

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA OBSTETRICA
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL**



TROMBOEMBOLIA PULMONAR: RELACIÓN ENTRE PROBABILIDAD CLÍNICA Y LOS NIVELES SÉRICOS DEL DÍMERO-D EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, EN EL PERIODO ENERO 2010 - NOVIEMBRE 2012.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA CRÍTICA EN OBSTETRICIA

PRESENTA

M.C. VIOLETA LARA CARCAMO

DIRECTOR DE TESIS

E.en.M.I ANGEL GONZALEZ VARGAS

ASESOR DE TESIS

DR. En CS ROSA VIRGEN PARDO MORALES

REVISORES DE TESIS

**Dra. En IC BEATRIZ ELINA MARTINEZ CARRILLO
E. En GyO RUBENS DEL CARMEN TAPIA LIZARRAGA
E. En MI LIGIA GARCIA CACERES
M I.C HECTOR L. OCAÑA SERVIN**

TOLUCA, MÉXICO.

2013

RESUMEN

TITULO: TROMBOEMBOLIA PULMONAR: RELACIÓN ENTRE LA PROBABILIDAD CLÍNICA Y LOS NIVELES SÉRICOS DEL DÍMERO-D EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA EN EL PERIODO ENERO 2010 - NOVIEMBRE 2012.

AUTOR: Violeta Lara Cárcamo

ANTECEDENTES: La tromboembolia pulmonar (TEP) es la obstrucción de la arteria pulmonar por un trombo que frecuentemente se origina y desprende del territorio venoso. Un episodio único de TEP sin alteraciones respiratorias o hemodinámicas mayores permite la sobrevida, esta entidad puede llevar al individuo a severos grados de hipoxemia, deterioro hemodinámico y a la muerte en la primera hora del evento. La elevada incidencia de tromboembolia pulmonar, unida a su gravedad y a las dificultades para diagnosticarla, como propuesta se considera la alta sospecha clínica, evaluar los factores de riesgo, co-morbilidad asociada, la determinación de Dímero D debería de integrarse de rutina en los pacientes con probabilidad clínica moderada y baja; si el DD es $< 500 \mu\text{g/L}$, no está indicado dar tratamiento y habría que buscar causa alternativa de los síntomas. Si la sospecha clínica es alta y/o DD $> 500 \mu\text{g/L}$, se procederá a realizar estudios adicionales para corroborar patología.

OBJETIVOS: ¿El dímero D, es un laboratorio útil y de valor predictivo negativo en más del 95% de los casos de tromboembolia pulmonar, aunado a la sospecha clínica son imprescindibles para decidir ampliar el estudio, mejorar el pronóstico, y evitar la morbilidad en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de ginecología y obstetricia en el periodo enero 2010 a noviembre 2012?

METODO: estudio observacional, descriptivo, prospectivo con diseño: Transversal. Se realizó con la población que ingresó al servicio de terapia intensiva del IMIEM, en el periodo enero 2010 a Noviembre del 2012, con un total de 625 pacientes, de los cuales se tomó la muestra 15 pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de TEP, previo consentimiento firmado (anexo 1), se utilizó hoja de recolección (anexo 2) se clasificaron de acuerdo a criterios de Wells, se determinó dímero D cuantitativo.

RESULTADOS: el grupo de edad afectado fue de 31 ± 10.3 , dentro de factores de riesgo el antecedente quirúrgico y la inmovilización son los factores predominantes hasta en un %, en seguida el antecedente de ETEV, los síntomas con mayor porcentaje en presentación disnea, taquicardia, dolor torácico y taquipnea presentes 100% de los pacientes, de los 15 pacientes con sospecha de TEP 11 con probabilidad baja y 4 con moderada. Con valores de dímero D: 5 positivos con valores por arriba de 500 ng/ml y 10 negativos.

PALABRAS CLAVE: TEP, Dímero D, criterios de Wells.

ABSTRACT

TITLE: PULMONARY THROMBOEMBOLISM: CLINICAL LIKELIHOOD RATIO AND SERUM LEVELS OF D-DIMER IN PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT HOSPITAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS IN THE PERIOD JANUARY 2010 - NOVEMBER 2012.

AUTHOR: VIOLETA LARA CÁRCAMO

BACKGROUND: Pulmonary embolism (PE) is a blockage of the pulmonary artery by a thrombus that originates and appears frequently in a vein. A single episode of TEP respiratory or hemodynamic alterations without permits greater survival, this entity may lead the individual to severe degrees of hypoxemia, hemodynamic deterioration and death within the first hour of the event. The high incidence of pulmonary embolism, together with its gravity and difficulties to diagnose, as the proposal is considered high clinical suspicion, evaluate risk factors, co-morbidity, the determination of D-dimer should be integrated into routine patient with moderate and low clinical probability, if the DD is $< 500 \text{ mg / L}$, is not indicated to treat and would have to seek alternative cause of symptoms. If clinical suspicion is high and / or DD $> 500 \text{ mg / L}$, there will be additional studies to corroborate pathology.

OBJECTIVES: The D-dimer is a useful laboratory and negative predictive value over 95% of cases of pulmonary embolism, coupled with clinical suspicion are essential to decide further study, improve prognosis and prevent morbidity in patients in the intensive care unit of the hospital of gynecology and obstetrics in the period January 2010 to November 2012?

METHODS: An observational, descriptive, prospective design: Transversal. Was conducted with people who entered the service of IMIEM intensive care, in the period January 2010 to November 2012, with a total of 625 patients, of whom the sample was 15 patients with clinical features suggestive of PE, consent signed (Annex 1), was used collection sheet (Annex 2) were classified according to criteria of Wells, D-dimer was determined quantitatively.

RESULTS: The age group affected was $31 + 10.3$ within the antecedent risk factors of surgical and immobilization are the predominant factors in up to%, then a history of VTE, the highest percentage in symptoms presentation dyspnea, tachycardia, chest pain and tachypnea present 100% of patients, of the 15 patients with suspected pulmonary embolism and 11 with low probability 4 with moderate. With D dimer levels: 5 positive values above 500 ng / ml and 10 negative.

KEYWORDS: TEP, D-dimer, Wells criteria

**TROMBOEMBOLIA PULMONAR: RELACIÓN ENTRE LA PROBABILIDAD CLÍNICA Y
LOS NIVELES SÉRICOS DEL DÍMERO-D EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE
TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA EN EL
PERIODO ENERO 2010 - NOVIEMBRE 2012.**

INDICE

RESUMEN	1
INDICE GENERAL	3
AGRADECIMIENTOS	4
MARCO TEORICO	5
EPIDEMIOLOGÍA	8
ETIOPATOGENIA	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
JUSTIFICACIÓN	35
HIPÓTESIS	36
OBJETIVOS	36
OPERALIZACION DE VARIABLES	38
MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS	39
IMPLICACIONES ÉTICAS	41
PROCESAMIENTO DE DATOS	42
ANÁLISIS Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	48
CONCLUSIONES	51
ORGANIZACION	52
BIBLIOGRAFIA	53
ANEXOS	57

AGRADECIMIENTOS

A MIS HIJOS HANNIA E IAN POR TODO EL TIEMPO DE SU NIÑEZ QUE AGUARDARON SILENCIOSAMENTE MI REGRESO Y ME RECONFORTABAN CON SU AMOR.

A MI ESPOSO POR SU PACIENCIA, AMOR Y APOYO INCONDICIONAL EN CADA MOMENTO DIFÍCIL.

A MIS PACIENTES POR MOSTRARME CONFIANZA.

A MIS PROFESORES Y COMPAÑEROS POR SU TIEMPO ENSEÑANZA Y AMISTAD.

AL PERSONAL DE ENFERMERÍA VALORO SU CALIDAD PROFESIONAL Y HUMANA, AGRADEZCO SU AMISTAD.

I.MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

El Tromboembolismo pulmonar (TEP) continua siendo hoy día un dilema diagnóstico, lo que ha motivado numerosas investigaciones con la finalidad de mejorar la certeza y rapidez del diagnóstico de esta enfermedad que constituye la complicación de una trombosis venosa profunda muchas veces inadvertida, ambas patologías expresiones de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV).(1) El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una entidad clínico-patológica que se desencadena como consecuencia de la obstrucción arterial pulmonar por causa de un trombo desarrollado *in situ* o de otro material procedente del sistema venoso del resto del organismo.^{1,2,3} Los émbolos pulmonares proceden del sistema venoso profundo de los miembros inferiores. La trombosis venosa profunda (TVP) de miembros superiores supone del 1% al 4% de todos los casos de TVP, con una incidencia de tres casos por cada 100.000 habitantes por año. La ETV supone un importante problema de salud por su elevada morbimortalidad. Sin embargo, sólo una de cada tres muertes por embolia pulmonar se diagnostica antes del fallecimiento, lo que quiere decir que estamos ante una enfermedad difícil de diagnosticar. La embolia pulmonar es siempre una complicación de la TVP que se caracteriza por ser un proceso dinámico con síntomas comunes a otras enfermedades cardiorrespiratorias, cambiante e incluso autolimitado en el proceso de pocas horas y en ocasiones asintomático, que puede afectar a la población sana, pero también con frecuencia a los pacientes previamente enfermos, lo que dificulta aún más el diagnóstico.^{3,4} La clínica inespecífica, la variable sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas y la frecuente falta de disponibilidad de éstas nos obliga, en muchas ocasiones, a tomar la decisión de iniciar el tratamiento sin haber conseguido un diagnóstico seguro que no siempre se confirma en la autopsia. A su vez, la terapia es motivo de complicaciones por hemorragias mayores en un 1% a un 5%, que conducen a la muerte en 1 a 10 casos por cada 1.000; además debe aplicarse precozmente, ya que si bien la mayoría de los fallecimientos por TEP se producen en las primeras horas sin apenas dar tiempo a iniciar el tratamiento ni a poner en marcha el proceso diagnóstico, el resto se debe a nuevas embolias pulmonares del mismo territorio venoso que el primer episodio.(5) La determinación plasmática del dímero D, producto resultante de la lisis de la fibrina, puede ser útil en este sentido ya que su normalidad indica ausencia de proceso trombótico y posterior fibrinólisis. Los primeros estudios, basados en la determinación del dímero D mediante anticuerpos monoclonales específicos, evidenciados por ELISA (enzyme-linked

immunosorbent assay), confirmaron esta hipótesis.^{5,6} La utilización de técnicas de ELISA modificado o de aglutinación con látex es mucho más rápida. El dímero D está elevado en otras situaciones diferentes de la ETEV, como son neoplasias, infarto de miocardio, trombosis arterial, insuficiencia cardíaca, coagulación intravascular diseminada, neumonía, embarazo, cirugía o traumatismo reciente o hepatopatía.⁽⁷⁾ La determinación de dímero D tiene una gran sensibilidad, cercana al 100%, ya que en la gran mayoría de los casos de ETEV estará elevado, pero la especificidad es muy baja (también puede estar elevado en otras muchas afecciones, como las indicadas anteriormente). De esta forma el valor predictivo positivo (probabilidad de tener ETEV si el dímero D está elevado) es baja y, sin embargo, el valor predictivo negativo (probabilidad de no tener ETEV, si el dímero D es normal) es muy alta. Como resumen se puede decir que la asociación de un dímero D negativo (generalmente se considera como tal una cifra inferior a 0.5 mcg/ml) y una baja probabilidad clínica permiten excluir razonablemente ETEV en un primer contacto con el paciente y no es necesario hacer más exploraciones complementarias (si el tiempo de evolución es inferior a una semana), evitando, de esta forma, hospitalizaciones o retrasos innecesarios, derivados de la no disponibilidad de pruebas de imagen en varios hospitales. Los estudios en los que se basa esta afirmación tienen un nivel de evidencia II, por lo que la recomendación es tipo B, siguiendo la clasificación de la Canadian Task Force.^{8,9,10} El diagnóstico de TEP ha evolucionado a lo largo de la última década su incidencia es variable dependiendo de la fuente analizada. El abordaje del paciente se ha convertido en un proceso que implica la habilidad del clínico para la obtención de datos con los cuales elabora probabilidades clínicas y posteriormente se vale de métodos de laboratorio e imagen. Aun así el diagnóstico de TEP sigue siendo un desafío en ocasiones hasta para el médico más experimentado; actualmente existen varios métodos de laboratorio e imagen que descartan su presencia o la confirman. De los datos clínicos y de estos estudios se derivan esquemas de clasificación de su severidad y las opciones terapéuticas disponibles.^{10,11} Con los datos recabados en el interrogatorio y la exploración física se ha tratado de calcular la probabilidad de TEP mediante modelos predictivos. Son varios los esquemas que se han diseñado. Los más utilizados son el canadiense de Wells y el europeo de Geneva, ambos validados. Califican diferentes variables asignando puntajes; de la sumatoria de los mismos resulta la probabilidad de TEP y norman la conducta diagnóstica a tomar. En la actualidad el empleo de cualquiera de estos dos modelos es imperativo en el abordaje diagnóstico del paciente con TEP. La combinación de la evaluación clínica del paciente con el empleo de estudios de imagen es

útil en el diagnóstico de TEP. Esto fue demostrado en el estudio *Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED), con el que se demostró que al incrementarse la probabilidad clínica mediante la estratificación por riesgo, también aumenta la posibilidad de que resulte positivo para TEP un gammagrama ventilatorio/perfusorio (V/Q) (baja 9%, intermedia 30% y alta 68%); esto significa que en pacientes con probabilidad clínica alta de TEP el gammagrama V/Q será también de alta probabilidad en 68%.

Las reglas propuestas por Wells son las de mayor utilidad en la evaluación del paciente con sospecha de TEP. Propone dos esquemas de clasificación; uno basado en probabilidades (baja, intermedia y alta) y otro dicotomiza la TEP como probable e improbable. A cada una de estas variables se le asigna un valor. El único de estos datos que tiene interpretación subjetiva es un diagnóstico alternativo menos probable que TEP, ya que depende del evaluador. De acuerdo al puntaje obtenido la probabilidad es baja con menos de dos, intermedia de dos a seis y alta, mayor a seis. De la manera dicotomizada se califica a la TEP como improbable con cuatro o menos puntos y probable con más de cuatro puntos. Si se combinan estas reglas con la determinación de dímero-D se pueden tomar de manera segura las siguientes decisiones: continuar con la evaluación del paciente o excluir TEP. Por ejemplo, si el paciente tiene una puntuación menor a dos y el dímero D es negativo, la probabilidad de TEP es de 1.5%; por el contrario, si se tienen más de seis puntos y el dímero D es positivo la probabilidad de TEP es de 79.6%.

TABLA 1. PROBABILIDAD DE TEP CON EL PUNTAJE DE WELLS

Puntaje	Dímero D negativo	Dímero D positivo
< 2. Bajo	1.5%	8.6%
2 – 6. intermedio	7.6%	36.1%
> 6. Alto	20%	79.6%
Dicotomizado		
≤ 4. Probable	2.2%	18.3%
> 4. Improbable	16.1%	57.7%

Con base en puntaje obtenido de la sumatoria de las variables se califica el riesgo de TEP como bajo, intermedio o alto. De la forma dicotomizada el riesgo de TEP es probable o improbable.

TEP: tromboembolia pulmonar.

Tomado de *European Heart Journal* 2008;29:2276-2315.

II. EPIDEMIOLOGÍA.

La enfermedad tromboembólica presenta una alta incidencia, no sólo en la población general, sino especialmente en el medio hospitalario, donde se incrementan los factores de riesgo. Se cree que son muy frecuentes los trombos en el sistema venoso profundo, pero sólo se consideran auténticamente peligrosos los que afectan el territorio proximal de las extremidades inferiores, que en un número variable de enfermos se complican con TEP.^{12,13} No se conoce con seguridad cuál es la verdadera incidencia de la ETV, pero se ha estimado que podrían producirse de 500.000 a 600.000 episodios por año en EE.UU. con una mortalidad superior al 10%. Aproximadamente el 10% de todos los pacientes con ETV fallecen en la primera hora y por tanto no es posible aplicar medidas salvadoras. De los que sobreviven, el 30% fallecen si no son diagnosticados ni tratados, porcentaje que desciende al 4%-8% si lo son. La mortalidad a causa de la enfermedad tromboembólica es del 40.9% a los 7 días, 44.4% a los 30 días y 52.3% a un año.^{14,15} Aunque el tromboembolismo venoso es la tercera causa de enfermedad cardiovascular después de la isquemia miocárdica y el ictus, la incidencia de embolia de pulmón intrahospitalaria apenas ha sido estudiada. Los cálculos basados en los datos recogidos entre 1985 y 1986 por Anderson et al. Muestran una incidencia de TEP de 0,046% en hospitales de corta estancia. Un estudio reciente demuestra una incidencia de 0,23%. La TEV es una enfermedad frecuente en los países occidentales, y aunque su incidencia real no es del todo conocida dado que varía en función del método diagnóstico que se utilice, los estudios más recientes la sitúan en torno a uno o dos casos por cada 1.000 habitantes por año.^{16,17} En los Estados Unidos, la TEP se ha estimado ocurrir en promedio de 600,000 sujetos cada año y ser la causa de 60,000 muertes. La mortalidad en esta entidad ha sido informada elevada. En el estudio ICOPER6 (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry), 2 semanas después del diagnóstico fue de 11.4% y a los 3 meses 17.4%; la mortalidad al diagnóstico en quienes estuvieron hemodinámicamente inestables 58.3% y estables 15.1%. La recurrencia fue de 7.9% a los 3 meses y su mortalidad 33.7% a las 2 semanas y 46.8% a los 3 meses. Esta alta mortalidad se confirmó en el estudio de Olmsted County, Minnesota,⁷ en donde 29% falleció a los 7 días del diagnóstico.(18,19) En nuestro medio (México) la frecuencia de TEP masiva ha sido informada en 9.7% en sujetos con enfermedad cardíaca previa.^{16,17} La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), referida tanto a la TVP como a la embolia de pulmón, presenta una incidencia anual aproximada en poblaciones de Europa del Norte entre 1,6 y 1,8 por cada 1.000 habitantes; otros estudios han encontrado una incidencia anual de 1 por cada 1.000

habitantes. La edad del paciente es un factor clave en la incidencia de este proceso, siendo virtualmente desconocida en niños y pasando de una incidencia menor de 1 de cada 10.000 en jóvenes adultos a más de 3-5 por cada 1.000 en mayores de 60 años. Se registra un pico máximo en la década de los 70^(19,20) La incidencia aumenta exponencialmente con la edad y las personas mayores de 40 años tienen mucho mayor riesgo que los jóvenes y éste prácticamente se dobla cada década a partir de los 40 años. A pesar de los avances actuales, los índices de mortalidad y recurrencia se mantienen elevados, considerándose un problema importante de salud mundial. La incidencia de la TEP en la población general es de 1/1,000 por año, responsable a su vez, de una alta mortalidad de 50,000 a 200,000 muertes por año en los Estados Unidos. La mortalidad en la TEP es de un 30% cuando no recibe tratamiento, esto se reduce a un 8% cuando se administra el tratamiento adecuado. La prevalencia de TEP en autopsias es de 12 a 15% en pacientes hospitalizados, esto no ha cambiado en las últimas tres décadas. En la TEP masiva la mortalidad varía del 65 al 95% en las primeras horas⁽²¹⁾

La TVP se encuentra en el 70% de los pacientes que han tenido TEP, a la inversa la TEP ocurre en cerca del 50% de los pacientes con TVP proximal de las extremidades inferiores.⁸ La frecuencia de la TVP de los miembros inferiores es alrededor de 1 a 2 por 1,000 habitantes, ésta es diez veces menor (0.1 ó 0.2) durante los primeros 30 años de vida, y se incrementa en pacientes mayores de 60 años, obesos, con tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, con una mayor presentación en la enfermedad aterotrombótica cerebrovascular y coronaria. La inmovilización prolongada o corta (aproximadamente de 7 días) incrementa el riesgo de TVP, al igual que los procedimientos quirúrgicos mayores y cirugía ortopédica, éstos se consideran factores predisponentes y la susceptibilidad persiste por 30 días.^(21,22)

III. ETIOPATOGENIA

La TEP condiciona una obstrucción vascular que puede ser parcial o total, el primer evento respiratorio es la existencia de una zona con adecuada ventilación y mal perfundida, el segundo evento es la obstrucción de la vía aérea pequeña y ductos alveolares para disminuir el espacio muerto alveolar, el tercer evento y más importante es la hipoxemia arterial. La TEP compromete el transporte eficiente de oxígeno (O₂) y dióxido de carbono (CO₂) a nivel pulmonar, la disminución de la presión arterial de oxígeno arterial (PaO₂) y el incremento en el gradiente alvéolo arterial de oxígeno [(Aa)O₂] son las anormalidades más frecuentes en el intercambio gaseoso. Se incrementa

el espacio muerto, la ventilación y perfusión están en relación con el flujo sanguíneo de las arterias pulmonares obstruidas y la redistribución a otras unidades de intercambio gaseoso, pueden ocurrir también cortocircuitos de sangre venosa en la circulación sistémica. En la génesis del trombo intervienen las alteraciones en la pared vascular y en el flujo sanguíneo, los mecanismos que funcionan en las plaquetas cuando se origina una rotura del endotelio de los vasos sanguíneos y, finalmente, la falta de regularización en la fase plasmática de la coagulación cuando se rompe el equilibrio que existe fisiológicamente entre el sistema procoagulante y los sistemas inhibidores de la fibrinólisis.⁽²³⁾ Las tres causas que se han considerado como generadoras de trombosis venosas son: 1) una lesión primaria de la íntima que involucra el endotelio, la cual produce una reacción inflamatoria y secundariamente trombosis; 2) un retardo del flujo que determina una adhesión de los elementos figurados de la sangre a la íntima, generando trombosis; y 3) un incremento de la coagulabilidad de la sangre por cambios en las propiedades físicas o químicas de los elementos hemáticos. *Lesión íntima*. Explica ciertas formas de trombosis venosa, como las provocadas por catéteres, infección o esfuerzo. *Anatomía venosa*, la vena femoral común y la terminación de la vena femoral profunda son sitios de elección de la trombosis primaria, especialmente en pacientes en reposo prolongado. La localización en estos lugares podría tener relación con una baja actividad fibrinolítica. *Modificaciones del flujo sanguíneo*. El flujo laminar normal es perturbado a nivel de las angulaciones y bifurcaciones del árbol vascular. El flujo turbulento que se origina produce acúmulos locales de elementos de la sangre, que se depositan sobre la pared vascular originando microtrombos. Y Si se agrega estasis venosa, las probabilidades de trombosis se incrementan de manera significativa. La estasis pone a las plaquetas en contacto con el endotelio vascular, previene la dilución normal de los factores activados de la coagulación por el flujo de sangre fresca, y retarda la llegada de inhibidores de la coagulación, todo lo cual promueve la formación del trombo. *Cambios en la sangre*. El término estado hipercoagulable generalmente hace referencia a las anomalías en los factores solubles del plasma o en los elementos figurados, que se asocian con un aumento de la trombogénesis. Se han descrito al respecto aumento de los factores de coagulación, activación intravascular de factores, disminución de los inhibidores y aumento de factores plaquetarios.^(24,25)

FACTORES DE RIESGO

Flujo sanguíneo

La disminución del flujo sanguíneo es el factor predisponente más frecuente en la trombogénesis. La disminución de la velocidad del flujo sanguíneo, determina las veces que una plaqueta colisiona con la pared vascular, y el aumento del número o tamaño de los hematíes, facilitan la adhesión plaquetaria y la formación de un trombo en el torrente vascular. Esto ocurre fundamentalmente en pacientes intervenidos.⁽²³⁾

Pared Vascular

En condiciones fisiológicas, la pared de los vasos sanguíneos permite la circulación de la sangre como un líquido fluido gracias a varios mecanismos de tromborresistencia que se relacionan entre sí. Las células endoteliales tienen múltiples mecanismos que facilitan el flujo sanguíneo normal e impiden la formación de trombos:

1. La carga negativa de la membrana endotelial, que evita la unión de otras células sobre su superficie.
2. La síntesis de sustancias, que inhiben la agregación plaquetaria (prostaciclina), la inhibición de la adhesión plaquetaria (sistema de la lipoxigenasa) o ambas (óxido nítrico).
3. La existencia de mucopolisacáridos, como el heparán-sulfato y el dermatán-sulfato, que inhiben el depósito de fibrina en la célula endotelial.
4. La trombomodulina, que es una proteína de la superficie de las células endoteliales que modifica el efecto coagulante de la trombina al activar uno de los anticoagulantes naturales, la proteína C.
5. El equilibrio que se establece en las células endoteliales entre la secreción de sustancias vasoconstrictoras, como la renina o la endotelina, y las vasodilatadoras, como el factor relajante del endotelio.
6. Las células endoteliales, que también intervienen en la liberación del activador tisular del plasminógeno, en la degradación del adenosindifosfato (ADP) liberado por las plaquetas y en la síntesis del inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación.
7. Y la secreción de algunas sustancias que intervienen en los mecanismos de reparación de la pared vascular, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de permeabilidad vascular y el factor de crecimiento de los fibroblastos.^(23,24)

Plaquetas

La plaqueta participa en la trombogénesis, al igual que la hemostasia normal, por cuatro mecanismos.

1. Adhesión plaquetaria, mediada por la activación de los receptores de los glucoproteínas Ib y IIb-IIIa, y por el factor de Von Willebrand.
2. Activación plaquetaria y secreción de sustancias. La plaqueta pierde su forma discoidea y adquiere una forma esférica con emisión de prolongaciones. Al mismo tiempo comienza la secreción de sustancias por parte de los gránulos densos (serotonina y ADP), de los gránulos alfa (factor 4 plaquetario, β -tromboglobulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor Von Willebrand, fibrinógeno, factor V factor XI, entre otros), de los lisosomas y del propio citoplasma de la plaqueta.
3. Agregación plaquetaria, favorecida por la formación de puentes en presencia de calcio cuando las moléculas de fibrinógeno se unen a la glucoproteína IIb-IIIa.
4. Actividad coagulante plaquetaria. Debido a la síntesis de los factores IXa, Xa y de trombina, y a la activación de otros factores de la coagulación se produce se produce finalmente la formación de fibrina.⁽²⁵⁾

Trombofilias

Son estados protrombóticos con anomalías de las proteínas reguladoras de la coagulación o fibrinólisis, los episodios de ETEV se dan con una frecuencia superior y generalmente antes de los 40 años, con episodios recurrentes de trombosis, que en ocasiones aparecen de forma espontánea sin un precipitante claro y en localizaciones infrecuentes. La prevalencia de trombofilia hereditaria en la población general es de 1/3.000-5.000 habitantes.

TABLA 2. Trombofilias comunes junto con su prevalencia.

Déficit	En población General (%)	En pacientes Con ETV (%)
ATT	0,05	2-6
Proteína C	0,5	20
Proteína S		
Factor V Leiden	3-6	21-40
Gen de la protrombina	2-3	5

Enfermedades causantes de trombofilias adquiridas

Síndrome antifosfolípido. Pacientes con un síndrome antifosfolípido y con anticoagulante lúpico tienen un mayor riesgo de sufrir una trombosis. ⁽²⁶⁾

Síndromes mieloproliferativos crónicos. En pacientes con policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática existe una mayor frecuencia de aparición de procesos trombóticos. Estos síndromes se asocian con más frecuencia con trombosis de las venas hepáticas y mesentéricas. ⁽²⁷⁾

Hiperhomocistinemia. La incidencia de hiperhomocistinemia entre los pacientes que sufren el primer episodio de trombosis antes de los 40 años es del 19%. La hiperhomocistinemia puede ser congénita o ambiental, estando esta última en relación con la ingesta insuficiente de vitamina B12, B6 y ácido fólico.

Síndrome nefrótico. La pérdida de proteínas por esta enfermedad aumenta considerablemente el riesgo de trombosis.

Coagulación intravascular diseminada. Es un trastorno grave en el cual las proteínas que controlan la coagulación de la sangre están anormalmente activas, provocando pequeños coágulos que se van formando por todo el organismo y el agotamiento de las proteínas.

Trombopenia asociada por la heparina. Tiene una incidencia de trombosis inferior al 0.2%. Paradójicamente, estos pacientes corren menos riesgo de sangrado que de trombosis, en especial del torrente arterial.

Distintas enfermedades suponen un riesgo elevado de ETEV interfiriendo con la producción, el consumo o la funcionalidad de las proteínas anteriormente citadas, o por medio de la activación de citoquinas, que provocan daño endotelial con pérdida de sus funciones anticoagulantes. ^(27,28)

FACTORES DE RIESGO GENERALES

Edad

La incidencia de padecer una TVP aumenta considerablemente a partir de los 40 años, siendo esta población considerada como de alto riesgo en las intervenciones quirúrgicas.

Trombosis previa

Los estudios con fibrinógeno marcado con I-131 han demostrado la existencia de TVP en el 60% de los pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica, frente al 20% de los casos que no habían padecido TVP previamente. El 15-20% de los pacientes con ETEV han sufrido con anterioridad otro episodio y, cuando se sigue la evolución del actual, un 10% desarrollará otro nuevo en los siguientes 6 meses. la presencia de un

episodio previo de ETEV constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de nuevos eventos. ⁽²⁹⁾

Cáncer

La incidencia clínica de TVP y TEP en los pacientes con cáncer oscila entre el 1% y el 15%, siendo mayor el porcentaje en las publicaciones que obtienen sus resultados en estudios de autopsia. La asociación entre cáncer y ETEV (síndrome de Trousseau) es muy frecuente, tanto que hasta el 20% de los pacientes con TVP idiopáticas acaban diagnosticados de una neoplasia oculta. ⁽²⁹⁾

Inmovilización

La inmovilización mantenida durante tiempo prolongado favorece la estasis venosa por la ausencia de contracciones musculares que favorezcan el retorno venoso. La relación entre inmovilización y ETEV está bien establecida, siendo el riesgo muy elevado a partir del 6º día de reposo absoluto.

Cirugía

Los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente tienen una mayor predisposición a desarrollar TVP, que es 22 veces mayor de lo normal durante el primer mes. La agresión quirúrgica, que produce daños en los vasos y la liberación de sustancias procoagulantes, así como la inmovilidad en el postoperatorio inmediato incrementan significativamente el riesgo tromboembólico. En lo que se refiere al tiempo quirúrgico, se establece que cirugías de más de 30 minutos son consideradas mayores y, por tanto de mayor riesgo ⁽²⁸⁾

TABLA 3. Riesgo trombotico

Riesgo bajo	<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía mayor (< 30 minutos) y edad como únicos factores de riesgo. - Cirugía mayor (> 30 minutos), edad inferior a 40 años, sin factores de riesgo trombótico. - Traumatismo menor o enfermedad médica.
Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía mayor general, urológica, ginecológica, cardiorácica, vascular, neuroquirúrgica, con edad superior a 40 años y/o factores de riesgo trombótico.
Riesgo elevado	<ul style="list-style-type: none"> - Fracturas o cirugía mayor ortopédica de cadera, pelvis o extremidades inferiores. - Cirugía pélvica o abdominal en cáncer. - Cirugía mayor, traumatismos, enfermos con antecedentes de TVP, TEP o trombofilia. - Parálisis de miembros inferiores. - Amputación mayor de miembros inferiores.

TABLA 4. Riesgo de acuerdo con la incidencia de trombosis

Grupos	TVP(%)	Trombosis venosa proximal(%)	TEP mortal(%)
Riesgo bajo	<10	<1	0.01
Riesgo moderado	10-40	1-10	0.1-1
Riesgo elevado	40-80	10-30	1-10

Varices

La presencia de varices en los miembros inferiores es considerado un factor de riesgo por la significación de la incompetencia del sistema venoso, favoreciendo el estasis. ⁽²⁶⁾

Anticonceptivos orales

El riesgo trombotico se ha asociado con la concentración de estrógenos y su dosis. 16

Embarazo

La prevalencia de manifestaciones trombo embolicas durante el embarazo y el puerperio del 0.5%. Por cada 1000 partos se estima que se producen 0.5-7 TVP, y se considera que la gestante corre seis veces más riesgo de sufrir un proceso trombotico que las mujeres no embarazadas, durante el embarazo todos los elementos clave de la triada de Virchow están presentes, lo que genera condiciones ideales para la formación del trombo es decir: la obstrucción mecánica al flujo sanguíneo que ocasiona estasis venosa, al termino del embarazo, los factores de coagulación como VII, VIII, X, se incrementan, al igual que el fibrinógeno, y la proteína S disminuye, todo estado condiciona un estado pro coagulante, en el momento del parto la lesión endotelial es común, y aumenta cuando el parto es por cesárea, después del parto el riesgo de TEP es mayor (3 a 5 veces más en el puerperio que en el embarazo).⁽²⁹⁾

Hepatopatías

Diferentes enfermedades hepáticas provocan un déficit de eliminación de sustancias pro coagulantes que provocan un desequilibrio en la homeostasis sanguínea, favoreciendo la formación de trombos.

Diabetes Mellitus (DM)

Se asocian estados pro coagulantes y de predisposición trombogénica, además de cambios degenerativos vasculares precoces.

Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)

Existe una asociación relevante entre el desarrollo de TVP y los ADVP, Syed y Beeching observaron que un 48% de los pacientes menores de 4 años con TVP eran ADVP y carecían de otros factores de riesgo significativos.

Parálisis de los miembros inferiores

Enfermedades neurológicas, como las desmielinizantes o el ictus cerebral con secuela funcional de los miembros, tanto incipientes como permanentes, y la patología traumática que provoca parálisis de los miembros inferiores, aumentan considerablemente el riesgo de desarrollar TVP. El 7% del total de las TVP se producen en pacientes que padecen algún tipo de parálisis de los miembros inferiores.

Otros factores de riesgo trombótico

Otros factores como la obesidad y el tabaco, historia de más de 3 embarazos, viajes de larga distancia y el grupo sanguíneo A, han sido implicados en la predisposición a la trombosis, pacientes cardiopatías con patologías como la insuficiencia cardíaca congestiva y el IAM, También los politraumatismos, la cirugía cerebral, los procesos de sepsis y la EPOC son situaciones que favorecen y aumentan el riesgo trombótico. ^(27,28)

PATOLOGÍA

La gran mayoría de los trombos embolizantes se originan en el árbol venoso de los miembros inferiores, y en la mayor parte de los casos fatales proceden de las venas iliofemorales. Al mismo tiempo que se produce la trombosis, se inicia el proceso de resolución. El trombo se resuelve por fibrinólisis y organización. La fibrinólisis hace referencia a la disolución del trombo por enzimas plasmáticas, se lleva a cabo en horas o varios días. Si la fibrinólisis no es totalmente efectiva, la organización concluye el proceso de resolución. Células de reparación infiltran el trombo residual y reemplazan los componentes trombóticos por tejido conectivo. El residuo fibroso se incorpora luego a la pared venosa y se reendoteliza. La organización habitualmente produce el engrosamiento de la pared venosa, lo que provee un nuevo núcleo para la futura formación de trombos ^(5,6,9) El engrosamiento puede incluir una o más válvulas venosas, haciendo a la vena incompetente. Cualquiera sea el proceso, la secuencia de resolución se completa en siete a 10 días. En este momento, el trombo inicial ha desaparecido o se ha incorporado a la pared de la vena. Previo a la conclusión del proceso de resolución es posible el desprendimiento del trombo o de parte de él, y ello ocurre en particular con los trombos propagados que tienen sólo una pequeña fijación a la pared intimal. La ambulación, la movilización y los esfuerzos defecatorios son factores importantes en la génesis del

desprendimiento. Es difícil determinar la verdadera incidencia del embolismo pulmonar, pero se estima que el 15 al 20% de los trombos de las venas de la pantorrilla progresan, y que el 50% o más de los pacientes con trombos en el sector iliofemoral pueden embolizar. El infarto de pulmón se define desde el punto de vista anatomopatológico como un área circunscrita de hemorragia local, por lo común periférica y sub pleural, que histológicamente muestra necrosis del parénquima pulmonar. Existen formas incompletas de infarto que se caracterizan por hemorragia sin necrosis. En estos casos, la imagen radiográfica de infarto es transitoria. El número de pacientes con embolia de pulmón que desarrollan infarto es baja (10%), o sea que el embolismo sin infarto es la regla. El mecanismo que explica la aparición o no de infarto en presencia de embolia es la existencia de una vascularización doble, a través de la arteria pulmonar y de las arterias bronquiales, en el pulmón. Un aspecto del embolismo que se ha hecho evidente a partir del empleo de la eco cardiografía para su evaluación es la persistencia de fragmentos embólicos atrapados en la aurícula o el ventrículo derechos.^(28,29)

FISIOPATOLOGIA

La TEP condiciona una obstrucción vascular que puede ser parcial o total, el primer evento respiratorio es la existencia de una zona con adecuada ventilación y mal perfundida, el segundo evento es la obstrucción de la vía aérea pequeña y ductos alveolares para disminuir el espacio muerto alveolar, el tercer evento y más importante es la hipoxemia arterial. La TEP compromete el transporte eficiente de oxígeno (O₂) y dióxido de carbono (CO₂) a nivel pulmonar, la disminución de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y el incremento en el gradiente alvéolo arterial de oxígeno [(A-a)O₂] son las anormalidades más frecuentes en el intercambio gaseoso. Se incrementa el espacio muerto, la ventilación y perfusión están en relación con el flujo sanguíneo de las arterias pulmonares obstruidas y la redistribución a otras unidades de intercambio gaseoso, pueden ocurrir también cortocircuitos de sangre venosa en la circulación sistémica. La transferencia de oxígeno está comprometida cuando la ventilación alveolar a los capilares pulmonares está reducida en relación al flujo sanguíneo (V/Q baja); el índice ventilación perfusión cae a < 1. Los cortocircuitos de derecha a izquierda, ocurren cuando no hay ventilación en unidades pulmonares perfundidas o cuando la sangre venosa evita la circulación pulmonar y entra a la circulación sistémica. La difusión de CO₂ desde los capilares en las unidades de intercambio gaseoso, disminuye de manera adicional la presión alveolar de oxígeno. El incremento del [(A-a) O₂] representa la ineficiencia de la

transferencia a nivel pulmonar, como resultado de la disminución del índice de ventilación en relación a la perfusión en las unidades de intercambio gaseoso. La génesis y la gravedad de la hipoxemia es multifactorial, varios mecanismos explican la presencia de hipoxemia arterial en el escenario de la TEP: a) desequilibrio ventilación – perfusión: la proporción V/Q se incrementa en aéreas hipoperfundidas y puede reducirse en algunas zonas sobreperfundidas o en áreas de atelectasia. b) cortocircuitos: pulmonar, por apertura de anastomosis arteriovenosas preexistentes, y cardiaco, por foramen oval permeable; c) reducción en la saturación venosa mixta de oxígeno, secundaria a la disminución del gasto cardiaco; d) alteraciones de la difusión. En la mayoría de los casos estos mecanismos probablemente interactúan, y su importancia depende de la patología cardiopulmonar condicionante previa. Los defectos de ventilación perfusión son la causa más común del compromiso en el intercambio de oxígeno. La TEP causa redistribución de flujo, así que algunas unidades de intercambio gaseoso tienen bajo índice de ventilación perfusión, mientras que otras unidades tienen altos índices de ventilación perfusión. La hipoxemia arterial ocurre cuando el flujo venoso compromete las unidades de intercambio pulmonar. Las atelectasias son causadas por pérdida del surfactante y hemorragia alveolar, lo que contribuye a la disminución de los índices de V/Q y a la hipoxemia arterial. Un cortocircuito existe cuando la sangre venosa ingresa a la circulación sistémica sin pasar a través de las unidades pulmonares ventiladas de intercambio gaseoso. La falla en el oxígeno suplementario para corregir la hipoxemia arterial que acompaña a la TEP a menudo refleja la existencia de un cortocircuito de derecha a izquierda de sangre venosa en el corazón, en los pulmones o ambos. En TEP aguda, los cortocircuitos intracardiacos ocurren a través de un foramen oval permeable; la presión auricular derecha excede la presión auricular izquierda aun si ambas son normales. La aplicación de presión positiva al final de la espiración o presión positiva continua a la vía aérea puede empeorar el cortocircuito, porque la presión positiva de la vía aérea incrementa de manera adicional la resistencia vascular pulmonar por un incremento en la presión alveolar y la compresibilidad de los vasos pulmonares. El incremento resultante de la presión auricular derecha exagera la derivación intracardiaca de derecha a izquierda. Una presión baja de oxígeno en la sangre venosa también puede contribuir a la hipoxemia arterial cuando la TEP causa falla ventricular derecha (FVD), el gasto cardiaco (GC) bajo permite un mayor incremento en la extracción de oxígeno en los tejidos, lo cual disminuye la presión parcial de oxígeno en la sangre venosa por debajo de niveles normales. La sangre venosa con una presión parcial de oxígeno anormalmente baja amplifica el efecto del bajo índice V/Q

cuando sucede en unidades de intercambio gaseoso de un pulmón enfermo a la circulación sistémica. En pacientes con TEP el espacio muerto se incrementa porque las unidades pulmonares continúan ventiladas a pesar de que la perfusión esté ausente. El incremento en el espacio muerto compromete la eliminación eficiente de CO₂, sin embargo los quimiorreceptores sensibles a cualquier incremento en la presión parcial de CO₂, incrementan la ventilación minuto, por ello disminuyen la presión arterial de bióxido de carbono (PaCO₂) a lo normal o cercana a ello. Por consiguiente la mayoría de pacientes con TEP se presentan con una PaCO₂ menor a lo normal y alcalosis respiratoria debido a un incremento en la ventilación minuto. La disminución del gasto cardiaco reduce la presión parcial de oxígeno de la sangre venosa, lo que aumenta el efecto deletéreo de una baja relación de la ventilación– perfusión. La atelectasia pulmonar secundaria a la disminución del flujo capilar por obstrucción, debido a la disminución de la sustancia tenso activa e inestabilidad alveolar secundaria, es otro mecanismo que altera la relación ventilación–perfusión. La descompensación hemodinámica ocurre no solamente debido a la obstrucción del flujo sanguíneo sino también por la liberación de factores humorales, tales como serotonina de las plaquetas, trombina del plasma e histamina de los tejidos. La TEP incrementa la resistencia vascular pulmonar, particularmente atribuible a vasoconstricción hipóxica. En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) puede duplicarse aproximadamente a 40 mmHg. Un incremento mayor al doble puede observarse en pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa, bajo circunstancias extremas en pacientes con TEP crónica con hipertensión pulmonar, la PSAP puede exceder a la presión arterial sistémica. El incremento en la sobrecarga del ventrículo derecho (VD) puede causar dilatación ventricular derecha, hipoquinesia, regurgitación tricuspídea con dilatación anular de la válvula tricúspide y finalmente FVD. Mientras este proceso patológico evoluciona, la mayoría de los pacientes mantienen una presión arterial sistémica durante 12 a 48 horas y puede dar la impresión de estar estables en su hemodinamia, y de manera abrupta condicionar hipotensión arterial sistémica y falla cardiaca. La dilatación ventricular derecha atribuible a la sobrecarga causa una desviación a la izquierda del septum, la contracción ventricular derecha continúa aun después de iniciada la relajación en la fase tele–sistólica, el septum ventricular permanece aplanado durante la sístole para después protruir al ventrículo izquierdo, este movimiento paradójico del septum distorsiona la cavidad ventricular izquierda. Existe un compromiso ventricular diastólico izquierdo, atribuible al desplazamiento septal, a la distensibilidad ventricular

izquierda reducida y al compromiso del llenado ventricular izquierdo durante la diástole. La contracción auricular izquierda tiene una contribución mayor a lo normal en el llenado ventricular izquierdo. Con el incremento en el estrés de la pared ventricular derecha, se puede desarrollar isquemia cardiaca, por el incremento en la presión ventricular derecha que comprime la arteria coronaria derecha, disminuye la perfusión subendocárdica y limita el aporte de oxígeno al miocardio, los micro infartos ventriculares permiten una elevación de troponinas, y la sobrecarga ventricular derecha condiciona elevación del péptido natriurético. La respuesta hemodinámica a la TEP, su comportamiento clínico y fisiopatológico se encuentra directamente relacionado con la existencia de daño cardiopulmonar previo y el tamaño del trombo, se correlaciona con la presión media de la arteria pulmonar (mPAP), aurícula derecha (AD), la frecuencia cardiaca y la PaO₂. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se observa cuando la obstrucción es del 25 al 30%. Una obstrucción > 50% genera en el ventrículo derecho (VD) una mPAP de 40 mmHg o sistólica de 60 mmHg corroborada por ecocardiografía. El incremento de la presión de la AD tiene relación con la mPAP y el grado de obstrucción vascular, su elevación sugiere obstrucción grave de la vía de salida del VD. Una presión de AD > 10 mmHg sugiere obstrucción vascular > 50% y cuando es < 10 mmHg indica que la obstrucción no es mayor del 25%. 21,23. El GC puede encontrarse normal o incrementado por actividad simpática mediada por hipoxia, con un incremento de la respuesta inotrópica/cronotrópica y la venoconstricción, condicionando un gradiente de presión favorable para el VD al aumentar la precarga de la curva de Frank–Starling. Para que el GC disminuya se requiere una obstrucción del 50%. Cuando estos mecanismos compensadores fallan, condicionan FVD que se caracteriza por un incremento de la mPAP, dilatación del VD, aumento de la presión biauricular, mayor respuesta cronotrópica e hipotensión arterial a lo que se denomina TEP masiva. Con el incremento de la presión y la tensión de la pared del VD, el gasto cardiaco disminuye y la presión arterial se sostiene por vasoconstricción sistémica hasta que la reducción del gasto cardiaco la hace disminuir. Esto compromete la presión de perfusión coronaria en el VD, agrava la isquemia y establece un estado de disfunción a través de un círculo vicioso. Si la isquemia se sostiene, el daño celular puede progresar a un infarto transmural o subendocárdico del VD en presencia o no de enfermedad aterosclerosa, lo cual induce FVD con hipoquinesia regional o global y un estado de choque cardiogénico irreversible. En TEP masiva, el incremento en la sobrecarga del VD permite un incremento del trabajo miocárdico del VD y mayor consumo

de oxígeno. El índice cardíaco cae a pesar de una adecuada presión sanguínea, un constante incremento en la contractilidad y en la precarga del VD. ^(30,31,32)

Como la presión sistémica cae finalmente y la presión del VD se incrementa, la presión de gradiente entre la aorta y el VD disminuye. La isquemia cardíaca, sin embargo no se explica por el deterioro del gasto ventricular izquierdo, es probable que también sea resultado de la restricción pericárdica en respuesta a la dilatación del VD y al cortocircuito izquierdo del septum interventricular. El incremento de la sobrecarga VD por la obstrucción se debe a la combinación de la falla ventricular y disminución de la precarga ventricular izquierda. El infarto pulmonar es más probable que ocurra en pacientes con falla ventricular izquierda preexistente o enfermedad pulmonar previa. La hemorragia pulmonar debido a la obstrucción de las arterias pulmonares distales y al influjo de la sangre arterial bronquial se resuelve sin infarto en la mayoría de los pacientes, pero puede progresar a infarto en aquéllos con enfermedad cardíaca preexistente. Los pacientes con sistema cardiopulmonar previo anormal tienen inestabilidad clínica y hemodinámica aun con menor grado de obstrucción vascular y una mayor incidencia de choque cardiogénico, finalmente, puede producirse un colapso circulatorio y la muerte. ⁽³¹⁾

DATOS CLINICOS

Con base en el estudio PIOPED, si se toman en conjunto todos los pacientes que presentan “síntomas clínicos sugestivos de TEP”, la probabilidad clínica pretest del TEP es del 26%. Por otro lado, si, como lo señalan Wells y colaboradores, recurrimos a una estratificación clínica de los pacientes de acuerdo a la sintomatología, los factores de riesgo y la presencia de un diagnóstico alterno, podemos clasificarlos en 3 grandes grupos, cada uno de ellos con su respectiva probabilidad pretest así: Probabilidad clínica baja 3.4%, Probabilidad clínica intermedia 27.4%, Probabilidad clínica alta 75.4%

Se debe tener en cuenta que muchos episodios de TEP son subclínicos y pasan inadvertidos. Se admite que entre un 15 y un 30% de pacientes con TEP no presentan síntomas. Además, sólo el 50% de los pacientes con embolismo pulmonar tienen manifestaciones de trombosis de las venas profundas de los miembros inferiores. Sasahara ha descrito tres síndromes clínicos típicos asociados con el TEP, a saber:

- 1.- Presencia de disnea súbita, sin otra causa que la explique, en pacientes con factores predisponentes de TEP. En estos pacientes, el electrocardiograma y la radiografía de tórax son habitualmente normales, pero la PaO₂ arterial por lo general está disminuida.
- 2.- Infarto pulmonar, caracterizado por la presencia de dolor pleurítico, con o sin hemoptisis o esputo hemoptoico. La radiografía de tórax es casi siempre anormal,

demostrando alteraciones parenquimatosas, derrame pleural o elevación del hemidiafragma respectivo.

3.- El síndrome de colapso circulatorio se puede manifestar por un síncope transitorio con Recuperación, inestabilidad hemodinámica o paro cardíaco. El síncope se produce en el 8 al 14% de los pacientes con TEP y es debido a la obstrucción aguda a la eyección del ventrículo derecho. La disfunción ventricular derecha persistente conduce a la inestabilidad hemodinámica. En la situación más extrema, se produce paro cardíaco. De todos los paros cardíacos que se presentan a un servicio de emergencia, el 4,5% son secundarios a TEP. ^(31,32)

Embolismo lobular

Disnea y taquipnea. Aunque no específicos, son hallazgos prácticamente constantes en el TEP. La hiperventilación es un signo útil para el diagnóstico, *Dolor torácico.* puede variar entre una vaga molestia retroesternal hasta una precordialgia intensa que simula el infarto agudo de miocardio. Este tipo de dolor anginoso es atribuible a la disminución del flujo coronario relativo, como consecuencia de la disminución de la presión aórtica y el aumento del consumo de oxígeno. *Tos y hemoptisis.* La tos seca no productiva es muy frecuente. Por otra parte, la hemoptisis, considerada como un hallazgo característico del TEP, es en realidad una manifestación del infarto del pulmón, y sólo aparece en el 10 al 25% de los casos.

Signos clínicos. Los pacientes con TEP agudo desarrollan con frecuencia broncoconstricción de probable origen humoral. Pueden auscultarse sibilancias localizadas, unilaterales o bilaterales, así como también estertores finos bilaterales, un frote pleural y disminución de la entrada de aire en ambos campos pulmonares en las zonas basales. Esto último se atribuye a la elevación de los diafragmas. La cianosis es otro signo clásico del embolismo pulmonar, y se observa en la mayoría de los pacientes con cuadros clínicos graves. Se corresponde con un descenso de la PaO₂ y de la SaO₂. La taquicardia sinusal es también muy común, y puede alcanzar valores de 120 latidos por minuto. La fiebre, entre 37 y 38°C, acompaña al 33% de los pacientes con embolismo pulmonar, y puede hacer confundir el cuadro con una neumopatía bacteriana.

Signos cardiovasculares. Además de la taquicardia, en las formas graves se constata un aumento de la presión venosa yugular, ritmo de galope derecho, hipotensión y acentuación del componente pulmonar del segundo ruido. La aparición aguda de un desdoblamiento del segundo ruido, relativamente fijo, es patognomónica de corazón pulmonar agudo secundario a tromboembolismo. Se ha descrito la aparición de edema

agudo de pulmón en pacientes con tromboembolismo pulmonar, el cual se atribuye a la disminución del flujo coronario con hipoxia miocárdica y falla ventricular izquierda. La variabilidad del cuadro clínico del TEP ha sido bien establecida. La mayoría de los pacientes se presentan con una historia clínica inespecífica y síntomas y signos comunes a otros padecimientos cardiopulmonares, como disnea, taquicardia, taquipnea y fiebre. El número de pacientes que tienen hemoptisis, dolor pleural, frote y trombosis venosa evidente en los miembros es muy escaso.

Se ha propuesto que la TEP se clasifique en dos grupos principales masiva y submasiva, la primera consiste en choque o hipotensión (definida como sistólica < 90 mmHg o una caída en la presión \geq 40 mm Hg por 15 minutos), no causado por arritmia o un nuevo inicio de esta, hipovolemia o sepsis. Los eventos de TEP que no se encuentran en estos criterios se les consideraran submasivos.^{32,33}

Tabla 5. Criterios clínicos de TEP.

<i>Tromboembolismo pulmonar. Síntomas y signos más frecuentes</i>	
Disnea	77%
Dolor torácico	63%
Hemoptisis	26%
Disnea + dolor pleurítico + hemoptisis	14%
Taquicardia	59%
Fiebre	43%
Estertores	42%
Taquipnea	38%
Flebitis	23%
Shock	11%
Aumento PVC	18%
Cianosis	9%

PVC: presión venosa central.

Tabla 6. Tabla de probabilidad clínica.

<i>Probabilidad clínica</i>	
	<i>Puntos</i>
Clínica y síntomas de TVP	3
Un diagnóstico alternativo es menos probable que TEP	3
Frecuencia cardíaca mayor de 100 l/m	1,5
Inmovilización o cirugía en las 4 semanas previas	1,5
ETV previa	1,5
Hemoptisis	1
Cáncer	1

Baja probabilidad menos de 2. Moderada entre 2 y 6. Alta más de 6 puntos.

PREVENCIÓN.

Como Medidas físicas, la elevación de las extremidades inferiores y la movilización temprana. Otras medidas físicas utilizadas con frecuencia son las medias elásticas de compresión gradual y la compresión neumática intermitente. Los agentes antitrombóticos más efectivos para reducir el riesgo de padecer estas complicaciones son la HNF a dosis bajas y las HBPM. Ya en 1988 los meta análisis de Collins y Clagett demostraron una reducción significativa de este riesgo con la utilización de la HNF a dosis bajas. Además, se demostró que su utilización cada 8 horas resulta más eficaz que cada 12 horas, sin un aumento significativo de las complicaciones hemorrágicas, Otras ventajas de las HBPM tienen menor frecuencia de trombocitopenia asociada a su uso, son de fácil posología que permite la administración una vez al día. ⁽³⁴⁾ En los pacientes con un riesgo quirúrgico bajo (cirugía menor, edad menor de 40 años, ausencia de otros factores de riesgo concomitantes) sólo se recomienda la ambulación temprana. En las situaciones de alto riesgo quirúrgico (cirugía mayor en pacientes con edad igual o superior a 40 años que tienen otros factores de riesgo concomitantes) pueden utilizarse diversos regímenes preventivos. Tanto la HNF a dosis bajas administradas cada 8 a 12 horas como las HBPM una vez al día son métodos profilácticos efectivos. También podría considerarse en estos casos la aplicación de la compresión neumática intermitente, especialmente en aquellos pacientes con propensión al sangrado. El uso de las medias elásticas de compresión gradual añadido a cualquiera de estos métodos puede proporcionar una protección adicional. En los pacientes con un riesgo quirúrgico muy alto (múltiples factores de riesgo concomitantes) la combinación de los métodos farmacológicos efectivos (HNF a dosis bajas o HBPM) con las medidas físicas suele ofrecer una excelente protección. También podría ser apropiado en estas situaciones el empleo de dosis más altas de HBPM. ⁽³⁴⁾

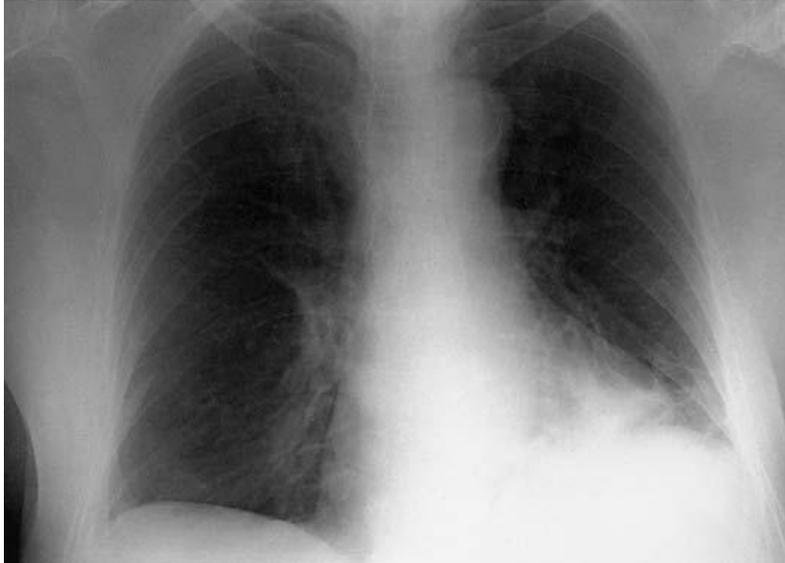
DIAGNOSTICO POR IMAGEN

Radiografía simple de tórax

La radiografía de tórax normal en presencia de una TEP masiva o submasiva es un hallazgo infrecuente, pero se ha reportado en 16 a 34%. En la mayoría de las veces encontramos alteraciones como las atelectasias subsegmentarias, derrame pleural derecho, opacidad de base pleural (joroba de Hampton), elevación del hemidiafragma y alteraciones cardiovasculares como amputación de la arteria pulmonar (signo de Palla) u oligohemia focal (signo de Westermarck). Una arteria pulmonar prominente puede observarse cuando la mPAP se incrementa (signo de Fleischner). La principal utilidad de

la radiografía de tórax es excluir en pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, padecimientos que simulan TEP como neumonía, neumotórax, etcétera. ⁽³⁵⁾.

Figura 3. Radiografía simple de tórax con elevación del diafragma izquierdo.



Angiografía pulmonar por Tomografía computarizada helicoidal

La tomografía computarizada helicoidal (TCH) también conocida como tomografía computarizada en espiral o de volumen continuo, se realiza con una respiración simple y sostenida (*Figuras 4, 5 y 6*). Sus limitaciones incluyen la pobre visualización de las áreas periféricas de lóbulos pulmonares superiores e inferiores. El valor predictivo positivo de la TCH varía de acuerdo al nivel anatómico, 100% en arterias pulmonares principales, 85% en arterias lobares y únicamente 62% en arterias pulmonares segmentarias, la sensibilidad es del 86% para embolismo pulmonar mayor y del 21% para embolismo pulmonar subsegmentario. Una TCH normal no descarta TEP subsegmentaria aislada. ⁽³⁴⁾

La cualidad fundamental de la arteriografía pulmonar por TCH es que se observa directamente el coágulo dentro de la arteria, lo que puede verse como: a) defecto parcial de llenado arterial con áreas centrales o marginales de ausencia de tinción rodeadas de una cantidad variable de contraste; b) defecto de relleno total que se ve como un área de baja atenuación dentro de la arteria sin contraste marginal c) el llamado signo de los «rieles de tren», donde la masa producida por la embolia está flotando en la luz vascular y permite el flujo de sangre teñida de contraste entre la pared arterial y el trombo, y d) defectos murales vistos como áreas convexas periféricas de baja atenuación. Éstos son los signos clásicos de embolia aguda. ^(35,36)

Figura 4 Coágulo localizado en la arteria interlobular descendente izquierda. Hay contraste delimitando la periferia del vaso.

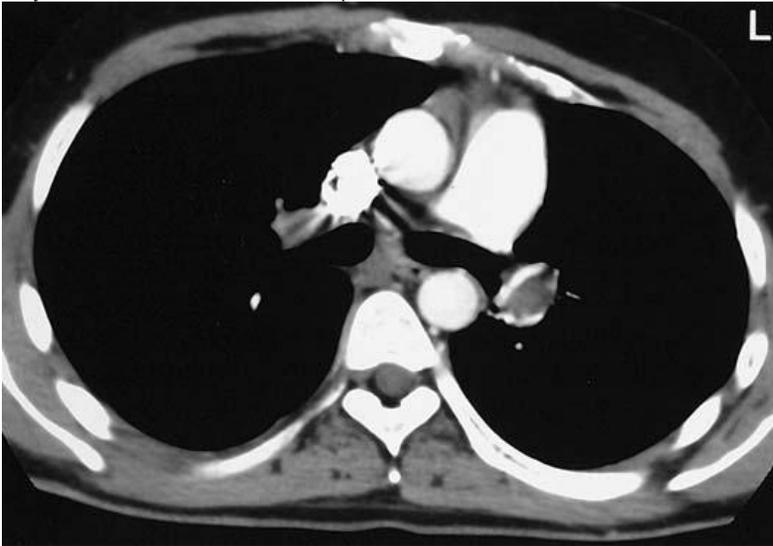
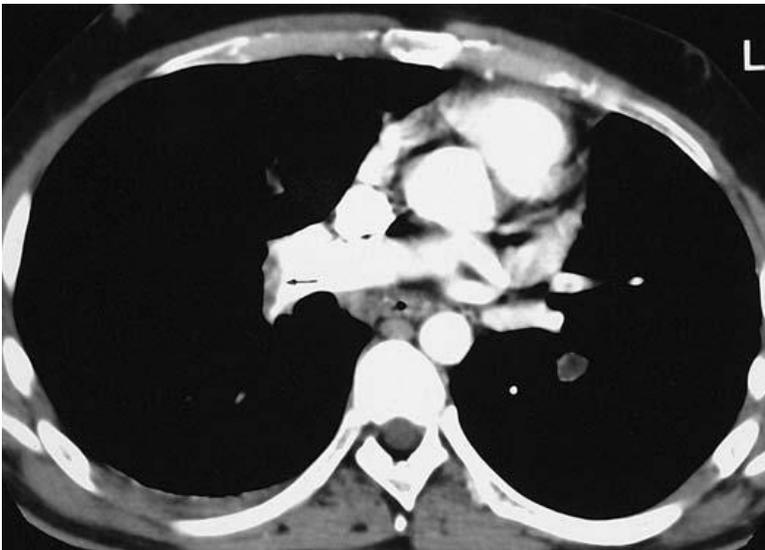


Figura 5. Obstrucción completa de la arteria lobular inferior izquierda. Defecto marginal cóncavo en la bifurcación de la arteria principal derecha.



Gammagrafía pulmonar

Gammagrafía pulmonar La GP de V/Q consiste en valorar la perfusión pulmonar y compararla con la ventilación correspondiente para ver si hay un equilibrio normal de V/Q La GP de perfusión traduce de forma extraordinariamente sensible los defectos de perfusión, cualquiera que sea su causa. Por tanto, todas las patologías pulmonares que alteren la perfusión pulmonar (enfisema, bullas, lesiones residuales, neumonía, derrame pleural, etc.) harán que la interpretación de la GP de perfusión y la GP de V/Q sea difícil cuando se hace para diagnóstico de TEP ^(36,37).

Resonancia magnética nuclear

Es una buena alternativa diagnóstica para el diagnóstico de la TVP en el embarazo, ya que no es lesiva para el feto. Permite diagnosticar TVP de las venas pélvicas y de la pantorrilla con mayor exactitud. Los pacientes con una probabilidad indeterminada de TEP después de GP de V/Q pueden beneficiarse de una confirmación diagnóstica con RMN o TACE. Sin embargo, tienen un 30% de probabilidades de no visualizar los trombos periféricos con estas técnicas, y en éstos, si la sospecha clínica es consistente y la reserva funcional cardiorrespiratoria es mala debe progresarse en el diagnóstico realizando AP ⁽³³⁾

Arteriografía pulmonar

Es el «patrón oro» de diagnóstico en el TEP. En la práctica sólo se realiza un 10%-12% de las veces en que estaría indicada. Las causas estriban en que es una prueba con mortalidad (0,5%), morbilidad importante (3%-5%), es costosa y no siempre está disponible. Si es necesario puede y debe realizarse con magnificación, oblicuas e inyecciones de contraste sobre las zonas en las que se ha establecido la sospecha de albergar trombos por la GP de V/Q previa para obtener la mejor visualización posible. ^(34,35)

Ecografía doppler de extremidades inferiores.

La técnica se basa en la producción de ultrasonidos por un cristal emisor, los cuales inciden sobre los hematíes circulantes y son reflejados con una frecuencia distinta en función de la velocidad del flujo sanguíneo, siendo captados por el cristal receptor. La señal percibida es tratada y puede ser percibida como señal acústica, gráfica o como análisis espectral (composición de frecuencias). Acoplado un doppler de emisión pulsada puede determinarse también velocidad de flujo. Se exploran venas femorales comunes y superficiales, poplíteas y tibiales posteriores. Se valora respuesta a la compresión, al Valsalva y el flujo espontáneo. ⁽³⁵⁾

Gasometría arterial

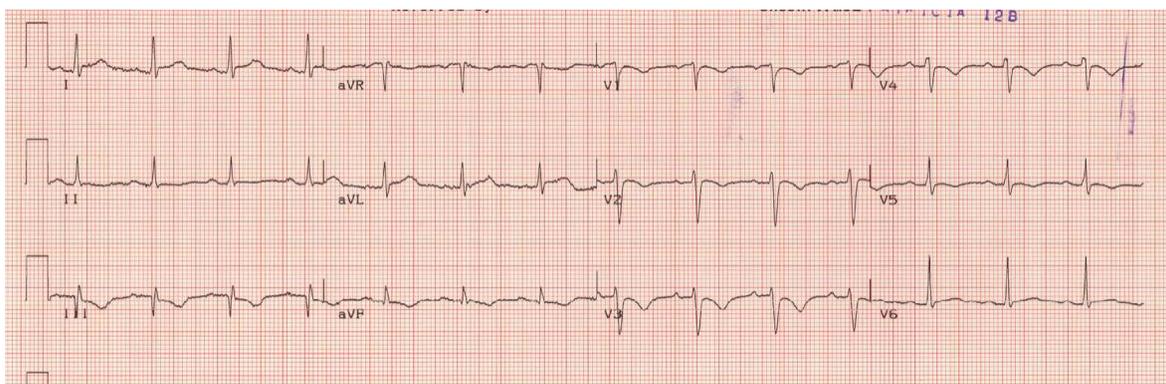
los cambios característicos en el intercambio gaseoso son la reducción en la PaO₂ y una PaCO₂ que a menudo es normal o baja debido a la hipoventilación. La TEP se asocia con hipoxemia arterial, pero hasta en un 20% de los pacientes con TEP tienen una PaO₂ normal sobre todo en pacientes jóvenes sin enfermedad cardiopulmonar previa. La alcalosis respiratoria es un hallazgo común. Los ensayos clínicos son discordantes en sus resultados en relación a la diferencia del gradiente alveoloarterial de oxígeno [(A-a)O₂],

que bien podría ser más sensible para TEP que la PaO₂, pero un 15-20% de los pacientes con TEP tienen un [(A-a) O₂] normal.⁽³⁶⁾

Electrocardiograma

Electrocardiograma (ECG) es útil para descartar otros procesos y tiene alta sensibilidad para identificar HAP y dilatación aguda del VD en pacientes sin cardiopatía previa. Las anomalías más frecuentes que pueden desarrollarse en el escenario de una TEP son inespecíficas e incluyen cambios en la onda T (*Figura 2*), especialmente de V1 a V4 (inversión de la onda T que podría estar en relación a cambios reversibles, como un reflejo de la isquemia inferior posterior debido a la compresión de la arteria coronaria derecha como resultado de la sobrecarga al VD, Qr en V1,35 anomalías del segmento ST, desviación del eje a la derecha o a la izquierda y la taquicardia sinusal.⁽³⁶⁾ El bloqueo transitorio de rama derecha del haz de His (BRDHH), P pulmonar, S1Q3T3 (complejo de McGinn White), S1S2S3, la fibrilación auricular y otras alteraciones del ritmo son inusuales.⁽³⁷⁾ En el ensayo de urokinasa en embolismo pulmonar (UPET) se demostraron anomalías electrocardiográficas en 87% de los pacientes con TEP sin enfermedad cardiopulmonar previa, en este ensayo el 32% de los pacientes con TEP masiva tenía manifestaciones de cor pulmonale agudo (S1Q3T3, BRDHH, P pulmonar y desviación del eje). La baja frecuencia y especificidad de los cambios en el ECG asociados a TEP fueron confirmados en la investigación prospectiva en el diagnóstico de embolismo pulmonar (PIOPED).⁽³⁵⁾

Figura 6. El electrocardiograma muestra un patrón SI, QIII, TIII, así como inversión de la onda T en III, aVF, y de V1 a V4 típico de sobrecarga ventricular derecha.



Capnografía

En la fase aguda del TEP se produce un aumento del espacio muerto alveolar, lo que diluye el CO₂ en el aire espirado y su concentración en el mismo cae. Cuando esto se

mide se observa que utilizando un punto de corte de 50 mmHg/ segundo su S es alta, pero su E es del 53%.⁽³⁶⁾

Dímero D

El balance hemostático entre trombosis y hemorragia requiere un equilibrio entre las actividades procoagulantes, anticoagulantes, profibrinolíticas y antifibrinolíticas. La formación de fibrina y su degradación son etapas finales de la coagulación sanguínea e implica la actuación secuencial y precisa de múltiples proenzimas circulantes. El proceso de degradación de la fibrina lleva a la formación del fragmento X, que contiene fragmentos D (dímero D [DD]), E y complejos. La fibrina, el principal componente de un trombo, se forma por la activación del sistema de coagulación, mientras que la activación del sistema fibrinolítico conduce a la disolución del coagulo de fibrina. El dímero D es un biomarcador directo de la fibrinólisis (generación de plasmina) y un marcador indirecto de la coagulación (generación de trombina). La vida media del dímero D es de aproximadamente ocho horas y se puede medir en plasma mediante inmunoensayos basados en anticuerpos monoclonales reactivos contra epítopos del dímero D. Los niveles de dímero D se encuentran elevados en muchos estados en los que el sistema de coagulación está activado, como cirugías, traumatismos, infecciones, inflamación, embarazo, coagulación intravascular diseminada (CID) y trombosis.^(23,24,27) Debido a la activación simultánea de la fibrinólisis, los niveles de dímero D se elevan en presencia de grandes trombos que obstruyen la circulación en pacientes sintomáticos con ETEV. No obstante, la activación de la coagulación y la posterior fibrinólisis también se produce en varios trastornos sin que se produzca un trombo que obstruya completamente la luz vascular. En consecuencia, el dímero D no es un marcador específico de ETEV, ya que sus niveles también pueden aumentar en otras situaciones como el cáncer o una cirugía reciente. Asimismo, también se encuentran en niveles elevados en ancianos y durante el embarazo.^(34,36) Por lo tanto, un resultado positivo en la prueba del dímero D por sí solo no confirma la presencia de ETEV. Por esta razón, resulta muy poco probable que un paciente con niveles normales de dímero D en plasma (es decir, por debajo de un valor de corte previamente definido) presente TVP o EP. Por consiguiente, la utilidad de esta prueba reside en su capacidad para excluir de un modo seguro la presencia de ETEV debido a su elevado valor predictivo negativo (VPN).

En este sentido, se ha demostrado en estudios prospectivos que la prueba de dímero D, combinada con la valoración de la probabilidad clínica, permite la exclusión rápida y segura de EP en el 20-40% de los pacientes ambulatorios con sospecha de presentar

este trastorno.^(35,36) Para la medición de los niveles de plasma de dímero D se pueden distinguir 3 métodos de detección principales: ELISA, aglutinación con partículas de látex y aglutinación de sangre total. En función del método, el resultado es cualitativo, semicuantitativo o cuantitativo. Los métodos pueden ser manuales o automáticos y difieren en el tiempo de obtención del resultado (TAT). Recientemente se han desarrollado técnicas inmunoturbidimétricas (STA Liatest D-Di, IL test D-Dimer, MDA D-dimer, Turbiquant, y otras), que permiten una estimación cuantitativa y que representan la segunda generación de las técnicas de aglutinación de látex. Los métodos de inmunofiltración e inmunoturbidimétricos combinan las ventajas de las propiedades del ELISA con la velocidad en la obtención de resultados de las de aglutinación.⁽³⁷⁾

TRATAMIENTO

HEPARINA CONVENCIONAL O NO FRACCIONADA

Fármaco de elección en el tratamiento de la fase aguda del TEP estable. Está compuesta por una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos sulfatados que se obtiene de la mucosa intestinal porcina o del pulmón bovino. Su peso molecular oscila entre 3.000 y 30.000 daltons, con una media de 12.000 a 16.000 Daltons. La HNF actúa como anticoagulante, cuyo efecto terapéutico se basa en una acción antitrombina, para lo cual requiere unirse a la antitrombina III plasmática inactivando diferentes factores de la coagulación, entre los que también se incluye el factor Xa.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Mediante métodos enzimáticos o químicos se fraccionaron las cadenas de la HNF en búsqueda de fragmentos con mejor actividad antitrombótica y mínimo efecto anticoagulante, que va ligado a la actividad antitrombina, observándose a principios de los años ochenta que producían menos hemorragias en modelos experimentales a dosis equivalentes en cuanto a eficacia antitrombótica. Las fracciones de la heparina de menor peso molecular pierden su capacidad para alargar el tiempo de tromboplastina parcial activada, pero mantienen la capacidad de inhibir el factor X activado. El peso molecular de las HBPM es de 4.000-5.000 daltons. Las HBPM actúan inhibiendo preferentemente el factor Xa y menos el factor IIa (la trombina).^(36,37)

ANTICOAGULANTES ORALES

Los dicumarínicos son fármacos derivados de la 4-hidroxycumarina y su acción se basa en un efecto antagónico sobre la vitamina K, ocasionando una disminución de la actividad de los factores de la coagulación dependientes de dicha vitamina (II, VII, IX y X), así como de

las proteínas C y S. Cuando aparecen hemorragias es necesaria la suspensión del fármaco. En casos leves puede ser suficiente administrar vitamina K, pero en casos graves se requiere aportar los factores deficitarios que han sido suprimidos por el efecto de los dicumarínicos, ya sea en forma de plasma fresco o de concentrados.

La hirudina es un péptido que inhiben directamente la trombina independientemente de una interacción con la antitrombina. Debido a esta propiedad estos péptidos, particularmente los análogos más pequeños, inhiben más eficazmente los depósitos de fibrina en los pequeños espacios de los trombos ya formados que los complejos de heparina-antitrombina que son de mayor tamaño. Se obtiene de la sanguijuela o mediante tecnología recombinante del ADN a partir de un hongo (*Saccharomyces cerevisiae*). Es un inhibidor natural, selectivo y prácticamente irreversible de la trombina humana. Otra ventaja de la hirudina es que no se ha descrito la asociación a trombocitopenia inmunológica como ocurre con la heparina, y de hecho la hirudina recombinante (lepirudin) está disponible en EE.UU. para el tratamiento de enfermos con trombosis y trombocitopenia inducida por la heparina. ⁽³⁷⁾

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

Una vez considerado el diagnóstico de TEP menor o submasiva, la anticoagulación se deberá iniciar de manera inmediata mientras se complementa el abordaje diagnóstico. Se inicia con heparina no fraccionada (HNF) con un bolo inicial de 80 U/kg seguida por la infusión continua de 18 U/kg/h. Se recomienda tomar el primer control del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) a las 4 horas de iniciada la infusión, el objetivo será un TPT entre 60 y 80 segundos. En México están disponibles la enoxaparina y nadroparina, que podrían ser una alternativa. La dosis de enoxaparina es 1 mg/kg/cada 12 h o 1.5 mg/kg cada 24 h; la dosis de nadroxaparina varía de acuerdo al peso, < 50 kg 4,100 UI cada 12 h, 50-70 kg 6,150 UI cada 12 h y en pacientes > 70 kg 9,200 UI cada 12 h. Una opción de anticoagulación a largo plazo es HBPM y anticoagulación oral. Esta estrategia reduce el riesgo de tromboembolismo recurrente, la monoterapia con HBPM se aplica en pacientes que son intolerantes a la warfarina o acenocumarina y que no pueden mantener niveles terapéuticos.⁽³⁷⁾ En los pacientes que reciben heparina por vía subcutánea las pruebas de coagulación no se normalizan hasta pasadas 8 ó 10 horas de la última administración. Los estudios farmacocinéticos de las HBPM muestran que tienen una biodisponibilidad superior después de la administración por vía subcutánea y se pueden utilizar sin necesidad de monitorización por el laboratorio debido a que presentan una respuesta anticoagulante predecible. Tras el tratamiento inicial con heparina no fraccionada durante

5-10 días es necesario mantener la situación de hipocoagulabilidad durante 3 ó 6 meses. Clásicamente esto se realiza con la administración de anticoagulantes orales dicumarínicos que son antagonistas de la vitamina que actúan sobre las serinproteasas vitamina-K dependientes (factores de la coagulación II, VII, IX, X y las proteínas C y S). Inicialmente se deben administrar de forma concomitante con la heparina durante al menos 48 horas debido a que para que su acción sea completa es necesario el aclaramiento de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Posteriormente se realiza un control de coagulación al tercer día y se continúa con anticoagulantes orales. La técnica más utilizada para su control es La razón normalizada internacional (INR) es una forma de expresión del tiempo de Quick para expresar el resultado del control de los pacientes con tratamiento anticoagulante oral. Si aparecen complicaciones hemorrágicas menores aparte de la suspensión o reducción de la anticoagulación, en caso de prolongación excesiva del INR sería necesario administrar vitamina K1 (3 a 5 mg). En caso de hemorragias graves se suspenderá la anticoagulación y se administrarán 10 mg de vitamina K1 por vía intravenosa, que se repetirán 6 horas después. Debido a que el efecto de la vitamina K1 es lento, para restituir los factores deficitarios de la fase plasmática de la coagulación se debe utilizar plasma fresco (2-4 unidades) o concentrado protrombínico (en caso de insuficiencia cardíaca), hasta alcanzar un valor de INR inferior a 1,6 ó 1,3 en hemorragias con riesgo vital. A los pocos días de iniciado el tratamiento con heparina puede aparecer plaquetopenia (hasta en un 15% de los casos), por lo que debe realizarse un recuento de plaquetas los días 3 y 5 del tratamiento para descartar la aparición de trombopenia inducida por heparina. Otras complicaciones que pueden surgir son necrosis cutánea cuando se administra de forma subcutánea, aumento de transaminasas, hiperpotasemia y eosinofilia, la cual también se ha descrito inducida por HBPM (enoxaparina), normalizándose el recuento de eosinófilos tras la suspensión del fármaco. El tratamiento con HNF se suele monitorizar con el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). para conseguir una prolongación del TTPA entre 1,5 y 2,5 veces el valor del control. El control del tratamiento con dicumarínicos se realiza con el tiempo de protrombina (TP) o el INR. Se considera que se obtienen niveles suficientes para asegurar una hipocoagulabilidad eficaz cuando se mantiene el TP entre 1,5-2 veces el tiempo control y con un INR de entre 2 y 3. El riesgo de sangrado se halla en relación directa con la prolongación del TP. Las HBPM como ya se ha comentado no requieren monitorización de su efecto anticoagulante. En la práctica habitual en la TVP el tratamiento anticoagulante se mantiene durante 3 meses, mientras que si coexisten TVP y

TEP éste se prolonga hasta 6 meses. La tendencia actual es introducir modificaciones sobre este esquema terapéutico, principalmente en función del factor de riesgo relacionado con la trombosis.^(37,38) En la Conferencia de Consenso de EE.UU. (2001) sobre terapia antitrombótica recomiendan que el tratamiento anticoagulante debe prolongarse durante 6 a 12 semanas en los pacientes con una trombosis distal (tibial) exclusivamente, y durante al menos 3 meses en los pacientes con tromboembolismo venoso con un factor de riesgo reversible (intervención quirúrgica, inmovilización transitoria, gestación). La *British Thoracic Society* (BTS) también sugiere que una duración de 3 meses del tratamiento anticoagulante es adecuada para el tromboembolismo venoso si no persiste un factor de riesgo subyacente, e incluso en un estudio del *Research Committee of the BTS* no encuentran diferencias en las tasas de fracaso terapéutico y recurrencias si la anticoagulación se mantiene durante 4 semanas o 3 meses cuando la TVP o el TEP aparecen durante el postoperatorio. Los pacientes que presentan un primer episodio de TEP sin causa conocida requieren tratamiento al menos 6 meses, y durante por lo menos 1 año o mantenerlo de manera permanente en los que tienen un episodio previo de tromboembolismo venoso, en situaciones en las que existen causas subyacentes o un factor de riesgo persistente como una neoplasia, y en patologías con hipercoagulabilidad primaria como el déficit de antitrombina o un síndrome antifosfolípido.

Si se produce una hemorragia importante, las HBPM pueden neutralizarse parcialmente, mediante la administración de sulfato de protamina. Asimismo la inducción de plaquetopenia es menos frecuente y el desarrollo de osteoporosis parece ser que también, aunque en este último punto se precisa más documentación.^(38,39)

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico oportuno para TEP parece difícil, ya que puede acompañar o tener semejanza a otras enfermedades cardiopulmonares con las que habrá que hacer diagnóstico diferencial. Una estrategia óptima consiste en pensar en la TEP como una posibilidad diagnóstica de acuerdo a los signos y síntomas de presentación. Un abordaje diagnóstico integral debe incluir, historia clínica adecuada, con exploración física completa correlacionada con estudios de laboratorio y gabinete. El *Dímero-D (DD)* es un producto de la degradación de los puentes de fibrina, tiene baja especificidad para la ETV. La técnica de aglutinación en látex clásica tiene la sensibilidad más baja, en la mitad de las veces es normal en presencia de un nivel de DD elevado. Con la técnica por ELISA o turbidimétricas se tiene una sensibilidad > 99% cuando se obtiene un valor > 500 µg/L, valor predictivo negativo 95%. Los niveles elevados de DD ocurren en la mayoría de pacientes con TEP sintomática, y el grado de elevación es proporcional a la extensión de la TEP, La TEP es un trastorno potencialmente fatal con una amplia presentación de manifestaciones clínicas, que va desde ser silente hasta condicionar inestabilidad hemodinámica. Ciertos síntomas son comunes y pueden servir como indicios importantes, la falta de especificidad indica la necesidad de pruebas adicionales cuando la sospecha clínica es compatible con TEP. La disnea, taquipnea y dolor torácico están presentes en el 97% de los pacientes con TEP sin enfermedad cardiopulmonar agregada. La disnea es el síntoma más frecuente de TEP, cuando es aislada y de inicio rápido es debido a TEP de predominio central y la taquipnea es el signo más frecuente. La presencia de dolor pleurítico, tos y hemoptisis a menudo sugieren un embolismo menor; el dolor es generalmente secundario a un émbolo distal cercano a la pleura que condiciona irritación, se correlaciona por radiografía con la presencia de consolidación. A este síndrome de manera impropia se le llama “infarto pulmonar” a pesar de que la correlación histopatológica es una hemorragia alveolar y de manera excepcional se asocia con hemoptisis. La presencia de dolor torácico de tipo anginoso probable esté en relación a la isquemia ventricular derecha, en la exploración física los hallazgos de FVD incluyen ingurgitación de las venas de cuello con ondas V, acentuación del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, soplo sistólico para esternal izquierdo que se incrementa con la inspiración.^(39,40)

La mayoría de los pacientes críticos tienen, al menos, un factor de riesgo para el desarrollo de una ETEV. Se estima que la incidencia general de esta enfermedad en las Unidades de Cuidados Intensivos en la que se atienden a sujetos postoperados es del

29%. En estos casos se recomienda evaluar la relación riesgo/ beneficio y valorar la utilización de las HBPM o de la HNF a dosis bajas. ^(41,42)

Siendo una patología de elevada morbimortalidad, proceso de síntomas muy inespecíficos, que enmascaran y dificultan su diagnóstico, de lo cual surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación entre la probabilidad clínica y los niveles séricos de dímero D, la sospecha clínica y la determinación del dímero D, son imprescindibles para iniciar y ampliar el estudio, mejorar el pronóstico y evitar la morbimortalidad, en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de ginecología y obstetricia en el periodo enero 2010 a noviembre 2012 ?

V. JUSTIFICACION

La elevada prevalencia de TEP en pacientes hospitalizados, su naturaleza clínicamente silente, su potencial morbimortalidad y los costes que de ella se derivan son factores que ponen de relieve la importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno. Tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el embolismo pulmonar (EP) producen pocos síntomas específicos. Además, la primera manifestación de la enfermedad puede ser un EP fatal. Por tanto, no se considera adecuado esperar a que aparezcan los síntomas y confiar en el diagnóstico y en el tratamiento de la ETEV establecida. El aumento del número de personas en riesgo, la falta de reconocimiento de las mismas y el fracaso en la modificación de los factores de riesgo o en la instauración de una adecuada profilaxis son factores que pueden haber contribuido a que no se hayan reducido las cifras de incidencia de hipertensión pulmonar (HTP). ^(13, 17,23)

Condiciones especiales como estasis venosa, hipercoagulabilidad o lesión endotelial predisponen a la formación de coágulos y obstrucción del flujo sanguíneo con un riesgo potencial de embolismo. El tamaño final del coágulo depende de un delicado equilibrio entre dos sistemas, el de la coagulación y el de la fibrinólisis. El dímero D es un producto de degradación de la fibrina entrecruzada; su nivel plasmático se eleva con la formación de un coágulo y activación de la fibrinólisis. Su determinación en el diagnóstico de TEP ha sido motivo de extensas revisiones, la principal utilidad es que tiene un valor predictivo negativo de 95%. Es poco específico, porque se produce en un número grande de situaciones. El método de mayor veracidad en su cuantificación es el de ELISA. Se debe determinar en todos los pacientes con sospecha de TEP y una probabilidad clínica baja o intermedia. Con él se pueden excluir hasta 30% de los pacientes sin evaluación adicional,

teniendo un riesgo de trombosis a tres meses de tan sólo 1%. El valor de corte para considerar un resultado de dímero D positivo y continuar la evaluación del paciente es de 500 µg/L.² Es importante reconocer que este método no confirma TEP y los estudios adicionales realizados dependen de su disponibilidad y las características del paciente. En los individuos hospitalizados hay que tener especial cuidado, ya que el dímero D puede ser positivo hasta en 90% y en este contexto los estudios de imagen cobran especial importancia, la identificación de signos, síntomas y el cálculo de la probabilidad clínica mediante los modelos predictivos. ^(19,23,26)

VI. HIPÓTESIS

¿El dímero D, es un laboratorio útil y de valor predictivo negativo en más del 95% de los casos de tromboembolia pulmonar, aunado a la sospecha clínica son imprescindibles para decidir ampliar el estudio, mejorar el pronóstico, y evitar la morbilidad en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de ginecología y obstetricia en el periodo enero 2010 a noviembre 2012?

VII. OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación en cuanto a datos clínicos sugestivos de TEP y el valor plasmático de dímero D, para su aplicación en la valoración inicial en pacientes con sospecha clínica que obliga a exploraciones diagnósticas complejas que confirmen o excluyan la enfermedad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estratificar los factores de riesgo clásicos para tromboembolia pulmonar en los pacientes en estudio.
-
- Determinar los niveles séricos de dímero D cuantitativo, en pacientes con factores de riesgos clásicos para tromboembolia pulmonar
- .
- Correlacionar los niveles de Dímero D en pacientes con datos clínicos sugestivos de tromboembolia pulmonar

- Conocer número de pacientes en quienes se integro el diagnóstico de TEP por clínica, estudios de laboratorio y estudios de gabinete.
- Determinar número de pacientes ingresadas a UTI con factores de riesgo para TEP

UNIVERSO DE TRABAJO

Todas las pacientes que ingresaron al servicio de terapia intensiva adultos del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México del 1 enero del 2010 al 30 noviembre del 2012 con probabilidad clínica de tromboembolia pulmonar.

Criterios de inclusión

1. pacientes ingresadas a UTI con factores de riesgo para tromboembolia pulmonar
2. pacientes con probabilidad clínica de tromboembolia pulmonar
3. pacientes con determinación sérica de Dímero D

Criterios de no inclusión

- 1.- Las pacientes sin factores de riesgo para TEP

Criterios de eliminación.

- 2.- expedientes con historia clínica incompleta
- 3.- pacientes sin reporte de dímero D.

OPERALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	FORMA DE MEDICION
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Años de la paciente al momento del diagnóstico.	Cuantitativa discreta.	Rango o intervalo	Años. <25 años. 25-30 años 31-35 años. 36-40 años 40-50 años
DISNEA	Dificultad respiratoria que se suele traducir en falta de aire	Dificultad respiratoria al momento del diagnóstico	Cualitativa	Nominal	Si-no
TAQUICARDIA	Es el incremento de la frecuencia cardiaca	Aumento de la frecuencia cardiaca al momento del diagnóstico	cualitativa	Nominal	Si- no
TAQUIPNEA	Aumento de la frecuencia respiratoria por encima de los valores normales (>20 inspiraciones por minuto).	Aumento en número de respiraciones al momento del diagnóstico	cualitativa	Nominal	Si – no
DOLOR PLEURITICO	Dolor lancinante o agudo causado por movimientos respiratorios.	Dolor torácico referido , por la paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa	Nominal	Si - no
SINCOPE	Pérdida brusca de conciencia y de tono postural, de duración breve, con recuperación espontánea	Antecedente de pérdida de la conciencia de recuperación rápida	cualitativa	Nominal	Si - no
FIEBRE	Aumento en la temperatura corporal por encima de lo que se considera normal	Aumento de la temperatura corporal al momento del diagnóstico	cualitativa	Nominal	Si - no
DIMERO D	Producto de degradación de la fibrina que se forma por la acción de la plasmina sobre la fibrina estabilizada por FXIII. En el laboratorio, se puede detectar en el plasma o en el suero de forma cuantitativa (ELISA) o semicuantitativa (floculación).	Producto de degradación de fibrina sec a fibrinólisis.	Cuantitativa	Rango o intervalo	< 500 ng/l > 500 ng/l.

VIII. MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, prospectivo y transversal.

Diseño: Transversal

Población y muestra

La población que ingresó al servicio de terapia intensiva del IMIEM en el periodo enero 2010 a Noviembre del 2012 fue de 625 pacientes, de los cuales se tomaron 15 pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de TEP, a los cuales se les inicio protocolo ya que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. Según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, fue de tipo prospectivo, previo consentimiento firmado (anexo1), se recabaron datos en hoja de recolección (anexo 2) registrándose en la medida en que se realizaron las observaciones. Se buscó asociar los niveles de séricos de Dímero D en aquellos pacientes con manifestaciones clínicas de TEP y factores de riesgo, Los pacientes con sospecha clínica de TEP, se ingresaron a la unidad de terapia intensiva adultos se clasificaron en función de la probabilidad clínica, según la escala de Wells, en pacientes de baja (< 2 puntos), moderada (2-6 puntos) o alta probabilidad (> 6 puntos). La muestra de sangre se recogió por venopunción limpia, se envió a laboratorio del instituto para aplicar la técnica de ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) es utilizada para la detección de muy diversas moléculas biológicas, basándose en la especificidad del reconocimiento antígeno-anticuerpo y en la sensibilidad de las pruebas enzimáticas.⁽³⁷⁾ Se separó lo más rápidamente posible el plasma por centrifugación. Todas las etapas de la prueba se realizan automáticamente por el sistema. Están constituidas por una sucesión de ciclos de aspiración/expulsión del medio de reacción. En una primera etapa, la muestra es tomada y después transferida al pocillo que contiene un anticuerpo monoclonal anti-FbDP marcado con fosfatasa alcalina. La mezcla muestra/conjugado es aspirada y expulsada varias veces del cono con el fin de aumentar la velocidad de reacción. Esta operación permite al antígeno unirse por una parte a las inmunoglobulinas fijadas en el cono y por otra, al conjugado formando así un *sandwich*. Durante una segunda etapa, se realiza una saturación de los sitios del antígeno que permanecen libres por aspiración y expulsión del conjugado contenido en el quinto pocillo del cartucho. Las etapas de lavado eliminan los compuestos no unidos. Se efectúan a continuación y sucesivamente dos etapas de revelado. En cada etapa, el substrato (4-Metil-umbeliferil fosfato) es aspirado y después

expulsado del cono; el enzima del conjugado cataliza la reacción de hidrólisis de este substrato en un producto (4-Metil-umbeliferona) cuya fluorescencia emitida es medida a 450 nm. El valor de la señal de fluorescencia es proporcional a la concentración del antígeno presente en la muestra. Al finalizar la determinación, los resultados son calculados automáticamente por el sistema respecto a dos curvas de calibración memorizadas correspondientes a dos etapas de revelado. Una señal umbral genera la elección de la curva de calibración a utilizar para cada muestra. Después se imprimen los resultados. Una concentración de dímero D menor de 500 ng/ml fue definida como normal (negativo).

El periodo y secuencia del estudio fue de tipo transversal, ya que se logró recolectar la información de un solo momento y en un tiempo único. Los datos se recopilaron y analizaron en excel, realizándose tablas y graficas.

MATERIALES, EQUIPOS Y MÉTODOS

Materiales

- Reactivo para determinación dímero D ELISA.
- Tubos de ensayo
- Guantes de látex esterilizados.
- Jeringas desechables de 6ml Webplast con aguja N°21 Fr.
- Torundas de algodón.
- Alcohol isopropílico.
- Torniquete.
- Adhesivo.
- Fichas clínicas.
- Carpetas manila y hojas tamaño carta.
- Bolígrafos, marcadores y lápices.

INSTRUMENTO DE INVESTIGACION

Se utilizo hoja de recolección de datos (anexo 2)

IX. IMPLICACIONES ETICAS

En este estudio se utilizo carta de consentimiento informado, la cual fue firmada por paciente y/o familiar responsable. En todos los casos se mantendrá la confidencialidad de la información recolectada; para tal efecto solo se documentarán los códigos y números de registro de cada caso. Se cumplirán con las reglas de la ley General de Salud de Estado de México y la Declaración de Helsinki.

X. PROCESAMIENTO DE DATOS Y RESULTADOS

Los datos se codificaron y etiquetaron en función de la definición y diseño de las variables en estudio. Las variables fueron ordenadas y analizadas en el programa estadístico software SPSSv.15 para Windows, las variables serán reportadas con medidas de tendencia central (promedio, media). Finalmente, los datos fueron registrados en hojas de cálculo del programa Microsoft Office Excel para la realización de los cuadros y gráficos respectivos.

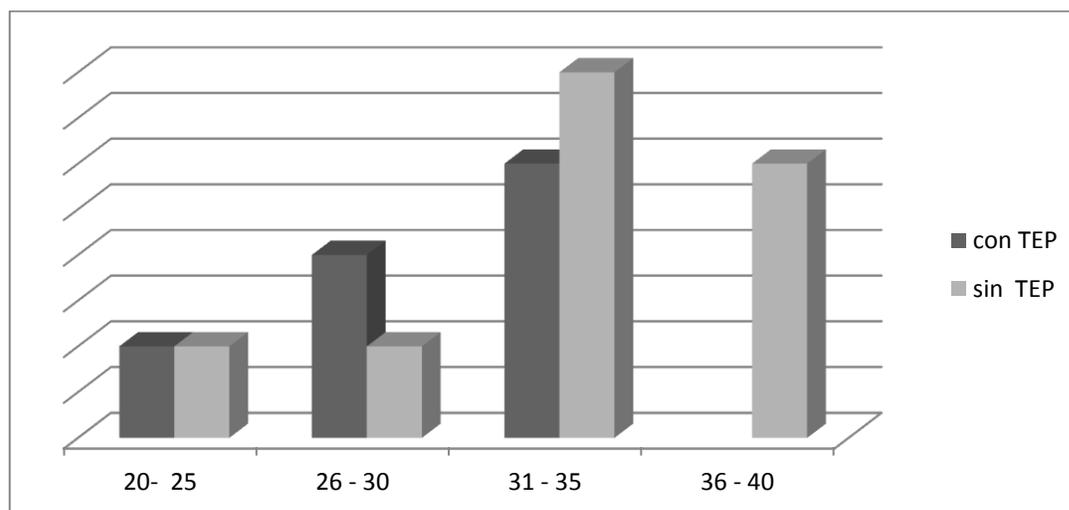
CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las características demográficas, factores de riesgo, signos y síntomas, probabilidad clínica de EP, datos de laboratorio, hallazgos electrocardiográficos y radiológicos de los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva con sospecha de TEP se muestran en las siguientes tablas: Edad

Se estudiaron 15 pacientes atendidos en el servicio de terapia intensiva con sospecha de TEP, 100% mujeres. La edad media (edad \pm DE) fue de $31 \pm 10,3$ años.

TABLA 1 Y GRAFICA 1: DISTRIBUCION POR EDAD.

edad	con TEP	sin TEP	%
20- 25	1	1	13.3
26 - 30	2	1	20.0
31 - 35	3	4	46.7
36 - 40		3	20.0
Total	6	9	100.0



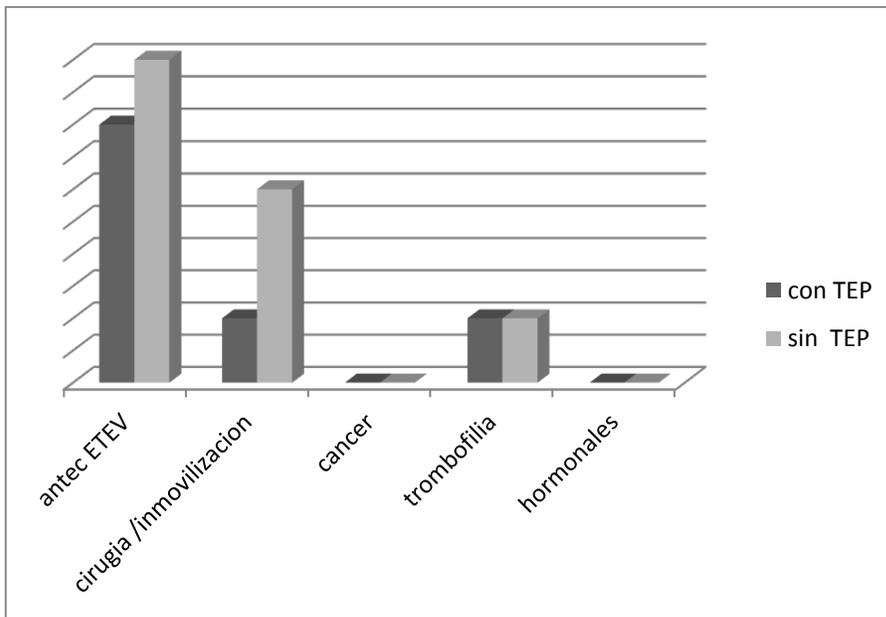
FUENTE: Expediente clínico y cuestionario aplicado.

Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante entre los pacientes diagnosticados de EP fue el antecedente de cirugía e inmovilización (100%), otro factor de riesgo que destaco es el antecedente de enfermedad tromboembolica venosa, con el resto de factores no se apreciaron diferencias significativas entre ellos. ´

TABLA Y GRAFICA 2: FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON / SIN TEP

factores de riesgo	con TEP	sin TEP
Antecedentes de ETEV	3	5
cirugía /inmovilización	5	10
cáncer	0	0
trombofilia	1	1
hormonales	0	0
total	6	9



FUENTE: Expediente clínico y hoja de datos.

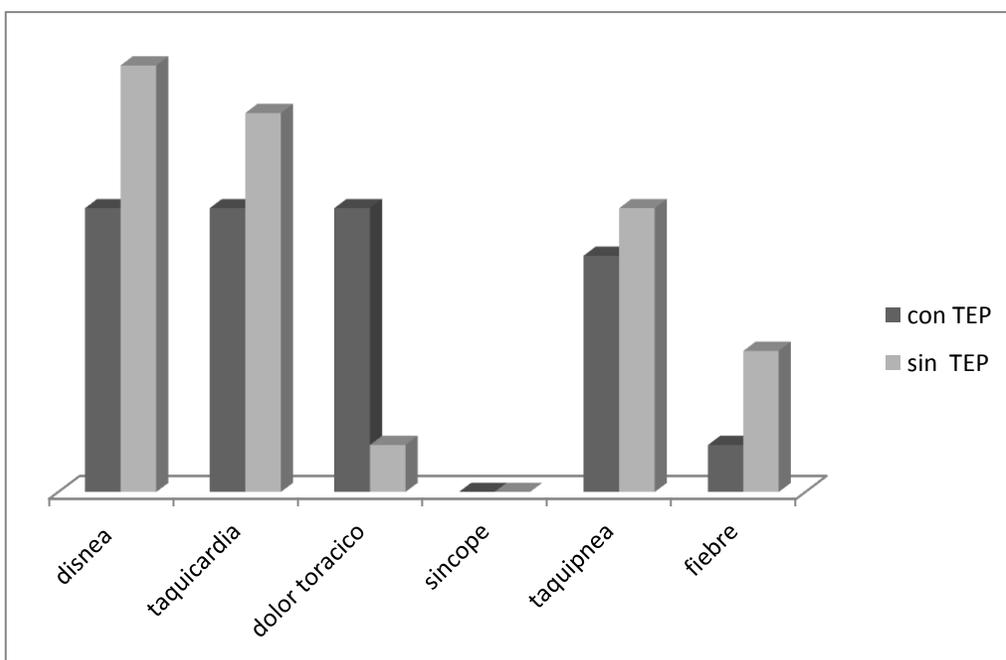
Síntomas y signos

Los síntomas y signos más frecuentes entre los pacientes diagnosticados de EP fueron la disnea (100%) taquicardia (100%) dolor torácico (100%) respectivamente. De igual manera ocurrió en aquellos sin EP donde la disnea se observó en el 86,2% de los casos y la taquicardia en el 46,0%

Cuando se compararon individualmente los síntomas y signos estudiados no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

TABLA Y GRAFICA 3: SÍNTOMAS Y SIGNOS ENCONTRADOS EN PACIENTES SIN/CON DIAGNÓSTICO DE TEP

Factores de riesgo	con TEP	sin TEP
disnea	6	9
taquicardia	6	8
dolor torácico	6	1
sincope	1	0
taquipnea	5	6
fiebre	1	3



Fuente: Expediente clínico y cuestionario.

PARÁMETROS GASOMÉTRICOS

En el grupo de pacientes con diagnóstico de TEP, sólo un 24% presentaban insuficiencia respiratoria ($pO_2 < 60$ mmHg), mientras que la mayoría de pacientes (56,1%) presentaba una pCO_2 inferior a 36 mmHg. Cuando se compararon ambos grupos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con $pCO_2 \geq 45$, siendo el doble de frecuente este valor en los pacientes que finalmente no padecieron TEP, y en los sujetos con $pCO_2 < 35$ en los que el doble de los pacientes si la padecieron. No se encontraron diferencias significativas en el resto de los distintos parámetros e intervalos gasométricos analizados cuando se compararon ambos grupos con los pacientes sin EP.

PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS

La alteración electrocardiográfica más frecuente en ambos grupos de pacientes fue la taquicardia con un 100% y un 32.3% con la presencia de patrón S1 Q3 T3. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al comparar las variables electrocardiográficas estudiadas salvo en el caso del bloqueo de rama derecha cuyo hallazgo estuvo presente en 1 paciente la cual tuvo criterios de alto riesgo para TEP.

TABLA 4: PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRAMA.

Hallazgos electrocardiográficos	Pacientes sin EP	Pacientes con EP
Taquicardia (>100 latidos/min)	8	6
SI-QIII-TIII	1	2
Bloqueo de rama derecha	0	1
Alteraciones de la repolarización	0	0
P —pulmonale	0	1

Fuente: expediente clínico y hoja de datos.

PARÁMETROS RADIOLÓGICOS

En el grupo de pacientes con TEP las alteraciones observadas en orden de frecuencia fueron la presencia de derrame pleural (2%), aumento hilar (3%), infiltrados parenquimatosos (1%), elevación diafragmática (0%) y signos de EPOC (0%). La radiografía de tórax fue normal en el 75% de los casos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó con el grupo de pacientes sin EP.

TABLA 5: PARÁMETROS RADIOLÓGICOS

DATOS RADIOLOGICOS	PACIENTES SIN TEP	PACIENTES CON TEP
Signos de EPOC	0	0
Derrame pleural	2	2
Aumento hilar	1	2
Infiltrados parenquimatoso	1	0
Elevación diafragmática	0	0

Fuente: expediente clínico y hoja de datos

PROBABILIDAD CLÍNICA DE EMBOLIA PULMONAR

La probabilidad clínica de padecer o no EP se determinó siguiendo, como mencionamos anteriormente, la escala de Wells.

TABLA 6. PROBABILIDAD CLINICA EN BASE A CLASIFICACION DE WELLS

PROBABILIDAD CLINICA	PACIENTES CON TEP	PACIENTES SIN TEP
Baja	1	3
Moderada	3	6
Alta	2	

Fuente: expediente clínico y hoja de datos

DÍMERO D

Se realizó la determinación de dímero D a 16 pacientes con datos clínicos sugestivos de TEP, los cuales cumplían con criterios de Wells con probabilidad bajo o moderado. La validez diagnóstica del dímero D (valor mayor de 500 ng/ml)

TABLA 7. Dímero D

	EP	No EP
Dímero D +	5	0
Dímero D -	2	8

Fuente: expediente clínico

XI. ANALISIS.

La incidencia de TEP en la población estudiada fue del 0.96. La edad media \pm DE de los pacientes fue de 31.3 \pm 10,4 años, sin que se encontraran diferencias significativas al comparar con el grupo de pacientes sin TEP.

De los factores de riesgo de EP, el antecedente de cirugía e inmovilización (66.6%) fue el más frecuente en nuestra serie, lo que concuerda con los datos de la literatura, en segundo lugar los pacientes con un episodio previo de ETEV tienen mayor riesgo de sufrir nuevos eventos, con prevalencias entre el 14-20%. Cuando se comparó este factor de riesgo en los pacientes incluidos, se observó que aquellos con antecedentes de ETEV tenían el doble de probabilidad de tener EP que los pacientes que no tenían dicho antecedente, En el 45,6% de los pacientes con EP no se detectó ningún factor de riesgo frente al 55.4 % en los pacientes sin EP.

Varios estudios señalan la presencia de disnea (100%) y el dolor torácico pleurítico (85%). De nuestro estudio se obtienen conclusiones similares, puesto que los síntomas observados con mayor frecuencia en pacientes con EP fueron la disnea (83.6%) dolor torácico (95 %) y taquicardia (95%). en el grupo de pacientes sin EP, la disnea y taquicardia pueden tener otro origen ya que se tratan de (85,2% respectivamente). Estos resultados confirman la inespecificidad de la clínica para establecer el diagnóstico de EP y la necesidad de una estrategia integral compuesta no sólo de sospecha clínica sino de pruebas de laboratorio como el dímero D y confirmatorias de imagen.

Los signos clínicos que con mayor frecuencia se asociaron a EP en nuestra serie fueron la taquicardia (87%) y la taquipnea (68.6%), similar a lo encontrado en trabajos previos. Cuando comparamos los síntomas y signos estudiados entre los pacientes con y sin EP no encontramos diferencias estadísticamente significativas, Respecto a los parámetros gasométricos no existen diferencias significativas entre ambos grupos, siendo la pO₂ más frecuente la que oscila entre 60-69 mmHg. Lo mismo sucede con la pCO₂, donde el valor más frecuente es < 36 mmHg en ambos grupos. Los estudios más relevantes muestran resultados contradictorios ya que algunos no encuentran diferencias significativas y otros sí. Como se explicó previamente y quedó demostrado en el estudio PIOPED la gasometría arterial y el gradiente alveolo arterial de O₂ presentan un valor limitado para el diagnóstico de TEP

Aunque no existen datos electrocardiográficos específicos para el diagnóstico de TEP, su importancia radica en que puede ayudar en ocasiones a descartar otros procesos como el

infarto agudo de miocardio o la pericarditis. En nuestro estudio el ECG fue normal en el 22,3% de los pacientes con sospecha de EP. Las alteraciones más frecuentes fueron la taquicardia (100%) y el bloqueo de rama derecha (1%). En cuanto al patrón SIQIIITIII, su frecuencia es baja (30.2%) sino que, además, su prevalencia no difiere significativamente de la encontrada en el grupo de pacientes que no presentaban TEP. Los estudios más relevantes señalan como las alteraciones más frecuentes la taquicardia. En el estudio realizado por Stein et al.²⁷ el ECG fue normal en el 30% de los casos y se observó que ninguna de las alteraciones electrocardiográficas encontradas fue capaz de diferenciar los pacientes con o sin TEP. En nuestro estudio no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al comparar las variables ECG estudiadas, salvo en el caso del bloqueo de rama derecha que fue más frecuente en los pacientes con TEP. Este hallazgo electrocardiográfico se ha relacionado con la sobrecarga del ventrículo derecho que se produce en muchos de los pacientes con esta patología. La radiografía de tórax tiene baja sensibilidad y especificidad, lo que la hace poco útil para el diagnóstico de TEP. Sin embargo, la radiografía torácica es un componente esencial en el diagnóstico de EP puesto que permite excluir otros procesos que clínicamente pueden confundirse con esta patología, como neumotórax, pericarditis o neumonía. Las alteraciones más frecuentes en nuestro estudio por orden de frecuencia fueron la presencia de derrame pleural (17.3%), aumento hiliar (12.2%), infiltrados parenquimatosos (2.1%), elevación diafragmática (0%) y signos de EPOC (0.1%).

Para la clasificación inicial de los pacientes se utilizó la escala de Wells, ya que permite utilizar un método estandarizado que puede ser usado por cualquier médico. Esta escala gradúa la probabilidad clínica en baja, moderada y alta, aunque algunos análisis retrospectivos sugieren que la utilidad clínica de la escala de Wells podría verse aumentada usando dos, en lugar de tres categorías de probabilidad clínica (escala modificada de Wells). De esta forma se clasifican los pacientes según se considere su probabilidad clínica de TEP en alta o baja.

Dímero D

Las expectativas de la utilidad del dímero D en la ETEV se basan en su alto valor predictivo negativo, por lo que esta prueba podría ser considerada como el primer test objetivo que, unido a la probabilidad clínica, determinará a qué pacientes hay que realizar otras pruebas de imagen para confirmar o descartar la presencia de EP. Se han estudiado diversas técnicas en el diagnóstico de ETEV, siendo la técnica ELISA la que tiene mayor sensibilidad, Al comparar la sensibilidad y el VPN del dímero D para el diagnóstico de EP

según la clasificación de Wells utilizada, encontramos que resulta más seguro el empleo de la escala modificada (que divide a los pacientes en probabilidad alta o baja de padecer EP) al obtenerse una sensibilidad y un VPN del 100%. Por el contrario al utilizar la escala original de Wells que divide a los pacientes en probabilidad alta, moderada o baja de padecer EP, se obtuvieron una sensibilidad y un VPN del 97,2% y 96,3%, respectivamente. Nuestros resultados en cuanto a sensibilidad y VPN son acordes con los publicados por otros autores, incluyendo los intervalos de confianza.

XII.CONCLUSIONES

La tromboembolia pulmonar (TEP) es una entidad patológica de importancia en la medicina clínica. Consiste en la obstrucción del flujo sanguíneo arterial pulmonar por embolismo de un coágulo desde sitios distantes de la vasculatura. Su incidencia es variable dependiendo de la fuente analizada, la mayoría de los datos existentes son de pacientes hospitalizados. La presentación clínica tiene un espectro amplio, desde asintomática hasta el choque cardiogénico con muerte súbita debido a falla ventricular derecha aguda. En forma reciente se ha empleado la concentración de dímero D medido mediante prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) está elevada (>500ng/ml) en más del 90% de los pacientes con EP, lo que refleja la escisión de la fibrina por la plasmina e indica una trombolisis endógena. Sin embargo la prueba del dímero D no es específica, y por este motivo, carece de utilidad en pacientes hospitalizados, incrementándose en pacientes que sufren IAM, sepsis o procesos sistémicos graves. La prueba de ELISA tiene un alto valor predictivo negativo y puede utilizarse como test de screening para descartar embolia de pulmón. En este sentido, se ha propuesto que niveles por debajo de 500 ng/ml descartarían con seguridad esta patología en pacientes con probabilidad clínica baja.

Los esquemas de clasificación actuales recomiendan guiarse en parámetros clínicos, de laboratorio e imagen. La angiotomografía de tórax actualmente es el método diagnóstico más empleado para la confirmación de TEP, sin embargo, el estándar sigue siendo la arteriografía.

ORGANIZACIÓN

Director de Tesis: MI. Ángel González Vargas

Director Metodológico: Dra. Rosa Virgen Pardo Morales.

Tesista: Violeta Lara Cárcamo

XIII. BIBLIOGRAFIAS.

1. Wells PD, Anderson DR, Rodger M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism increasing the model utility with the simple RED D-dimer. *Thromb Haemost* 2006;83:416-20.
2. Cushman M, Tsai AW, White RH. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
3. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529–35.
4. Wells PD, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism increasing the model utility with the simple RED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.
5. The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-59.
6. M. S. Nural a; M. Elmali a; S. Findik b; O. Yapici c; O. Uzun b; A. T. Sunter d; L. Erkan Computed Tomographic Pulmonary Angiography in the Assessment of Severity of Acute Pulmonary Embolism and Right Ventricular Dysfunction. *Acta Radiologica* First Published:2009
7. Paul D. Stein, MD,a,b Afzal Beemath, MD,Fadi Matta, MD,a Lawrence R. Goodman, MD,c John G. Weg. Enlarged Right Ventricle Without Shock in Acute Pulmonary Embolism: Prognosis *am.j.med.*2007;06,22
8. Freyburger G, Trillaud H, Labrousse S, et al. D-Dimer strategy in thrombosis exclusion. A gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared. *Thromb Haemost.* 1998;79:32-37.
9. Victor F. Tapson, M.D. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008; 358:1037-52.
10. Adam Torbicki, Chairperson (Poland)*, The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Germany) *European Heart Journal* 2008;29: 2276–2315

11. Enhrich Grau, MD, PhD; José María Tenías. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry *Crit Care Med* 2009; 35: 18-32.
12. C. William Hargett, M. Clinical Probability and D-dimer Testing: How Should We Use Them in Clinical Practice? *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:15–24.
13. Peter F. Fedullo, M.D., and Victor F. Tapson, M.D. The Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism *N Engl J Med* 2010;349:1247-56.
14. Chagnon I, Bounameaux H, Anjosky D, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2002;113:269-75.
15. Manuel Monreal, PhD,^a Juan Francisco Sanchez Muñoz-Torrero, MD, Virjanand S. Naraine, MD,^c David Jiménez, Pulmonary Embolism in Patients with Chronic Obstructive. *The American Journal of Medicine* 2010; 119: 851-858
16. Pulmonary embolism during and after pregnancy Sarah E. Stone, MD; Timothy A. Morris, MD *Crit Care Med* 2010; 33: 10-23
17. GenoMerli, MD. Diagnostic assessment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *j.am.j.med.*2008;06:723-43
18. Kucher N, Kohler HP, Dornhofer T, et al. Accuracy of D dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: a prospective diagnostic study. *J Thromb Haemost* 2003;1:708-13
19. Charles W. Francis, M.D Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *N Engl J Med* 2007;356:1438-44.
20. Stephen J. Wolf, MD. Prospective Validation of Wells Criteria in the Evaluation of Patients With Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Emerg Med.* 2010; 44:503-510
21. Dempfle CE. Validation, calibration, and specificity of quantitative D-dimer assays. *Semin Vasc Med* 2005;5:315-20.
22. Geno J. Merli, MD. Treatment of Venous Thromboembolism. *j.amjmed.*2008.08.004
23. GualtieroPalareti, M.D., Benilde Cosmi, M.D d-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy. *N Engl J. Med.* 2009;355:1780-9.
24. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;332:1661-5.

25. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl. J. Med.* 2006;44:340:51.
26. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 160:761-8.
27. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant Treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT): Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 2010;348: 423-8.
28. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*2013; 349:631-9.
29. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2010;87:7-12.
30. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2008; 290:1071-4.
31. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 2010;88:1730-5.
32. Schrecengost JE, Legallo RD, Boyd JC, et al. Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Chem* 2009;49:1483-90.
33. Cini M, Legnani C, Cavallaroni K, Bettini F, Palareti G. A new rapid bedside assay for D-dimer measurement (Simplify D-dimer) in the diagnostic work-up for deep vein thrombosis. *J ThrombHaemost* 2009;1:2681-3.
34. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2006;108:263-71.
35. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 20011;369:64-7.
36. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasmaprothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 2009;88: 3698-703.

37. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2011;349:1247-56.
38. De bastos M, De Bastos MR, Bogutchi T, et al. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling out of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011;4:2079-80.
39. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ* 2009;168:183-94.
40. Hager K, Platt D. Fibrin degradation product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology* 2008;41: 159-65.
41. Fattorini A, Crippa L, Vigano' D'Angelo S, Pattarini E, D'Angelo A. Risk of deep vein thrombosis recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed during oral anticoagulation. *ThrombHaemost* 2010; 88:162-3.
42. Houdijk WP. Proper observation of patient-related factors is an important determinant in the use of the D-dimer test for the exclusion of venous thromboembolism in the ED. *Am J Emerg Med* 2007; 25:255-56.
43. Kuruvilla J, Wells PS, Morrow B, MacKinnon K, Keeney M, Kovacs MJ. Prospective assessment of the natural history of positive D-dimer results in persons with acute venous thromboembolism (DVT or PE). *ThrombHaemost* 2009;89: 284-7.

XIV. ANEXO 1.

HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
TERAPIA INTENSIVA ADULTOS

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Título de investigación: tromboembolia pulmonar: RELACIÓN ENTRE PROBABILIDAD CLÍNICA Y LOS NIVELES SÉRICOS DEL DÍMERO-D EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, EN EL PERIODO ENERO 2010 - NOVIEMBRE 2012.

Nombre del investigador: _____

Yo _____

COMPRENDO la información que se me ha dado.
Hice preguntas sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

estoy enterada y conforme para participar en el estudio que es parte de mi evaluación y tratamiento por el diagnóstico que me informan y el cual se tiene que corroborar.

Toluca de Lerdo, estado de México.

Fecha _____

Firma del paciente: _____

Familiar responsable: _____

Testigo: _____

Firma del médico: Dr. _____

ANEXOS 2.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FOLIO N° _____

FECHA: _____

APELLIDOS: _____ NOMBRE: _____

EDAD: _____ IMI _____

Factores de Riesgo:

Criterios de Wells:

TEP como primera posibilidad _____ Cirugía o inmovilización _____ Signos de TVP _____

Cáncer Tratado en los 6 meses previos _____ ETV previa _____ Hemoptisis _____

FC > 100 lpm _____

Prob. Clínica Wells: Alta _____ Moderada _____ Baja _____

Clínica: Disnea _____ Sincope _____ Dolor torácico pleurítico _____

Taquicardia (>100 lpm) _____ Taquipnea (>20 rpm) _____ Fiebre _____ Otros _____

Radiología:

Normal _____ Anormal: _____

Signos de EPOC Infiltrados parenquimatosos _____ Derrame pleural _____

Elevación diafragma _____ Aumento hilar _____

Gasometría:

pH: _____ pCO₂ _____, pO₂ _____, HCO₃ _____, sat O₂ _____

Electrocardiograma:

Normal _____ Anormal: _____

Taquicardia Alteraciones de la re polarización. _____

SI-QIII-TIII _____ BRD _____ Otros _____

Enfermedad cardiopulmonar Previa:

No _____ Si _____

Grado de Sospecha Clínica TEP:

Alta _____ Moderada _____ Baja _____

AngioTC Torácico:

Positivo _____ Negativo _____ No Concluyente _____

DIAGNÓSTICO FINAL:

TEP _____ NO TEP _____

Determinaciones:

Dímero D ELIZA cuantitativo _____ ng/ml