

PROTOS
ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOS

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Actualización 2009

Coordinadora
Raquel Barba Martín

812995/E/ENO.09.09.06/Septiembre 09

23. Girolami A, Prandoni P, Zanon E, Bagatella P, Girolami B. Venous thromboses of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999; 10:455-7.
24. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:785-93.
25. Enguidanos MJ, Todoli JA, Saro E, Salvador G, Villar J, Gómez-Biedma S, et al. Utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico de neoplasia asociada a trombosis venosa profunda idiopática. *An Med Interna*. 2002; 19:561-6.
26. Netzer P, Binek J, Hammer B, Schmassmann A. Utility of abdominal sonography in patients with idiopathic deep vein thrombosis. *J Clin Ultrasound*. 1999;27:177-81.
27. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med*. 2005;165:1782-7.
28. Sørensen HT, Møllerkjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:1846-50.
29. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004;2: 876-81.
30. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al; SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2004;2:884-9.
31. DI Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2391-6.
32. Bierry G, Holl N, Kellner F, Riehm S, Roedlich MN, Greget M, et al. Venous thromboembolism and occult malignancy: simultaneous detection during pulmonary CT angiography with CT venography. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:885-9.

CAPÍTULO XI

Tratamiento de la embolia pulmonar aguda

FRANCISCO GABRIEL BOTELLA^a, MANUEL LABIÓS GÓMEZ^a
Y MARCIAL MARTÍNEZ SILVESTRE^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

^bUnidad de Citometría de Flujo. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda

La presentación de la tromboembolia pulmonar (TEP) varía desde un pequeño émbolo periférico a una TEP masiva. Por tanto, es fundamental identificar de forma temprana, mientras la presión arterial sistémica esté preservada, a los pacientes con un alto riesgo de desarrollar episodios clínicos adversos antes de que presenten un shock cardiogénico o una parada cardíaca. Por todo ello, la estratificación del riesgo en los pacientes con TEP ha adquirido una gran relevancia en los últimos años, puesto que la utilización adecuada de los métodos diagnósticos actualmente disponibles nos permite identificar a un porcentaje elevado de este tipo de pacientes, clasificarlos, evaluarlos e iniciar sin demora el tratamiento más adecuado, ya sea la anticoagulación convencional, la trombólisis o la embolectomía¹.

Estratificación del riesgo en la tromboembolia pulmonar

TEP de alto riesgo²

Los pacientes con sospecha clínica fundada de TEP, en situación de shock cardiogénico o hipotensión mantenida (presión arterial sistólica < 90 mmHg, o un descenso de 40 mmHg durante al menos 15 min), tienen una tasa de mortalidad hospitalaria próxima al 30%. La heparina no fraccionada (HNF) intravenosa (i.v.) es el tratamiento inicial de elección. Una vez confirmado el diagnóstico, se iniciará la trombólisis, a menos que haya una contraindicación absoluta para su administración. Si la hubiera o si, a pesar de administrarse, no mejorase el estado hemodinámico del paciente, debe realizarse una embolectomía quirúrgica. En el caso de que no dispongamos de esta técnica, debe considerarse la extracción o la fragmentación mediante catéter, si bien es verdad, que la seguridad y la eficacia de este tipo de intervención no se han podido documentar adecuadamente. En la actualidad no disponemos de información contrastada para recomendar la utilización de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o el fondaparinux en estos enfermos.

TEP de riesgo medio²

Define a todos los pacientes hemodinámicamente estables pero que tienen disfunción ventricular derecha y/o afectación miocárdica (elevación de troponinas y péptido natriurético). La información disponible en la actualidad indica que la relación riesgo/beneficio de la trombólisis puede ser favorable en pacientes seleccionados, en particular en aquéllos sin riesgo elevado de hemorragia.

TEP de bajo riesgo²

Define a todos los pacientes hemodinámicamente estables, sin factores de riesgo conocidos y sin disfunción ventricular derecha y/o afectación miocárdica. El tratamiento de elección recomendado en la actualidad en la fase aguda es una HBPM o el fondaparinux. En ningún caso se recomienda la trombólisis.

Tratamiento

Anticoagulación

La anticoagulación desempeña un papel esencial en el tratamiento de la TEP. Su objetivo principal es prevenir tanto la muerte como la aparición de episodios tromboembólicos recurrentes, con una tasa aceptable de complicaciones hemorrágicas. Una vez confirmada objetivamente la TEP, puede administrarse tanto HNF i.v. como HBPM o fondaparinux. Estos 2 últimos se administrarán por vía subcutánea (s.c.). Hay que tener siempre presente que en todos los pacientes en los que haya una sospecha clínica elevada de TEP se recomienda iniciar la anticoagulación inmediatamente, mientras esperamos los resultados de las pruebas diagnósticas, dada la elevada tasa de mortalidad que presentan estos enfermos si no se tratan de forma temprana^{2,3}.

En los pacientes con una TEP aguda confirmada, debe iniciarse la administración simultánea de anticoagulantes orales (AO) con las HNF, HBPM o fondaparinux desde el primer día, siempre que las condiciones del paciente lo permitan, en vez de retrasar su inicio.

Si se opta por una HNF i.v., se recomienda utilizar un bolo inicial de 80 U/kg o 5.000 U, seguido, inicialmente, de una infusión

Tabla 1. Ajuste de la dosis de heparina no fraccionada intravenosa según el tiempo parcial de tromboplastina activado

| TTPA | Segundos (ratio) | Cambio de dosis U/kg/h |
|-------|------------------|---|
| <35 | 1,2 | +4 |
| 35-45 | 1,2-1,5 | +2 |
| 46-70 | 1,5-2,3 | 0 |
| 71-90 | 2,3-3 | -2 |
| > 90 | > 3 | Suspender administración durante 1 h y después reducirla 3 U/kg/h |

TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activado.

*Repetir el TTPA cada 6 h en las primeras 24 h. Si permanece 46-70 s después de 24 h, realizar una determinación diaria. Si el TTPA está fuera del intervalo terapéutico a las 24 h de iniciar el tratamiento, continuar realizando determinaciones cada 6 h hasta alcanzar un intervalo de 46-70 s. Una vez alcanzado éste en 2 medidas consecutivas después de 24 h, realizar una única determinación diaria matutina.

continua de 18 U/kg/h, con ajustes de dosis para alcanzar y mantener un tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) entre 1,5 y 2,5 el tiempo control, y que se corresponde con una concentración plasmática de heparina de 0,3-0,7 U/ml de actividad anti-Xa (tabla 1).

El TTPA no es un marcador perfecto para medir la intensidad del efecto anticoagulante de la heparina. En consecuencia, no es necesario incrementar la tasa de infusión por encima de 1.667 U/h, lo que se corresponde con una concentración plasmática de heparina de al menos 0,35 U/ml, incluso si el TTPA está por debajo del intervalo terapéutico³.

En los pacientes con TEP aguda e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), en aquéllos con alto riesgo

de sangrado, en las TEP masivas o en los que se considere la posibilidad de realizar una trombólisis, se recomienda la HNF i.v. manteniendo un TTPA 1,5-2,5 veces el tiempo control, además de que su efecto anticoagulante puede ser fácilmente revertido en un momento dado⁴.

En la actualidad hay información suficiente para afirmar que las HBPM son tan eficaces y seguras como las HNF en el tratamiento de la TEP. Sin embargo, no se recomienda su empleo en pacientes con TEP de alto riesgo hemodinámicamente inestables. Aunque los grados de actividad del antifactor Xa (anti-Xa) no se realizan de manera sistemática en los pacientes tratados con HBPM, se aconseja efectuarlos tanto en los enfermos con insuficiencia renal como en las embarazadas. En los 2 casos, la determinación del anti-Xa debe realizarse 4 h después de la inyección matutina de HBPM, momento en el que se encuentra en su nivel más elevado. Cifras de 0,6-1 U/ml indican que la heparina debe administrarse cada 12 h. Por el contrario, si sus valores están en 1-2 U/ml debe administrarse cada 24 h. En cualquier caso, estas recomendaciones no están, todavía, suficientemente contrastadas⁴.

El fondaparinux, un inhibidor selectivo del factor Xa, administrado por vía s.c. no necesita control de ningún tipo, por lo que es una valiosa alternativa a las HBPM. Su semivida es de 15-20 h, lo que permite su administración cada 24 h. Todos los ensayos realizados hasta el momento muestran que las tasas de recurrencias tromboembólicas y de hemorragias mayores son similares a las producidas por las HNF i.v. Al contrario que las heparinas, no provocan trombocitopenia, por lo tanto, no necesitan de control plaquetario. Están contraindicadas en la insuficiencia renal grave (aclaramientos de creatinina < 20 ml/min)⁵.

La anticoagulación, ya sea con HNF, HBPM o con fondaparinux, debe continuarse durante al menos 5 días, o hasta que el INR (International Normalized Ratio) sea ≥ 2 , por lo menos en 2 días consecutivos. A partir de ese momento debe suprimirse el tratamiento con heparina².

No hay ninguna prueba científica respecto al beneficio de la inmovilización sobre el resultado clínico en los pacientes con TEP⁶. Actualmente no se aconseja el tratamiento ambulatorio de los pacientes con TEP, puesto que los resultados obtenidos se basan en estudios no aleatorizados, además de que las características de nuestro sistema sanitario no lo hacen aconsejable. Es probable que este tipo de tratamiento pueda realizarse en pacientes muy seleccionados con TEP de bajo riesgo².

Es posible que, en un futuro inmediato, los AO reemplacen a los agentes parenterales en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Un número de nuevos fármacos, en particular los inhibidores de los factores Xa y IIb, que no requieren control, están actualmente bajo evaluación clínica². En la **tabla 2** recogemos los regímenes subcutáneos de las HBPM y fondaparinux aprobados para el tratamiento de la TEP. Otras HBPM aprobadas para el tratamiento de la trombosis venosa profunda son empleadas también en la TEP.

En resumen, la anticoagulación con HNF, HBPM o fondaparinux debe iniciarse sin pérdida de tiempo, tanto en los pacientes con una TEP confirmada como en aquellos con probabilidad clínica media o alta de presentarla, en espera de un diagnóstico objetivo. Excepto para los pacientes con alto riesgo de sangrado y aquéllos con insuficiencia renal grave, se aconseja iniciar el tratamiento con HBPM o fondaparinux, en lugar de las HNF.

Tabla 2. Heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux aprobados para el tratamiento de la embolia pulmonar

| Fármaco | Dosis | Intervalos |
|--------------|-----------------------|------------|
| Enoxaparina | 1 mg/kg | Cada 12 h |
| | 1,5 mg/kg | Cada 24 h |
| Tinzaparina | 175 U/kg | Cada 24 h |
| Fondaparinux | 5 mg (peso < 50 kg) | Cada 24 h |
| | 7 mg (peso 50-100 kg) | |
| | 10 mg (peso > 100 kg) | |

Tabla 3. Regímenes trombolíticos aprobados para el tratamiento de la embolia pulmonar

| Fármaco | Administración |
|-----------------|---|
| Estreptocinasas | 250.000 U en 30 min, seguidas de 100.000 U/h x 12-24 h Régimen acelerado: 1,5 millones de U en 2 h |
| Urocinasa | 4.400 U en 10 min, seguidas de 4.400 U/kg/h x 12-24 h Régimen acelerado: 3 millones de U en 2 h |
| rt-PA | 100 mg en 2 h Régimen acelerado: 0,6 mg/kg en 15 min (dosis máxima de 50 mg) |

Trombólisis

Los regímenes trombolíticos aprobados para el tratamiento de la TEP son la estreptocinasas, la urocinasa y la forma recombinante del activador tisular del plasminógeno (rt-PA) (**tabla 3**). Todos ellos incrementan las concentraciones de plasmina y, por

tanto, la lisis directa del trombo intravascular. Ninguna de ellas, a excepción de esta última, puede administrarse de manera simultánea con heparina. El mayor beneficio terapéutico se obtiene cuando se administran dentro de las primeras 48 h, aunque pueden ser útiles hasta 14 días después de la aparición de los primeros síntomas clínicos. Sin embargo, una semana y un mes después del tratamiento, los cambios en la gravedad de la obstrucción vascular y la reversión de la disfunción ventricular derecha no difieren de los obtenidos con el tratamiento con heparina. Su mayor desventaja, comparada con esta última, estriba en su mayor precio y en un significativo aumento de sus complicaciones hemorrágicas. La incidencia de hemorragias intracraneales en pacientes con TEP tratados con alteplasa es del 2,1%, y del 0,2% en los que reciben heparina²⁴.

Para la mayoría de los pacientes con TEP no está indicada la trombólisis. Sin embargo, su administración está recomendada en todos los enfermos con signos de compromiso hemodinámico, a menos que haya contraindicaciones mayores como consecuencia del riesgo hemorrágico. Se aconseja administrarla a través de una vía periférica en vez de su infusión directa mediante un catéter colocado en la arteria pulmonar, puesto que no ha demostrado ninguna ventaja respecto a aquélla, además de incrementar el riesgo de hemorragia en el lugar de la punción. Por último, son más aconsejables las pautas de infusión cortas de 2 h que las prolongadas de 24 h, al evitar, dentro de lo posible, los efectos secundarios de su administración prolongada. En la **tabla 4** recogemos las contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico⁷.

En resumen, la trombólisis es el tratamiento recomendado en los pacientes con TEP de alto riesgo, con shock cardiogénico y/o hipotensión arterial persistente. No está recomendada para los pacientes de bajo riesgo.

Tabla 4. Contraindicaciones del tratamiento trombolítico

Contraindicaciones absolutas

- Historia previa de infarto cerebral hemorrágico o de etiología no conocida
- Infartos cerebrales isquémicos en los últimos 6 meses
- Neoplasia cerebral o enfermedad del sistema nervioso central
- Cirugía y traumatismos mayores, así como traumatismos craneales en las últimas 3 semanas
- Hemorragia gastrointestinal en los últimos 30 días
- Sangrado activo (no menstruación) o diatesis hemorrágica conocida

Contraindicaciones relativas

- Accidentes isquémicos cerebrales en los últimos 6 meses
- Tratamiento oral anticoagulante
- Embarazo o hasta una semana posparto
- Punciones que no necesiten compresión
- Hipertensión arterial refractaria (presión arterial sistólica > 180 mmHg)
- Enfermedad hepática avanzada
- Endocarditis infecciosa

**Contraindicaciones consideradas absolutas en un infarto agudo de miocardio, como el antecedente de una cirugía mayor en las 3 semanas precedentes, o una hemorragia gastrointestinal en los últimos 30 días, podrían convertirse en relativas, si el paciente presenta una embolia pulmonar con amenaza de muerte inminente.*

Embolectomía pulmonar quirúrgica

En pacientes comprometidos y muy seleccionados, en los que no puede administrarse una trombólisis debido al riesgo de hemorragia o cuyo estado crítico no permita el tiempo suficiente para que sea eficaz, se recomienda la embolectomía pulmonar, si se dispone de un servicio de cirugía cardíaca, y con la experiencia adecuada.

Los pacientes con episodios de TEP aguda superpuesta sobre una historia de disnea de larga evolución e hipertensión pulmonar grave es muy probable que experimenten una hipertensión

pulmonar tromboembólica crónica y, por tanto, no sean buenos candidatos para este tipo de tratamiento⁸.

Extracción o fragmentación del trombo mediante cateterismo percutáneo de la arteria pulmonar

Aunque la experiencia es limitada, puede realizarse en caso de que la trombólisis esté absolutamente contraindicada, así como tratamiento complementario cuando aquélla no mejore los parámetros hemodinámicos, o como alternativa a la cirugía, siempre que pueda realizarse inmediatamente un *bypass* cardiopulmonar. Se aconseja detener el proceso tan pronto como el enfermo presente una mejoría hemodinámica, con independencia de los resultados angiográficos⁹.

Filtros de vena cava para el tratamiento de la TEP

En la mayoría de los casos no se recomienda la utilización sistemática de un filtro de vena cava además de los anticoagulantes. Únicamente se aconseja la colocación de un filtro definitivo en los pacientes con embolias de repetición a pesar de ser correctamente anticoagulados, seguida siempre de una anticoagulación permanente, ya que estos enfermos tienen un alto riesgo de presentar una trombosis venosa recurrente en los 2 años siguientes a la colocación de éste. Por el contrario, si la anticoagulación está contraindicada temporalmente, puede colocarse un filtro provisional, que podrá retirarse una vez consideremos que la administración de anticoagulantes es segura para el paciente⁴.

Medidas de soporte hemodinámicas y respiratorias

La norepinefrina parece mejorar tanto la función ventricular derecha por su efecto inotrópico positivo, como la perfusión de la

arteria coronaria derecha, al estimular los receptores vasculares periféricos alfa e incrementar la presión arterial. Hay pocos datos sobre su efecto en la TEP. Probablemente, su uso deba limitarse a los pacientes hipotensos². La dobutamina aumenta el *output* cardíaco y mejora el transporte de oxígeno y la oxigenación tisular con una PO₂ arterial constante, sin cambios significativos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistémica o pulmonar. Sin embargo, el aumento del gasto cardíaco por encima de valores fisiológicos puede agravar el equilibrio ventilación/perfusión debido a una redistribución del flujo desde los vasos obstruidos a los no obstruidos¹⁰. La epinefrina combina los beneficios de la norepinefrina y la dobutamina sin los efectos vasodilatadores de esta última. En pacientes con TEP y shock puede ejercer un efecto beneficioso¹¹.

Datos experimentales preliminares indican que el levosimendán puede restaurar el acoplamiento ventrículo derecho-presión arterial pulmonar, como resultado de la vasodilatación pulmonar y el incremento de la contractilidad ventricular derecha¹².

Estudios experimentales han demostrado que los antagonistas de la endotelina y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa disminuyen la gravedad de la hipertensión pulmonar en las TEP masivas¹³.

La hipoxemia y la hipocapnia, frecuentes en estos pacientes, suelen ser moderadas. Sin embargo, un foramen oval patente puede agravar aquélla, debido al efecto *shunt* que se origina cuando la presión auricular derecha excede a la de la aurícula izquierda¹⁴. El consumo de oxígeno debe minimizarse con medidas que reduzcan la fiebre o la agitación. Si el trabajo respiratorio es excesivo, puede requerirse ventilación mecánica, para lo cual hay que tener especial cuidado en minimizar sus efectos adversos hemodinámicos. En particular, la presión positiva intratorácica inducida

por la ventilación mecánica puede reducir el retorno venoso y empeorar el fallo ventricular derecho. Por todo ello, la presión positiva espiratoria final debe aplicarse juiciosamente, además de emplearse volúmenes corrientes bajos en un intento de mantener la meseta de la presión inspiratoria final por debajo de 30 cmH₂O¹⁵.

En resumen, es necesario el soporte hemodinámico y respiratorio en los pacientes con sospecha o EP confirmada, tanto en situación de shock cardiogénico, como de hipotensión.

Bibliografía

1. Castro Añón O, González Barcala FJ, Álvarez Dobaño JM, Valdés Cuadrado L. Estratificación del riesgo de embolia pulmonar. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131:505-8.
2. Guideliness on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315.
3. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358:1037-52.
4. Chesnut M, Murray J, Prendergast T. Pulmonary disorders. En: McPhee J, Papadakis M, editors. *Current medical diagnosis and treatment*. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 209-86.
5. Buller H, Davidson B, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349: 1695-702.
6. Junger M, Diehm C, Storiko H, Hach-Wunderle V, Heidrich H, Karasch T, et al. Mobilization versus immobilization in the treatment of acute proximal deep venous thrombosis: a prospective, randomised, open multicentre trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:593-602.
7. Russell D, Pineo H, Pineo G. Medical treatment of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. En: Gloviczki P, editor. *Handbook of venous disorders*. London: Hodder Arnold; 2009. p. 221-38.

8. Leache M, Unic D, Goldhaber S, Rawn J, Aranki S, Coupe G, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1018-23.
9. Kucher N, Windecker S, Banz Y, Schmitz-Rode T, Mettler D, Meier B, et al. Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. *Radiology*. 2005;236:852-8.
10. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:130-6.
11. Boulain T, Lanotte R, Legras A, Perrotin D. Efficacy of epinephrine therapy shock complicating pulmonary embolism. *Chest*. 1993;104:300-2.
12. KerbaulF, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2007;35:1948-54.
13. Lee JH, Chun Y, Lee I, Tuder R. Pathogenic role of endothelin I in hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1282-7.
14. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olscheswski M, Blumel L. Patent foramen ovale in an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;97:1946-51.
15. Sevransky J, Levy M, Marini J. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32 Suppl:S548-53.