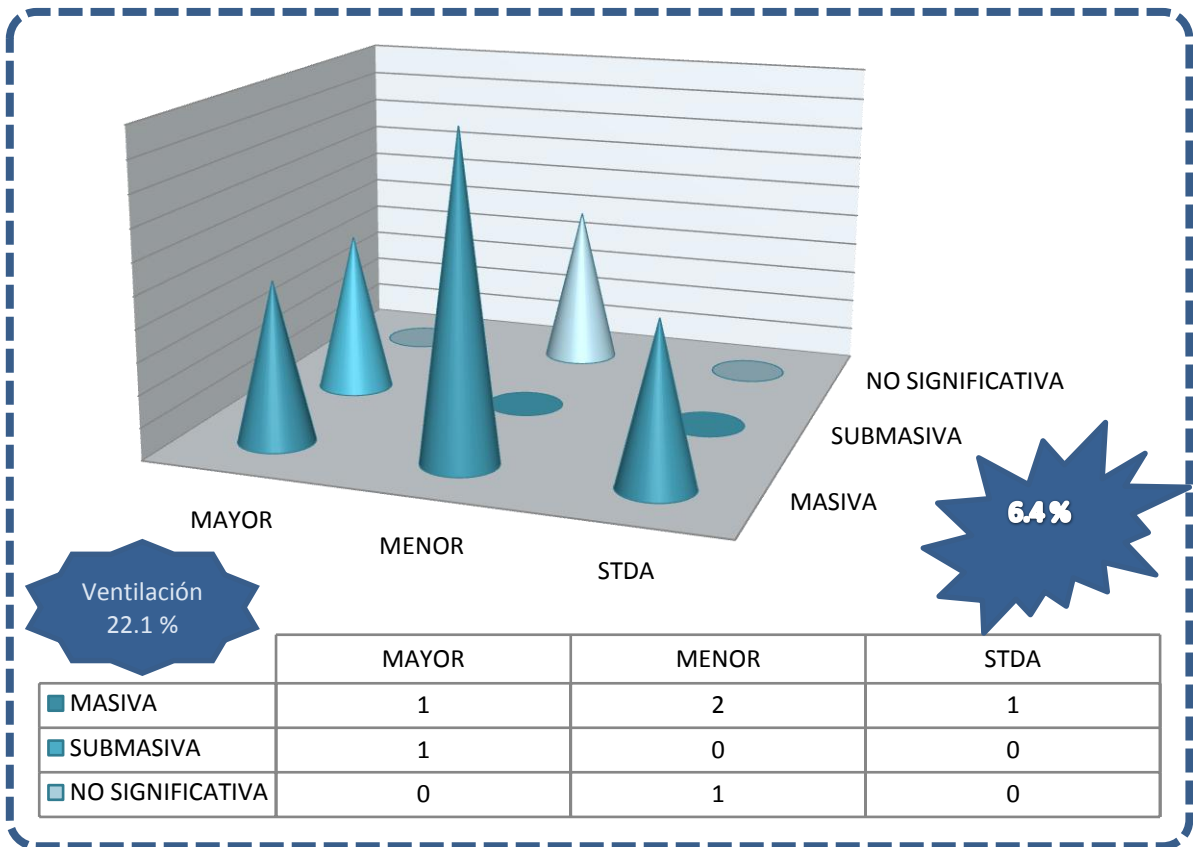


En cuanto al objetivo principal del estudio, la mortalidad global fue de un 24.7 %. Hasta un 36 % de los pacientes con TEP masiva fallecieron y solo un 4.3 % de los pacientes con TEP submasiva tuvieron un desenlace fatal.



La morbilidad asociada, entendida como complicaciones asociadas a la terapia trombolítica y/o anticoagulante, fue mucho menor a lo esperado. Se presentó solo un 6.4 % de eventos hemorrágicos en el total de pacientes tratados. Y solo dos casos reportados de un evento de sangrado mayor.

Un 22.1 % de pacientes ameritaron de soporte ventilatorio del total de pacientes. Siendo la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) la más utilizada.



En general, estos resultados representan a nuestra población de pacientes atendidos en el INCICH con diagnóstico de TEP.

DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio muestran una mortalidad global del 24.7 %, la cual es un poco mayor a la publicada por estudios como el ICOPER, pero realizando un subanálisis de la mortalidad en pacientes con TEP masiva (o hemodinámicamente inestable) nuestra mortalidad es mucho menor (36 %) comparada con la del ICOPER (58.3 %).

La edad de presentación y el sexo no varían con respecto a lo publicado en la literatura internacional. Así mismo los antecedentes o comorbilidades asociadas y factores de riesgo clásicos. Lo que si parece ser un factor de riesgo con mayor prevalencia en nuestros pacientes es la presencia de SAAF.

Los datos clínicos y de exploración física al momento del diagnóstico van de la mano con lo esperado, ya que a pesar de que en el grupo de pacientes con TEP masiva la PAS y PAM no se encuentran en rangos de estado de choque, si se observa una disminución no significativa cuando se compara con el grupo de TEP submasiva y este a su vez con el grupo de TEP no significativa.

Lo que si destaca en los resultados es el mayor uso de la AngioTAC pulmonar como método de elección para diagnóstico de TEP aguda en nuestro medio. Y el uso cada vez mayor del ecocardiograma transtorácico en paciente inestables para diagnóstico y tratamiento de TEP aguda en nuestro instituto.

En cuanto al tratamiento tenemos ya una mayor experiencia acumulada con el uso de trombolíticos variados, así como una tendencia a trombolizar pacientes con TEP submasiva, pero con algún hallazgo de alto riesgo como lo son la elevación de biomarcadores de daño miocárdico o datos de disfunción del VD, que como ya se ha mencionado, son un subgrupo de pacientes con mayor mortalidad que aquellos en los cuales no están presentes dichos hallazgos.

También ya se ha publicado un trabajo previo en cuanto a tratamiento intervencionista percutáneo, el cual es pionero en nuestro país y que representa una alternativa eficaz para aquellos pacientes con alguna contraindicación para trombolisis sistémica.

La frecuencia de complicaciones hemorrágicas secundaria al uso de anticoagulantes y trombolíticos es escasa, esto muy probablemente debido a la amplia experiencia del INCICH en cuanto al manejo de síndromes coronarios agudo y la adecuada selección de pacientes candidatos al tratamiento trombolítico.

Se observa también una mayor tendencia de colocación de filtros en vena cava inferior, sobre todo en pacientes con un evento de TEP masiva y evidencia de TVP extensa, así como en aquellos pacientes con factores de riesgo procoagulantes que persistirán en el futuro.

Nuestro estudio representa una base sólida de evidencia, pudiendo considerar a nuestro instituto como una institución con plena experiencia en el manejo de pacientes con TEP. Por lo que esta tesis podrá servir como un antecedente para poder realizar estudios prospectivos en pacientes con TEP aguda y poder estudiar en una forma básica o clínica, con el apoyo de los diferentes departamentos involucrados, como lo es el caso del departamento de hematología, específicamente de trombosis y hemostasia para el estudio de trombofilias primarias; el departamento de reumatología e inmunología para el estudio de trombofilias secundarias como lo es el SAAF primario o secundario; el departamento de cardioneumología, expertos en el manejo de las complicaciones crónicas de TEP como lo es la hipertensión arterial pulmonar secundaria a ETV crónica; el departamento de hemodinámica para el estudio y tratamiento intravascular percutáneo; el departamento de cirugía para aquellos pacientes candidatos a embolectomía quirúrgica, etc.

Estamos orgullosos de la experiencia en el INCICH como institución en el cuidado holístico de estos pacientes. Sabemos que podemos llegar a ser un centro de referencia nacional para pacientes con sospecha o diagnóstico establecido de TEP aguda, brindándoles una atención de primera calidad y de vanguardia que se puede considerar a la par de grandes centros internacionales.

CONCLUSIONES

- En nuestra serie, la mortalidad global es del 24.7%, explicada por ser una población en la que predomina la TEP masiva.
- Teniendo una baja tasa de complicaciones hemorrágicas.
- La experiencia en nuestro centro sigue en aumento, esperando en un futuro cercano, ser un centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento especializado, de pacientes con TEP aguda.

RECURSOS DISPONIBLES

Dentro de los recursos humanos, se incluyen al tesista y a los dos médicos investigadores, con las horas que implica el trabajo de investigación.

Para recursos materiales se necesitó de material de oficina como hojas, clips, carpetas, computadora de escritorio, impresora láser, y los programas computacionales necesarios para el análisis estadístico.

Como se trata de un trabajo retrospectivo, no se necesitó nuevo presupuesto para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, así como para las determinaciones de laboratorio y gabinete realizados.

Todos estos gastos fueron costeados por el INCICH.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AÑO 2010						
No.	ACTIVIDAD	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO
1	Elaboración de protocolo	X	X			
2	Inclusión de pacientes		X	X	X	
3	Análisis de la información				X	X
4	Entrega de tesis final					X

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, 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, et al. 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, et al. Antithrombotic therapy for venous Thromboembolic disease. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001;119:176S-93.
4. Jerjes-Sánchez CD, Elizalde-González JJ, Sandoval-Zárate J, et al. Diagnóstico, estratificación y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda. Guías y Recomendaciones del capítulo de circulación pulmonar de la Sociedad Mexicana de Cardiología. *Arch Cardiol Mex* 2004;Vol. 74 Supl. 3/Julio-Septiembre:S547-S585.
5. Slavin RE, de Groot WJ. Pathology of the lung in Behçet's disease. *Am J Surg Pathol* 1981;5:779-88.
6. Chiu B, Magil A. Idiopathic pulmonary arterial trunk aneurysm presenting as cor pulmonale. Report of a case. *Hum Pathol* 1985;16:947-9.
7. Connors AF, Castele RJ, Farhat NZ, et al. Complications of right heart catheterization. *Chest* 1985;88:567-72.
8. Ferencz C. The pulmonary vascular bed in tetralogy of Fallot. Changes associated with pulmonic stenosis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1960;106:81.
9. Haupt HM, Moore GW, Bauer TW, et al. The lung in sickle cell disease. *Chest* 1982;81:332-7.
10. Fraser RG, Paré PD. Synopsis of diseases of the chest. 3rd ed. Pennsylvania: Saunders Company; 1990. p. 1702-6.
11. Sevitt S, Gallagher NG. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinicopathologic study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475-82.

12. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, 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.
13. Horattas MC, Wright DJ, Fenton AH, et al. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity: report of a series and review of the literature. *Surgery* 1988;104:561-7.
14. Hadlock FP, Wallace RJ, Rivera M. Pulmonary septic emboli secondary to parapharyngeal abscess. Postanginal sepsis. *Radiology* 1979;130:29-33.
15. Fred HL, Harle TS. Septic pulmonary embolism. *Dis Chest* 1969;55:483-6.
16. Levi J, Robson M, Rosenfeld JB. Septicaemia and pulmonary embolism complicating use of arteriovenous fistula in maintenance haemodialysis. *Lancet* 1970;2:288-90.
17. Benatar SR, Ferguson AD, Goldschmidt RB. Fat embolism-some clinical observations and a review of controversial aspects. *Q J Med* 1972;41:85-98.
18. Sevitt S. The significance and classification of fat embolism. *Lancet* 1960;2:825.
19. Guardia SN, Bilbao JM, Murray D, et al. Fat embolism in acute pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:503-6.
20. Pastore L, Kessler S. Pulmonary fat embolization in the immunocompromised patient. *Am J Surg Pathol* 1982;6:315-22.
21. Kitchell CC, Balogh K. Pulmonary lipid emboli in association with long-term hyperalimentation. *Hum Pathol* 1986;17:83-5.
22. Ross RM, Johnson GW. Fat embolism after liposuction. *Chest* 1988;93:1294-5.
23. Lessells AM. Fatal embolism after minor trauma. *Br Med J* 1981;282:1586.
24. Gresham GA, Kuczynski A, Rosborough D. Fatal fat embolism following replacement arthroplasty for transcervical fractures of femur. *Br Med J* 1971;2:617-9.
25. Broder G, Ruzumna L. Systemic fat embolism following acute primary osteomyelitis. *JAMA* 1967;199:150-2.

26. Kaufman HD, Finn R, Bourdillon RE. Fat embolism following an epileptic seizure. *Br Med J* 1966;1:1089.
27. Thomas ML, Tighe JR. Death from fat embolism as a complication of intraosseous phlebography. *Lancet* 1973;2:1415-6.
28. Jackson CT, Greendyke RM. Pulmonary and cerebral fat embolism after closed chest cardiac massage. *Surg Gynecol Obstet* 1965;120:25.
29. Courtney LD. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol Surv* 1974;29:169-77.
30. Philip RS. Amniotic fluid embolism. *NY State J Med* 1967;67:2085-8.
31. Masson RG, Ruggieri J, Siddiqui MM. Amniotic fluid embolism: definite diagnosis in a survivor. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:187-92.
32. Schriener RW, Ryu JH, Edwards WD. Microscopic pulmonary embolism causing subacute cor pulmonale: a difficult antemortem diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:143-8.
33. Attwood HD, Park WW. Embolism to the lungs by trophoblast. *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1961;68:611.
34. Park WW. Experimental trophoblastic embolism of the lungs. *J Pathol Bacteriol* 1958;75:257.
35. Hansson P, Welin L, Tibblin G, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. «The study of men born in 1913». *Arch Intern Med* 1997;157:1665-70.
36. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, 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.
37. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
38. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
39. 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.

40. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J* 1987;114:1262-4.
41. Anderson FA, Wheeler HB. Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995;16:235-51.
42. Quinn DA, Taylor TB, Terrin ML, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992;268:1689-96.
43. Nordstrom M, Linblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population-the city of Malmo, Sweden. *APMIS* 1998;106:378-84.
44. Coon WW. Venous thromboembolism. Prevalence, risk factors and prevention. *Clin Chest Med* 1984;5:391-401.
45. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995;107:10S-7.
46. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
47. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997;82:423-8.
48. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
49. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-69.
50. Ryu JH, Olson EJ, Pellikka PA. Clinical recognition of pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc* 1998;73:873-9.
51. Battle RM, Pathak D, Humble CG, et al. Factors influencing discrepancies between premortem and postmortem diagnosis. *JAMA* 1987;258:339-44.
52. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995;108:276-90.

53. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
54. Stein PD, Huang H, Afzal A, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital. *Chest* 1999;116:909-13.
55. 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.
56. Thromboembolic Risk Factors Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992;305:567-74.
57. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN. Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department. *Am J Surg* 1995;169:214-6.
58. Sigler L, Romero T, Meillón LA, et al. Tromboembolia pulmonar en autopsias en un período de 10 años. *Rev Med IMSS* 1996; 34: 7-11.
59. Sandoval ZJ, Martínez GML, Gómez A, et al. La magnitud del problema. En: Julio Sandoval. Tromboembolia pulmonar aguda. México DF. PLAC Cardio-1 de la Sociedad Mexicana de Cardiología. Intersistemas, S.A. de C.V., 1998, p. 7-9.
60. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994;154:164-8.
61. Beral V, Hermon C, Kay C, et al. 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.
62. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1485-9.
63. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocystinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158:2101-6.
64. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-31.

65. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, 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.
66. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:511-8.
67. Hansson PO, Werlin L, Tibblin G, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch Intern Med* 1997;157:1665-70.
68. Hull RD, Raskob GE. Prophylaxis of venous thromboembolic disease following hip and knee surgery. *J Bone Joint Surg* 1986;68:146-50.
69. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, et al. Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery: A meta-analysis. *Lancet* 1992;340:152-6.
70. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction. *Sem Hematol* 1997;34:171-87.
71. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.
72. Carter CJ. The pathophysiology of venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;36:439-46.
73. Treffers PE, Huidekoper BL, Weenink G, et al. Epidemiological observations of thrombo-embolic disease during pregnancy and in the puerperium in 56,022 women. *Int J Gynaecol Obstetr* 1983;21:327-31.
74. Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstetr Gynecol Scand* 1983;62:239-43.
75. 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.
76. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Buller HR, et al. 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.

77. Grady D, Wenger NK, Herrington 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.
78. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000;356:1219-23.
79. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombotic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318:404-7.
80. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
81. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
82. Harris EN, Pierangeli SS. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Springer Semin Immun* 1994;26:223-45.
83. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, et al. 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.
84. Martínez F. Síndrome del anticuerpo antifosfolípido y trombosis. *Rev Clin Esp* 1994;194:417-25.
85. 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.
86. McCrae KR, Demichele AM, Pandhi P, et al. Detection of antitrophoblast antibodies in the sera of patients with anticardiolipin antibodies and fetal loss. *Blood* 1993;82:2730-41.
87. Schafer AI. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lancet* 1994;344:1738-42.
88. Miletich JP, Prescott SM, White R, et al. Inherited predisposition to thrombosis. *Cell* 1993;72:477-80.
89. Blajchman M, Austin R, Fernandez-Rachubinski F, et al. Molecular basis of inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1992;80:2159-71.

90. Olds RJ, Lane DA, Mille B, et al. Antithrombin: the principal inhibitor of thrombin. *Semin Thromb Haemostas* 1994;20:353-72.
91. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994;87:106-12.
92. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
93. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996;76:651-62.
94. 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.
95. Esmon CT. The protein C anticoagulant pathway. *Arterioscler Thromb* 1992;12:135-45.
96. Esmon CT. Molecular events that control the protein C anticoagulant pathway. *Thromb Haemost* 1993;70:29-35.
97. 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.
98. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995;73:87-93.
99. Grandrille S, Greengard JS, Alhenc-Gelas M, 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.
100. Dahlback B, Stenflo J. A natural anticoagulant pathway: protein C, S, C4b-binding protein and thrombomodulin. En: Blood AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, editores. *Haemostasis and thrombosis*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1994. p. 671-98.
101. Simmonds RE, Ireland H, Lane DA, et al. 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.

102. 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.
103. Simmonds RE, Ireland H, Kunz G, et al. 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.
104. 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.
105. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
106. Souto JC, Fontcuberta J. Síndrome de resistencia a la proteína C activada. *Sangre* 1997;42:453-66.
107. 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.
108. Kalafatis M, Haley PE, Lu D, et al. 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.
109. Villa P, Aznar J, Jorquera J, et al. Inherited homozygous resistance to activated protein C. *Thromb Haemost* 1995;74:794-5.
110. Schroeder W, Koessling M, Wulff K, et al. World distribution of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1996;347:58-9.
111. Holm J, Zoller B, Berntorp E, et al. 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.
112. Arruda VR, Annichino-Bizzachi JM, Goncalves MS, et al. Prevalence of the prothrombin gene variant (nt 20210A) in venous thrombosis and arterial disease. *Thromb Haemost* 1997;78:1430-3.
113. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91:3562-5.
114. Malinov MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Int Med* 1994;236: 603.

115. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrafolate reductase. *Nature Genetics* 1995;10:111-3.
116. Motulsky A. Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. *Am J Hum Genet* 1996;58:17-20.
117. Den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:874-7.
118. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1080-3.
119. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997;90:1-11.
120. Kyrle PA, Minar E, Hirschi M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:457-62.
121. Miletich JP, Sherman L, Broze G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987;317:991-6.
122. Koeleman BCP, Reitsma PH, Allaart CF, et al. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood* 1994;84:1031-5.
123. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7.
124. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, et al. 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.
125. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmen MW, 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.
126. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2276-315.
127. Masotti L, Righini M, Vuilleumier N, et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: focus on clinical aspects, imaging, and biomarkers. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(4):567-75.

128. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007 Oct;120(10):871-9.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Yap KS, Kalff V, Turlakow A, et al. A prospective reassessment of the utility of the Wells score in identifying pulmonary embolism. *Med J Aust.* 2007 Sep 17;187(6):333-6.
134. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. *Radiology* 1993;189:133-6.
135. Elliot CG, Goldhaber SZ, Visani L, et al. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the ICOPER. *Chest* 2000;118:33-8.
136. Todd K, Simpson CS, Redfearn DP, et al. ECG for the diagnosis of pulmonary embolism when conventional imaging cannot be utilized: a case report and review of the literature. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2009 Sep 1;9(5):268-75.
137. Kim SE, Park DG, Choi HH, et al. The best predictor for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: comparison between electrocardiography and biomarkers. *Korean Circ J.* 2009 Sep;39(9):378-81.
138. Sreeram N, Cheriex EC, Smeets JLRM, et al. Value of the 12 lead electrocardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1994;73:298 -303.
139. Rodger MA, Jones G, Rasuli P, et al. Steadystate end-tidal alveolar dead space fraction and D-dimer. *Chest* 2001;120(1):115-9.

140. Reber G, de Moerloose Ph. D-dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2000;26(6):619-24.
141. Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, et al. Fibrin clot formation and lysis: Basic Mechanisms *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2000;26(6):605-18.
142. Dempfle CE. Use of D-dimer assays in the diagnosis of venous thrombosis. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2000;26(6):631-41.
143. Michiels JJ, Freyburger G, van der Graaf F, et al. 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.
144. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, et al. Value of V/Q scans versus perfusions scans alone in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992;69:1239-41.
145. PISA-PED. Invasive and noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. The PISAPED investigators. Istituto di Fisiologia Clinica CNR and Clinica Medica II. University of Pisa, Pisa, Italy. *Chest* 1995;107(1 Suppl):33S-38S.
146. Kumar AM, Parker JA. Ventilation/perfusion scintigraphy. *Emergency Med Clin North Am* 2001;19(4):957-73.
147. Teigen CL, Maus TP, Sheedy PF, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with contrast-enhanced electron-beam CT and comparison with angiography. *Radiology* 1995;194:313-9.
148. Van Rossum AB, Pattynama PMT, Treurniet FEE, et al. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology* 1996;201:467-70.
149. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *AJR* 1995;164:1369-74.
150. 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.
151. Schoepf UJ, Helmberger T, Holzkecht N, et al. Segmental and subsegmental pulmonary arteries: evaluation with electronbeam versus spiral CT. *Radiology* 2000;214:433-9.

152. Remy-Jardin M, Bagahie F, Bonnel F, et al. Thoracic helical CT: influence of subsecond scan time and thin collimation on evaluation of peripheral pulmonary arteries. *Eur Radiol* 2000;10:1297-303.
153. Remy-Jardin M, Remy J. State of the art. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 1999;212:615-36.
154. Coulden RAR, Peters AM. The non-invasive diagnosis of pulmonary embolus (editorial). *BMJ* 2001;323:412-3.
155. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, et al. Spiral CT of pulmonary embolism: technical considerations and interpretative pitfalls. *J Thorac Imaging* 1997;12:103-17.
156. Goodman LR. CT of acute pulmonary embolism. Where does it fit? *Radiographics* 1997;17:1037-42.
157. Coche EF, Muller NL, Kim KI, et al. Acute pulmonary embolism: ancillary findings at spiral CT. *Radiology* 1998;207:753-58.
158. Beigelman C, Chartrand-Lefebvre C, Howarth N, et al. Pitfall in diagnosis of pulmonary embolism with helical CT. *AJR* 1998;171:579-85.
159. Remy-Jardin M, Duyck P, Remy J, et al. Hilar lymph nodes: identification with spiral CT and histologic correlation. *Radiology* 1995;196:387-94.
160. Domingo ML, Martí-Bonmatí L, Dosdá R, et al. Interobserver agreement in the diagnosis of pulmonary embolism with helical CT. *Eur J Radiol* 2000;34:136-40.
161. Stein PD, Athanasoulis Ch, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-8.
162. 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.
163. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, et al. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiography. Prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000;215:535-42.
164. Ost D, Rozenstein A, Saffran L, et al. 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.

165. Gottsäter A, Berg A, Centergard J, et al. Clinically suspected pulmonary embolism: is it safe to withhold anticoagulation after a negative spiral CT? *Eur Radiol* 2001;11:65-72.
166. 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.
167. Paterson I, Schwartzman K. Strategies incorporating spiral CT of acute pulmonary embolism. A cost-effectiveness analysis. *Chest* 2001;119:1791-800.
168. 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.
169. 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.
170. Sun Z, Dosari SA, Ng C, et al. Multislice CT virtual intravascular endoscopy for assessing pulmonary embolisms: a pictorial review. *Korean J Radiol.* 2010 Mar;11(2):222-30.
171. Amundsen T, Kvaerness J, Jones RA, et al. Pulmonary embolism: detection with MR perfusion imaging of lung. A feasibility study. *Radiology* 1997;203:181-5.
172. Bloomgarden DC, Rosen MP. Newer diagnostic modalities for pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:975-94.
173. Erdman WA, Clarke GD. Magnetic resonance imaging of pulmonary embolism. *Seminars Ultrasound, CT, and MRI* 1997;18(5):338-48.
174. Erdman WA, Peestado de choque RM, Redman HC, et al. Pulmonary embolism: comparison of MR images with radionuclide and angiographic studies. *Radiology* 1995;190: 561-74.
175. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med.* 2010 Apr 6;152(7):434-43, W142-3.
176. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996;200:699-706.

177. Goodman LR, Lipchik RJ. Diagnosis of acute pulmonary embolism: time for a new approach. *Radiology* 1996;1996:25-7.
178. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):941-6.
179. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. PIOPED II investigators. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med*. 2006 Dec;119(12):1048-55.
180. Farrell SE. Special situations: pediatrics, pregnant and geriatric patients. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19(4):1013-23.
181. Buck JR, Connors RH, Coon WW, et al. Pulmonary embolism in children. *J Pediatr Surg* 1981;16:385-91.
182. Safriel Y, Hull F. Diagnosing pulmonary emboli: a critical review for the clinician and radiologist. *Yale J Biol Med*. 2005 May;78(3):157-71.
183. Boiselle PM, Reddy SS, Villas PA, et al. Pulmonary embolus in pregnant patients: survey of V/Q imaging policies and practices. *Radiology* 1998;207:201-6.
184. Berman AR. Pulmonary embolism in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2001;17(1): 107.
185. Lee LC, Shah K. Clinical manifestation of pulmonary embolism. *Emergency Med Clin North Am* 2001;19(4):925-42.
186. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, et al. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. *Arch Intern Med* 1988;148:838-44.
187. Edlow JA. Emergency department management of pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19(4):995-1011.
188. 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.
189. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-74.

190. Verstraete M. Pharmanticoagulantes orales therapeutic aspects of unfractionated and low-molecularweight heparin. *Drugs* 1990;40:498-530.
191. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992;79:1-17.
192. Walsh PN. Oral anticoagulant therapy. *Hosp Practice* 1983;101-20.
193. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003 Apr 1;107(12):1692-711.
194. Brandjes DPM, Heijboer H, Büller HR, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485-9.
195. Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1989;95(Suppl):37-51.
196. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):401S-428S.
197. Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995;108:335S-51.
198. Girard P, Mathieu M, Simonneau G, et al. Recurrence of pulmonary embolism during anticoagulant treatment: A prospective study. *Thorax* 1987;42:481-6.
199. Monreal M, Ruiz J, Salvador R, et al. Recurrent pulmonary embolism. A prospective Study. *Chest* 1989;95:976-9.
200. Monreal M, Ruiz J, Olazábal A, et al. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. *Chest* 1992;102:677-81.
201. Ruiz Manzano J. TromboEP y flebografía. *Arch Bronconeumol* 1993;29:201-2.
202. Monreal M. Tratamiento de la embolia pulmonar submasiva con heparina de bajo peso molecular. *Med Clin (Barc)* 2000;115:343-6.

203. Gallus A, Jackaman J, Tillet J, et al. Safety and efficacy of warfarin started after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986;2:1293-6.
204. Monreal M, Casals A, las Heras G, et al. Hemorragias por heparina en el tratamiento del TEV. *Angiología* 1990;42:11-5.
205. Marcos F, Aparicio JC, Durán A. Eosinofilia inducida por heparina de bajo peso molecular. *An Med Intern (Madrid)* 1992;5: 68.
206. Hull R, Raskob G, Rosenbloom D, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992;152:1589-95.
207. British Thoracic Society. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. *Thorax* 1997;52(Suppl 4):S2-24.
208. Research Committee of the British Thoracic Society. Duración óptima de la anticoagulación en la TVP y la embolia pulmonar. *Lancet (ed. esp.)* 1993;22:133-6.
209. Hyers TM. Venous thromboembolism: state of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
210. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, et al. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995;155:601-7.
211. Dolovich L, Ginsberg S. Low molecular weight heparin in the treatment of venous thromboembolism: an updated meta-analysis. *Vessels* 1997;3:4-11.
212. Leizorovic A, Simonneau G, Decousus H, et al. 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.
213. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, et al. Low-molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Am J Med* 1996;100:269-77.
214. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, 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.
215. Breddin H, Hach-Vaünderle V, Nakov R, et al. 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.

216. Thery C, Simonneau G, Meyer G, et al. Randomised trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992;85:1380-9.
217. Ruiz J, Monreal M. ¿Heparina convencional o HBPM para tratar la ETV? *Med Clin* 1998;111:697-9.
218. Meyer G, Brenot F, Panticoagulantes oralesuret G, 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.
219. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
220. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of Low-Molecular Weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-9.
221. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:229-36.
222. Ruiz J, Monreal M, Martínez C, et al. Heparina de bajo peso molecular como alternativa a los anticoagulantes orales en el tromboEP. *Arch Bronconeumol* 1997;33(Suppl 1):101.
223. Monreal M. Long-term treatment of venous thromboembolism-the place of low molecular weight heparin. *Veriels* 1997;3:18-21.
224. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):1028-40.
225. Eriksson BI, Ekman S, Kälebo P, et al. Prevención de la TVP tras sustitución total de cadera: inhibición directa de la trombina mediante hirudina recombinante CGP 39393. *Lancet (ed. esp.)* 1996;347:635-9.
226. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999;99:73-80.
227. 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.

228. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. ESTEEM Investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):789-97.
229. Colwell CW Jr, Berkowitz SD, Davidson BL, et al. Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. A randomized, double-blind study. *J Thromb Haemost*. 2003 Oct;1(10):2119-30.
230. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 15;137(8):648-55.
231. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al. EXULT A Study Group. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med*. 2003 Oct 30;349(18):1703-12.
232. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. METHRO III Study Group. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost*. 2003 Feb;89(2):288-96.
233. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. EXPRESS Study Group. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost*. 2003 Dec;1(12):2490-6.
234. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2342-52.
235. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, 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.
236. Cina G, Pennestri F. Clinical and instrumental diagnosis of pulmonary embolism. *Rays* 1996;21(3):340-51.
237. Viellard-Baron A, Page B, Augarde R, et al. Acute cor pulmonale embolism: incidence, echocardiography pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med* 2001;27:1481-6.
238. Comess KA, DeRook FA, Rusell ML, et al. The incidence of pulmonary embolism in unexplained sudden cardiac arrest with pulseless electrical activity. *Am J Med* 2000;109:351-6.

239. Briones A, Nauffal D, Villa P, et al. Características clínicas y prevalencia de los estados de hipercoagulabilidad en pacientes con ETV venosa. *Med Clin* 2001;116:201-5.
240. Turnier E, Hill JD, Kerth WJ, et al. Massive pulmonary embolism. *Am J Surg* 1973;125:611-4.
241. Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992;101:151S.
242. 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.
243. Belenki I, Dani R, Smith ER, et al. Ventricular interaction during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1988;78:761-5.
244. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-9.
245. Hampson NB. Pulmonary embolism: difficulties in the clinical diagnosis. *Sem Resp Infect* 1995;10(3):123-30.
246. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism for cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(5):1172-3.
247. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339(2):93-104.
248. Light RW, Bell WR. LDH and fibrinogen-fibrin degradation products in pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1974;133:372-5.
249. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, et al. D-dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. *Q J Med* 1997;90:437-42.
250. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, et al. Effects of age on the performance of common diagnostics tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357-61.
251. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads 80 case reports. *Chest* 1997;111:537-43.

252. Stein PD, Hull RD, Saltzman HA, et al. Strategy for diagnosis of patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993;103:1553-9.
253. Henry JW, Stein PD, Gottschalk A, et al. Scintigraphic lung scans and clinical assessment in critically ill patients with suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109:462-6.
254. Gossage JR. Of emperors, emboli and echocardiography. *Chest* 1997;112(5):1158-9.
255. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias J-P. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;111:209-17.
256. Heidenreich PA, Stainback RF, Redberg RF, et al. Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:152-8.
257. Sohn DW, Shin GJ, Oh JK, et al. Role of transesophageal echocardiography in hemodynamically unstable patients. *Mayo Clin Proc* 1995;70:925-31.
258. Göрге 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.
259. Tapson VF. Pulmonary embolism. The diagnostic repertoire. *Chest* 1997;112(3):578-80.
260. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101:2817-22.
261. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002;90:507-11.
262. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1996;78:469-73.
263. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, et al. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6:11-4.
264. Steiner P, Lund GK, Debatin JF, et al. Acute pulmonary embolism. Value of transthoracic and transesophageal echocardiography in comparison with helical CT. *Am J Radiol* 1996;167:931-6.

265. Krivec B, Voga G, Zuran I, et al. Diagnosis and treatment of estado de choque due to massive pulmonary embolism. Approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;112:1310-6.
266. Scott PJ, Essop AR, al Ashab W, et al. Imaging of pulmonary vascular disease by intravascular ultrasound. *Int J Card Imaging* 1993;9(3):179-84.
267. Tapson VF, Davidson Ch, Kisslo KB, et al. Rapid visualization of massive pulmonary emboli utilizing intravascular ultrasound. *Chest* 1994;105:888-90.
268. Göрге G, Schuster S, Ge J, et al. Intravascular ultrasound in patients with acute PE after treatment with intravenous urokinase and high-dose heparin. *Heart* 1997;77(1):73-7.
269. Urokinase Pulmonary Embolism Trial: phase 1 results. A cooperative study. *JAMA* 1970;214:2163-72.
270. Urokinase Pulmonary Embolism Trial: phase 2 results. A cooperative study. *JAMA* 1974;229:1606-13.
271. Walsh PN, Greenspan RH, Simon M, et al. An angiographic severity index for PE. *Circulation* 1973;77(Suppl 2):11-101.
272. Blum AG, Delfau F, Grignon B, et al. Spiral computed tomography versus pulmonary angiography in the diagnosis of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1994;74:96-7.
273. Qanadly SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, 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.
274. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol* 1998;53:694-8.
275. Meaney JFM, Weg JG, Chenevert TL,. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997;336:1422-7.
276. Ong YE, Crowther A, Miller A. Rapid diagnosis of massive pulmonary embolism in a district general hospital. *IJCP* 2000;54(3):144-6.
277. Sijens PE, Ouderkerk M. Exclusion of pulmonary embolism using quantitative plasma D-dimer assays. *Clin Lab* 2001;47(7-8):321-6.

278. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. *Chest* 1999;115:1695-707.
279. Hamel E, Panticoagulantes oralesuret G, Vincentelli D, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilatation. *Chest* 2001;120:120-5.
280. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, 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.
281. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008 Mar 6;358(10):1037-52.
282. Leeper KV, Popovich J, Lesser BA, 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.
283. Thys F, Elamly A, Marion E, et al. Panticoagulantes orales₂/ETCO₂ gradient: early indicator of thrombolysis efficacy in a massive pulmonary embolism. *Resuscitation* 2001;49(1):105-8.
284. Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008 Dec 25;359(26):2804-13.
285. 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.
286. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111:1241-5.
287. Layish DT, Tapson VF. Pharmanticoagulantes oraleslogic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997;111:218-24.
288. Tanu-Santos JE, Moreno H, Moreno RA, et al. Inhaled nitric oxide improves hemodynamics during a venous air infusion in dogs. *Intensive Care Med* 1999;25:983-9.
289. Capellier G, Jacques T, Balvay P, et al. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997;23:1089-92.
290. Tulleken JE, Zijlstra JG, Evers K, et al. Oxygen desaturation after treatment with inhaled nitric oxide for obstructive estado de choque due to massive pulmonary embolism. *Chest* 1997;112(1):296-7.

291. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 449–59.
292. De Gregorio MA, Alfonso ER. La radiología intervencionista en la ETV venosa. En: Nauffal Manzur D, Perpiñá Tordera M, editores. *ETV venosa*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 61-94.
293. Hoppe H. Optional vena cava filters: indications, management, and results. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Jun;106(24):395-402.
294. Saour J, Al Harthi A, El Sherif M, et al. Inferior vena caval filters: 5 years of experience in a tertiary care center. *Ann Saudi Med*. 2009 Nov-Dec;29(6):446-9.
295. Uflacker R. Interventional therapy for pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:147-64.
296. Eid-Lidt G, Gaspar J, Sandoval J, et al. Combined clot fragmentation and aspiration in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2008 Jul;134(1):54-60.
297. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1431–1440.
298. Zhou WZ, Shi HB, Yang ZQ, et al. Value of percutaneous catheter fragmentation in the management of massive pulmonary embolism. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Aug 5;122(15):1723-7.
299. Fava M, Loyola S, Flores P, et al. Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 261-6.
300. Koning R, Cribier A, Gerber L, et al. A new treatment for severe pulmonary embolism. *Circulation* 1997;96:2498-500.
301. Voigtlander T, Rupprecht HJ, Nowak B, et al. Clinical application of a new rheo-lytic thrombectomy catheter system for massive pulmonary embolism. *Cathet Cardiovasc Intervent* 1999;47:91-6.
302. De Gregorio MA, Gimeno MJ, Alfonso R, et al. Fragmentación mecánica y fibrinólisis intrapulmonar en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar masivo con repercusión hemodinámica. *Arch Bronconeumol* 2001;37(2):58-64.

303. Haskal ZJ, Soulen MC, Huetti EA, et al. Life-threatening pulmonary emboli and cor pulmonale: treatment with percutaneous pulmonary artery stent placement. *Radiology* 1994;191:473-5.
304. Koizumi J, Kusano S, Akima T, 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.
305. 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.
306. Cho KJ, Dasika NL. Catheter technique for pulmonary embolectomy or thrombofragmentation. *Sem Vasc Surg* 2000;13(3):221-35.
307. Greenfield LJ, Proctor MC, Williams DM, et al. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993;18:450-8.
308. Elliot CG. Embolectomy, catheter extraction or disruption of pulmonary emboli: editorial review. *Curr Opin Pulm Med* 1995;1(4):298-302.
309. Gulba DC, Schmid C, Borst HG, et al. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. *Lancet* 1994;343:576-7.
310. Jerjes-Sánchez CD, Ramírez-Rivera A. Tromboembolia pulmonar Recomendaciones terapéuticas de las guías clínicas de la Sociedad Mexicana de Cardiología. *Arch Cardiol Mex* 2007;77:S4,202-206.
311. Lee S, Song SW, Yi G, et al. Open pulmonary thromboembolectomy in patients with major pulmonary thromboembolism. *Yonsei Med J*. 2008 Dec 31;49(6):973-7.
312. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med*. 2007 Jun;261(6):597-604.
313. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:1685-9.
314. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2003;22:649-53.

315. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:1573-9.
316. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, et al. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta*. 2007;382:124-8.
317. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000;102:211-7.
318. Kaczynska A, Pelters MM, Bochowicz A, et al. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*. 2006;371:117-23.
319. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2007;28:224-9.
320. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2245-51.
321. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;97:1946-51.
322. Van der Meer RW, Pattynama PM, Van Strijen MJ, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005;235:798-803.
323. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, et al. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2006;26:23-39.
324. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. The GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 163: 1256–1276.
325. Boo JF. Understanding heart failure. *Arch Cardiol Mex*. 2006 Oct-Dec;76(4):431-47.

326. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 20;46(6):e1-82.

327. Kapoor W. Syncope. *N Eng J Med* 2000; 343:1856-1862.

328. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.