



Educación médica continua

Tromboembolismo venoso. Diagnóstico y manejo. Parte II.

Salas Segura, Donato

Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, San José, Costa Rica.

Profesor de la Escuela de Tecnologías en Salud y del Departamento de Farmacología y Toxicología de la de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, San Pedro, Costa Rica .

Resumen:

Existe un verdadero ímpetu clínico en diagnosticar, estratificar y tratar apropiadamente a los pacientes con embolismo pulmonar lo que en ocasiones produce confusión o complica innecesariamente el tratamiento.

Este artículo revisa el uso de heparinas y otras estrategias terapéuticas disponibles en el tratamiento del embolismo pulmonar.

Palabras claves: Embolismo pulmonar, heparinas.

Abstract:

There is a clinical impetus to rapidly recognize, risk-stratify and appropriately treat patients with pulmonary embolism. Often this impetus produces confusion or complicate unnecessarily the treatment.

This article reviews the treatment with heparins and other management strategies availables.

Key word: Pulmonary embolism, heparins.

Recibido: Febrero 2010. Aceptado: Marzo 2010. Publicado: Marzo 2010.

INTRODUCCION:

*“Las grandes tragedias de la vida a menudo son vasculares”
William Osler.*

Existen varias opciones de tratamiento para la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) que varían de acuerdo a la severidad de la misma. En pacientes con embolismo pulmonar e inestabilidad hemodinámica la mortalidad puede alcanzar el 31% [1] por eso es que resulta de suma importancia escoger la mejor

Estratificación de la severidad:

La ETV tiene un amplio rango de presentación clínica que va desde la trombosis venosa profunda asintomática hasta el choque y la muerte súbita.

La valoración clínica, aunque indispensable, con frecuencia es incapaz de establecer la necesidad de terapia agresiva (p.e. fibrinolisis) salvo en los conspicuos casos de choque y por lo tanto debe apoyarse en estudios de laboratorio y clínicos para establecer la mejor conducta terapéutica.

Tabla No.1. Índice pronóstico de Ginebra

Variable	Puntaje
Cáncer.	2
Insuficiencia cardiaca congestiva.	1
Tromboembolismo pulmonar previo.	1
Hipoxemia.	1
Presión arterial sistólica < 100 mmHg.	1
Trombosis venosa profunda concomitante (por US doppler)	1

Pacientes con un puntaje menor o igual a 2 puntos pueden recibir manejo ambulatorio

estrategia terapéutica de acuerdo a la condición del paciente.

A pesar de que se tiene claro la necesidad de un diagnóstico rápido del embolismo pulmonar, las estrategias terapéuticas a veces no son tan claras como se quisiera [2-5]. Existe confusión en los términos clínicos de embolismo pulmonar “severo”, “sub-masivo” o “masivo”; el recurso de los estudios de imágenes con frecuencia es subutilizado (p.e la ecocardiografía); e incluso a veces existe confusión con el tipo de heparina, fraccionada o no, que se debe utilizar.

Se han desarrollado sistemas de puntuación para establecer la severidad del embolismo pulmonar, de estos el más utilizado es el *Índice pronóstico de Ginebra* (6).

Este índice es mucho más útil para determinar que pacientes son de bajo riesgo y por lo tanto, incluso de manejo ambulatorio, que para establecer pautas con pacientes de mayor severidad.

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica (ETT), como se comentó en la primera parte de este artículo, no es útil en el diagnóstico

de la ETV, entre otras cosas, porque llega a ser normal hasta en el 50% de los pacientes hemodinámicamente estables [7].

La mayor utilidad de la ETT radica en dos aspectos:

- a- Realizar el diagnóstico diferencial de aquellas condiciones que en el paciente crítico pueden confundirse con la ETV como lo son el taponamiento pericárdico, el infarto de ventrículo derecho o disección de aorta.
- b- En los casos reales de embolismo pulmonar, la valoración del ventrículo derecho permite establecer rápidamente el riesgo y ayudar a definir la estrategia terapéutica. La presencia de hipoquinesia ventricular derecha moderada o severa, de hipertensión pulmonar, de un foramen oval permeable, o de un trombo en las cavidades derechas, son todos marcadores de alto riesgo para recurrencia del embolismo o muerte [8].

Biomarcadores

En los últimos años las troponinas cardíacas I y T, el péptido natriurético cerebral (BNP) y el pro-péptido natriurético cerebral (pro-BNP) se han convertido en útiles herramientas para la estratificación del riesgo [7, 9, 10].

Al igual que con la ETT, los biomarcadores reflejan lesión aguda del ventrículo derecho, la cual es un marcador de riesgo independiente de mortalidad [11, 12].

Las troponinas cardíacas, como marcadores de daño miocárdico, muestran un patrón similar al observado en el síndrome coronario agudo y su nivel sérico es proporcional a la extensión del daño ventricular [7,9]. Es probable que su elevación refleje isquemia miocárdica producida por el aumento de las demandas ventriculares de oxígeno y una disminución del flujo coronario.

Los péptidos natriuréticos son utilizados rutinariamente en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con

Tabla No.2. Dosificación de la heparina no fraccionada.

La heparina se prepara cargando 25,000 U en 250 ml (100 U/ml) de solución glucosada al 5% e iniciando con un bolo de 5,000 U(50 ml de la solución) continuando luego a una velocidad de infusión de 1000 U /h (10ml/h).

La meta es alcanzar un tiempo parcial de tromboplastina (TPT) de 2 a 2,5 veces el valor basal del paciente.

El TPT se debe determinar cada 6 horas y la dosis de heparina se ajustará a razón de 200 U (2 ml/h) hacia arriba o hacia abajo para alcanzar la meta lo más rápido posible en las primeras 24 horas.

Cuando la dosificación se hace de acuerdo al peso del paciente la infusión de heparina se iniciará con un bolo de 80 U / kg y luego se continuará con infusión a 18U/kg/h. La dosis de heparina se ajustará de acuerdo al resultado del TPT hecho cada 6 horas de la siguiente manera:

- Si el TPT se mantiene en rangos normales se administrará otro bolo de 80U/Kg y la infusión se aumentará en 4U/kg/h.
- Si el TPT es mayor al rango normal pero menor al doble del TPT basal se administrará un bolo de 40U/Kg y la infusión se aumentará en 2U/kg/h.
- Si el TPT alcanzó la meta de 2 a 2,5 veces su valor la dosis de heparina no se modifica.

insuficiencia cardiaca. En el embolismo pulmonar reflejan el efecto que el aumento súbito de la presión de la arteria pulmonar produce sobre la pared ventricular derecha, la cual a ser sometida a un aumento de la poscarga, responde entre otras formas, con el aumento de la síntesis y liberación de estos péptidos.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda sin embolia pulmonar

La trombosis venosa profunda (TVP) esta asociada a complicaciones importantes como la insuficiencia venosa crónica posttrombosis o el embolismo pulmonar.

Los objetivos del tratamiento de la TVP incluyen prevenir la propagación o embolización del trombo y evitar las recurrencias [13-16].

El tratamiento de elección consiste en la anticoagulación con heparina durante la fase inicial y con warfarina durante la fase de mantenimiento.

Para efectos prácticos la TVP y la embolia pulmonar con estabilidad hemodinámica se tratan de manera similar :

- 1.El tratamiento debe iniciarse en cuanto se haga un diagnóstico objetivo de cualquiera de las dos entidades.
- 2.Cuando hay alta sospecha clínica se inicia el tratamiento mientras se confirma o excluye el diagnóstico.
- 3.El tratamiento inicial se debe hacer con heparina no fraccionada endovenosa o

heparinas de bajo peso molecular y por un espacio de tiempo no menor a los 5 días.

4. El tratamiento oral con warfarina se inicia desde el primer día hasta alcanzar la meta de un INR > 2 por dos días consecutivos.

Además de la anticoagulación, con el objetivo de prevenir el desarrollo de insuficiencia P venosa crónica, en los pacientes con TVP sintomática se recomienda el uso de medias compresivas a una presión de 30 a 40 mmHg por el espacio de al menos 2 años (15).

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) han demostrado ser tan útiles como la heparina no fraccionada en el manejo de la TVP y el EP. Sin embargo se debe recordar que las HBPM pueden tener un efecto impredecible en los pacientes hemodinámicamente inestables o en choque por lo cual no son útiles en estas condiciones y debe preferirse la heparina no fraccionada endovenosa.

Tratamiento del embolismo pulmonar.

El paciente con EP y hemodinámicamente estable sin desaturación arterial de oxígeno se maneja con heparina de la misma forma que se comentó anteriormente.

Embolismo con inestabilidad hemodinámica.

Los pacientes con inestabilidad

Tabla No.3. Trombosis venosa profunda de miembros superiores.

La TVP en los miembros superiores incluye a la venas axilares, subclavia, la vena innominada, y la vena yugular interna. Tiene una incidencia relativamente baja de 16 casos por cada 100.000 personas (17). El principal factor de riesgo para desarrollar este tipo de trombosis lo constituyen los dispositivos endovasculares como los catéteres de vía central, de hemodiálisis o para quimioterapia (18).

Existe la trombosis espontánea de estas venas aunque su fisiopatología no está clara y podría ser diferente a la trombosis en miembros inferiores. Usualmente se trata de pacientes jóvenes, con bajo índice de masa corporal y fumadores (19).

hemodinámica y aquellos con evidencia de sufrimiento del ventrículo derecho tanto por ecocardiografía como por marcadores séricos (troponinas o péptido natriurético) son tributarios de recibir tratamiento fibrinolítico ya sea con estreptoquinasa o un activador recombinante del plasminógeno como la alteplasa [21]. Aunque la mayoría de la evidencia se ha generado en series pequeñas de casos, el uso de este tipo de terapia constituye una herramienta aceptablemente útil en pacientes en shock, o que se han recuperado después de recibir resucitación cardio-pulmonar [21-23].

La estreptoquinasa se administra en forma diferente a la que se utiliza en infarto agudo del miocardio. La dosis inicial es de 250.000 UI en forma de bolo, seguida por una infusión de 100.000 U / hora por 24 horas. Concluida la infusión, una vez que el fibrinógeno es mayor de 100 mg/dl, el TPT alcanza entre el 1,5 a 2 veces su valor basal y el INR es < de 2, se inicia la infusión de heparina.

Cuando se utiliza la alteplasa(rt-PA), el paciente debe recibir una dosis de 10 mg IV en bolo en 1 a 2 minutos seguida de

una infusión de 90 mg IV en 2 horas. Concomitantemente al rt-PA el paciente debe recibir una infusión de heparina para mantener el TPT entre 1.5 a 2.5 veces el valor basal.

Cuando se dispone del recurso necesario, en vez de hacer una trombólisis sistémica como en los casos anteriores, es posible realizar una cateterismo de la arteria pulmonar y realizar la trombólisis *in situ*. La fragmentación del émbolo permite que se formen trombos más pequeños que migran hacia vasos de menor calibre con lo que mejora el flujo pulmonar (por la caída en las resistencias pulmonares) y el gasto cardiaco.

La trombólisis por catéter permite el uso de dosis menores de fibrinolíticos con lo que disminuyen sus efectos sistémicos.

La fragmentación está indicada cuando la fibrinólisis previa falló o existen contraindicaciones para fibrinólisis sistémicas (p.e, masaje cardiaco prolongado, cirugía mayor reciente)

Tabla 4. ¿Cuáles son los pacientes hemodinámicamente inestables?.

La expresión de *hemodinámicamente inestable* es quizás uno de términos más (mal) utilizados en la jerga médica. A menudo se utiliza como el epítome de la condición del paciente, sin que realmente traduzca como se encuentra el paciente ni ayude al manejo terapéutico.

Para nuestros efectos, un paciente con EP está hemodinámicamente inestable cuando cumple con alguno de estos criterios (5,20, 21):

- a-Hipotensión arterial con una presión sistólica < 90 mmHg o una disminución de > 40 mmHg del valor de presión arterial media previa del paciente.
- b-Choque obstructivo con hipoperfusión periférica e hipoxia.
- c-Colapso circulatorio que incluya síncope o la necesidad de resucitación cardio-pulmonar.
- d-Hallazgos ecocardiográficos que demuestren dilatación del ventrículo derecho (vid supra).
- e-Aumento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (> 50 mmHg).

¿De cuánto tiempo se dispone para iniciar cualquiera de las medidas terapéuticas válidas para embolismo pulmonar con inestabilidad hemodinámica o con evidencia de compromiso del ventrículo derecho?

- a- 12 horas.
- b- 24 horas.
- c- 36 horas.
- d-48 horas.

La respuesta correcta es d, 48 horas. Al margen de las consideraciones generales y apremiantes para el manejo de un paciente en paro cardio-respiratorio, choque o inestabilidad hemodinámica, lo cierto es que dentro de las primeras 48 horas es que la fibrinólisis sistémica, la fragmentación por catéter o la embolectomía resultan más útiles (2).

La tercera opción terapéutica es la embolectomía quirúrgica. No existen estudios que demuestran que la embolectomía sea superior a la fibrinólisis en el tratamiento del embolismo pulmonar, pero en algunas pequeñas series ha demostrado ser un poco mejor y en todo caso, no mucho peor que la terapia médica [2, 25]. *Filtros de vena cava inferior.*

Los filtros de vena cava inferior han demostrado ser útiles en la prevención de la recurrencia de EP (3), especialmente en pacientes con contraindicaciones para anticoagulación. Se debe recordar que ni la heparina ni la warfarina afectan los trombos ya formados y que lo único que permiten es evitar expansión del trombo, o las recurrencias de los mismos, mientras los émbolos ya formados se lizan por vías naturales.

Los filtros pueden ser usados tanto en profilaxis del EP como en pacientes que ya han embolizado. Para profilaxis se recomienda en pacientes con baja reserva cardiovascular que van a ser sometidos a cirugía mayor de rodilla o cadera y en los pacientes politraumatizados con

contraindicación para el uso de anticoagulantes.

También pueden ser utilizados en pacientes con plaquetopenia (con conteos menores de 150.000 plaquetas, pero mayores de 20.000 plaquetas) [26], o en los que han sido sometidos a neurocirugía o cirugía ocular dentro de los primeros 10 días previos a la TVP o el EP.

En los pacientes que ya han sufrido embolismo o tienen TVP, están indicados en presencia de coágulos flotantes en el sistema ileofemoral porque el riesgo de embolia, a pesar de la anticoagulación plena, llega al 43% [27]. También están indicados en pacientes oncológicos con TVP o EP en quienes esté contraindicada la anticoagulación o ésta se asocie a sangrados mayores. Por último, se recomienda su uso en pacientes con TVP o embolismo previo y con baja reserva cardiopulmonar en los cuales un nuevo episodio embólico puede resultar letal [28,29].

Una vez que se ha colocado el filtro de vena cava ya no es necesario que los pacientes continúen recibiendo anticoagulantes (15).

Anticoagulación oral

La warfarina es el anticoagulante oral más ampliamente utilizado. A diferencia de las

luego de 24 horas de haber iniciado la ingesta. Existen múltiples factores que

Tabla No. 5 Abordaje terapéutico inicial del embolismo pulmonar según severidad (tomado con modificaciones de Konstantinides S, *Acute pulmonary embolism* [30]).

Shock o hipotensión	Disfunción ventricular derecha	Daño miocárdico	Recomendación
Presente	Presente	No aplica	Heparina no fraccionada más trombólisis o embolectomía
Ausente	Presente	Presente	HBPM, trombólisis si hay deterioro clínico.
Ausente	Presente	Ausente	HBPM, trombólisis si hay deterioro clínico.
Ausente	Ausente	Presente	HBPM, trombólisis si hay deterioro clínico.
Ausente	Ausente	Ausente	HBPM

Tabla No.6 Duración de la terapia anticoagulante en pacientes con TVP [13-16].

	Duración de la anticoagulación	INR meta
Primer evento de TVP sin factor de riesgo identificado.	3 meses	2 - 3
Primer evento de TVP/EP con un factor de riesgo transitorio.	3 meses	2-3
Pacientes con 2 o más eventos de TVP/EP.	Indefinida	2-3
TVP en pacientes con cáncer	3 a 6 meses con HBPM y luego cambiar a warfarina o continuar con HBPM hasta que resuelva el cáncer o indefinidamente.	2-3
TVP/EP en pacientes con síndrome antifosfolípido o > 2 condiciones trombofílicas.	12 meses mínimo o indefinido	2-3
TVP/EP en pacientes con déficits de proteínas C, S o AT (Antitrombina).	6 a 12 meses o indefinido	2-3
TVP/EP en pacientes con mutaciones del factor V	3 a 6 meses	2-3

heparinas, su efecto terapéutico aparece

influyen en los procesos farmacocinéticos y

farmacodinámicos de la warfarina: la dieta, la interacción con otros fármacos, el estado clínico del paciente, etc.

La warfarina se inicia con una dosis de 5mg por día en forma concomitante con la heparina y a partir del segundo o tercer día la dosis se ajustará de acuerdo a los niveles de la razón normalizada internacional (INR por sus siglas en inglés). En general los niveles de INR entre 2 y 3 se consideran aceptables para la mayoría de las condiciones clínicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. *Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)*. Lancet 1999; 353: 1386-9
2. Hamilton -Craig CR, McNeil K, Dunning J, et al. *Treatment options and strategies for acute severe pulmonary embolism*. Internal Medicine Journal 2008; 38: 657-667.
3. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. Eur Heart J 2000; 21: 1301-36.
4. Fedullo P, Tapson V. *The evaluation of suspected pulmonary embolism*. N Engl J Med 2003; 349: 1247-56.
5. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliot CG, Fedullo PF, Hales CA et al. *The diagnostic approach to acute venous thromboembolism: clinical practice guideline*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1043-66.
6. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. *Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score*. Thromb Haemost 2000; 84:548 - 552.
7. Kucher N. *Risk stratification of pulmonary embolism*. Kardiovaskuläre Medizin 2006; 9: 146-152.
8. Goldhaber SZ, Elliott CG. *Acute pulmonary embolism: Part II: Risk, stratification, treatment, and prevention*. Circulation 2003; 108: 2834-2838.
9. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik. *Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review*. Intensive Care Med 2008; 34:2147-2156.
10. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. *Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta- analysis*. Circulation 2007; 116:427-433.
11. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. *Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm hg or higher*. Arch Intern Med 2005; 165:1777-1781.
12. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin- Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. *Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate*. Am Heart J 1997; 134:479-487
13. Merli G. *Treatment of Venous Thromboembolism*. JAMA 2008; 121 (11a): S2-S9.
14. Snow V, Qaseem A, Barry P, et al. *Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians*. Ann Intern Med. 2007; 146:204-210.
15. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest. 2008; 133: 454S-545S.

16. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest. 2004; 126(suppl): 401S-428S.
17. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. *Upper extremity deep vein thrombosis: a community-based perspective*. Am J Med 2007; 120(8): 678-84.
18. Bernardi E, Piccioli A, Marchiori A, et al. *Upper extremity deep vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and management*. Semin Vasc Med 2001; 1(1): 105-10.
19. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, et al. *Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients*. Circulation 2004; (12): 1605-11.
20. Gulba DC, Schmid C, Borst HG, et al. *Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism*. Lancet 1994; 343: 576-7.
21. Fields JM, Gyal M. *Venothromboembolism*. Emerg Med Clin N Am 2008; 26: 649-683.
22. Bottiger BW, Bode C, Kern S, et al. *Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial*. Lancet 2001; 357(9268): 1583-5.
23. Sheth A, Cullinan P, Vachharajani V, et al. *Bolus thrombolytic infusion during prolonged refractory cardiac arrest of undiagnosed cause*. Emerg Med J 2006; 23(3): e19.
24. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. *Massive pulmonary embolism*. Circulation 2006; 113(4): 577-82.
25. Kasper W, Konstantinides S, Geibel, et al. *Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry*. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1165-71.
26. Bates S, Ginsberg JS. *Treatment of deep-vein thrombosis*. N Engl J Med 2004; 351: 268-277.
27. Cervantes-Castro J, Rojas-Reyna G. *Interrupción de la vena cava en la enfermedad tromboembólica venosa*. En: Sigler-Morales L, Castañeda-Gaxiola R, Athié-Rubio J, editores. *Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar*. México: McGraw.Hill Interamericana 2002.
28. Tapson V. *What will it take to initiate a move toward a more aggressive therapeutic approach to venous thromboembolism*. JAMA 2008; 121: S20-S27.
29. Pomper SR, Lutchman G. *The role of intracaval filters in patients with COP and DVT*. Angiology 1991; 42: 85-89.
30. Konstantinides S. *Acute pulmonary embolism*. N Engl J Med 2008; 359: 2804-2813.

CORRESPONDENCIA

Donato A. Salas-Segura.
Apdo. Postal 10706-1000 SJ, Costa Rica
e-mail: dasscom@racsa.co.cr