



Tromboembolismo venoso

José López ¹.

¹Cardiólogo jomilo@telcel.net.ve

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

A continuación se presenta un estudio detallado sobre el síndrome Tromboembolismo Venoso (TEV), considerado en la actualidad como la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, después de los síndromes isquémicos y los accidentes cerebro vasculares; además de representar la tercera causa de muerte cardiovascular en Estados Unidos e Italia. En el presente artículo se toman en cuenta importantes aspectos relacionados con el TEV, entre ellos destacan: factores de riesgo, diagnóstico clínico, signos y síntomas más frecuentes, tratamiento, medidas profilácticas, así como la clasificación de los pacientes según el riesgo de TEV.

INTRODUCCIÓN

La Trombosis Venosa Profunda (TVP) y el Embolismo Pulmonar (EP) conforman el síndrome del Trombo Embolismo Venoso (TEV), y son parte del mismo proceso patológico. Aproximadamente el 50 a 60 % de los TVP desarrollan EP (sintomáticos y asintomáticos). El TEV constituye la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, después de los síndromes isquémicos y los accidentes cerebro vasculares; igualmente, es la tercera causa de muerte cardiovascular en USA e Italia (1,4).

El Registro Internacional Cooperativo sobre Embolismo Pulmonar (ICOPER) ha demostrado una mortalidad en el TEV del 17,5 % los primeros tres meses, ocurriendo la mayoría de esas muertes las primeras dos semanas (11,4 %) (5). La incidencia de TEV es de 1 por 1000 al año, por lo que si aplicáramos estos números a Venezuela se esperaría una prevalencia de 25000 a 30000 casos por año con una mortalidad de aproximada de 6000 casos anuales.

FACTORES DE RIESGO

Por muchos años la tríada de Virchow ha explicado la patogénesis de la TVP (éstasis venoso, daño endotelial y aumento de la coagulabilidad). El trombo venoso se forma principalmente a nivel de las válvulas venosas, donde la sangre tiende a estancarse.

La inmovilización es un factor de riesgo, pues promueve el éstasis venoso, por lo que las enfermedades médicas y quirúrgicas que obligan al reposo absoluto ameritan la aplicación de medidas profilácticas. En la cirugía general sin profilaxis se desarrolla TEV el 19 %, y si hay una historia previa de proceso tromboembólico, la incidencia aumenta a más del 50 %. En el reemplazo total de caderas sin medidas profilácticas para el TEV, éste tiene una incidencia de aproximadamente 50 % y es aún mayor en el reemplazo total de rodilla. El trauma pélvico y de miembros inferiores aumenta significativamente el riesgo de TEV. Estudios de autopsia revelan EP en el 60 % de los pacientes con fractura de miembros inferiores y en los pacientes que mueren con fractura de cadera la mortalidad por EP es atribuible del 38 a 50 %. La predisposición para TEV puede durar hasta un mes después de cirugía y hasta un 30 % de los EP posquirúrgicos suceden después del egreso. La frecuencia de TVP en miembros superiores es mucho menor, relacionándose con la presencia de catéteres, a esfuerzos o por causa idiopática, (constituyen el 2,75 % de las TVP) (3,4).

Las células neoplásicas pueden generar diversos procoagulantes, por lo que el cáncer constituye también un factor de riesgo importante para el TEV. El estudio PIOPED reporta una incidencia de cáncer el 18 % de los pacientes con TEV probado (399/73). Los anticonceptivos orales constituyen otro factor a considerar, aumentando el riesgo de TEV tres veces cuando se ingieren anticonceptivos de segunda generación al compararlo con las mujeres que no los usa y cuando se toman los de tercera generación el riesgo aumenta dos veces, cuando los comparamos con la segunda generación. El reemplazo hormonal dobla en riesgo de tromboembolismo venoso (2).

El embarazo y el puerperio constituyen el riesgo más importante en las mujeres menores de 40 años (5 veces más que las mujeres que toman anticonceptivos).

El aumento de la coagulabilidad (trombofilia) puede ser parte de coagulopatías hereditarias como lo constituyen la deficiencia de antitrombina III, proteína C y S. La resistencia a esta proteína C activada (anticoagulante endógeno más potente) es un plomorfismo genético común (Factor V mutante de Leiden), que se presenta en un 5 a 6 % de la población. El riesgo relativo para TEV ideopático en hombres heterocigotos portadores de esta mutación es 7 veces mayor que la población normal. Recientemente, se ha descrito la mutación en posición 20210 del gen de la protrombina y el aumento del factor VIII como factor de riesgo para la enfermedad tromboembólica. Igualmente, la hiperhomocistinemia parece aumentar el riesgo relativo tres veces. También existen situaciones de trombofilia adquirida como en el síndrome antifosfolípidos.

Factores clínicos	Factores hereditarios

Edad > 40 años	Factor V mutante de Leiden
TEV previo	o Mutación de la protrombina
Cirugía mayor	Deficiencia de proteína C
trauma	Deficiencia de proteína S
Fractura de cadera	Deficiencia de proteína C
Parálisis/inmovilización	Deficiencia de proteína S
Estasis venoso	Deficiencia de antitrombina III
Insuficiencia Cardíaca	Aumento del factor VIII
Cáncer	Disfibrinogenemia
Infarto del miocardio	Desórdenes del plasmin
Embarazo/puerperio	
Anovulatorios	
ACV	
Síndrome antifosfolípidos	

Tabla 1. .Factores de riesgo para el TEV

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Desafortunadamente el diagnóstico clínico del TEV es difícil debido a que muchas veces los síntomas son muy vagos o poco específicos. En el caso de la TVP sólo podemos confiar en nuestro juicio clínico cuando estamos en presencia de una trombosis ileo-femoral, observando entonces el cuadro clínico de la "Flegmasia Cerulea Dolens", de lo contrario la presencia de trombosis venosa profunda pasa desapercibidamente o erróneamente, pensamos en su existencia cuando esta no existe.

Igualmente, si bien la presencia de disnea súbita y dolor pleural se han descrito hasta en el 97 % de los casos de EP, la especificidad es muy pobre debido a que en otras patologías cardiorácticas estos síntomas pueden estar presentes. En un estudio realizado por A. Palla et al (1). Reportan que de 290 casos estudiados prospectivamente en un año por presentar disnea súbita y dolor torácico, sólo el 52 % presentó EP confirmado. Los signos son igualmente poco específicos; los más frecuentes son: taquicardia, taquipnea, fiebre y aumento del componente pulmonar del segundo ruido. Esto explica el porque el UPET excluyó mas del 60% de los 2000 pacientes que originalmente entraron en dicho protocolo. En consecuencia, debemos descartar cualquier otra patología que remede TEV, razón por la que después de un examen físico meticuloso ordenamos los exámenes paraclínicos para confirmar y/o descartar TEV (3).

Exámenes de laboratorio (análisis de gases arteriales, hematología, enzimas cardíacas), RX del tórax y ECG, en unión al los datos obtenidos en el examen físico nos sirven inicialmente para descartar la presencia de neumotórax, neumonía, asma bronquial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica aguda, aspiración de cuerpo extraño o colapso circulatorio secundario a taponamiento cardíaco. Una vez descartadas las patologías antes mencionadas, posiblemente estamos siguiendo la dirección correcta para el diagnóstico de TEV.

La presencia de disnea, síncope o cianosis con distensión de las venas yugulares en un paciente previamente sano, nos habla a favor de un embolismo pulmonar masivo, lo mismo si encontramos evidencias de disfunción ventricular derecha.

Usualmente existe hipoxemia arterial sin retención de CO₂ (sensibilidad del 97%). Los cambios del ECG son inespecíficos, documentándose más frecuentemente taquicardia sinusal e inversión de onda T ve V₁ a V₄ y sólo observamos el patrón S1Q3T3 cuando hay sobrecarga sistólica al VD. Sin embargo, muy ocasionalmente podemos ver evidencias de isquemia y lesión en derivaciones inferiores y VD debido a la distensión de las paredes del VD, secundaria al aumento de postcarga y a la disminución de la perfusión coronaria debido a la hipotensión concomitante (2).

La RXT además de ayudarnos en el diagnóstico diferencial, puede aportarnos evidencias a favor de TEV. En un 30 % el estudio es normal, luego podemos también observar en el mismo porcentaje, elevación del hemidiafragma del lado más afectado, lo que se traduce en pérdida de volumen que acompaña al EP. Hay otros signos como el de Westermark (oligoemia), joroba de Hamptom (densidad en cuña por encima del diafragma) o el signo de Palla (agrandamiento de la arteria pulmonar derecha); también se puede observar una opacidad triangular periférica y derrame pleural pequeño cuando hay infarto pulmonar.

Con las evidencias antes descritas podemos dividir las probabilidades clínicas para EP en altas (80 al 100%), intermedias (20 a 79%) y bajas (1 a 19%). Los pacientes con factor de riesgo para EP, signos clínicos presentes, hipoxemia y hallazgos a la RXT, que no son explicados por otro diagnóstico, tienen una alta probabilidad para EP. Aquellos pacientes con ausencia de factores de riesgo y con hallazgos clínicos y radiológicos que pueden ser explicados con otro diagnóstico, tienen una baja probabilidad para EP (1-5).

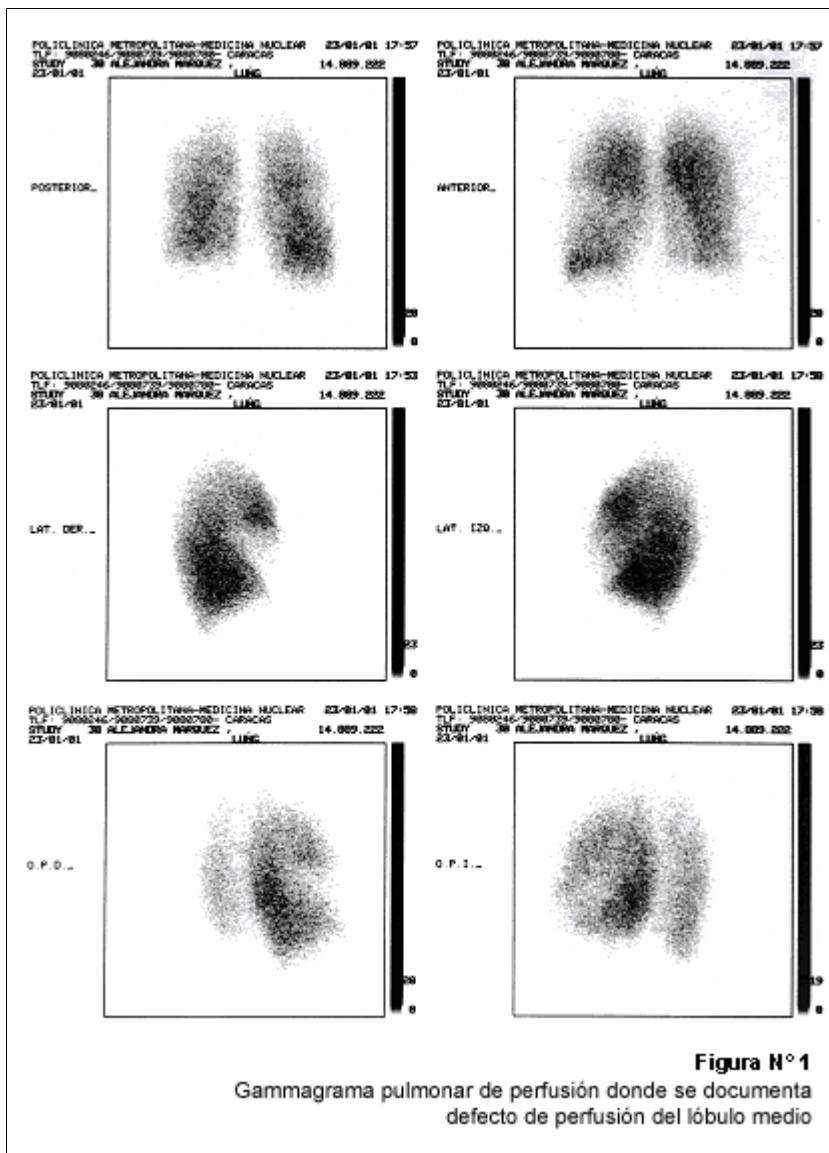


Figura N° 1

Gammagramma pulmonar de perfusión donde se documenta defecto de perfusión del lóbulo medio

El gammagramma pulmonar de perfusión tiene una excelente sensibilidad en presencia de EP, por lo que un patrón de perfusión normal prácticamente descarta su presencia. Ante la sospecha clínica de TEV, el gammagramma de perfusión muestra una prevalencia diagnóstica de aproximadamente 30%. Cuando lo combinamos con un gammagramma de ventilación aumentamos significativamente la especificidad del procedimiento, siendo necesario encontrar desacoplamiento de áreas ventiladas y profundidas de patrón segmentario (grandes). Sin embargo, esto se encuentra sólo en menos del 40% de los EP estudiados en el estudio PIOPED. La combinación de los hallazgos gammagráficos (bien sean de perfusión o V/Q) con los criterios de sospecha clínica, como lo demuestran el PISA-PED y el PIOPED conducen a un valor predictivo positivo del 96 al 100% en presencia gammagramma de alta probabilidad con alta probabilidad clínica. La figura N° 1 muestra un defecto de perfusión que anatómicamente corresponde al lóbulo medio (pulmón derecho) en un paciente con alta probabilidad para TEV. Por otro lado, cuando la combinación es de baja probabilidad clínica y gammagráfica, el valor predictivo positivo es 4%. En el caso de gammagramma de probabilidad intermedia, el valor predictivo positivo varía entre 16% con sospecha clínica baja y 66% con sospecha clínica alta (6-7).

La determinación de Dímero-D se ha utilizado para el diagnóstico de TEV, principalmente cuando se asocia a un estudio ultrasonográfico positivo para trombosis venosa. No obstante, debemos tener mucho cuidado, debido a que también es positivo cuando otras patologías están presentes (cirugía reciente, traumatismo, IM). De las técnicas utilizadas para su determinación, ELISA es superior al la de látex. Un valor menor de 500 (valor normal hasta 250) tiene un valor predictivo negativo del 94% (8-9).

Documentar la presencia de trombosis venosa profunda es de gran ayuda, ya que al tratarse del mismo proceso patológico podemos proceder al tratamiento con anticoagulantes, que es la piedra angular en el manejo del TEV, y no proseguir en la comprobación diagnóstica. Todavía la prueba de oro para el diagnóstico de la TVP es la venografía convencional, que documenta la presencia del trombo en la luz venosa. Sin embargo, el desarrollo de métodos no invasivos ha permitido el diagnóstico en gran número de casos y con menos morbilidad. Dentro de estos métodos podemos mencionar la plethysmografía por impedancia eléctrica que tiene menos sensibilidad que el estudio ultrasonográfico duplex del sistema venoso de miembros inferiores para diagnosticar la presencia de trombos proximales en el sistema venoso profundo al documentar la no colapsabilidad de las venas afectadas. Recientemente se ha utilizado la RMN para el diagnóstico de TVP, demostrándose una sensibilidad del 95 al 100% en las trombosis de las venas de la pelvis y muslo con una especificidad similar. Sin embargo, los estudios publicados sólo reportan un número pequeño de pacientes (9).

La ecocardiografía también ha sido de utilidad en el diagnóstico y manejo del TEV. El estudio transtorácico nos permite documentar la presión sistólica arterial pulmonar, cuando se documenta la presencia de regurgitación tricuspídea utilizando doppler continuo (figura N° 2), lo que permite además evaluar la respuesta al tratamiento (10). También podemos documentar dilatación del VD o alteraciones contráctiles regionales del VD (hasta un 40% de los pacientes con EP han presentado anormalidades del VD), lo que representa una información de gran utilidad para tomar conductas terapéuticas, pues este subgrupo de pacientes parece beneficiarse mejor del uso de fibrinolíticos. La ecocardiografía transesofágica permite documentar la presencia de trombo en el tronco de la arteria pulmonar y ramas principales, especialmente la derecha, además de documentar las anormalidades del VD (10-11). Esta técnica ha permitido identificar émbolo en tránsito a través de las cavidades derechas.

La tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal con contraste ha sido de utilidad para el diagnóstico de émbolos centrales y segmentarios. Su sensibilidad ha aumentado con la utilización de cortes de 2 mm. Se han reportado estudios que revelan una sensibilidad de 83%, una especificidad de 94% con valor predictivo positivo de 91% y valor predictivo negativo de 88%. La figura N° 2 muestra un Doppler continuo de regurgitación tricuspídea que permite medir la presión sistólica pulmonar en un paciente con sospecha de Embolismo Pulmonar.

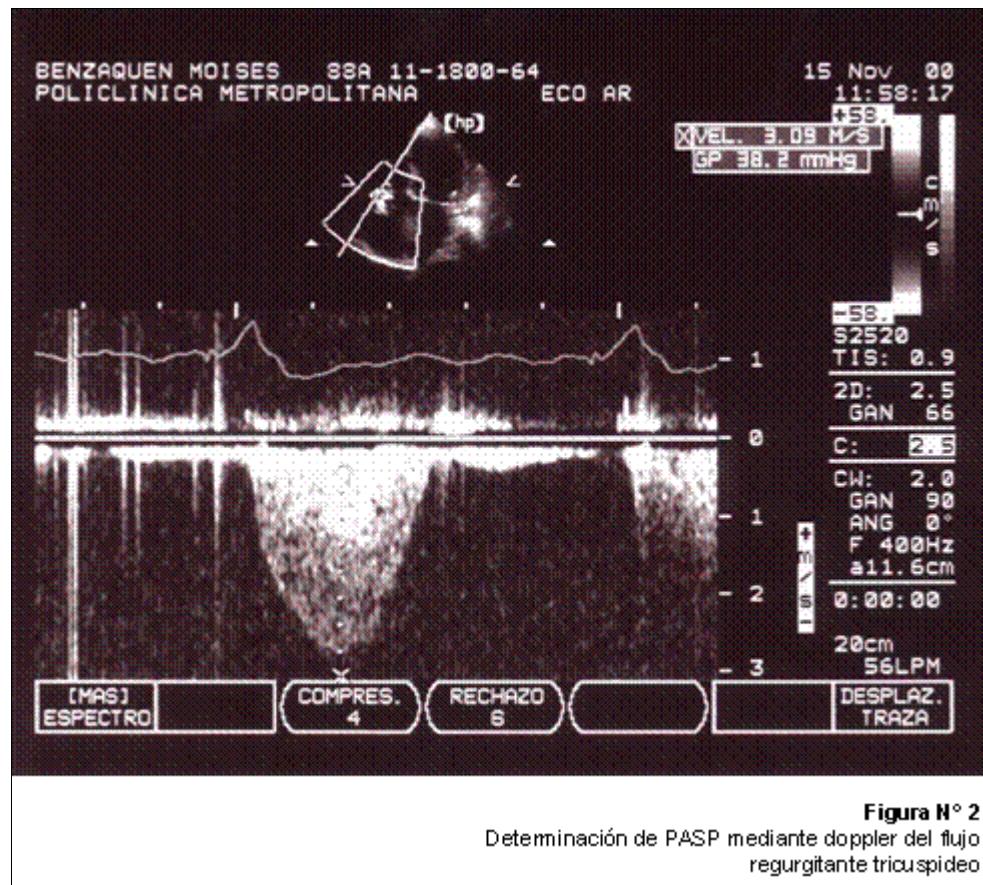
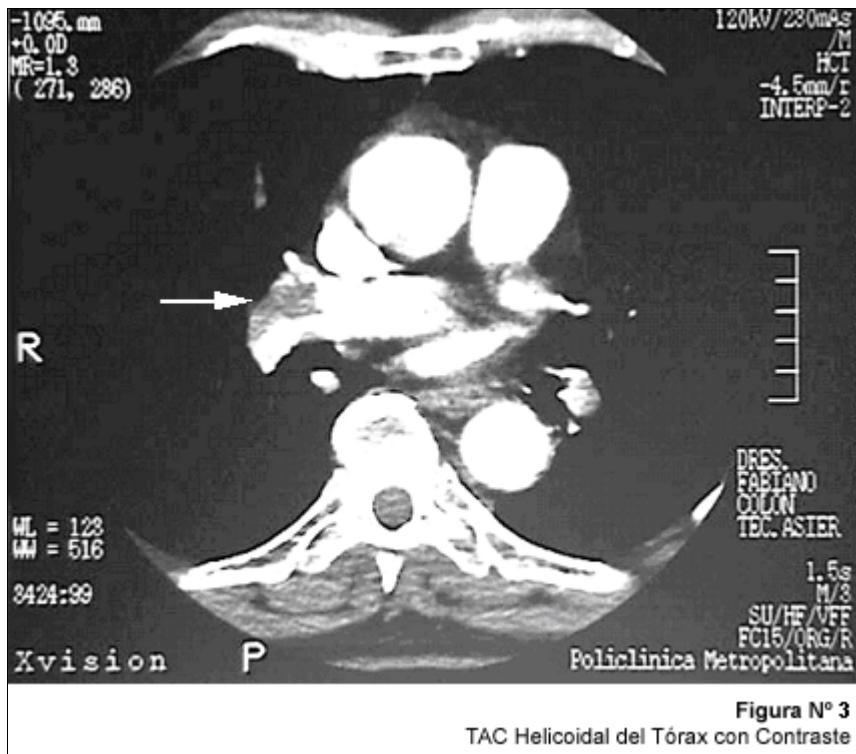


Figura N° 2

Determinación de PASP mediante doppler del flujo regurgitante tricúspideo

Indudablemente, este procedimiento diagnóstico ha obtenido gran popularidad recientemente para el diagnóstico de TEV. La RMN asociada a la administración de gadolíneo como medio de contraste ha permitido diagnosticar EP, con una alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, sólo hay pocos estudios publicados y el paciente debe permanecer en el resonador durante un tiempo sin asistencia médica directa, lo que limita su aplicación en un paciente crítico. La figura número 3 muestra claramente la presencia de un émbolo a nivel de la arteria pulmonar derecha (12-13).



La flecha muestra la presencia del émbolo pulmonar localizado en la arteria pulmonar derecha.

El EP masivo es definido como inestabilidad hemodinámica, que mediante el porcentaje de obstrucción del lecho arterial pulmonar, es un síndrome de asociado a gran mortalidad. Fisiopatológicamente, consiste en una oclusión aguda y significativa del lecho vascular pulmonar, que conduce a una elevación súbita de la presión arterial pulmonar y a una falla del VD. Estos pacientes tienen hipotensión, hipoxemia importante e hipoperfusión tisular. El porcentaje de obstrucción vascular pulmonar requerida para conducir a esta inestabilidad hemodinámica depende de la condición cardiopulmonar preexistente (15).

Se observa Infarto Pulmonar en sólo un 20% de los pacientes con EP, pues el parénquima pulmonar tiene acceso al O₂ por diferentes vías, lo que le permite seguir viable hasta que se re establezca la circulación pulmonar mediante la fibrinolisis (endógena o exógena), y sólo cuando hay anormalidades preexistentes del parénquima el infarto se manifiesta.

La prueba diagnóstica de oro para el EP es la arteriografía pulmonar, sin embargo con las posibilidades diagnósticas imagenológicas antes mencionadas, este procedimiento diagnóstico se ha relegado a aquellos pacientes con probabilidades intermedias para TEV en la gammagrafía pulmonar en quienes necesitamos justificar anticoagulación como tratamiento del problema. Igualmente, se utiliza en aquellos pacientes que tienen alto riesgo para la anticoagulación, por lo que es necesario la confirmación arteriográfica antes de continuar el tratamiento, este procedimiento diagnóstico también es recomendado en pacientes que van a ser sometidos a tratamiento fibrinolítico, aunque la presencia de un estudio de alta probabilidad asociado a alteraciones ecocardiográficas del VD y/o síndrome de bajo gasto, justifica la fibrinolisis (2).

TRATAMIENTO

La anticoagulación efectiva es la piedra angular en el tratamiento del TEV cuando los beneficios sobrepasan los riesgos. Existen diferentes compuestos farmacológicos utilizados en el tratamiento de esta dolencia y tienen como objetivo inicial evitar la propagación del coágulo venoso, permitir la actividad fibrinolítica endógena (sistema plasminógeno-plasmina) y posteriormente, evitar la formación de nuevos trombos venosos, cuando persisten los factores que precipitaron su aparición.

La Heparina ha demostrado disminuir la mortalidad en el TEV y disminuir su recurrencia. En el presente disponemos de la Heparina no fraccionada (HNF) que consiste en un glucosaminoglican; su mayor efecto anticoagulante consiste en un pentasacárido con alta afinidad de unión con la Antitrombina III (ATIII) y está presente sólo en una tercera parte de las moléculas de heparina. Esta unión potencia la inhibición de las enzimas Trombina (factor II) y factor X. El complejo heparina/ATIII forma un complejo ternario con el factor II. En el caso del factor X, la formación de un complejo ternario no es requerida y la inhibición es alcanzada mediante la unión de esta enzima con la ATIII. Aquellas heparinas que contienen cadenas menores de 18 sacáridos son incapaces de unir simultáneamente el factor II y ATIII, pero retiene su habilidad para catalizar la inhibición del factor X activado (Xa) por la ATIII. El peso molecular de la HNF oscila entre 5000 y 30000 con un peso medio de 15000 (con una cadena aproximada de 50 monosacáridos) (16).

La hidrólisis de la heparina no fraccionada conduce a las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) y tienen un peso molecular entre 4000 y 6000 (17-18-19). Su acción anticoagulante se debe a su alta afinidad con el factor Xa, pues para que forme complejo ternario con ATIII y factor II es necesario que tenga al menos una cadena de 18 sacáridos (incluyendo la cada peculiar de pentasacáridos) y esto sólo se encuentra en aproximadamente en un 25% de dichas moléculas, por lo que su actividad antifactor Xa es 4:1 respecto a su actividad antitrombina (antifactor II), siendo 1:1 en las HNF. Ver figura N° 2.

La acción de la HNF es inmediata cuando es administrada de forma intravenosa, y para el tratamiento del TEV se sugieren las pautas del ACCP realizadas por un consenso de expertos. Dichas pautas recomiendan la HNF como el medicamento a utilizar en pacientes con TVP o EP por vía intravenosa o subcutánea en dosis suficiente para prolongar el tiempo activado parcial de tromboplastina TPTA en un rango que corresponda a unos niveles plasmáticos de heparina de 0,2 a 0,4 UI/ml según el ensayo de sulfato de protamina o 0,3 a 0,6 por el método amidolítico anti-Xa y que corresponde a un TPTA de 1,5 a 2,3 veces lo normal. El tratamiento con HNF puede ser substituido con HBPM en aquellos pacientes con TVP o en EP cuando están estables (ver tablas 2 y 4). El tratamiento con HNF o HBPM debe continuarse por los menos 5 días, de los cuales, por lo menos cuatro, hay un cabalgamiento con los anticoagulantes orales

Heparina no fraccionada



45 (unidades de sacáridos)



Heparina de bajo peso molecular



25%



Con el uso de la heparina se han descrito dos tipos de trombocitopenia, uno temprano, reversible, no inmune en su origen y que se corrige a pesar de continuar el tratamiento, y otro tardío, más serio, mediado por IgG (TIH), que conlleva a todos los riesgo de las complicaciones por trombocitopenia. La frecuencia de TIH es de 1% a los siete días y 3% a los 14 días, este cuadro es definido como la caída de >50% del recuento plaquetario, que comenzó a descender después de los cinco días de la terapia con heparina. Aunque se ha reportado que las HBPM inducen menos a trombocitopenia, todas presentan reacción cruzada con la HNF, por lo que no se deben utilizar como una alternativa en aquellos pacientes que desarrollan TIH. El tratamiento de estos pacientes consiste en la omisión de la heparina y cuando se documenta trombosis, se deben usar medicamentos anti-trombina como drapanoid sódico o hidurin recombinante. La anticoagulación con estos agentes se debe mantener hasta que el recuento plaquetario vuelva a lo normal. Warfarina no se debe usar sola en el tratamiento de TIH, por el riesgo de producir "gangrena venosa" ya que la vitamina K también es necesaria para la g-carboxilación de las proteínas C y S. Sin embargo, su uso parece ser seguro cuando el paciente está adecuadamente anticoagulado con las drogas antes mencionadas (antitrombinas).

TEV	Pautas
Sospecha	<ul style="list-style-type: none"> Realizar TP, TPT y hematología Asegurarse que no hay contraindicación para el uso de HNF. Administrar 5000 U IV de HNF y ordenar estudios diagnósticos inmediatamente.
Enfermedad confirmada	<ul style="list-style-type: none"> Administrar nuevamente 80U/kg. IV de HNF y comenzar una infusión de 18U/kg./h. Chequear a las 6 horas el TPT con el objeto de mantener el nivel terapéutico de la HNF en el rango correspondiente. Chequear diariamente el contejo plaquetario. Comenzar Warfarina VO en mismo día con 5mg. Para luego ajustar la dosis con INR.

- Omitir la heparina después unos 4 a 5 días de terapia combinada con heparina, cuando el INR es >2 por dos días consecutivos.
- Anticoagular con heparina por lo menos por seis meses (INR entre 2,0 y 3,0).

Tabla 2.. Pautas para la anticoagulación con HNF (ACCP)

Para el tratamiento subcutáneo con HNF se recomiendan 250 U/kg c12h para obtener un ATPT dentro del rango terapéutico a las 6 a 8 horas.

La HBPM tiene un efecto más predecible ya que se unen menos a las proteínas y células. No es necesario monitorizar su efecto anticoagulante. Al ser depurada renalmente tiene una vida media más larga, y tienen menor activación de los osteoblasto que la HNF, por lo que parece inducir menos osteopenia. Su uso subcutáneo permite su uso domiciliario en el manejo del TEV.

Durante el embarazo se anticoagula a las pacientes con TEV, utilizando la HNF o HBPM sin emplear anticoagulantes orales, pues esto pasan la barrera placentaria a diferencia de las heparinas (16)

HBPM	Modo de preparación	Peso molecular	Dosis anticoagulante*
Ardeparina	Depolimerización peroxidativa	6000	g
Dalteparina	Depolimerización con ácido nítrico	6000	1 mg/kg sc c12h
Enoxaparina	Benzilación y depolimerización alcalina	4200	200 UI/kg sc diario o 100 UI/kg c12h
Nandroparina	Depolimerización con ácido nítrico	4500	g
Reviparin	Depolimerización con ácido nítrico y purificación cromatográfica	4000	g
Tinzaparin	Digestión por heparinasa	4500	g

(*) Dosis anticoagulante aceptada por FDA

Tabla .3. Heparinas de Bajo Peso Molecular

TEV	Pautas

Sospecha TEV confirmado	<ul style="list-style-type: none"> • Obtener TPTA, TP, Hematologái. • Chequear si existen contraindicaciones para el uso de heparina. • Administrar 5000 UI, IV, de HNF. • Ordenar estudios diagnósticos. • Administrar dosis terapéutica de HBPM. • Comenzar Warfarina el primer día con 5 mg VO. • Chequear el recuento plaquetario diariamente. • Omitir HBPM después de 4 a 5 días de terapia combinada con Warfarina, cuando el INR es >2 dos día consecutivos. • Anticoagular con Warfarina por lo menos por seis meses.
-------------------------	--

Tabla. 4. Pautas para la anticoagulación con HBPM

La anticoagulación oral se lleva a cabo con Warfarina, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la g-carboxilación vitamina K dependiente de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Puede comenzarse sin problemas el primer día del TEV, una vez que se hayan alcanzado los niveles terapéuticos de TPTA con heparina. Una dosis alta de carga no acorta los cinco días necesarios para obtener la anticoagulación oral adecuada y una dosis inicial de 5 mg es suficiente. El factor VI (el factor de coagulación más importante que afecta el TP) tiene una vida media de 6 horas, sin embargo, la anticoagulación verdadera requiere que el factor II se haya depletado, y esto se lleva de tres a cinco días. La administración concomitante de heparina prolonga el INR en 0,5, por lo que inicialmente el valor ideal sería de 3, pues el INR efectivo debido a la heparina sería 2,5 (16).

El tiempo ideal de anticoagulación permanece incierto, sin embargo, un tratamiento de seis meses previene las recurrencias mucho más de seis semanas en aquellas personas con un primer episodio de TEV. En los pacientes con EP masivo y severo se recomienda prolongar el tratamiento con heparina. Cuando el factor de riesgo haya desaparecido no es necesario prolongar el tratamiento con warfarina por más de seis meses. En los casos de un primer episodio de TEV idiopático la anticoagulación no debe ser menor de los seis meses y en los casos recurrentes el tratamiento debe ser de por vida, al igual que en el primer episodio asociado a factores de riesgo persistentes (cáncer, síndrome antifosfolípido, deficiencias de proteína C, S, factor V mutante de Leiden o el mutante de protrombina). Cuando hay una obstrucción aislada de las venas profundas de la pantorrilla se debe anticoagular por lo menos por tres meses, y si hay alguna contraindicación para la anticoagulación, se deben realizar estudios no invasivos en los miembros inferiores para evaluar la presencia de extensión proximal del trombo en los siguientes 7 a 14 días (16).

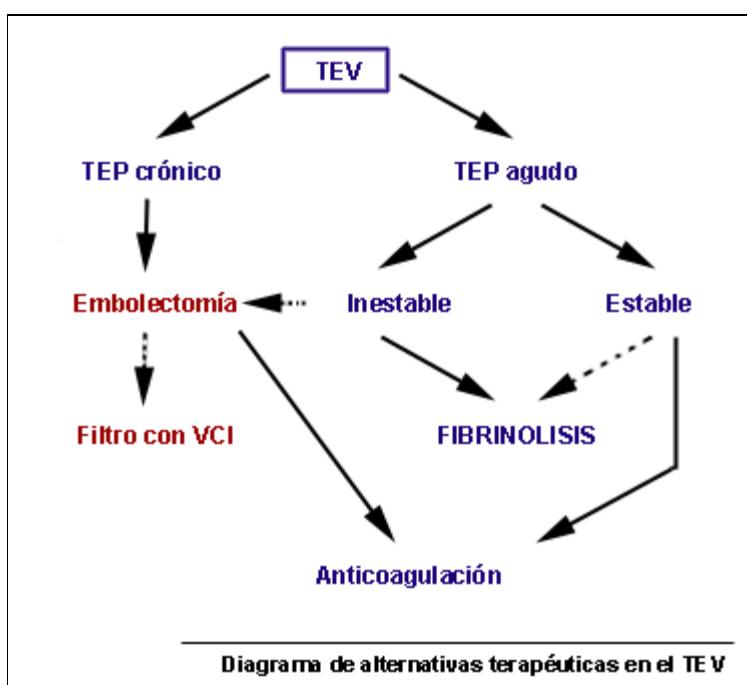
La trombolisis puede ser un tratamiento que salve la vida de pacientes con EP masivo, shock cardiogénico o en franca inestabilidad cardiovascular. La trombolisis produce una resolución más rápida del coagulo que la heparina (3 a 7 días). Sin embargo, ambos tratamientos conducen a mejorías similares según los estudios de gammagrafía pulmonar. En pacientes

estables la fibrinolisis no reduce la mortalidad o recurrencia de EP, menos en aquel subgrupo de pacientes donde existe disfunción del VD, donde sí se ha demostrado disminuir la recurrencia (20). Sin embargo, Hamel y colaboradores publicaron recientemente un estudio con 128 pacientes donde la Fibrinolisis no parece alterar el curso de los pacientes con TEV y dilatación del VD, si estos se encuentran hemodinámicamente estables. Los agentes trombolíticos son igualmente efectivos a dosis equivalentes, existiendo una ventana de 14 días para su administración efectiva (21).

Estreptoquinasa	250000 UI como dosis de ataque seguida de 100000 UI/h por 24 horas (1977). Por vía periférica o cateter pulmonar
Uroquinasa	Sacada del mercado en 1999 por la FDA
RtPA	100mg en infusión continua por 2 h. Por vía periférica

El tratamiento fibrinolítico se asocia a un riesgo mayor de "hemorragia mayor" que el tratamiento con heparina. Nueve estudios aleatorios que comparan los agentes fibrinolíticos actualmente en uso, reportan hemorragia mayor en 8,8% con estreptoquinasa, 10,2% con Uroquinasa y 13,7 con rtPA. Dentro las hemorragias mayores la más temida es la hemorragia intracerebral, que tiene una mortalidad del 50%. Dieciocho estudios aleatorios que evaluaron 806 pacientes la incidencia de hemorragia intracerebral fue de 1,2%. Dentro de las contraindicaciones relativas para la trombolisis están ACV o cirugía intracraneal reciente (2 meses), operación mayor los últimos 10 días, diátesis hemorrágica, hipertensión arterial no controlada, embarazo, endocarditis infecciosa, pericarditis, retinopatía hemorrágica, reanimación cardiopulmonar o trauma reciente, aneurisma, punción de vaso no compresible o parto reciente y sangramiento mayor interno los últimos seis meses.

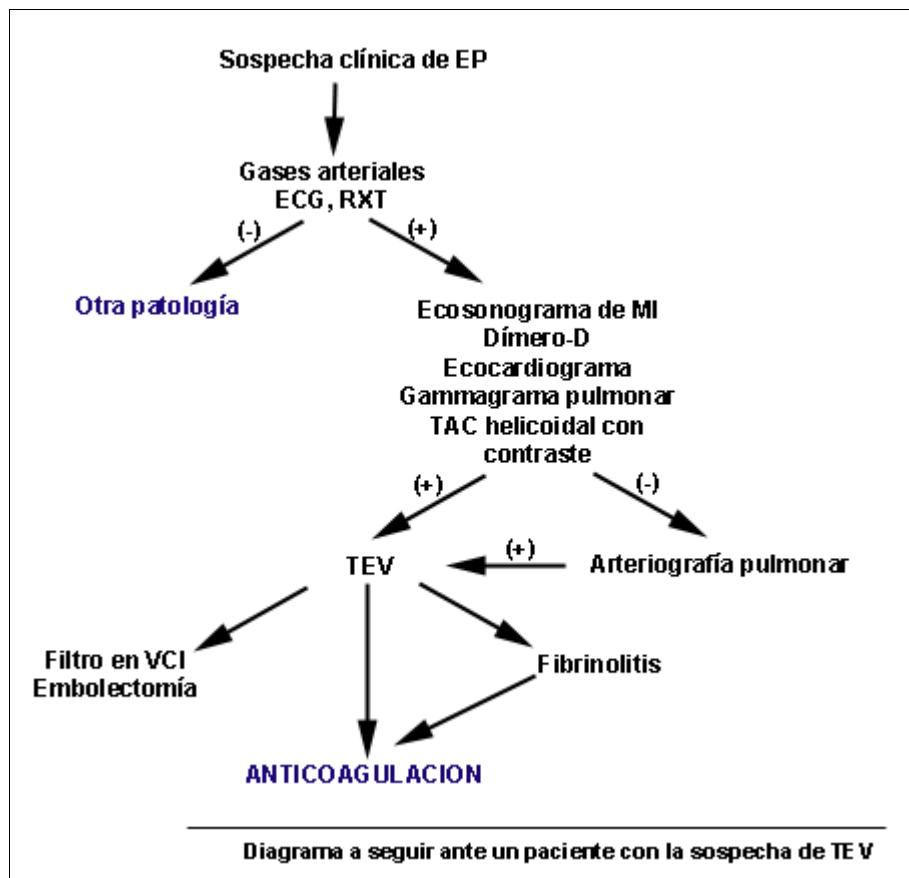
La trombosis venosa profunda proximal ileofemoral también puede ser una indicación para la terapia fibrinolítica (sistémica o local con catéter).



Durante el tratamiento de un paciente crítico con EP masivo puede ser necesaria la utilización de norepinefrina o dobutamina para mantener una tensión arterial que asegure una perfusión adecuada de las arterias coronarias.

La inserción de filtros en la vena cava inferior se recomienda en aquellos casos con TEV que la anticoagulación está contraindicada, en los pacientes en que hay recurrencia a pesar de la anticoagulación, en el TEV crónico recurrente con hipertensión pulmonar o cuando concomitantemente se realiza una embolectomía o endarterectomía pulmonar.

Existen anticoagulantes nuevos que son inhibidores directos de la trombina como lo es Hirudin. Esta tiene la ventaja que actúa sobre la fibrina unida al coágulo de trombina, no necesita cofactores y no es inactivada por las proteínas plasmáticas. Inogatran, napsagatran y argatroban son también inhibidores de la trombina, que pudieran ser útiles en el manejo del TEV. Igualmente, el inhibidor selectivo del factor Xa llamado TAP(Thick anticoagulat peptide) ha sido considerado para el manejo del TEV.



PROFILAXIS

La profilaxis es un aspecto de trascendental importancia debido a que el TEV es un proceso de difícil detección. Por lo tanto, todos los pacientes deben ser estratificados de acuerdo al riesgo de TEV, para aplicar así el régimen profiláctico pertinente. La tabla N° 5 muestra

esquemáticamente las diferentes alternativas profilácticas en el TEV.

El uso de HNF a bajas dosis no necesita controles de laboratorio y reduce la incidencia de EP en 2/3; se inicia 2 horas antes del inicio de la cirugía y se mantiene hasta que el paciente está completamente ambulatorio. La asociación de dihidroergotamina parece disminuir aún más la incidencia de EP, debido a su acción venoconstrictora aumentando el retorno venoso.

La HBPM ha ido reemplazando a la HNF en la profilaxis del TEV debido a su mejor biodisponibilidad y absorción. Aparentemente, la aspirina puede ser de alguna utilidad en la profilaxis de este problema, pero no debe ser usado como único agente. Existen una serie de pautas recomendadas por el ACCP respecto a la profilaxis del TEV publicadas y emanadas del "quinto consenso del ACCP sobre terapia antitrombótica (1998)". La enoxaparina puede ser iniciada 12 a 24 horas después de la cirugía y continuada hasta que el paciente está totalmente ambulatorio y los riesgos para TEV haya disminuido. El promedio de la duración de la profilaxis es de 7 a 10 días, pero puede ser más largo, continuando el régimen en la casa. Dalteparina es iniciada 2 horas antes de la cirugía y continuada diariamente por 5 a 10 días (22-23).

Deambulación precoz	
Mecánicas	Compresión neumática de miembros inferiores Medias elásticas de compresión graduada Inserción de filtros temporales en VCI
Farmacológicas	HNF 5000 U sc. c8h HNF + dihidroergotamina sc c8h HBPM Warfarina a bajas dosis

Tabla 5. Medidas profilácticas en el TEV

Los pacientes quirúrgicos pueden ser clasificados según el riesgo de TEV en:

1. Bajo riesgo: Cirugía menor no complicada en menores de 40 años sin factores de riesgo clínico.
2. Riesgo moderado: Cirugía mayor en mayores de 40 años sin factor de riesgo asociado.
3. Alto riesgo: Cirugía mayor en pacientes mayores de 40 años y factor de riesgo asociado.
4. Riesgo muy alto: Cirugía mayor en pacientes mayores de 40 años con factores de riesgo adicionales de gran significado, tales como TEV previo, enfermedad maligna, cirugía ortopédica, fractura de caderas, ACV o lesión de médula espinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Pulmonary Embolism: Epidemiology, Diagnosis and Management.** CHEST supp. 17 (1), 1995
2. **Goldhaber S.** Medical Progress: Pulmonary Embolism. NEJM, 339(1):93-104, 1998.
3. **Alpert J, Dalen J.** Epidemiology and Natural History of Venous Thomboembolism. Progress in Cardiovascular Diseases. 36(6):417-422, 1994.
4. **Moser KM, Fedullo PF, Little JK, et al.** Frequent asymptomatic Pulmonary Embolism in Patients with Deep Venous Thrombosis. JAMA 271:223-25, 1994.
5. **Goldhaber SZ et al.** Acute Pulmonary Embolism : Clinical Outcomes in International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 353:1386, 1999.
6. **Miniatti M, Pistolesi M, Marini C et al.** Value of Perfusion Scan in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: Results of The Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED) Am J Resp Crit Care Med, 154(5):1387-93, 1996.
7. **A collaborative Study by the PIOPED Investigators.** Value of the Ventilation/Perfusion Scan in the Acute Pulmonary Embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). JAMA 263:2753-9, 1990.
8. **Oger E, Leroyer C, Bressollette Let al.** Evaluation of a New, Rapid and Quantitative D-dimer Test in Patients With Suspected Pulmonary Embolism. Am J Respir Crit Care Med 158(1): 65-70, 1998.
9. **Bounameaux H, Moravia A, de Moerloose P, et al.** Diagnosis of Pulmonary Embolism By a Desition Analysis-based Strategy Including Clinical Probability, D-dimer levels and Ultrasonography: a Management Study. Arch Intern Med, 156(5):531-536, 1996.
10. **Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A et al.** Echocardiography Doppler in Pulmonary Embolism: Right Ventricular Dysfunction as a Predictor Of Mortality Rate. Am Heart J 134(3):479-88, 1997.
11. **Wolfe, NW et al.** Prognostic Significance of Right Ventricular Hypokinesis and Perfusion Lung Scan in Pulmonary Embolism. Am Heart J, 127:1371, 1994
12. **Dang M, Wand A, Yankelevitz D, et al.** Diagnosis of Pulmonary Embolism Using Spiral CT. Infect Med 12(8):336-367, 1995.
13. **Rathbun SW, Raskob GE, Whitett TL.** Sensitivity and Specificity of Helical Computed Tomography in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Systematic Review. Ann Intern Med, 132:227-232, 2000.
14. **Meany J, Weg J, Cjenevert T et al.** Diagnosis of Pulmonary Embolism with Magnetic Resonance Angiography. NEJM, 116((20):1422-7, 1997.
15. **Morgenhaler TI, Ryu JH.** Clinical Characteristics of Fatal Pulmonary Embolism. Mayo Clin Proc, 70(5):417-24, 1995.
16. **Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (1998): Summary Recommendations.** CHEST, 114 (suppl):439S-769S, 1998.
17. **Weitz J.** Low Molecular Weight Heparins. NEJM, 337(10):688-98, 1997.
18. **The Columbus Investigators.** Low Molecular Weight Heparins in the Treatment of Patients with Venous Thomboembolism. NEJM, 337(10):657-62, 1997.
19. **Hull RD, Raskob GE, Brant RF et al.** Low Molecular Weight Heparin vs. Heparin in the Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Arch Intern Med, 160:229-236, 2000.
20. **Goldhaber SZ.** Thrombolytic Therapy in Venous Thromboembolism: Clinical Trials and Current Indications. Clin Chest Med 16:307-20, 1995.

21. **Hamel E, Pacouret G, Vicentelli D, et al.** Thrombolysis or Heparin Therapy in Massive Pulmonary Embolism UIT Right Ventricular Dilatation. *CHEST* 2001; 120:120-125.
22. **Clegett GP, Reisch JS.** Prevention of Venous Thromboembolism in General Surgical Patients: Results of a Meta-analysis. *Ann Surg* 208:227-40, 1998.
23. **Thomsen MB, Linblad B, Bergqvist D.** Fatal Pulmonary Embolism in an unselected series: The Possible Role of Vena Cava Filters in Prevention. *Eur J Surg* 160:553-59, 1994.