

16
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

MEDICINA INTERNA

"TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN CUIDADOS INTENSIVOS"

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

QUE PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS GARCIA CRUZ



TUTOR:

DR. JOSE HALABE CHEREM



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**MEXICO, D.F.
1998**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

11227

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

MEDICINA INTERNA

"TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN CUIDADOS INTENSIVOS"

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

QUE PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS GARCIA CRUZ

TUTOR:

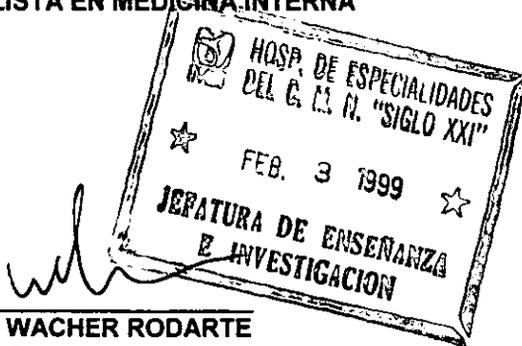
DR. JOSE HALABE CHEREM

**MEXICO, D.F.
1999**

0270680

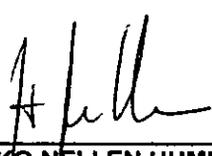
**HOSPITAL ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
I.M.S.S.**

**ACEPTACION DE TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**



DR. NIELS WACHER RODARTE
Jefe de enseñanza e investigación
CMN SXXI


DR. JOSE HALABE CHEREM
Jefe de división de Medicina
Jefe del programa de posgrado en Medicina Interna
CMN SXXI
Asesor de tesis


DR. HAIKO NELLEN HUMMEL
Jefe del servicio de Medicina Interna
CMN SXXI

AGRADECIMIENTOS

- **A MI ESPOSA POR SU AMOR TAN CALIDO QUE ME ACOMPAÑARA POR SIEMPRE.**
- **A MIS PADRES POR TODO EL TIEMPO QUE NO HE PASADO JUNTO A ELLOS.**
- **A MIS HERMANAS POR SUS PALABRAS DE ALIENTO.**
- **A EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL POR CAMBIAR MI FUTURO.**
- **A LA UNAM POR MANTENER MI ESPIRITU EN UN CAMBIO CONSTANTE.**
- **A TODOS MIS PROFESORES DE POSGRADO POR INQUIETAR MI PENSAMIENTO.**
- **AL DR. NORBERTO FLORES, DR. ENRIQUE GOMEZ LOPEZ, DR. JESUS HARO, DR. JOSE HALABE, DR.HAIKO NELLEN Y DR. ALEJANDRO ARROLIGA POR SER MIS MAESTROS DE LA MEDICINA.**
- **AL DR. ALEJANDRO ARROLIGA POR DEMOSTRARME QUE NO EXISTEN IMPOSIBLES.**

TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN CUIDADOS INTENSIVOS

Juan Carlos García Cruz, Dr.¹
Francisco Takao Kaneko, Dr.²
Alejandro C. Arroliga, M.D., F.C.C.P.³
Brian M. Legere, M.D.⁴

¹Departamento de Medicina Interna.
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional SXXI. IMSS.
México

²Departamento de Medicina Crítica y Terapia Intensiva
Hospital Central Militar.
México

³Department of Pulmonary and Critical Care Medicine.
Director of Fellowship Program.
Cleveland Clinic Foundation.
USA.

⁴Senior Fellow. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine.
Cleveland Clinic Foundation.
USA.

INDICE

ABSTRACT.....	1
RESUMEN	2
INTRODUCCION	3
OBJETIVO.....	3
MATERIAL Y METODOS	3
RESULTADOS	4
EPIDEMIOLOGIA	7
FACTORES DE RIESGO	8
ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD	8
CATETERES VENOSOS.....	11
FISIOPATOLOGIA	12
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	14
DIAGNOSTICO.....	16
VENOGRAFIA CON CONTRASTE.....	16
PLETISMOGRAFIA POR IMPEDANCIA.....	17
ULTRASONOGRAFIA.....	18
DIMEROS D.....	20
GAMAGRAMAVENTILATORIO-PERFUSORIO.....	25
TOMOGRAFIA ESPIRAL COMPUTADORIZADA.....	28
ECOCARDIOGRAFIA.....	29
PROFILAXIS.....	32
TRATAMIENTO.....	39
CONCLUSION.....	45
REFERENCIAS.....	46
TABLA1.....	61
TABLA 2.....	62
TABLA 3.....	63
TABLA 4.....	64
TABLA 5.....	65
TABLA 6.....	66
TABLA 7.....	67
TABLA 8	68

ABSTRACT

BACKGROUND. The thromboembolic disease is a significant cause of morbidity and mortality especially in the critically ill patients. The purpose of this work is to know the main features of pulmonary thromboembolism in a Mexican critical care unit and to make a review of the literature in venous thromboembolism.

METHODS. Retrospective review of the charts in patients with final diagnosis of pulmonary embolism in the critical care unit of the Centro Médico Nacional Siglo XXI from april 1997 to january 31th, 1999.

RESULTS. There were 9 cases, and the review included 6, 4 patients were female, the overall mean age was 41.5 years (20-66), 50% with previous thrombosis and 2 cases with cancer. The 100% had subit dyspnea, 83% chest pain and dry cough, sinus tachycardia in 83% and tachypnea in 66%. There were S1Q3T3 in 50% of patients with incomplete right bundle branch block in 33%. The thoracic X-ray didn't show specific abnormalities and there was arterial hypoxemia manifested by less than 60mmHg in 66% of patients. Echocardiographic abnormalities were seen in three patients, in five of them the perfusory lung scanning was reported of high probability for pulmonary embolism, and one of intermediate probability. All the patients received unfractionated heparin and the global mortality was 50%.

There was made a literature review of venous thromboembolism covering aspects in epidemiology, risk factors, physiopathology, clinical manifestations, diagnosis, prophylaxis and treatment.

RESUMEN

ANTECEDENTES. La enfermedad venosa tromboembólica es una causa significativa de morbilidad y mortalidad especialmente en pacientes en estado crítico. El objetivo de este trabajo es conocer las características principales de la tromboembolia pulmonar en una unidad de cuidados intensivos de México y hacer una revisión actual de la literatura del tromboembolismo venoso.

MATERIAL Y METODOS. Se revisaron de forma retrospectiva los expedientes con diagnóstico de egreso de tromboembolia pulmonar (TEP) de la unidad de cuidados intensivos del Centro Médico Nacional Siglo XXI de abril de 1997 al 31 de enero de 1999.

RESULTADOS. Se detectaron 9 casos y se pudo obtener el expediente en 6 de ellos, 4 fueron del sexo femenino, la edad media fue de 41.5 años (20-66), 50% con historia previa de trombosis y 2 casos tenían cáncer. El 100% tuvo disnea súbita, 83% dolor torácico súbito y tos seca, taquicardia sinusal el 83% y taquipnea el 66%. Hubo presencia de S1Q3T3 en 50% de los casos con bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de his en 33%. La radiografía de tórax no mostró alteraciones específicas y hubo hipoxemia arterial menor de 60mmHg en 66% de los pacientes. Hubo alteraciones ecocardiográficas en tres enfermos y en cinco se realizó gammagrama pulmonar perfusorio reportado en cuatro de ellos de alta probabilidad para TEP y uno de intermedia probabilidad. Todos recibieron heparina no fraccionada y la mortalidad global fue del 50%.

Se realizó revisión de la literatura de tromboembolismo venoso abarcando epidemiología, factores de riesgo, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, profilaxis y tratamiento.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN CUIDADOS INTENSIVOS

INTRODUCCION.

La enfermedad venosa tromboembolica continua siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados, y especialmente en pacientes en estado crítico. En la ultima década el mayor conocimiento de esta entidad ha permitido hacer énfasis en la prevención, diagnóstico y tratamiento, sin embargo el reconocimiento de este problema por profesionales de la salud esta por debajo del esperado. El objetivo de esta revisión es señalar las características principales del tromboembolismo venoso relacionadas principalmente con el paciente en estado crítico. Uno de los avances más importantes en el abordaje moderno del tromboembolismo venoso es reconocer que la tromboembolia pulmonar no es una enfermedad, sino una complicación de la trombosis venosa profunda, ambas siendo manifestaciones del mismo proceso, por lo que no pueden estudiarse por separado (1).

OBJETIVO.

Conocer las características de los pacientes con diagnóstico de tromboembolia pulmonar en una unidad de cuidados intensivos de México y hacer una revisión actual de la literatura.

MATERIAL Y METODOS

Para conocer las características de los pacientes con diagnóstico de tromboembolia pulmonar (TEP) en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de

Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI se revisaron los censos con diagnóstico de egreso de TEP, del primero de abril de 1997 al 31 de enero de 1999. Se solicitaron los expedientes al archivo general, previa autorización del departamento de Enseñanza e Investigación y se hizo una revisión de los mismos. Se determinó el sexo y edad de presentación, factores predisponentes, enfermedades asociadas, historia de trombosis previas o tabaquismo, uso de anticonceptivos, manifestaciones clínicas, electrocardiográficas, gasométricas, radiográficas, niveles de deshidrogenasa láctica, tiempos de coagulación antes y después del tratamiento, hallazgos en estudios ultrasonográficos de extremidades y corazón, hallazgos en estudios invasivos como venografías y gammagramas en fase perfusoria y cuando fue posible ventilatoria, tratamiento instituido, complicaciones con el tratamiento y mortalidad global.

Se realizó descripción en porcentajes y estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se detectaron 9 casos en el período de abril de 1997 al 31 de enero de 1999. De los expedientes solicitados solo pudieron revisarse 6 casos, debido a que un expediente fue dado de baja por carecer de vigencia en la institución y otros dos habían sido prestados desde hacía un año al servicio de admisión continua y no fueron devueltos.

De los 6 casos, 4 (66%) fueron del sexo femenino y 2 (33%) del sexo masculino. La edad media fue de 41.5 años (20-66 años), mediana de 37.5 años. El 50% de los casos habían presentado episodios de trombosis venosa profunda en

extremidades inferiores durante el año previo al ingreso y 1 solo presentó TEP posterior.

Como factores predisponentes se encontró que el 50% eran obesos, 66% sedentarios y con períodos de inmovilidad prolongada, solo una de cuatro mujeres ingería anticonceptivos durante el año previo al ingreso. Solo 2 (33%) manifestaron historia de tabaquismo y como enfermedades asociadas se determinó diabetes mellitus en 2 (33%) y en otros dos casos cáncer, una mujer con carcinoma cervicouterino la, siendo sometida previamente a histerectomía y un hombre en donde el diagnóstico final fue cáncer de colon.

Las manifestaciones clínicas presentadas fueron como síntomas: en 100% (6) disnea súbita, en 83.3%(5) dolor torácico súbito, tos seca en 83.3% (5), diaforesis en 33% (2), cianosis en 13%(1) y como signos: 66% (4) tuvo taquipnea, ingurgitación yugular el 33% (2), desdoblamiento del segundo ruido constante el 33%(2), soplo de regurgitación tricuspídea en 13%(1) , fiebre en 13%(1), taquicardia sinusal en 83.3%(5) e hipotensión arterial sistémica en 33.3% (2).

El electrocardiograma mostró la triada S1 Q3 T3 en el 50%(5) de los casos, bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His en 33.3%(2) y sobrecarga sistólica en 33%(2).

La radiografía de tórax mostró cardiomegalia en 2 (33%), sin reportarse signos típicos de TEP.

La gasometría arterial mostró presión arterial de oxígeno menor a 60mmHg en 4 casos (66.6%), con una media de 53.6mmHg , mediana 53 (39-67mmHg).

La enzima deshidrogenasa láctica se determinó en 5 pacientes y en cuatro de ellos se encontró elevada con una media de 531mg.dl (171-859). Los tiempos

de coagulación al ingreso estuvieron alterados en el 66.6% con un Tiempo de protombina promedio de 19.5 segundos (12-38) y Tiempo parcial de tromboplastina promedio de 41 segundos (29-64). El índice internacional normalizado INR se determinó solo en 1 caso (16.6%).

Dos pacientes tenían manifestaciones clínicas de trombosis venosa profunda y se les realizó a ambos USG dopler de las extremidades inferiores corroborándose el diagnóstico.

Se realizó ecocardiograma en 3 pacientes (50%), encontrando dilatación de cavidades derechas en los 3 y dilatación de la arteria pulmonar en dos de ellos, se determinó la presión de la arteria pulmonar siendo de 84 y 56 mmHg respectivamente. Se realizó en un paciente venografía encontrándose oclusión del segmento ileofemoral bilateral.

De los 6 casos a 5 (83.3%) pacientes se les realizó gammagrafía pulmonar en fase perfusoria y uno solo tuvo ambas fases ventilatorio y perfusorio. El gammagrama se reportó de alta probabilidad para TEP en cuatro de ellos (66.6%) y de intermedia probabilidad en solo uno (16.6%). En ningún paciente se realizó angiografía pulmonar.

El tratamiento instituido en todos ellos fue con oxígeno al 40% por mascarilla y heparina no fraccionada sin especificarse dosis de impregnación y con dosis de mantenimiento inicial en todos de 1000U-hora, sin utilizarse nomograma por peso en ellos.

Las complicaciones presentadas en el tratamiento fueron hematuria en 2 pacientes (33.3%) y trombocitopenia en uno de ellos (16.6%). Cabe mencionar que todos los pacientes tenían catéter central en la vena subclavia. Se complicaron con

neumonía intrahospitalaria el 66.6% (4) de los pacientes, tres (50%) desarrollaron sepsis que progresó a choque séptico con mortalidad global del 50%(3).

DISCUSION

EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia de tromboembolismo venoso se estima en aproximadamente 117 por 100 000; con una incidencia de tromboembolia pulmonar (TEP) de 69 por 100 000 (2). Otras series indican que cerca de 5 millones de pacientes tienen trombosis venosa; 10% de estos presentan tromboembolia pulmonar y 10% de estos últimos mueren (1). Se ha demostrado que existe un mayor riesgo de muerte por tromboembolia pulmonar en pacientes seniles, con cáncer, enfermedad pulmonar subyacente e insuficiencia cardíaca congestiva. A pesar de la alta incidencia de enfermedad tromboembólica el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha ya que solo se piensa en un 50% de los casos mortales (3). Los émbolos pulmonares no ocurren a menos que exista el antecedente de trombosis venosa y la mayoría de ellos provienen de trombosis venosa en las extremidades inferiores(4). Hay mayor riesgo de TEP si la trombosis se origina en las venas proximales por arriba de la fosa poplítea, pero se ha encontrado que la trombosis distal causa TEP en 13% de los pacientes (5); por otra parte hasta 10% de los trombos en las extremidades superiores embolizan al parénquima pulmonar (6).

Los pacientes en estado crítico presentan una mayor prevalencia de factores de riesgo para tromboembolia venosa. Cade y cols, usaron gamagramas con fibrinógeno marcado con I 125, comparando controles con pacientes que recibían

profilaxis con dosis bajas de heparina (7). La incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) fue de 29% en el grupo control comparado con 13% en el grupo experimental. Este estudio además demostró la utilidad de la profilaxis en esta población. Por otra parte Hirsch et al, siguió 100 pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) con ultrasonido seriado de extremidades superiores y detectó TVP en 33% de los pacientes siendo la mayoría detectadas en la primera semana de admisión a terapia intensiva (8) (Tabla 1).

FACTORES DE RIESGO

Se han identificado diversos factores de riesgo que incluyen: historia previa de tromboembolismo, edad mayor de 40 años, cirugía mayor, malignidad, estados de hipercoagulabilidad, obesidad, traumatismo múltiple, venas varicosas, infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular cerebral, uso de estrógenos, inmovilización prolongada, embarazo, puerperio y recientemente el síndrome antifosfolípido (9,10) (Tabla 2). De entre estos factores de riesgo los mas frecuentemente encontrados son obesidad, edad avanzada y cirugía mayor reciente.

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD.

Cualquier alteración de la sangre que modifique los componentes coagulantes o fibrinolíticos afectara adversamente la homeostasis. Existen estados primarios en los que hay un defecto específico de una proteína hemostática; algunos ejemplos son la deficiencia de antitrombina III (ATIII), proteína

C y proteína S (11).

La deficiencia de ATIII es un defecto autosómico que resulta en una disminución de los niveles circulantes de esta proteína. La ATIII es una enzima inhibitoria que funcionalmente neutraliza todas las proteinasas procoagulantes (IIa,Xa,XIa,XIIa) con excepción del VIIa. La prevalencia de la deficiencia de ATIII en pacientes con tromboembolismo venoso es de 2 a 6% y es más común en pacientes menores de 45 años. Contrariamente la incidencia de trombosis venosa en pacientes con deficiencia de ATIII es del 51%. Debe sospecharse en pacientes jóvenes o con trombosis recurrente y fuerte historia familiar de trombosis (11).

Se ha demostrado una resistencia hereditaria al efecto anticoagulante de la proteína C activada y su prevalencia en enfermedad tromboembolica venosa varía entre el 21 y 52% (12,13). Esta alteración resulta de una mutación puntual en el gen que codifica para el factor V (14,15) El factor V anormal es resistente a la inactivación por la proteína C, incrementándose el riesgo de tromboembolismo. La prevalencia de esta entidad puede ser hasta del 5% en la población sana en contraste con el 15% encontrado en pacientes con trombosis venosa profunda, sin embargo en estos pacientes se asocian otros factores de riesgo que sugieren que la presencia sola de la mutación no es suficiente para el desarrollo de trombosis.

La deficiencia de proteína C y S, ambas vitaminas K dependientes participan en la inactivación del efecto procoagulante del Factor Va y VIIIa (16), son heredadas con un patrón autosómico dominante y se manifiestan durante la segunda y tercera décadas de la vida. La deficiencia homocigótica de proteína C está generalmente asociada con niveles muy bajos de proteína anticoagulante (<1%) y se presenta clínicamente como púrpura neonatal fulminante. Él

diagnostico por laboratorio de deficiencia de proteina C y S requiere demostrar niveles bajos circulante sin la ingesta de cumarínicos y sin deficiencia de vitamina K (17).

La homocisteína tiene efectos tromboticos que se han asociado con daño al endotelio vascular sin embargo su papel como factor de riesgo independiente para el desarrollo de tromboembolismo venoso permanece sin definirse a pesar de existir un meta-analisis en el que se demuestra su asociacion significactiva con el desarrollo de trombosis, siendo este hallazgo mas aparente en pacientes menores de 60 años (18). La homocistinuria se transmite de forma autosómica recesiva . Un par de estudios en pacientes con trombosis venosa profunda en quienes se determinaron niveles elevados de homocisteína en comparación con sujetos controles reportan conclusiones divergentes (19). El diagnóstico clínico es confirmado al encontrar niveles elevados de homocisteína en suero. Se ha sugerido que la coexistencia de hiperhomocistinemia con otros estados de hipercoagulabilidad puede actuar sinérgicamente en la producción de trombosis (20,21). Ridker et al, encontró que el riesgo relativo ajustado para el desarrollo de trombosis venosa profunda en pacientes con factor V Leyden e hiperhomocistinemia era aproximadamente cinco veces mayor, en comparación con la presencia aislada de factor V Leyden y 10 veces mayor en comparación a sujetos normales.

Ambos el anticoagulante lúpico y la anticardiolipina son anticuerpos circulantes hacia los fosfolípidos. Han sido asociados con trombosis arterial y venosa, pérdida fetal, y trombocitopenia (22). Desdichadamente el mecanismo por el cual predisponen a la trombosis no está esclarecido. Ocurren en

aproximadamente 6 a 8% de la población general, la producción de estos anticuerpos es idiopática, asociada con una enfermedad de la colágena subyacente, relacionada con fármacos, como procainamida o hidralazina.

CATETERES VENOSOS.

Ultimamente se ha puesto atención al riesgo de desarrollar trombos venosos asociados con catéteres venosos centrales. Mas allá del riesgo de embolización al sistema arterial pulmonar, la formación de trombos alrededor de las líneas centrales frecuentemente lleva a la disfunción del catéter. Balestri et al, encontró que el 46% de pacientes con líneas centrales tenían trombos no obstructivos alrededor del catéter detectados por venografía dentro de los siete días posteriores a su colocación. Los catéteres venosos femorales han sido asociados con una incidencia del 25% para la formación de trombos (23).

La alta incidencia de trombosis venosa profunda asociada con la colocación de líneas venosas centrales, provoca incertidumbre acerca de la posibilidad de embolización hacia la circulación pulmonar. Monreal et al, encontró que aproximadamente 15% de los pacientes con TVP en extremidades superiores relacionadas con catéteres tenía alta probabilidad de tener anomalías en los gammagramas ventilatorios-perfusorios (V/Q) sugestivos de TEP (24).

La patogénesis de la trombosis relacionada con catéteres no ha sido claramente esclarecida. Los mecanismos sugeridos incluyen estasis venosa, daño endotelial y formación de trombina. Existe evidencia en contra de un estado de hipercoagulabilidad sistémico inducido por el catéter sugerido por la ausencia de TVP en venas no canuladas. Además, casi un 80% de las líneas centrales retiradas

tienen actividad de trombina medible en la superficie comparados con catéteres no utilizados, los cuales no muestran tal actividad (25). La etiología de la formación del trombo relacionada con los catéteres es multifactorial, y es claro que es un problema común que deberá ser tomado en cuenta en el manejo del paciente en estado crítico. Un meta análisis encontró que la administración profiláctica rutinaria con heparina disminuyó significativamente el riesgo de trombosis relacionada con los catéteres (26). La utilidad de los catéteres vasculares probablemente sobrepasa el riesgo potencial de causar morbilidad. Sin embargo, el riesgo de trombosis y TEP requiere consideración previa a la colocación de una línea central.

FISIOPATOLOGIA.

Desde Virchow hace más de 150 años existe el conocimiento de que los tres principales factores que promueven la trombosis venosa son estasis sanguínea, daño al endotelio vascular y alteraciones en la hemostasia del sistema coagulación-fibrinolisis. Se considera que la agregación plaquetaria cerca de una válvula venosa es un factor precipitante común. El trombo formado puede seguir dos caminos: ser disuelto por fibrinolisis en un periodo de horas a varios días, o bien organizarse y de persistir un trombo residual ser incorporado a la pared vascular dejando una pequeña huella fibrótica en una o más válvulas venosas condicionando incompetencia de las mismas (27).

Las consecuencias fisiopatológicas se encuentran bien documentadas, sin embargo los mecanismos básicos de estos cambios son controversiales, conllevando a las siguientes manifestaciones: 1) incremento de la resistencia vascular pulmonar, proponiéndose como mecanismos causales la obliteración

mecánica de grandes segmentos de la circulación a saber más del 50% del área de corte transversal, o bien alteraciones neurohumorales incluyendo serotonina; 2) alteraciones del intercambio gaseoso siendo la hipoxemia uno de los hallazgos tempranos y reelevantes, participando alteraciones en la relación V/Q, alteración en la difusión y cortocircuitos de derecha a izquierda; 3) hiperventilación alveolar. La respiración es rápida y superficial, desperdiándose la ventilación ya que no contribuye a la captación de O₂ ni a la eliminación de CO₂, sin embargo el volumen minuto aumenta considerablemente, manifestándose con alcalosis respiratoria; 4) incremento de la resistencia en las vías aéreas vinculada a broncoconstricción refleja; y 5) disminución en la distensibilidad pulmonar debido a edema pulmonar, infarto pulmonar y disminución de surfactante favoreciendo la formación de microatelectasias. La severidad de estos cambios y el potencial de mortalidad y morbilidad depende del grado de obstrucción vascular pulmonar y de la participación de todos los factores previamente enumerados. (28,29,30)

La doble circulación pulmonar a través de los sistemas pulmonar y bronquial explica porque el infarto pulmonar es una complicación infrecuente en el embolismo pulmonar oscilando entre el 10 y 30% de los casos, especialmente cuando arterias de pequeño calibre son obstruidas (31) y de mayor frecuencia en pacientes con alguna de las siguientes características clínicas: insuficiencia cardiaca congestiva por disminución de flujo en circulación bronquial, en enfermedad pulmonar crónica por pérdida o cambios estructurales en arterias bronquiales, y en choque prolongado por alteración del flujo arterial bronquial por hipotensión.

La complicación más grave de la embolia pulmonar es la insuficiencia cardiaca derecha con falla hemodinamica por choque. El ventrículo derecho es una cámara de capacitancia y habitualmente maneja el incremento de la precarga sin consecuencias hemodinamicas significativas. Sin embargo incrementos en la resistencia vascular pulmonar son mal tolerados produciéndose hipertensión arterial pulmonar aguda con incremento del trabajo ventricular derecho, dilatación y disfunción sistólica (32), siendo la causa de muerte mas frecuente en este tipo de pacientes. El ventrículo derecho se dilata en relación directa a la extensión de la oclusión vascular pulmonar (33) y puede comprimir la arteria coronaria derecha incrementando el riesgo de isquemia e infarto derecho; el septo ventricular derecho desplaza y comprime el ventrículo contralateral alterando el llenado diástolico izquierdo, disminuyendo el gasto cardiaco y produciendo hipotensión progresiva que conduce a la muerte. La mortalidad es mayor en pacientes con evidencia ecocardiográfica de incremento en la postcarga del ventrículo derecho (34).

MANIFESTACIONES CLINICAS.

El conocimiento de que el tromboembolismo pulmonar es de presentación asintomática frecuente proviene de estudios postmortem. Desde 1959 Coon mostró una incidencia del 6% de TEP fatal y de estos casos solo 9% fueron diagnosticados antes de fallecer (35). Estudios más recientes muestran incidencia del 9% para TEP fatal y solo 18% de estos pacientes serán diagnosticados antes de la muerte (36). Dicho lo anterior se deduce que el diagnóstico de tromboembolismo es difícil y más aún en pacientes en estado critico. El estudio

del grupo de urokinasa para embolismo pulmonar mostró que el dolor pleurítico y la hemoptisis se asociaron con trombos pequeños corroborados por angiografía (37).

Los pacientes de las UCI son incapaces de manifestar sus quejas por múltiples causas como sedación profunda e intubación orotraqueal.. Sin embargo existen manifestaciones comunes que permiten sospechar el diagnóstico tales como: edema de las extremidades que ocurre en cerca del 90% de los pacientes (38), el dolor, aumento de la sensibilidad y aumento de la temperatura se encuentran en menos de dos terceras parte de los pacientes con TVP. La presencia de fiebre inexplicada debe hacer sospechar trombosis. Otros trastornos como celulitis y fascitis tienen presentaciones similares y el signo de Hommans es un hallazgo inespecífico.

En TEP la severidad de los síntomas no se asocia directamente al tamaño del trombo. En esta entidad los hallazgos más consistentes son inicio súbito de disnea, ansiedad, dolor torácico e hipoxemia; el frote pleural y la hemoptisis se encuentran en menos del 10% de los casos. Los hallazgos físicos más comunes son taquicardia y taquipnea, con fiebre que rara vez excede los 38 grados centígrados. Puede haber estertores si existe pérdida del factor surfactante. En caso de hipertensión pulmonar los hallazgos auscultatorios son acentuación del cierre de la válvula pulmonar y S3 ventricular derecho. Si existe falla ventricular derecha, el segundo ruido se desdobra completamente y puede observarse regurgitación tricuspídea, ingurgitación yugular y hepatomegalia. Sin embargo estos signos son ominosos (39). Como puede observarse debido a la inespecificidad de los signos y síntomas se debe mantener un alto índice de sospecha para iniciar el abordaje diagnóstico lo antes posible (tabla 3).

DIAGNOSTICO.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.

VENOGRAFIA CON CONTRASTE

La venografía es la estrategia diagnóstica más específica para detectar trombosis venosa profunda en las extremidades inferiores. La falla para visualizar el sistema venoso es poco común siendo del 2 al 5% y la incidencia de trombosis venosa posterior al estudio es de 2 a 4% como lo demostró Hull y cols al seguir a 160 pacientes con sospecha clínica aparente de trombosis venosa profunda y con venografías negativas(40).

Los criterios más específicos y reales para el diagnóstico de TVP son un defecto intraluminal que es consistente en tamaño en todas las proyecciones, otros criterios como la terminación abrupta de la columna de contraste en una localización constante dentro de la vena, ausencia de llenado en algunas porciones del sistema venoso profundo y la derivación del flujo son datos menos específicos y pueden estar causados por trombos antiguos o artefactos técnicos. Este método puede no visualizar adecuadamente la vena femoral común y las venas ilíacas en un 5 a 10% de casos, requiriendo en ocasiones punción femoral para la inyección del medio de contraste. Al seguir a largo plazo a pacientes con venografía normal en sospecha de TVP sin tratamiento anticoagulante, solo un 1.3% desarrolló TVP y ninguna trombosis produjo la muerte del paciente. De esa forma, la probabilidad de TVP posterior a una venografía normal se acerca a 0%.

La utilidad de la venografía en el paciente en estado crítico es limitada debido al riesgo de traslado del paciente a la unidad de gabinete, además expone al enfermo al riesgo potencial de nefrotoxicidad asociado con el uso de medio de contraste intravenoso. Las complicaciones de la venografía como el riesgo potencial de desarrollar trombosis (41) y hemorragia ha permitido el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas en este campo.

PLETISMOGRAFIA POR IMPEDANCIA

La pletismografía por impedancia ha sido ampliamente utilizada en el diagnóstico de TVP en el paciente en estado crítico al ser un estudio no invasivo que permite corroborar el diagnóstico a la cabecera del enfermo. Este método determina los cambios de impedancia eléctrica en el sistema venoso durante la insuflación continua de un manguito de presión (42). De tal manera cualquier proceso que disminuya el flujo venoso se registrara como una prueba positiva.

Se ha evaluado la certeza de la pletismografía en diversos estudios y una reciente revisión de mas de 1500 pacientes determino la sensibilidad en 92% para trombosis profunda proximal en pacientes sintomáticos, y especificidad de 92% para todo tipo de TVP; así como un valor predictivo positivo y negativo de 78% y 96% respectivamente en región venosa proximal sintomática (43). Sin embargo

los resultados previos están en relación directa a la prevalencia de la enfermedad, siendo de 50% la sensibilidad en poblaciones de baja prevalencia. Por otra parte estos datos se modifican al evaluar a pacientes asintomáticos, en donde la sensibilidad cae al 25%, la especificidad permanece en 95% y el valor

predictivo positivo y negativo para pacientes asintomáticos es de 40 y 93% respectivamente. Los falsos positivos pueden ser hasta del 33% y pueden ser observados en una diversidad de condiciones que incluyen obesidad, insuficiencia cardíaca y TVP crónica (42) (Tabla 4).

Huisman et al (44) evaluó en 426 pacientes externos la utilidad de la pletismografía seriada para diagnosticar trombosis venosa profunda, el 68% tuvo pletismografía normal y en el seguimiento a seis meses no se detectaron alteraciones; de 137 pacientes con pletismografía anormal, 95% tuvo venografía positiva a trombosis y en el seguimiento a seis meses ningún paciente falleció por tromboembolia pulmonar; además solo el 5.1% regresan en los siguientes seis meses por referir sintomatología sugestiva de trombosis venosa profunda.

La combinación de pletismografía por impedancia y de gamagrama marcado con I-125 son un sustituto adecuado para la venografía en la evaluación de pacientes con sospecha alta de trombosis venosa profunda (45,46). Lo anterior aunado a que la detección de trombosis por debajo del hueco poplíteo es baja, limitan la utilidad como procedimiento de elección favoreciendo que el ultrasonido tenga mayor aceptación.

ULTRASONOGRAFIA.

El desarrollo del ultrasonido de alta resolución con compresión ha ganado aceptación en el diagnóstico de TVP por ser un estudio no invasivo, de menor costo y de mayor utilidad cuando se combina con el Doppler a color lográndose identificar la anatomía vascular. Se ha corroborado que la incapacidad para comprimir adecuadamente la vena y los defectos de llenado intraluminal tienen una

predictivo positivo y negativo para pacientes asintomáticos es de 40 y 93% respectivamente. Los falsos positivos pueden ser hasta del 33% y pueden ser observados en una diversidad de condiciones que incluyen obesidad, insuficiencia cardiaca y TVP crónica (42) (Tabla 4).

Huisman et al (44) evaluó en 426 pacientes externos la utilidad de la pletismografía seriada para diagnosticar trombosis venosa profunda, el 68% tuvo pletismografía normal y en el seguimiento a seis meses no se detectaron alteraciones; de 137 pacientes con pletismografía anormal, 95% tuvo venografía positiva a trombosis y en el seguimiento a seis meses ningún paciente falleció por tromboembolia pulmonar; además solo el 5.1% regresan en los siguientes seis meses por referir sintomatología sugestiva de trombosis venosa profunda.

La combinación de pletismografía por impedancia y de gamagrama marcado con I-125 son un sustituto adecuado para la venografía en la evaluación de pacientes con sospecha alta de trombosis venosa profunda (45,46). Lo anterior aunado a que la detección de trombosis por debajo del hueco popliteo es baja, limitan la utilidad como procedimiento de elección favoreciendo que el ultrasonido tenga mayor aceptación.

ULTRASONOGRAFIA.

El desarrollo del ultrasonido de alta resolución con compresión ha ganado aceptación en el diagnóstico de TVP por ser un estudio no invasivo, de menor costo y de mayor utilidad cuando se combina con el Doppler a color lográndose identificar la anatomía vascular. Se ha corroborado que la incapacidad para comprimir adecuadamente la vena y los defectos de llenado intraluminal tienen una

sensibilidad y especificidad del 100% para detectar trombosis venosa profunda proximal (47). La maniobra de Valsalva permite identificar trombosis cuando no existe incremento del diámetro venoso. La sensibilidad del dopler es del 100% cuando la vena lesionada es la femoral común. Hay dos potenciales desventajas del ultrasonido: la primera, es la incapacidad para detectar trombos aislados en la vena ilíaca y en el segmento superficial de la vena femoral dentro del canal aductor y la segunda, se refiere a la poca sensibilidad (36%) para detectar trombos por debajo del hueso popliteo a pesar de que estos tienen limitado potencial de embolización. (48).

El ultrasonido se ha comparado con la venografía en diversos estudios. En un grupo de 220 pacientes externos evaluados por trombosis venosa profunda la sensibilidad y especificidad fue de 100% y 99% respectivamente en trombosis proximal de las extremidades inferiores, pero disminuyo considerablemente a 73 y 86% respectivamente por debajo de la rodilla. (49)

Wells y cols, clasificaron clínicamente a 529 pacientes en 3 grupos: de baja, moderada y alta probabilidad de TVP, antes de la realización de ultrasonido y venografía, siendo evaluados los resultados por 3 observadores que desconocían los antecedentes de los pacientes; se confirmó TVP en 73 de 85 (85%) pacientes con una alta probabilidad de TVP antes de la prueba; en 47 de 143 (33%) con moderada probabilidad y en 16 de 301 (5%) con baja probabilidad; concluyendo que la asociación de sospecha clínica de moderada y de alta probabilidad con un USG normal es virtualmente diagnóstica de TVP; debiendo investigarse mas a fondo los casos con USG normal y los casos de baja probabilidad con USG anormal. (50)

Nuevamente Wells en un meta-análisis de 16 estudios en pacientes asintomáticos después de cirugía ortopédica determinó que el USG tiene sensibilidad de 54 a 70% para detectar TVP y especificidad de 97%, con un valor predictivo positivo de 66%, la baja sensibilidad se explicó por ser trombos de menor tamaño, suaves y fácilmente compresibles o porque pueden haberse visto afectados por el uso de anticoagulación profiláctica. (51)

El paciente en estado crítico habitualmente tiene catéteres venosos centrales que se han asociado con el desarrollo de trombosis, por lo que Koksoy comparó el Doppler a color con la venografía para el diagnóstico de trombosis en pacientes con catéteres subclavios siete días posteriores a su colocación y encontró una sensibilidad de 94% y especificidad de 96% (52). Gilon et al, encontró en pacientes candidatos a trasplante de médula ósea con catéter de Hickman una incidencia de trombosis del 12.5% a la semana de su colocación, presentes solo cuando la punta del catéter se encontraba en el atrio derecho, sin embargo ningún trombo fue encontrado cuando la punta del catéter se encontraba en la vena cava superior (53). Con base a lo anterior se recomienda al ultrasonido de alta resolución en modo B y el Doppler a color en la evaluación de individuos de alto riesgo para el diagnóstico de TVP por ser un estudio no invasivo, de bajo costo y con mayor accesibilidad en la mayoría de los centros hospitalarios.

DIMEROS D.

En la mayoría de los centros hospitalarios la pletismografía por impedancia o la ultrasonografía de alta resolución no está disponible las 24 horas, lo que ha

propiciado que se investiguen otras modalidades diagnósticas no invasivas. La detección de los niveles sanguíneos de dímeros D podría ser una alternativa a corto plazo. Los dímeros D son el producto de degradación de la fibrina por la plasmina. En la presencia de trombosis independientemente del sitio afectado los mecanismos fibrinolíticos son activados incrementándose el nivel de los dímeros D. Sin embargo, la elevación de esta proteína no es exclusiva de la trombosis y se ha encontrado incrementada en estados de coagulación intravascular diseminada, crisis hemolíticas falciformes, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, cáncer, neumonía y estados postoperatorios (54). Hay diferentes pruebas de laboratorio para determinar los dímeros D y se basan principalmente en el uso de anticuerpos monoclonales específicos reactivos al dímero D. Actualmente la mayoría de las determinaciones se realizan por técnica de ELISA, aglutinación por látex o técnicas de inmunofijación. La técnica por ELISA ha demostrado tener una alta sensibilidad y se ha sugerido que un valor por debajo de 500ng/ml puede descartar la presencia de tromboembolia pulmonar, sin embargo los resultados obtenidos por esta técnica son tardíos en la mayoría de los casos. Las técnicas de aglutinación por látex son más rápidas pero su sensibilidad es muy baja, actualmente se han desarrollado técnicas que permiten determinaciones rápidas y cuantitativas de los dímeros D.

Crippa evaluó dos nuevas técnicas de detección de dímeros D en combinación con ultrasonido en modo B para la detección de trombosis venosa profunda en pacientes sintomáticos y asintomáticos, concluyendo que la combinación de ambas técnicas en pacientes sintomáticos tiene un costo beneficio demostrado pero su utilidad en pacientes asintomáticos queda aun por definirse(55).

La diversidad de técnicas para cuantificar los dímeros D ha establecido la sensibilidad y especificidad en un amplio rango, Brimble y cols, evaluaron en un estudio retrospectivo de 262 pacientes que la asociación de una prueba de ELISA para dímeros D normal y un nivel bajo de fibrina soluble excluye el diagnóstico de tromboembolismo venoso con un valor predictivo negativo de 98.2% (95% CI 93.8-99.8) (56).

Scrano evaluó la utilidad de dos pruebas para cuantificar dímeros D en comparación con ELISA y venografía (57), determinó la sensibilidad mayor al 90%, los valores predictivos negativos en ambas pruebas fueron mayores del 95%, concluyendo el autor que esta asociación puede ser de gran utilidad para descartar tromboembolismo venoso en salas de emergencia en donde otras modalidades de diagnóstico no están disponibles. La combinación de niveles bajos de dímero D y un gammagrama ventilatorio-perfusorio de baja probabilidad tienen un muy alto valor predictivo negativo para la exclusión de embolismo pulmonar, sin embargo hasta que no se estandaricen los resultados de las diferentes pruebas y sea evaluado en estudios prospectivos no se recomienda su uso (75). Recientemente una nueva prueba por inmunoensayo comparada con la técnica de ELISA en 386 pacientes con edad media de 63 años y con 146 casos corroborados como positivos para tromboembolia pulmonar demostró una sensibilidad de 100%, especificidad de 35%, valor predictivo negativo de 100% y valor predictivo positivo de 48% (59). La validez de estos resultados aún no ha sido establecida en los pacientes de las UCI. La presencia de enfermedades comórbidas de los pacientes en estado crítico puede resultar en un incremento de los niveles de dímeros D en la ausencia de

tromboembolia pulmonar, requiriéndose la realización de estudios prospectivos en esta área para recomendar su uso.

De las metodologías anteriores se recomienda que en pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda se realice evaluación no invasiva con ultrasonido en modo M o con dopler a color. Los ultrasonidos seriados pueden ser de utilidad en trombosis venosa profunda distal ya que se sabe que una tercera parte de ellos se propagaran proximalmente. La venografía puede ser reservada para aquellos pacientes con ultrasonidos no diagnósticos o en quienes la sospecha clínica es muy alta a pesar de resultados negativos por ultrasonido.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR.

El diagnóstico de TEP es difícil en la mayoría de los casos y en los pacientes en estado crítico esto se demuestra mejor por la inespecificidad de los síntomas y signos presentados. A pesar de que la mayoría de las embolias pulmonares no conducen a la muerte, esta se presenta en las primeras horas por lo que el reconocimiento temprano es de capital importancia para establecer el tratamiento lo antes posible (60).

Las anomalías en la radiografía de tórax, electrocardiogramas y gases arteriales sanguíneos frecuentemente acompañan al embolismo pulmonar sin embargo carecen de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico. En una publicación del grupo PIOPED que evalúa la utilidad de los gases arteriales se encontró que 30% de los pacientes con TEP presentaban PaO₂ igual o mayor a 80 mmHg, PaCO₂ igual o mayor a 35mmHg y un gradiente alveolo-arterial normal (58). La presencia de TEP con placa de tórax normal está bien establecida, por

otro lado las anomalías de hipoxemia acompañada por un incremento del gradiente alvéolo arterial de oxígeno, alcalosis respiratoria, pérdida de volumen o infiltrados en la radiografía, inversión de la onda T, bloqueo de rama derecha del haz de His particularmente de reciente inicio y depresión del segmento ST en el electrocardiograma pueden presentarse en enfermedades como neumonía, atelectasias postoperatorias y falla cardíaca las cuales pueden enmascarar la tromboembolia pulmonar (61). El electrocardiograma usualmente solo revela taquicardia sinusal y solo cuando hay insuficiencia cardíaca derecha presenta los clásicos signos de S1Q3T3, desviación del eje a la derecha y cambios en el segmento ST indicativos de isquemia. Así la importancia de los estudios básicos de laboratorio son para excluir diagnósticos específicos como neumotórax e influye en la sospecha clínica, pero estos estudios no tienen sensibilidad suficiente para diagnosticar TEP.

La angiografía pulmonar continua siendo la piedra angular para la evaluación de pacientes con TEP. La pérdida súbita del paso de medio de contraste en la arteria pulmonar sugiere el diagnóstico así como un defecto de llenado intraluminal, aunque émbolos tumorales pueden producir el mismo hallazgo (62). Estos hallazgos son fácilmente corroborados cuando los émbolos son grandes pero cuando son pequeños la variabilidad interobservador puede producir falsos negativos. La arteriografía pulmonar es cara e invasiva y las complicaciones aunque menores del 1%, pueden ser fatales incluyendo nefrotoxicidad y complicaciones mecánicas como perforación de la arteria pulmonar (63). Sin embargo a pesar de estas complicaciones la angiografía pulmonar continua siendo subutilizada.

GAMAGRAMA VENTILATORIO-PERFUSORIO

El gamagrama perfusorio con o sin fase ventilatoria se ha establecido como la prueba inicial de detección para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar debido a que no es invasivo y es de bajo costo en comparación con la angiografía. Este estudio en su fase perfusoria es realizado al inyectar microagregados de albúmina o microesferas marcadas con un radioisotopo como Tc 99 mismas que son distribuidas a través de la vasculatura pulmonar intacta no obstruida, un resultado normal revela captación homogénea pulmonar con discreto incremento en las bases pulmonares; La fase ventilatoria se realiza utilizando Xenón marcado porque este permite evaluar la entrada y salida del radiofármaco al no fijarse al parénquima pulmonar, posteriormente una cámara externa realiza seis proyecciones: anterior, posterior, lateral derecha e izquierda y oblicua derecha e izquierda. Los defectos segmentarios o lobares son más significativos que los defectos subsegmentarios, mientras mayores sean los defectos de perfusión la probabilidad de TEP es mayor. Sin embargo entidades como estenosis vascular, émbolos tumorales, vasculitis, parásitos, hongos, tumores, adenopatías, neumonía y falla cardíaca pueden ocasionar anomalías en la perfusión regional pulmonar.

La sensibilidad del gamagrama se ha determinado en 98% como promedio. Debido a que la mayoría de los pacientes necesitan ser trasladados a la unidad de medicina nuclear para su realización es un inconveniente para los pacientes en estado crítico. Hull et al demostró que entre 25 y 36% de pacientes con defectos de perfusión en el gamagrama tenían embolismo pulmonar corroborado por angiografía (64) y en este estudio se sugiere que el hallazgo de un gamagrama de

baja probabilidad no excluye el diagnóstico de TEP. Otros estudios han demostrado que la realización del gamagrama solo en su fase perfusoria tiene una sensibilidad y especificidad de 89 y 92% respectivamente para la evaluación de tromboembolia pulmonar (65). Miniati et al realizó un estudio en 890 pacientes clasificados en de muy probable, posible y baja probabilidad para la presencia de tromboembolia pulmonar para determinar si la realización del gamagrama pulmonar solo en fase perfusoria es suficiente para el diagnóstico y reduce la necesidad de corroboración por angiografía. Los resultados demostraron que el 92% (262/286) de pacientes con alta probabilidad clínica tenían un gamagrama perfusorio compatible con TEP y solamente el 10% de los pacientes con sospecha clínica de baja probabilidad tenían un gamagrama anormal; por otro lado casi todos los pacientes con TEP corroborada por angiografía tenían un gamagrama anormal demostrando una sensibilidad del 92%; y la mayoría de pacientes sin TEP tenían angiografías negativas para una especificidad del 87%, concluyendo que un gamagrama positivo junto con una sospecha clínica de alta probabilidad tiene un valor predictivo positivo de 92 a 99% y que un gamagrama negativo en un paciente con baja probabilidad tiene un valor predictivo negativo de 97%, de tal manera que la realización sola del gamagrama perfusorio reduce el número de pacientes que requieren angiografía (66). Sin embargo la mayoría de estos estudios han excluido a pacientes en estado crítico por lo que su aplicación en estas áreas está aun por ser corroborado en estudios prospectivos.

El estudio PIOPED demostró que un gamagrama de alta probabilidad con una sospecha clínica de alta probabilidad es suficiente evidencia para iniciar tratamiento en casi todos los casos porque la probabilidad de embolismo pulmonar

en estos casos es del 96%. Sin embargo si la sospecha clínica es baja o moderada y el gamagrama demuestra ser de alta probabilidad se requieren exámenes diagnósticos adicionales. En el estudio PIOPED la especificidad de un gamagrama de alta probabilidad fue de 97%, pero al juntar los gamagramas reportados de alta probabilidad y de intermedia probabilidad la especificidad disminuye a 52% y a 10% cuando se incluyeron los gamagramas de baja probabilidad. Al analizar gamagramas de alta e intermedia probabilidad la sensibilidad fue de 82% y al agregar los gamagramas de baja probabilidad la sensibilidad fue de 98%. De esta manera al combinar la evaluación clínica previa a la realización de los gamagramas y después de su realización mejora la posibilidad de un diagnóstico correcto (67). Un gamagrama de probabilidad intermedia tiene posibilidad de ser TEP en 16 al 66% dependiendo de la sospecha clínica antes de la prueba. Un gamagrama de baja probabilidad genera controversia, diversos autores han sugerido que este resultado no es diagnóstico (68), en el estudio PIOPED este resultado con una sospecha clínica de baja probabilidad tiene posibilidad de ser TEP de un 4%.

El problema persiste al no haberse establecido cual es el mejor medio de abordaje de pacientes con gamagrama de intermedia o baja probabilidad por lo que diversos autores han evaluado esta cuestión en un intento de reducir el numero de angiografías y los riesgos inherentes a la misma. Dado que la TEP es una complicación de la TVP el paso más lógico pudiera ser la evaluación de las extremidades en búsqueda de trombos, además de que ambas entidades requieren un tratamiento similar. Hasta 50% de pacientes con TVP en las extremidades inferiores tendrán gamagramas pulmonares anormales (69). Turkstra F, realizó un estudio prospectivo para determinar la utilidad del ultrasonido en

miembros inferiores para el diagnóstico de TEP en 397 pacientes y demostró que la realización del ultrasonido previo al gammagrama evita 14% de estos y 9% de las angiografías, pero ocasionaría tratamiento innecesario en 13% de los pacientes, sin embargo el riesgo beneficio de anticoagulación parece estar justificado (70).

TOMOGRAFIA ESPIRAL COMPUTADORIZADA

El desarrollo de técnicas cada vez más precisas y rápidas obtenidas por tomografía ha permitido la introducción de la tomografía espiral computadorizada en el diagnóstico de tromboembolia pulmonar. Esta técnica es mínimamente invasiva y permite diferentes proyecciones de la circulación pulmonar inmediatamente después de la inyección intravenosa de medio de contraste, pudiendo observarse ramas vasculares segmentarias. El diagnóstico de tromboembolia pulmonar por esta técnica se basa en la presencia de defectos de llenado completos o parciales de las arterias pulmonares o trombos flotantes libres realizada con cortes de 5mm espesor (71). A pesar de que esta técnica no permite visualizar arterias subsegmentarias (72) su utilización ha ganado aceptación. Su sensibilidad y especificidad varía desde 86 a 95% y de 92 a 97% respectivamente (71), además se encontró que menos de 3% de los pacientes con tomografía espiral computadorizada desarrollan alguna evidencia de tromboembolia pulmonar hasta 3 meses después del seguimiento. Otra ventaja de esta técnica es que permite visualizar el parenquima pulmonar, pleura, mediastino, pared torácica y órganos vasculares centrales que pueden ser responsables de los síntomas del paciente o causantes de la hipoxemia detectada. Las limitaciones de esta nueva técnica son su inaccesibilidad en muchos centros hospitalarios, que no permite evaluar arterias

miembros inferiores para el diagnóstico de TEP en 397 pacientes y demostró que la realización del ultrasonido previo al gammagrama evita 14% de estos y 9% de las angiografías, pero ocasionaría tratamiento innecesario en 13% de los pacientes, sin embargo el riesgo beneficio de anticoagulación parece estar justificado (70).

TOMOGRAFIA ESPIRAL COMPUTADORIZADA

El desarrollo de técnicas cada vez más precisas y rápidas obtenidas por tomografía ha permitido la introducción de la tomografía espiral computadorizada en el diagnóstico de tromboembolia pulmonar. Esta técnica es mínimamente invasiva y permite diferentes proyecciones de la circulación pulmonar inmediatamente después de la inyección intravenosa de medio de contraste, pudiendo observarse ramas vasculares segmentarias. El diagnóstico de tromboembolia pulmonar por esta técnica se basa en la presencia de defectos de llenado completos o parciales de las arterias pulmonares o trombos flotantes libres realizada con cortes de 5mm espesor (71). A pesar de que esta técnica no permite visualizar arterias subsegmentarias (72) su utilización ha ganado aceptación. Su sensibilidad y especificidad varía desde 86 a 95% y de 92 a 97% respectivamente (71), además se encontró que menos de 3% de los pacientes con tomografía espiral computadorizada desarrollan alguna evidencia de tromboembolia pulmonar hasta 3 meses después del seguimiento. Otra ventaja de esta técnica es que permite visualizar el parenquima pulmonar, pleura, mediastino, pared torácica y órganos vasculares centrales que pueden ser responsables de los síntomas del paciente o causantes de la hipoxemia detectada. Las limitaciones de esta nueva técnica son su inaccesibilidad en muchos centros hospitalarios, que no permite evaluar arterias

subsegmentarias y que se requiere de medio de contraste, limitando su uso en casos con insuficiencia renal o alergia al yodo. Esta técnica ha sido comparada con la gamagrafia ventilatoria – perfusoria en forma prospectiva encontrándose una sensibilidad de 87% y especificidad de 95% comparados con sensibilidad y especificidad de 65% y 94% respectivamente para el gamagrama pulmonar reportado de alta probabilidad (73), en este estudio solo 4 pacientes (3%) se encontraban en la unidad de cuidados intensivos y el 131 (81%) se encontraban hospitalizados en pisos de medicina y cirugía. También se ha comparado con la angiografía, demostrándose una sensibilidad que varía de 87 a 100% y especificidad de 78 a 96% (74). Otro autor ha sugerido que puede ser el estudio de imagen de primera línea en pacientes con enfermedades subyacentes, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía que predisponen a falsos negativos en los gamagramas ventilatorios-perfusorios.

El consenso actual es que esta técnica está aún bajo investigación y que no pueden hacerse conclusiones sólidas en este momento, pero es una opción en instituciones que cuentan con personal experimentado y que no cuenta con los estudios diagnósticos definitivos. Además una tomografía normal no excluye el diagnóstico de TEP, particularmente si es en arterias subsegmentarias, también si solo pueden administrarse cantidades limitadas de medio de contraste deberá preferirse el examen diagnóstico definitivo como la angiografía (75).

ECOCARDIOGRAFIA.

En los últimos años se ha propuesto la ecocardiografía transtorácica como método diagnóstico en la TEP por ser un estudio no invasivo y que puede

realizarse en la cabecera del enfermo, además es de particular utilidad en pacientes en estado crítico y hemodinámicamente inestables. Los hallazgos característicos incluyen dilatación ventricular derecha, disminución del diámetro con hipocinesia del ventrículo derecho, alteración de la movilidad del septum interventricular e incremento en la velocidad de regurgitación de la válvula tricúspide. La presencia de estas anomalías en el ecocardiograma transtorácico permite obtener una sensibilidad del 94% y una especificidad del 87% para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar(76), sin embargo un ecocardiograma normal no excluye el diagnóstico de TEP. Una velocidad del flujo regurgitante de la válvula tricúspide mayor de 2.5m/s tiene una sensibilidad del 93% (77).Por otra parte se pueden determinar las presiones antes y después del tratamiento trombolítico para evaluar la eficacia. Otras ventajas adicionales son que permite detectar trombos intracavitarios y patología pericárdica concomitante. En TEP hay anomalía característica de la mitad de la pared libre del ventrículo derecho con preservación de la movilidad del ápex a diferencia de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria en donde se aprecia afectada toda la pared. Kasper estudio durante dos años a 362 pacientes con sospecha de embolia pulmonar, el diagnóstico de TEP fue hecho por angiografía y gammagrama ventilatorio-perfusorio y 317 pacientes tenían ecocardiograma transtorácico. Los pacientes con evidencia de sobrecarga del ventrículo derecho tuvieron mas posibilidad de tener tromboembolia pulmonar aguda y una mayor frecuencia de trombos en corazón derecho y arterias pulmonares principales, también demostró que la mortalidad fue mayor durante la hospitalización y el seguimiento a un año en

los pacientes con alteraciones ecocardiograficas (13% Vs 0.9% en el hospital y 1.3% al año de seguimiento) (78).

La prevalencia de trombos cardiacos derechos fue de 18% en una serie de 130 pacientes con embolismo pulmonar masivo, sin embargo la mortalidad no parece verse afectada por estos hallazgos (79).

Krivec y cols evaluaron en forma prospectiva con ecocardiograma transesofágico a pacientes en una unidad de cuidados intnsivos: 24 casos con choque inexplicado e ingurgitacion venosa yugular, documentándose en 18 pacientes dilatación ventricular derecha y émbolo pulmonar central en 12 casos, calculándose una sensibilidad del 92% y especificidad del 100% para el ecocardiograma transesofágico en el diagnóstico de TEP masiva (80).

En nuestra unidad consideramos que el paciente con sospecha TEP debe ser sometido a gamagrafia ventilatoria-perfusoria (o perfusoria solamente) como el estudio inicial. El resultado normal o de alta probabilidad conlleva a un diagnóstico final y no requiere de mas estudios. Cuando el resultado es de intermedia probabilidad sugerimos el uso de ultrasonido Duplex de las extremidades inferiores y de las superiores en caso de tener el paciente líneas venosas centrales en estas últimas. Si los resultados obtenidos de las extremidades son negativos, la realización de tomografía espiral con medio de contraste del tórax puede ser útil especialmente si se requiere evaluación adicional del parenquima pulmonar o la pleura. En pacientes hemodinamicante inestables deberá realizarse ecocardiografía transtoracica y solamente deberá ser utilizada la angiografía cuando los estudios previos no han sido diagnósticos.

PROFILAXIS.

Considerando que la tromboembolia pulmonar es una complicación de la trombosis venosa profunda se puede afirmar que el realizar profilaxis en pacientes de alto riesgo, tendrá un impacto significativo en la disminución de eventos embólicos. El método profiláctico ideal debe ser efectivo, seguro, sin efectos colaterales, de bajo costo, fácil de administrar y fácil de evaluar en el seguimiento.

A pesar de que la profilaxis ha demostrado su utilidad continua siendo poco administrada. Anderson encontró que solo 32% de mas de 25 000 pacientes con alto riesgo recibían profilaxis (81); y solo 19% de pacientes de alto riesgo en un hospital general a pesar de que el costo beneficio ha sido ampliamente demostrado (82). En pacientes en estado crítico se ha evaluado la utilización de la profilaxis de forma prospectiva y se encontró que solo el 32.9% de los pacientes recibía profilaxis y había un retraso en su institución de 2 días a pesar de que el 52% tenía múltiples factores de riesgo (83). Otro estudio reciente en pacientes de terapia intensiva sobre la utilización de profilaxis en 209 pacientes demostró que 86% de ellos recibe algún tipo de profilaxis (84).

Al administrar profilaxis deben considerarse varios factores: primero que la profilaxis reduce, pero no anula la posibilidad de trombosis y que en el contexto clínico de sospecha debe reconocerse la trombosis; segundo, aunque la terapia profiláctica principal continua siendo la heparina, existen otras opciones de tratamiento que deben aplicarse dependiendo de la situación clínica y finalmente, la profilaxis debe ser óptimamente instituida de acuerdo al riesgo individual del paciente. Existen métodos mecánicos como filtros en la vena cava y botas

neumáticas de compresión intermitente y métodos farmacológicos como la heparina no fraccionada y de bajo peso molecular y los cumarínicos.

Las botas de compresión graduada han sido evaluadas en un meta-análisis realizado por Wells y cols, quienes seleccionaron 12 de 122 estudios realizados, 11 de ellos con cirugía no ortopédica de riesgo moderado para el desarrollo de TVP; se incluyeron 1752 pacientes y se demostró una reducción del riesgo de 68% (95% CI, 53-73%) a favor de las medias de compresión elástica graduadas; El otro estudio fue realizado en pacientes con cirugía de cadera y en 13 de 44 pacientes hubo TVP en el grupo de profilaxis en comparación con 21 de 46 en el grupo control (OR 0.50; CI 0.19 a 1.29) (85). No está claro si las botas neumáticas de compresión en conjunto con otras formas de profilaxis son más efectivas que las botas solas en la cirugía de riesgo moderado, pero en pacientes de mayor riesgo la combinación con bajas dosis de heparina puede ser más efectiva para la prevención de trombosis. Otro meta-análisis en pacientes postquirúrgicos de cadera sugiere que la heparina de bajo peso molecular y las botas neumáticas de compresión fueron los tratamientos más efectivos para la prevención del tromboembolismo venoso, otras opciones terapéuticas fueron la warfarina y dosis bajas de heparina no fraccionada. Sin embargo queda por definirse si la profilaxis debe iniciarse antes de la cirugía, la duración total de la profilaxis y el costo beneficio con la heparina de bajo peso molecular (86).

Ramos y cols compararon la administración subcutánea de heparina con la administración de heparina mas el uso de botas de compresión neumática intermitente en pacientes con cirugía cardíaca. La profilaxis fue iniciada inmediatamente después de la cirugía y se continuó por 4 o 5 días más o hasta que

el paciente pudiera deambular. Hubo una menor incidencia de embolismo pulmonar en los pacientes que recibieron el tratamiento combinado (1.5% Vs 4%, $P < 0.01$), con una reducción del riesgo absoluto de 2.5% lo que significa que tratando a los pacientes con heparina y botas de compresión neumática intermitente para reducir un evento de embolismo pulmonar (95% CI 26 a 82), la reducción en el riesgo relativo fue de 62%, CI 47.2 a 71.3% (87). Las botas de compresión elástica neumática intermitente ejercen sus efectos al alterar la hemodinámica venosa en las extremidades inferiores y se ha sugerido que favorecen el potencial fibrinolítico y disminuyen la agregación plaquetaria mejorando la sintomatología de pacientes con insuficiencia venosa crónica (88,89).

La heparina no fraccionada es la profilaxis más utilizada administrada de forma subcutánea en dos a tres dosis al día, esta rutina de administración se basa en la publicación de dos meta-análisis hace más de una década, en donde se documentó una reducción del 50% en la incidencia de TVP y de TEP en pacientes quirúrgicos comparados con controles (90,91). La profilaxis postoperatoria para tromboembolismo venoso es efectiva con botas de compresión intermitente o con heparina de bajo peso molecular comparadas con controles sin profilaxis, sin embargo no existen estudios que comparen la profilaxis con el mismo régimen iniciado antes y después de la cirugía (92).

Las heparinas de bajo peso molecular han demostrado tener utilidad en la prevención de trombosis venosa debido a que potencian la inhibición del factor Xa en mayor proporción a la inhibición de la antitrombina lo que teóricamente permite mantener su efecto antitrombotico, mientras que se reduce su efecto anticoagulante. La disminución de los efectos hemorrágicos de las heparinas de

bajo peso molecular puede estar con relación a un efecto menor sobre la función plaquetaria y a su menor efecto sobre la permeabilidad capilar cuando son comparadas con la heparina no fraccionada, además su vida media más prolongada permite su administración una vez al día con una incidencia menor de trombocitopenia.

Anderson DR y cols compararon en un meta-análisis la eficacia, seguridad y costo efectividad de la heparina de bajo peso molecular comparada con heparina estándar para la prevención de trombosis venosa profunda después de artroplastia total de cadera; el analisis incluyo 6 ensayos clinicos en donde la heparina de bajo peso molecular fue más efectiva en comparacion a la heparina no fraccionada en la prevencion de trombosis venosa profunda, siendo el beneficio mayor en la prevencion de trombosis venosa proximal (OR, 0.40; CI, 0.28 a 0.59). No se encontraron diferencias en el riesgo de sangrado (93). Así también la utilidad de heparinas de bajo peso molecular parece ser mayor cuando se compara con la administración de warfarina oral en pacientes con reemplazo de cadera o rodilla (94), sin embargo el costo beneficio actual de la utilidad de las heparinas de bajo peso molecular no esta justificado en el momento actual. Menzin y cols evaluaron el costo beneficio de enoxaparina sódica con dosis bajas de warfarina sódica en la prevención de trombosis venosa profunda después de cirugía de reemplazo total de cadera, los pacientes se asignaron a placebo, dosis bajas de warfarina o enoxaparina subcutánea iniciándose el tratamiento en las 24 horas siguientes a la cirugía y manteniéndose la profilaxis por mas de siete días. Con dosis bajas de warfarina la incidencia de trombosis venosa profunda fue de 22.5% y con

enoxaparina fue de 13.5% pero se incrementaron los costos por paciente (95) (Tabla 5).

Recientemente se han realizado estudios que sugieren el tratamiento de la trombosis venosa profunda con heparina de bajo peso molecular de forma ambulatoria, comparados con pacientes hospitalizados que reciben tratamiento con heparina no fraccionada. En uno de ellos se utilizó nadroparina sin monitoreo de laboratorio en 202 pacientes y heparina de manera estándar intravenosa en 198 pacientes encontrándose la misma recurrencia de tromboembolismo y la misma incidencia de complicaciones hemorrágicas en ambos grupos, pero la actividad física y el funcionamiento social fueron mejores en el grupo tratado de forma ambulatoria. El número de días de hospitalización se redujo en un 67% en los pacientes asignados a nadroparina (96). El estudio por Levine corrobora los hallazgos con la diferencia de que se utilizó enoxaparina (97). Estos resultados en ambos estudios muestran que los pacientes con trombosis venosa profunda proximal pueden ser tratados de manera ambulatoria, pero aquellos pacientes con sospecha de tromboembolia pulmonar o con alto riesgo de complicaciones hemorrágicas deben recibir tratamiento estándar con heparina dentro del hospital.

Como puede observarse la mayoría de estudios en profilaxis son realizados en pacientes quirúrgicos y su extrapolación a pacientes con enfermedades médicas no es posible en todos los casos, por lo que se recomienda su uso en pacientes con factores de riesgo como: edad avanzada, inmovilidad prolongada, enfermedad vascular cerebral, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, infecciones del tórax, cáncer, estados de hipercoagulabilidad, enfermedad intestinal inflamatoria, terapia estrogénica y necesidad de cuidados intensivos. En estos casos debe considerarse

evaluar el riesgo-beneficio de la profilaxis. Actualmente la evidencia sugiere un beneficio clínico con dosis bajas de heparina en pacientes con infarto agudo del miocardio y con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico. Los resultados de los efectos de la heparina sobre la mortalidad en pacientes con problemas no quirúrgicos son de 0.91% (95% CI 0.80 a 1.04) (98).

Considerando que la mayoría de los émbolos pulmonares provienen de trombosis en las extremidades inferiores desde hace más de 60 años se ha intentado la interrupción de la vena cava para la prevención de TEP. En 1967 se introdujeron los filtros de la vena cava inferior y en la última década su uso se ha incrementado en forma anual, considerándose que en los Estados Unidos se aplican de 30 000 a 40 000 filtros al año, sin embargo a pesar de su amplia utilización no se ha demostrado que exista un beneficio real en la prevención de TEP a largo plazo, como existe con el uso de anticoagulación oral crónica. Se considera que los pacientes en quienes se coloca el filtro tienen contraindicaciones para la anticoagulación sin embargo estas razones no han sido rigurosamente analizadas. Las complicaciones durante la inserción del filtro ocurren en menos del 5% e incluyen mala posición, hematoma, embolismo aéreo e infección de la herida; la migración del filtro puede ocurrir hasta en 53% pero es clínicamente insignificante y puede haber erosión de la pared vascular hasta en 25% de los pacientes (99). Decousus y cols, evaluaron los beneficios y riesgos de la colocación profiláctica de filtros en la vena cava, en pacientes con TVP proximal y con alto riesgo de desarrollar TEP, asociado a la administración concomitante de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. El tratamiento con heparina fue por siete días y se mantuvo anticoagulación oral cuando menos por 3 meses junto con medias

de compresión elástica. Los puntos a evaluar fueron la presencia de embolismo pulmonar dentro de los 12 días siguientes a la aleatorización y los puntos secundarios fueron la presencia de TEP, TVP, muerte, complicaciones del filtro y sangrado mayor durante el período de dos años de seguimiento, se analizaron 200 pacientes por grupo y al duodécimo día posterior a la inserción del filtro el 1.1% y el 4.8% en el grupo con filtro y sin filtro respectivamente, desarrollaron embolismo pulmonar, sin embargo no se observó diferencia en la mortalidad a dos años, además el beneficio inicial de los filtros en la prevención temprana de TEP fue contrario al incremento en la presencia de TVP en el grupo con filtros en la vena cava, que pudo haber estado en relación con la presencia de trombosis en el sitio del filtro, surgiendo la duda de si debe utilizarse terapia anticoagulante a largo plazo después de la colocación del filtro. Además la heparina no fraccionada comparada con la heparina de bajo peso molecular mostró mejoría no significativa en la prevención de trombosis y embolismo pulmonar y sin diferencias en la incidencia de sangrado. De acuerdo a los hallazgos previos no puede ser recomendado en el momento actual el uso sistemático de filtros en la vena cava (100).

Las indicaciones actuales para la colocación de filtros son: haber contraindicación absoluta para la anticoagulación, falla al tratamiento anticoagulante y pacientes de muy alto riesgo y con muy baja reserva cardiopulmonar en quienes la posibilidad de muerte por embolismo es muy alta (101).

Nuestras recomendaciones son administración rutinaria profiláctica para TVP en pacientes en estado crítico, iniciando con heparina no fraccionada subcutánea dos o tres veces al día, siendo una alternativa aunque mucho más cara la

utilización de heparina de bajo peso molecular. Los pacientes con reacciones adversas a la heparina se benefician del uso de las botas de compresión neumática y debe reservarse el uso de filtros en la vena cava para pacientes con tromboembolismo venoso preexistente y con muy alto riesgo para TEP fatal.

TRATAMIENTO.

Se ha utilizado la heparina sódica no fraccionada como tratamiento de primera línea en TVP y TEP. La heparina actúa a través de su unión a la antitrombina III para inhibir la formación del trombo, permitiendo que las vías fibrinolíticas lo puedan disolver, además de que inhibe la función plaquetaria; la mayor complicación de la heparina es el sangrado que se presenta en el 5% de los pacientes, hipercalemia y trombocitopenia. Se puede producir en el 3% de los pacientes el síndrome de trombocitopenia y trombosis inducida por heparina, este síndrome se ha asociado con la producción de anticuerpos dirigidos a los complejos de heparina-plaqueta (102). Los pacientes que presenten trombocitopenia menor de 100 000 o menores del 50% al nivel previo, en los siguientes siete días al inicio del tratamiento deben ser evaluados en búsqueda de estos anticuerpos y debe evaluarse la suspensión del tratamiento. La heparina no disuelve los trombos ya formados pero inhibe la formación de estos y disminuye el riesgo subsecuente de embolización.

Se ha evaluado en múltiples estudios la mejor forma de administrar la heparina. Se ha comparado la administración subcutánea con la administración intravenosa de heparina, ambas de acuerdo al peso del paciente y ajustadas de acuerdo a normogramas previamente establecidos, además en pacientes

ambulatorios con TVP se ha sugerido, que la administración de heparina subcutánea con impregnación intravenosa es suficiente para lograr anticoagulación terapéutica en el 99% de los pacientes en las siguientes 48 horas al inicio del tratamiento (103). También se ha comparado la administración empírica de heparina con la administración sobre la base de normogramas ajustados por peso, demostrándose que esta última opción se asocia significativamente con una disminución en el tiempo para alcanzar niveles terapéuticos (104), siendo esto importante debido a que el alcanzar niveles adecuados en las primeras 24 horas se asocia con disminución significativa en el riesgo de trombosis recurrente(105).

El objetivo terapéutico con heparina debe ser alcanzar niveles de tiempo parcial de tromboplastina activada con un índice de 1.5 a 2.5 el valor control, debido a que estudios previos han demostrado que por debajo de estos niveles hay un incremento en el riesgo de tromboembolismo de repetición. Al evaluar la efectividad de los normogramas en medios hospitalarios en pacientes con TVP y TEP, se encontró que la introducción de esta técnica se asocia significativamente con un incremento en la dosis de heparina administrada, una disminución en el tiempo para lograr niveles terapéuticos (19.6 Vers 11.8 horas) y nulo incremento en el riesgo de sangrado, siendo el riesgo relativo de 3.9% (95% CI 1.5-10.3) sin encontrarse relación con los niveles prolongados de TTP (106).

En los últimos años han surgido diversos tipos de heparinas de bajo peso molecular que comparadas con heparina no fraccionada tienen como ventajas: una vida media más larga, menor variabilidad en la respuesta anticoagulante con dosis fijas, no requerir seguimiento por laboratorio y menor riesgo de sangrado en modelos animales, manteniendo el mismo efecto antitrombótico (107).

Lensing y cols en un meta-análisis compararon heparina no fraccionada con heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de trombosis venosa profunda, encontrando que estas últimas son más efectivas y seguras, con una reducción del 53% en el índice de recurrencias, del 68% en el riesgo de hemorragia mayor y de 47% en la mortalidad, sin embargo no se analizó el mismo tipo de heparina de bajo peso molecular (108). Recientemente otro meta-análisis mostró reducción del 76% en la incidencia de recurrencia, del 58% en el riesgo de hemorragia mayor y 49% en la mortalidad, esta mejor efectividad se mantiene hasta 3 meses después del inicio de tratamiento (109). Los estudios previamente realizados excluyen a pacientes con sospecha de TEP, TVP previa y con alto riesgo de hemorragia. En conclusión para pacientes con trombosis venosa sintomática se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular como alternativa a la heparina no fraccionada (110).

El costo de la heparina de bajo peso molecular en el tratamiento ambulatorio de la TVP fue comparado con la heparina intravenosa no fraccionada encontrándose un ahorro significativo al utilizar la heparina de bajo peso molecular además de ser más segura y efectiva, con un ahorro del 37% en los pacientes que pueden ser tratados de manera ambulatoria, este estudio tiene la ventaja de no estar patrocinado por la industria farmacéutica (111). Para pacientes con TEP esta menos claro si la heparina de bajo peso molecular puede ser recomendada, aunque cada vez existe mayor evidencia de su utilidad en esta área, es necesaria mayor información. Los investigadores de Columbus evaluaron la utilidad de la heparina de bajo peso molecular en pacientes con trombosis venosa profunda y con presencia de embolismo pulmonar en un tercio de los casos, no encontrando

diferencias significativas en el riesgo de embolismo recurrente, hemorragia y mortalidad a las doce semanas de seguimiento(112).

En Francia se realizó un estudio que comparó la efectividad de la tinzaparina subcutánea contra la heparina no fraccionada en el tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda, sin encontrarse diferencia en ambos grupos con respecto a las complicaciones agudas durante los ocho días iniciales de tratamiento, y a los 3 meses de seguimiento tampoco hubo diferencia en la recurrencia, hemorragia mayor y muerte (113). La evaluación sistemática de la heparina de bajo peso molecular no ha sido valorada en pacientes en estado crítico en quienes su larga vida media podría ser contraproducente debido a que son sometidos con frecuencia a procedimientos invasivos. Además es posible que el edema periférico encontrado en un alto porcentaje de pacientes de UCI altere la farmacocinética de las heparinas de bajo peso molecular.

Los cumarínicos deben ser iniciados 24 horas después de la heparina y lograr un control de INR (international normalized ratio) de 2.0 a 3.0, no debe discontinuarse la administración de heparina antes de 72 horas de haber iniciado los cumarínicos porque existe el riesgo de un estado de hipercoagulabilidad inducido por cumarínicos, con el consiguiente riesgo de extensión de la trombosis. El tiempo sugerido de anticoagulación es de cuando menos tres a seis meses y en pacientes con enfermedad neoplásica se sugiere el tratamiento en forma indefinida. En caso de dos eventos trombóticos se ha sugerido el tratamiento a largo plazo con reducción significativa después de 4 años de tratamiento (114) y en caso de tres eventos se sugiere tratamiento indefinido

A pesar de que tiene mas de 30 años el primer estudio sobre la utilidad de trombolíticos en TEP aguda, sus indicaciones aun permanecen inciertas. Actualmente existen tres medicamentos para la lisis de émbolos pulmonares; estreptocinasa, urocinasa y activador tisular de plasminógeno. La urocinasa favorece la trombolisis al convertir el plasminógeno a plasmina, mientras que la estreptocinasa forma un complejo con el plasminógeno facilitando la formación de plasmina activa, finalmente el activador tisular del plasminógeno convierte directamente el plasminógeno en plasmina. La trombolisis en TVP esta indicada cuando exista trombosis extensa iliofemoral o flegmasia cerulea en pacientes con bajo riesgo de hemorragia. Los trombolíticos al destruir el coagulo mejoran rápidamente la presión en la arteria pulmonar, la perfusión vascular pulmonar y hay recuperación de los cambios hemodinámicos del ventrículo derecho. En el estudio italiano multicéntrico con activador tisular de plasminógeno, se demostró que su asociación con heparina disminuye significativamente la presión en la arteria pulmonar y mejora los índices cardiacos como respuesta a la trombolisis cuando es comparada con la anticoagulación a través de heparina únicamente (115). El uso de trombolíticos se ha relacionado con una mejoría significativa de la función ventricular derecha a las 3 y 24 horas de iniciado el tratamiento y con disminución significativa del área ventricular derecha al final de la diástole, ambas evaluadas por ecocardiografía (116). Al momento actual cuatro estudios han evaluado el uso del activador tisular del plasminógeno comparado con heparina en el tratamiento de TEP aguda, demostrándose en los cuatro resolución temprana de la obstrucción vascular entre las 2 a 24 horas de iniciado el tratamiento, sin embargo ninguno mostró incremento de la mejoría a los 7 y 30 días (115-118) (Tabla 6).

Actualmente las indicaciones de trombolisis están reservadas para los pacientes con tromboembolia pulmonar masiva asociada con inestabilidad hemodinámica, con datos de choque y falla ventricular derecha. Existen otros estudios que demuestran disminución significativa de la mortalidad con el uso de trombolíticos en pacientes hemodinámicamente estables pero con incremento también significativo en el riesgo de sangrado (119). El uso de los trombolíticos no carece de efectos colaterales, el riesgo de hemorragia mayor, cuantificada como disminución en 2g de hemoglobina o necesidad de transfusión de 2 concentrados globulares, oscila entre el 11.1% y el 20% en diferentes series (120). Otros riesgos son fiebre, dermatitis alérgica, edema pulmonar de repercusión (121) y tromboembolismo recurrente cuando existen trombos frescos remanentes en las extremidades inferiores. Se han realizado tres estudios comparando la efectividad del activador tisular del plasminógeno en comparación con urocinasa y estreptocinasa no encontrándose ninguna diferencia en efectividad, por lo tanto podemos concluir que no hay diferencia en la utilidad de los tres agentes trombolíticos disponibles actualmente (122,123,124). Los trombolíticos no deben ser usados en pacientes con hemorragia activa interna o con historia de un evento vascular cerebral hemorrágico en los últimos dos meses, ni tampoco en pacientes con tumores cerebrales. Las contraindicaciones relativas incluyen biopsia de algún órgano en los últimos diez días, hipertensión descontrolada, coagulopatía conocida y embarazo (125) (Tabla 7).

Otra alternativa terapéutica es la embolectomía que se llega a utilizar en casos de: trombos centrales con inestabilidad hemodinámica y sin respuesta a tratamiento médico, cuando hay contraindicación para terapia trombolítica, cuando

no hay enfermedades comórbidas de mal pronóstico a corto plazo y cuando se cuenta con personal quirúrgico capacitado; una vez cubiertos estos requerimientos la posibilidad de sobrevida es del 80% (126). Existen modificaciones técnicas de trombectomía, en donde se realiza una incisión en la arteria pulmonar y un catéter de succión es introducido para remover el trombo con una mortalidad perioperatoria del 24% (127). Ultimamente se ha evaluado la utilidad de la trombectomía pulmonar percutánea en conjunto con la infusión de urocinasa mostrando mejoría clínica en 4 de 5 pacientes e incremento en la perfusión pulmonar (128). Sin embargo estos métodos requieren mayor estudio antes de su que su recomendación sea posible.

Una presión media elevada en el ventrículo derecho, gasto cardiaco disminuido, presión media en la arteria pulmonar por arriba en un 30% de la presión arterial media sistémica, presión sistólica menor de 90mmHg, gasto urinario menor de 20ml/hr y tensión arterial de oxígeno menor de 60mmHg han sido considerados de mal pronóstico en embolismo pulmonar.

CONCLUSION

En conclusión la mayoría de pacientes con TVP o TEP son adecuadamente tratados con anticoagulación. En pacientes en estado crítico se prefiere utilizar la administración de heparina no fraccionada con la dosis ajustada de acuerdo a un nomograma por peso (Tabla 8). Se realiza cuenta plaquetaria antes y después de haber iniciado el tratamiento y el Tiempo parcial de tromboplastina activada se evalúa periódicamente. Se considera iniciar heparina de bajo peso molecular en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina y con presencia de anticuerpos antiplaqueta. Los trombolíticos son considerados en casos de

embolismo masivo con evidencia de disfunción ventricular derecha severa y con inestabilidad hemodinamica. Otros tratamientos como la trombectomia se consideran experimentales y solo deben considerarse en casos en que la trombolisis esta contraindicada.

En la unidad de cuidados intensivos evaluada se observa que las manifestaciones de presentación concuerdan con las reportadas en la literatura, sin embargo la prevalencia esta muy por debajo de la esperada, observándose que en muchas ocasiones el abordaje diagnóstico es inapropiado y el tratamiento en nuestro medio es principalmente con heparina no fraccionada, debido al costo de la heparina de bajo peso molecular. No se utilizó en ningún paciente trombolíticos a pesar de dos casos manifestarse con choque y deterioro hemodinámico. El presente trabajo y la revisión realizada es un esfuerzo para difundir el conocimiento actual de esta frecuente y olvidada entidad.

REFERENCIAS

1. Mosser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:249.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-93.
3. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:417-24.
4. Hull RD, Hirsch J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Inter Med* 1983; 98:891-9.

5. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis?. *Ann Intern Med* 1981; 94:439-44.
6. Becker DM, Philbrick JT, Walker FB. Axillary and subclavian venous thrombosis. Prognosis and treatment. *Arc Inter Med* 1991; 151:1934-43.
7. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10:448-50.
8. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274:335-7.
9. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pumonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-6.
10. Bick RL, Jakway J, Baker WF, et al. Deep vein thrombosis: prevalence of etiologic factors and results of management in 100 consecutive patients. *Semin Throm Hemos* 1992; 18:267-74.
11. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Inter Med* 1993; 119:819-27.
12. Griffin JH, Evatt B, Wideman, et al. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82:1989.
13. Koster T, Rosendaal FR, DeRonde H, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leyden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342:1503.
14. Leroyer C, Mercier B, Escoffre M, et al. Factor V Leyden prevalence in venous thromboembolism patients. *Chest* 1997; 111:1603-6.

15. Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM, et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:15-20.
16. Clouse LH, Comp PC. The regulation of homeostasis: The protein C system. *N Eng J Med* 1984; 311:1525.
17. 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.
18. Ray G. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158:2101-2106.
19. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1996; 334:759-62.
20. Mandel H, Brenner B, Beran M, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V leyden—effect on thrombosis. *N Eng J Med* 1996; 334:763-8.
21. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocystinemia, factor V leyden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997; 95:1777-82.
22. Bick RL, Baker WF, et al. The antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Med Clin North Am* 1994; 78: 667-8.
23. Trottier SJ, Veremakis C, et al. Femoral deep vein thrombosis associated with central venous catheterization: results from a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 1995; 23:52-9.
24. Monreal M, Raventos A, Lerma R, et al. Pulmonary embolism in patients with upper extremity DVT associated to venous central lines a prospective study.

Thromb Haemost 1994; 72:548-50.

25. Francis CW, Felcher AH, White J, et al. Thrombin activity associated with indwelling central venous catheters. *Thromb Haemost* 1997; 77:48-52.
26. Randolph AG, Cook DJ, Gonzalez CA, et al. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998; 113:165-71.
27. Nielsen HK. Pathophysiology of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17 Suppl 3:250:3.
28. Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, et al. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88:829-36.
29. Manier G, Castaing Y, Guenard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 332-8.
30. Santolicandro A, Prediletto R, Fornai E, et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:336-47.
31. Tsao MS, Schraufnagel D, Wang MS. Pathogenesis of pulmonary infarction. *Am J Med* 1982; 72: 599-606.
32. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: Pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995; 130: 1276-82.
33. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, et al. Prognostic significance of right ventricular hypokinesia and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994; 127: 1371-5.
34. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right

- ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77:346-9.
35. Egermayer P, Town EI. The clinical significance of pulmonary embolism: uncertainties and implications for treatment a debate. *J Intern Med* 1997; 241:5-10.
36. Karwinsky B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989; 42:135-9.
37. Urokinase Pulmonary Embolism Trial. *Circulation* 1973; 47 (supp 2): 1-108.
38. Morgenthaler TI, Ryu JH: Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:417-24.
39. Neuhaus A, Bentz RR, Weg JG. Pulmonary embolism in respiratory failure. *Chest* 1978; 73:460-5.
40. Hull R, Hirsch J, Sackett DL, et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 1981; 64:622-5.
41. Albrechtsson U, Olsson CG. Thrombotic side-effects of lower limb phlebography. *Lancet* 1976; 1:723-4.
42. Patterson RB, Fowl RJ, Keller JD, et al. The limitations of impedance plethysmography in the diagnosis of acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1989; 9: 725-9.
43. Kearon C, Julian JA, Newman TE, et al. Noninvasive diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:663-677.
44. Huissman MV, Buller HR, ten Cate JW, et al. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. *The Amsterdam General*

Practitioners Study. N Eng J Med 1986; 314:823-8.

45. Hull R, Hirsch J, Sackett DL, et al. Replacement of venography in suspected venous thrombosis by impedance plethysmography and 125-Y fibrinogen scanning: a less invasive approach. Ann Intern Med 1981; 94:12-5
46. Hull RD, Hirsch J, Carter CJ, et al. Diagnostic efficacy of impedance Plethysmography for clinically Suspected Deep-Vein Thrombosis. Ann Intern Med 1985; 102:21-28.
47. Raghavendra BN, Horii SC, Hilton S, et al. Deep venous thrombosis: detection by probe compression of veins. J Ultrasound Med 1986; 5:89-95.
48. Lensing WA, Prandoni P, Brandjes D, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. N Eng J Med 1989; 320: 342-5.
49. Pederson OM, Aslaken A, Vik-Mo H, et al. Compression ultrasonography in hospitalized patients with suspected deep venous thrombosis. Arch Intern Med 1991; 151:2217-20.
50. Wells PS, Hirsch J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. Lancet 1995 May 27; 345:1326-30.
51. Wells PS, Lensing AW, Davidson BL, et al. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. A meta-analysis. Ann Intern Med 1995 Jan 1; 122:47-53.
52. Koksoy C, Kuzu A, Kutlay J, et al. The diagnostic value of colour Doppler ultrasound in central venous catheter related thrombosis. Clin Radiol 1995; 50:687-9.
53. Gilon et al. Right atrial thrombi are related to indwelling central venous catheter position. Insights into time course and possible mechanism of formation. Am

- Heart J 1998; 135:457.
54. Becker DDM, Philbrick JT, Bachhuber TL, et al. D-Dimer testing and Acute Venous Thromboembolism. Arch Int Med 1996; 156: 939-946.
55. Crippa L, D' Angelo SV, Tomassini L, et al. The utility and cost effectiveness of D-dimer measurements in the diagnosis of deep venous thrombosis. Haematologica 1997 Jul-aug; 82(4): 446-51.
56. Brimble KS, Ginsberg JS. Evaluation of the combination of a bedside D-dimer assay and enzyme linked immunosorbent soluble fibrin assay in patients with suspected venous thromboembolism. Throm Res 1997 Nov 1; 88(3): 291-7.
57. Scarano L, Bernanrdi E, Prandoni P, et al. Accuracy of two newly described D-dimer tests in patients with suspected deep venous thrombosis. Throm Res 1997; 86: 93-9.
58. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, et al. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. Chest 1996; 109(1): 5-6.
59. Oger E, Leroyer C, Bressollette L, et al. Evaluation of a New, Rapid, and Quantitative D-Dimer Test in Patients with Suspected Pulmonary Embolism. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:65-70.
60. Marik PE, Andrews L, Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. Chest 1997; 111:661-4.
61. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism, and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest 1991; 100:598-603.
62. Cassling RJ, Lois JF, Gomes AS. Unusual pulmonary angiographic findings in suspected pulmonary embolism. Am J Roentgenol 1985; 145:995-999.

63. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-8.
64. Hull RD, Hirsch J, Carter CJ, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88:819-28.
65. PISA-PED I: Invasive and noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. Preliminary results of the prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Chest* 1995; 107: 33S-38S.
66. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: Results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1387.
67. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990; 263:2753-2759.
68. Hull RD, Raskob GE. Low probability lung scan findings: A need for change. *Ann Intern Med* 1991; 114:142-143.
69. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomized, controlled trial of anticoagulation versus no anticoagulation. *J Intern Med* 1994; 235:457-61.
70. Turkstra F, Kuijer PM, Van-Beej EJ, et al. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1997 May 15; 126(10): 775-81.
71. Ferreti GR, Bosson JL, Buffaz PD, et al. Acute Pulmonary Embolism: Role of

- Helical CT in 164 Patients with Intermediate Probability at Ventilation-Perfusion Scintigraphy and Normal Results At Duplex US of the Legs. *Radiology* 1997; 205:453-458.
72. 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: 1369-1374.
73. Mayo JR, Remi-Jardin M, Muller NL. Pulmonary Embolism: Prospective Comparison of Spiral CT with Ventilation-Perfusion Scintigraphy. *Radiology* 1997; 205:447-452.
74. Remi-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200:699-706.
75. ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. *Chest* 1998; 113:499-504.
76. Nazeyrollas P, Metz D, Chapoutot L, et al. Diagnostic accuracy of echocardiography-Doppler in acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1995;47:273-80.
77. Nazeyrollas P, Metz D, Jolly D, et al. Use of transthoracic Doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1996; 17:779-86.
78. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al: Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77:346.
79. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, et al. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary

- embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79:1433.
80. Krivec B, Boga G, Zuran I, et al: Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest*. 1997 Nov 5; 112(5): 1310-6.
81. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1991; 115:591-595.
82. Berqgvist D, Matzsch T, Jendteg S, et al. The cost-effectiveness of prevention of post-operative thromboembolism. *Acta Chir Scand Suppl* 1990; 556:36-41.
83. Keane MG, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Utilization of venous thromboembolism prophylaxis in the medical intensive care unit. *Chest* 1994 Jul; 106(1): 13-4.
84. Ryskamp RP et al. Utilization of venous thromboembolism prophylaxis in a medical surgical ICU. *Chest* 1998; 113:162.
85. Wells PS, Lensing AW, Hirsch J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Inter Med* 1994 Jan 10; 154:67-72.
86. Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA* 1994 Jun 8; 271:1780-5.
87. Ramos R, Salem BI, De Pawlikowsky MP, et al. The efficacy of neumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest* 1996 jan; 109:82-5.
88. Jacobs DG, Piotrowsky JJ, Hoppensteadt DA, et al. Hemodynamic and fibrinolytic consequences of intermittent pneumatic compression: preliminary results. *J Trauma* 1996 May; 40(5): 710-17.

89. Kessler CM, Hirsch DR, Jacobs H, et al. Intermittent pneumatic compression in chronic venous insufficiency favorably affects fibrinolytic potential and platelet activation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996 Jun; 7(4): 437-46.
90. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208:227-40.
91. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urological surgery. *N Eng J Med* 1988; 318:1162-73.
92. Kearon C, Hirsch J. Starting prophylaxis for venous thromboembolism postoperatively. *Arch Intern Med* 1995 Feb 27; 155:366-72.
93. Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN, et al. Efficacy and cost of low-molecular-weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 1993 Dec 1; 119:1105-12.
94. Hull R, Raskob G, Pineo G, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Eng J Med* 1993 Nov 4; 329:1370-6.
95. Menzin J, Colditz GA, Regan MM, et al. Cost-effectiveness of enoxaparin vs low-dose warfarin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement surgery. *Arch Intern Med* 1995 Apr 10; 155:757-64.
96. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at

- home. N Eng J Med 1996 Mar 14; 334:682-7.
97. Levine M, Gent M, Hirsch J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. N Eng J Med 1996 Mar 14; 334:677-81.
98. Lederle FA. Heparin prophylaxis for medical patients?. Editorial. Ann Intern Med 1998; 128:768-770.
99. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters. Indications, safety, effectiveness. Arch Intern Med 1992; 152: 1985-94.
100. 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 Eng J Med 1998; 338:409-415.
101. Ballew KA, Philbrick JT, Becker DM. Vena cava filter devices. Clin Chest Med 1995; 16:295-305.
102. Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1449-59.
103. Prandoni P, Bagatella P, Bernardi E, et al. Use of an Algorithm for Administering Subcutaneous Heparin In the Treatment of Deep Venous Thrombosis. Ann Intern Med 1998; 129:299-302.
104. Gunnarson PS, Sawyer WT, Montague D, et al. Appropriate use of heparin. Empiric Vs Nomogram –Base dosing. Arch Intern Med 1995; 155:526-532.
105. Hull RD, Raskob GE, Brant RF. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrente venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. Arch Intern

- Med 1997; 157:2562-2568.
106. Raschke RA, Gollihare B, Pcirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1645-1649.
 107. Ginsbeerg JS. Management of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1996; 355(24): 1816-28.
 108. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, et al. Treatment of deep-venous thrombosis with low molecular weight heparins. *Arch Intern Med* 1995; 155:601-607.
 109. Siragusa S, Cosmi B, Pioella F, et al. Low Molecular Weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism : results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100: 269-277.
 110. Koopman MM, Buller HR. Low molecular weight heparins in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1998; 128 (12): 1037-1039.
 111. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Treatment of proximal vein thrombosis with subcutaneous low-molecular-weight heparin vs intravenous heparin. An economic perspective. *Arch Intern Med* 1997; 157:289-294.
 112. The Columbus Investigators. Low Molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1997; 337:657-62.
 113. Simonneau G, Sors H, Charbonier B. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Eng J Med* 1997; 337:663-9.
 114. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N*

Eng J Med 1997; 336:393-8.

115. Dalla -Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS-2 alteplase combined with heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian Multicenter study 2. J Am Coll Cardiol 1992; 20:520-526.
116. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonar embolism: randomized trial assesing right ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 1993; 341: 507-11.
117. Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. Chest 1990; 98:1473-1479.
118. PIOPED Investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. Chest 1990; 97:528-533.
119. Konstantinides S, Geibel A, Olschewsky M. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. Results of a multicenter registry. Circulation 1997; 96:882-888.
120. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmoanry embolism. Ann Intern Med 1994; 121:313.
121. Ward BJ, Pearse DB. Reperfusion pulmonary edema after thrombolytic therapy of massive pulmonary embolism. Am Rev Respir Dis 1988; 138:1308-1311.
122. Goldhaber SZ, Heit J, Sharma GVRK, et al. Randomized controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in acute pulmonary

- embolism. *Lancet* 1988; 2(pt1): 293-298.
123. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heath JA, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism : a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 24-30.
124. Meyer G, Sors H, Charbonner B, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: A European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:239-245.
125. Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 34: 113-34.
126. Kieny R, Charpentier A, Kieny MT. What is the place of pulmonary embolectomy today? *J Cardiovasc Sur* 1991; 32:549-554.
127. Jakob H, Vahl C, Lange R, et al. Modified surgical concept for fulminant pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9:557-60.
128. 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.
129. Gillum RF. Pulmonary embolism in the United States, 1970-1985. *Am Heart J*. 1987; 113:1262-1264.
130. Andersen BS, Steffenson FH, Sorensen HT, et al: The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 170-173.

Tabla 1 INCIDENCIA DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	TIPO DE POBLACION	MODALIDADES DE DIAGNOSTICO	INCIDENCIA
Silverstein et al (2)	Retrospectivo	Pacientes ambulatorios	Venografia US, IPG, V/Q Angiografia	TVP 48/100 000 TEP 69/100 000
Cade et al (7)	Prospectivo	UCI	Gamagrama con fibrinogeno	TVP Sin profilaxis 29% Con heparina 13%
Hirsch et al (8)	Prospectivo	UCI	USG Duplex	TVP 33%
Anderson et al (9)	Prospectivo	Hospitalizacion	Venografia US, IPG V/Q	TEP 48/100 000 TEP 23/100 000
Nauhaus et al (39)	Retrospectivo	Insuficiencia respiratoria	Autopsia	TEP 27%
Marik et al (60)	Prospectivo	UCI	US Duplex	TVP Sin profilaxis 29% Con heparina 13%
Lensing et al (49)	Prospectivo	Pacientes ambulatorios	US modo M Venografia	TVP 35%
Gillum et al (129)	Retrospectivo	Hospitalizacion	V/Q	TVP 79/100 000 TEP 51/100 000
Andersen et al (130)	Retrospectivo	Embarazo y puerperio	Venografia US V/Q	Embarazo VTE .52/1000 Puerperio VTE .33/1000

UCI- unidad de cuidados intensivos; TVP- trombosis venosa profunda; TEP- tromboembolia pulmonar; IPG-pletismografia por impedancia; V/Q- gamagrafia ventilatoria perfusoria; US- ultrasonido.

Tabla 2 FACTORES PREDISPONENTES EN TROMBOEMBOLISMO VENOSO

FACTOR PREDISPONENTE	CONDICION CLINICA ASOCIADA
Estasis Venosa	Edad mayor a 40 años Reposo prolongado en cama Inmovilidad Cirugía reciente Bajo gasto cardiaco Obesidad Insuficiencia cardiaca
Trauma a la intima vascular	Trauma de las extremidades inferiores Trombosis venosa profunda previa Catéteres intravenosos
Hipercoagulabilidad	Cáncer Embarazo y puerperio Anticonceptivos orales Trombocitosis Eritrocitosis Hiperhomocistinemia Deficiencia de Antitrombina III Deficiencia de proteína C Deficiencia de proteína S Resistencia antitrombina III. Factor V leyden Síndrome antifosfolpido Trombocitopenia inducida por heparina

Tabla 3 SIGNOS Y SINTOMAS EN TROMBOEMBOLIA PULMONAR

	FRECUENCIA DE PRESENTACION	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
SINTOMA	%		
Disnea	59-77	70-88	<50
Dolor torácico	10-55	42-72	50-70
Hemoptisis	3-13	14-34	50-70
Tos	N/D	42-54	50-70
Síncope	10	N/D	N/D
SIGNOS			
Flebitis	6-88	30-33	50-70
Taquicardia	43-53	28-53	50-70
Fiebre >38	30	43-50	50-70
Taquipnea	66-70	37-92	50-70
Cianosis	N/D	<20	50-70
Hipotension	10-20	N/D	N/D

REF. 4,9,38 y MKSAP 10. Abrev. N/D dato no disponible.

Tabla 4 UTILIDAD DEL ULTRASONIDO Y DE LA IMPEDANCIA POR PLETISMOGRAFIA EN EL DIAGNOSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA SINTOMATICA

AUTOR	MODALIDAD	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO
Hull	IPG	74	95	91	83
Peters	IPG	84	93	85	92
Jonker	IPG	83	96	95	87
Heijboer	IPG	96	83	83	91
Wells	IPG	77	93	N/D	N/D
Lensing	US modo B	91	99	99	95
Monreal	US modo B	87	97	98	75
Rose	Dopler color	79	88	84	84
Mattos	Dopler color	95	81	85	94
Bradley	Dopler color	97	100	100	87
Elias	Duplex	98	98	94	98
Vogel	Duplex	80	100	100	85
Burke	Duplex	78	98	93	93

N/D: dato no disponible. US: ultrasonido. IPG: impedancia por pletismografia
Tomado de Ref. 43

Tabla 5 COMPARACION DE HEPARINA NO FRACCIONADA Y HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

FARMACO	PESO MOLECULAR EN DALTONS	DOSIS TERAPEUTICA	DOSIS PROFILACTICA	Actividad Anti-Xa:Anti-IIa
Heparina no fraccionada	12 000-15 000	Ver tabla 8	5 000 U SC BID	1:1
Enoxaparin	4 200	1mg/kg SC BID	30 mg SC BID	3.8:1
Dalteparin	5 000	100 U/kg SC BID	2 500 U SC QD	2-4:1
Ardeparin	6 000	N/D	50 U/kg SC BID	1.9:1
Nadroparin	4 500	86 U/kg SC BID	40 U/kg SC QD	3.6:1

SC: subcutanea. BID: dos veces al dia. QD: una vez al dia. U: Unidades.
N/D: dato no disponible

Tabla 6 TRATAMIENTOS TROMBOLITICOS APROBADOS POR LA FDA EN TROMBOEMBOLIA PULMONAR

FARMACO	DOSIS	APROBADO
Estreptocinasa	250 000 UI en bolo durante 30 minutos seguidos por 100 000 U/hora durante 24 horas	1977
Urocinasa	4 400 UI/kg en bolo durante 10 minutos seguidos por 4 400UI/kg/hora por 12-24 horas	1978
Activador tisular del plasminógeno Referencia 125.	100mg en infusion continua durante 2 horas	1990

Tabla 7 CONTRAINDICACIONES DE TROMBOLISIS EN EMBOLISMO PULMONAR

**CONTRAINDICACIONES
ABSOLUTAS**

Enfermedad intracraneal
Neurocirugia reciente
Hemorragia reciente interna
Trauma
Historia de evento vascular cerebral
hemorragico
Referencia 125.

**CONTRAINDICACIONES
RELATIVAS**

Hipertension descontrolada
Historia de evento vascular cerebral no
hemorragico
Coagulapatia
Trombocitopenia
Cirugia reciente

Tabla 8 NOMOGRAMA AJUSTADO POR PESO PARA LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE HEPARINA NO FRACCIONADA

Dosis de impregnacion	80 U/kg IV
Dosis de mantenimiento	18 U/kg/hr
AJUSTES DE LA DOSIS DE ACUERDO A TPT	
TPT <35 seg	80 U/kg en bolo y sumar a dosis de mantenimiento 4 U/kg/hr
TPT 35-45 seg	40 U/kg en bolo y sumar a dosis de mantenimiento 2 U/kg/hr
TPT 46-70 seg	No modificar dosis
TPT 71-90 seg	Diminuir dosis de mantenimiento en 2U/kg/hr
TPT >90 seg	Suspender infusion por una hora y disminuir en 3U/kg/hr

Modificado de Raschke RA et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with "estándar care" nomogram. Ann Intern Med 1993;119:874-881.