

Tromboembolia pulmonar. Luces y sombras

José A. Nieto y María D. Ruiz-Ribó

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. España.

En los últimos años se han conocido nuevos datos sobre la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que agrupa la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), que han aumentado notablemente el interés por este problema. Según el Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica en España¹, la incidencia aproximada de ETV diagnosticada en el hospital es de 124 casos/100.000 habitantes, lo que representa alrededor de 55.000 nuevos casos y 30.000 ingresos anuales. Sólo en costes directos hospitalarios, esto representa 60 millones de euros anuales, de los cuales 40 millones corresponden a la EP (año 2005)¹.

Parece claro que la ETV se diagnostica más y mejor, y frecuentemente ligada a la propia actividad asistencial, pues el número de casos en los que aparece como diagnóstico secundario en los informes de alta ha aumentado un 50% en un período de 5 años¹. Por otro lado, la mayor disponibilidad de tomografía computarizada (TC) multicorte en los centros explica que hayan aumentado los diagnósticos de EP (el 50% entre 1999 y 2003), mientras permanecen estables los de TVP¹. En la actualidad disponemos de un registro que facilita información *on-line* actualizada sobre las características (tabla 1) y la evolución de los pacientes atendidos en la práctica clínica habitual en muchos de nuestros hospitales (disponible en: <http://www.riete.org>).

Por otro lado, la EP es la tercera causa de muerte en el hospital y una causa importante de muerte en la población general. Un reciente estudio epidemiológico europeo² calcula que la ETV causa el 12% de la mortalidad general de la población europea, superior a la que producen enfermedades como sida, cáncer de mama o próstata y accidentes de tráfico juntos (543.454 y 209.926 fallecimientos por año, respectivamente). En la práctica clínica sólo el 7% de las muertes por EP son

TABLA 1. Características generales de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa

	TVP	EP	TVP/EP
Edad (años), media $\pm$ DE	64 $\pm$ 17	69 $\pm$ 16	70 $\pm$ 16
Varones	52,7	44,2	49,6
Cáncer	21	19,1	22,2
Cáncer diseminado	9,5	7,6	10,4
Cirugía	12,3	14,9	11,2
Ortopédica	3,7	5,3	4,2
Oncológica	1,7	1,8	1,6
Abdominal	1,8	2,4	1,2
Genitourinaria	1,1	1,6	0,9
Neurocirugía	1	1	1
Vascular	0,6	1	0,6
Otras	1,4	1,8	1,6
Embarazo/posparto	1,6	0,7	0,6
Trombofilia	10,7	7,9	10,2
Antecedente de ETV	16,4	13,9	18,1
Enfermedad cardíaca crónica	3,8	8,5	6,9
Enfermedad pulmonar crónica	8,6	12,9	12,9
Inmovilización > 4 días	26,3	26,1	25,5

EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda.

Fuente: Registro informatizado de enfermedad tromboembólica. Enero de 2007. Disponible en: www.riete.org

reconocidas como tales, pues se producen durante el tratamiento de la enfermedad previamente diagnosticada. La mortalidad real puede llegar a ser hasta 14 veces superior². La EP es causa directa del fallecimiento en muchos casos y en otros es un epifenómeno³ que contribuye a la muerte de pacientes con deterioro funcional importante causado por otros procesos.

Así pues, la ETV se presenta como una causa muy relevante de mortalidad y morbilidad y un desafío al que hacer frente en los próximos años.

Actualmente hay importantes problemas planteados a corto plazo en el campo de la prevención, la estratificación del riesgo en pacientes diagnosticados de EP y el tratamiento.

Prevención

El principal argumento para la prevención es que en el 34% de los casos de EP la primera manifestación es la muerte súbita² y el 11% fallece en la primera hora

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 244-50

Correspondencia: Dr. J.A. Nieto.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Luz.
Donantes de Sangre, 1. 16002 Cuenca. España.
Correo electrónico: joseanieto@terra.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

de crisis hemodinámica. El hospital constituye un escenario perfecto para el desarrollo de esta enfermedad. La EP es una causa de fallecimiento en el 5-10% de pacientes hospitalizados y aproximadamente el 71% de los fallecimientos por EP procede de ETV adquirida en el hospital². Así pues, identificar a pacientes de riesgo y aplicar medidas de prevención es claramente un campo a mejorar.

Hace 30 años se dio a conocer⁴ que la prevención de la ETV en pacientes sometidos a cirugía mayor evitaba 8 fallecimientos cada 1.000 intervenciones. Desde entonces, miles de pacientes viven gracias a este descubrimiento, el período perioperatorio se ha convertido en un escenario en el que se evalúan fármacos con fines preventivos y los cirujanos utilizan habitualmente la profilaxis, actualmente en el 60% de las intervenciones de riesgo. Sin embargo, ahora sabemos que cuantitativamente es mucho más importante la patología médica que la quirúrgica en cuanto a riesgo de ETV. Según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo, durante el período 1999-2003 en el 35% de los pacientes diagnosticados con ETV se ha desarrollado la enfermedad al ingresar con patología médica en el hospital¹. Estos pacientes «médicos» tienen peor pronóstico que los «quirúrgicos»: mayor mortalidad general y por EP y hemorragias, y mayor incidencia de hemorragia grave⁵. El estudio epidemiológico ENDORSE (pendiente de publicación), en el que han participado muchos hospitales españoles, ha puesto de manifiesto que sólo el 40% de los pacientes en riesgo ingresados en el hospital reciben profilaxis adecuada. Parece claro que se trata de un campo a mejorar. Extrapolando datos conocidos, la prevención de ETV en estos pacientes con heparina o pentasacárido supondría disminuir muy significativamente este problema (RRR entre el 44 y el 63%). Están próximos a publicarse los datos del estudio EXCLAIM, que estudia la profilaxis extendida durante 4 semanas y podría poner de manifiesto beneficios adicionales en la prevención de la ETV en pacientes médicos.

Estratificación del riesgo en pacientes con EP sintomática

El espectro clínico de los pacientes con EP es muy amplio, desde los que apenas tienen carga embolígena y pocos síntomas (el 50% de los pacientes con TVP tienen EP asintomáticas) a los que tienen carga embolígena alta y cursan con disnea intensa y shock.

Pacientes hemodinámicamente inestables

Los pacientes con EP e inestabilidad hemodinámica tienen elevada mortalidad precoz y hay acuerdo general en que deben ser tratados con fibrinólisis, trombolisis mecánica o trombectomía. Comparado con los anticoagulantes, el tratamiento fibrinolítico acelera la

disolución del coágulo y la recuperación hemodinámica, la normalización angiográfica y la perfusión pulmonar⁶. El ecocardiograma puede mostrar disfunción del ventrículo derecho (VD) moderada o severa en el 70% de los casos (dilatación, hipocinesia, movimiento paradójico del septo, signos de bajo gasto), hipertensión pulmonar, foramen oval permeable o trombos flotantes⁷, datos que ayudan al clínico en la toma de decisiones y en la evaluación pronóstica.

Pacientes hemodinámicamente estables

El punto de mayor interés, sin embargo, está en detectar a los pacientes hemodinámicamente estables con elevado riesgo de complicaciones por EP. Sabemos que la causa más común de muerte en los primeros 30 días es la insuficiencia del VD y que la disfunción del VD diagnosticada por ecocardiograma afecta al 30-40% de los pacientes hemodinámicamente estables y se asocia al doble de mortalidad precoz⁷ (30 días). En una revisión sistemática de los primeros estudios realizados sobre este tema, la combinación disfunción del VD y mortalidad precoz no fue muy relevante; la especificidad estaba alrededor del 55-60% y el valor predictivo positivo (VPP), del 4-5%⁷. Sin embargo, estudios posteriores⁸ encontraron una asociación significativa entre hipocinesia sistólica del VD y mortalidad precoz (HR = 1,94; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,23-3,06) que era independiente de otras variables de comorbilidad. Así pues, identificar a estos pacientes permite seleccionar un subgrupo que debe ser objeto de mayor control clínico.

La controversia mayor está en si los pacientes con EP hemodinámicamente estables deben recibir tratamiento trombolítico⁶. En los metaanálisis⁹ de los ensayos publicados sólo se observa beneficio claro en los pacientes con inestabilidad hemodinámica (reducción de muerte o EP recurrente del 19 al 9,4%), pero no en los hemodinámicamente estables (del 4,8 al 5,3%, respectivamente). El primer estudio aleatorizado y a doble ciego¹⁰ que comparó fibrinólisis y anticoagulación frente a anticoagulación sola en 256 pacientes con hipertensión pulmonar o disfunción del VD demostró que el tratamiento combinado mejoraba el curso hospitalario, pero no la mortalidad precoz en el hospital (el 3,4 frente al 2,2%). En este estudio no hubo diferencias significativas en cuanto a incidencia de hemorragia grave o fatal, que fue muy baja y sería esperable 3 veces superior en los pacientes tratados con fibrinolíticos. Hoy por hoy falta un ensayo clínico aleatorizado de trombolíticos frente a anticoagulantes en pacientes con EP y disfunción del VD en el que se evalúe la mortalidad precoz.

La disponibilidad de la ecocardiografía en el momento del diagnóstico es limitada. En España se realizan ecocardiogramas a menos del 25% de los casos de EP¹. Una alternativa para estratificar el riesgo es la va-

loración del tamaño del VD estimado por TC, en una reconstrucción tetracameral. La dilatación del VD, definida como diámetro diastólico VD/VI $> 0,9$, se asocia de forma significativa a mayor mortalidad en 30 días (HR = 3,36; IC del 95%, 1,13-9,97) y aún más cuando se ajusta el riesgo reduciendo el efecto de otras variables (edad, neumonía, etc.) (HR = 5,17; IC del 95%, 1,63-16,35)¹¹. Sin embargo, la especificidad del TC es bastante baja (38%) y el VPP (15,6%), también¹¹, por lo que su utilidad clínica es limitada. De todas formas, ahora que la TC multicorte ha desplazado claramente a la gammagrafía en el diagnóstico de la EP¹ (pues, además de tener elevadas sensibilidad y especificidad, permite conocer diagnósticos alternativos e incluso evaluar el sistema venoso profundo), sería muy adecuado incorporar a la rutina de la exploración la evaluación del tamaño del VD por su importancia pronóstica.

El ECG tiene un papel importante en la evaluación de los pacientes, pues la EP produce alteraciones electrocardiográficas específicas. Esas alteraciones convenientemente puntuadas han mostrado una sensibilidad del 23,5% y una especificidad del 97,7% para la hipertensión pulmonar asociada al EP¹². Por otro lado, alteraciones del ECG (escala de Daniel > 8 ¹²) han mostrado buena capacidad de predicción de complicaciones a 6 meses en pacientes normotensos con EP, con sensibilidad del 16% y especificidad y VPP del 100%¹³. Además, como se describe en el trabajo de Escobar et al¹⁴, publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA hay alteraciones electrocardiográficas en el 5% de los pacientes diagnosticados de EP y llevan asociado un riesgo de fallecimiento por EP a los 15 días 2,4 veces mayor que el de los pacientes con ECG normal, por lo que deberían ser objeto de atención especial. Tras analizar los datos en un modelo de regresión logística, los autores han detectado que los pacientes con arritmias auriculares de nueva aparición representan un subgrupo especial de riesgo. Recientemente se ha publicado¹⁵ una escala que puntúa las alteraciones electrocardiográficas de los pacientes con EP que permite identificar a los pacientes con disfunción del VD ecocardiográfica (sensibilidad, 76%; especificidad, 82%; VPP, 76%; VPN, 86%) y algo peor a los que van a desarrollar complicaciones hospitalarias (sensibilidad, 58%; especificidad, 60%; VPP, 16%; VPN, 89%).

Los biomarcadores BNP (o NT-proBNP) y troponina y en menor medida el dímero D se han utilizado también en la valoración del paciente con EP. Inicialmente se plantearon como marcadores subrogados de disfunción del VD y como método de selección de pacientes a los que realizar ecocardiogramas. Los valores de referencia varían en función de la técnica utilizada, pero en general las alteraciones se correlacionan bien con la dilatación del VD y el daño miocárdico y tienen un VPN excelente. Así, valores normales de BNP, NT-proBNP o troponina identifican al 90-100% de los pacientes normotensos que van a evolucionar bien y pue-

den ser tratados con menor supervisión. Sin embargo, el VPP es menor. Así, valores anormales de BNP o NT-proBNP sólo identifican al 10-50% de los que van a tener complicaciones (troponina 23-50%), pero pueden ser utilizados para seleccionar a pacientes para ecocardiografía y mayor supervisión. Una ventaja adicional es que los cambios de los valores en el tiempo informan de la evolución hemodinámica y de sus pre-visibles consecuencias.

En pacientes normotensos con EP, la combinación de 3 datos clínicos, pulsioximetría $< 95\%$, troponina elevada ($> 0,1$ ng/ml) y alteraciones electrocardiográficas, tuvo mayor sensibilidad (71%) y especificidad (62%) para detectar mala evolución de los pacientes con EP a los 6 meses (shock, intubación, EP recurrente o fallecimiento) que la disfunción del VD detectada en el ecocardiograma (sensibilidad, 61%; especificidad, 57%; VPP, 36%)¹³ y era incluso algo mayor si se añadía al panel los datos del BNP. A la vista de estos datos cabe preguntarse si los marcadores biológicos junto al ecocardiograma pueden aportar mayor precisión en la identificación de pacientes de mal pronóstico.

En este sentido, la disfunción del VD ecocardiográfica y la elevación de la troponina mejoran la identificación de pacientes que van a desarrollar eventos clínicos adversos a 3 meses, con mayor sensibilidad (86%), especificidad (91%) y sobre todo mayor VPP (75%) que el ecocardiograma solo¹⁶. Los pacientes con EP tienen mayor riesgo de fallecimiento en 30 días (38%) si hay disfunción del VD ecocardiográfica (VD/VI $> 0,9$) y elevación de troponina que cualquiera de los dos por separado¹⁷.

De todas formas, es preciso conocer mejor qué pacientes hemodinámicamente estables con disfunción del VD son de mayor riesgo y se pueden beneficiar especialmente de la trombólisis.

El control del tratamiento anticoagulante

Los anticoagulantes mejoran radicalmente la historia natural de la ETV. A cambio, aumentan la incidencia de hemorragias graves (el 2,4% en los primeros 3 meses) en un balance claramente favorable. No obstante, la prevención de complicaciones con el tratamiento anticoagulante permite un pequeño margen de mejora. La heparina de bajo peso molecular no reduce las hemorragias graves en tratamientos prolongados, aunque sí las recurrencias de la ETV en pacientes con cáncer. Los nuevos anticoagulantes, dabigatrán etexilato (Boehringer) y rivaroxaban (Bayer), inhibidores de la trombina y del factor Xa respectivamente, se encuentran en fase de ensayo clínico y pueden representar un gran avance en el manejo de los pacientes con ETV, igual que de otros pacientes anticoagulados por otros motivos. Son activos por vía oral y tienen menos interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

que los antagonistas de la vitamina K. Se podrán utilizar desde el primer día y sin necesidad de controles periódicos de coagulación.

En los casos en que los anticoagulantes estén contraindicados o haya muy alto riesgo de EP, complicaciones durante el tratamiento o riesgo elevado de hemorragia grave, la utilización de los nuevos filtros temporales de cava, que se pueden extraer al cabo de varias semanas (sorteando el período de riesgo), es muy prometedora si se confirman los resultados preliminares.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica en España. 2006. Disponible en: www.fesemi.org/grupos/e-tromboembolica/publicaciones/index.php
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al; VTE Impact Assessment Group in Europe (VI-TAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-64.
- Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg.* 1991;78:849-52.
- Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet.* 1975;2:45-51.
- Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Urresandi F, Valle R, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and in acute ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1-7.
- Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database System Rev.* 2006;19:CD004437.
- Wolde MT, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller R. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Ach Intern Med.* 2004;164:1685-9.
- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med.* 2005;165:1777-81.
- Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004;110:744-9.
- Kostantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W, for the Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347:1143-50.
- Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography. A predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2004;110:3276-80.
- Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest.* 2001;120:474-81.
- Kline JA, Hernandez-Nino J, Rose GA, Norton J, Camargo CA. Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 2006;34:2773-80.
- Escobar C, Jiménez D, Martí D, Lobo JL, Díaz G, Gallego P, et al. Valor pronóstico de los hallazgos electrocardiográficos en pacientes estables hemodinámicamente con tromboembolia de pulmón aguda sintomática. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:244-50.
- Toosi MS, Merlino JD, Leeper KV. Electrocardiographic score and short-term outcomes of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2007;100:1172-6.
- Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2003;24:1651-6.
- Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2005;96:303-5.