TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

F. Miralles Lozano.

Servicio de Neumología. Hospital Carlos Haya. Málaga.

Creo que no me equivoco si afirmo que el interés que despierta esta enfermedad para el neumólogo sigue más vivo que nunca. Por un lado, los datos epidemiológicos siguen demostrando un alto índice de mortalidad y prevalencia: el Tromboembolismo Pulmonar (TEP) es hoy en día la primera causa de muerte evitable intrahospitalaria[1], representando entre un 3 y 10 % de las causas primarias y un 10 % de las asociadas a mortalidad en los estudios necrópsicos de los hospitales[2]. La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) tiene una incidencia en Europa de 1 x 1000 habitantes y causa sólo en Estados Unidos más de 50.000 muertes al año[3]. A pesar de los esfuerzos realizados por la comunidad médica el pulso a esta enfermedad sigue en alto y su frecuencia podría estar aumentando quizás en relación con un mayor envejecimiento de la población, un aumento de las enfermedades crónicas y una más larga supervivencia de los pacientes con cáncer, tres reconocidos factores predisponentes. Por otro lado, a pesar de los recientes avances en técnicas diagnósticas de imagen, más de la mitad de los casos de TEP no llegan a ser diagnosticados[4]. La frecuencia de pacientes asintomáticos resulta alarmantemente alta, llegando a ser de hasta un 63-85 % en algunas series de autopsias[2]. Para este Congreso y ante la imposibilidad de analizar los múltiples problemas que plantea esta enfermedad en el reducido tiempo disponible, hemos elegido cuatro temas cuya actualización nos ha parecido preferente debido a las novedades y avances experimentados en los últimos años.

El primero de ellos se refiere a "Estados de Hipercoagulabilidad y TEP". Los recientes avances en el Laboratorio de Hematología y Genética han confirmado la impresión clínica que se tenía de que muchos enfermos con TEP presentaban estados de hipercoagulabilidad no detectables con los medios disponibles hace apenas unos años. La Resistencia a Proteina C descrita en 1993 por Dahlbäck[5] ha resultado ser altamente frecuente en pacientes con Trombosis Venosa Profunda (TVP), en 1994 se demostró su origen en una mutación puntual (Arginina a Glutamina) de la codificación del gen del Factor V, que se denominó Factor V de Leyden[6], presente hasta en un 18 % de los sujetos de raza caucásica con TVP[7]; en los heterocigóticos el riesgo de trombosis aumenta de 5 a 10 veces, mientras que en los homocigóticos llega a hacerlo hasta 50-100. Aún más recientemente, en 1996[8] se ha descrito otra alteración genética que aumenta los niveles de protrombina y hasta 3 veces el riesgo de trombosis: el G20210 A, presente en aproximadamente un 6 % de los pacientes con ETV. En España esta alteración parece ser la más frecuente entre los estados hereditarios de trombofilia[9]. Además, otros estados de hipercoagulabilidad se presentan en nuestro país con una frecuencia nada despreciable. El Estudio Multicéntrico Español de Trombofilia (EMET) demuestra en 1997 en 2132 pacientes con TVP un 7,2 % con déficit de proteina S, 3,1 % con deficit de Proteina C y un 4,0 % con Anticuerpos Antifosfolípido[10], cuanto mayor riesgo clínico presentaban mayor era la incidencia de trombofilia... Inevitablemente despiertan en el neumólogo preguntas como: ¿Qué tests de laboratorio solicitar?, ¿A quién?, ¿En qué momento realizarlos?, ¿Qué conducta terapéutica tener ante los diferentes estados de trombofilia?... Estoy seguro de que el Dr. F Velasco, autor de numerosos trabajos de investigación relacionados con estas alteraciones, nos las responderá con toda su actualidad.

Sin embargo para los clínicos probablemente el máximo interés siga estando en el segundo tema elegido "Estrategia Diagnóstica y Nuevas Técnicas de Imagen en el TEP". Los últimos avances en técnicas de imagen han introducido nuevas posibilidades en el algoritmo diagnóstico de esta enfermedad. La angiografía de sustracción digital, con el catéter en arteria pulmonar, parece mostrarse según Jhonson y col[11] incluso más fiable que la angiografía convencional con una sensibilidad de un 92% vs 64 % y una especificidad de un 100 %. La introducción de la TAC helicoidal permitiría resolver más del 90 % de los diagnósticos, superando el 54 % de la gammagrafía[12], anteponiendo algunos autores[13] aquella a ésta, sobre todo en aquellos pacientes cuyas alteraciones en la Rx de tórax haga prever una gammagrafía no resolutiva. La alta fiabilidad de la TAC helicoidal se pierde más allá de arterias segmentarias, ¿es suficiente para decidir un diagnóstico y, sobre todo, un tratamiento? Ferretti y col[14] realizaron TAC helicoidal a 164 pacientes con gammagrafía indeterminada, resultando diagnóstica en 39 y negativa para TEP en 112; este grupo no fue anticoagulado y su seguimiento durante 3 meses demostró TEP recurrente en sólo 6 casos (5,4 %). La resonancia magnética (RM) presenta también resultados similares para el diagnóstico, muy prometedores tanto a nivel torácico como vascular periférico para la detección de TVP[4,15]. Sin embargo, para el último consenso de la ATS[4] tanto la TAC helicoidal como la RM aunque

representan una buena alternativa diagnóstica, requerirían validarse definitivamente con estudios de mayor evidencia: randomizados, con criterios diagnósticos establecidos previamente, comparación ciego cruzado entre lectores y vs angiografía. El hallazgo de una técnica de screening rápida para una enfermedad tan frecuente y de mortalidad tan elevada sigue siendo un reto para futuras investigaciones. En este sentido la determinación del Dímero D, aunque con resultados esperanzadores, no ha conseguido ratificar su utilidad para su inclusión en los esquemas diagnósticos[14]. La Dra. R. Otero Candelera, bien conocida entre nosotros por su especial dedicación a estos problemas, nos ayudará a confeccionar y actualizar un algoritmo diagnóstico.

En los últimos años, algunos estudios parecen limitar cada vez más las indicaciones del filtro de vena cava (FVC) a aquellos casos de contraindicación por yatrogenia y/o fracaso de la anticoagulación. Pacouret y col[16] demuestran una baja incidencia de TEP recurrente (3 %) en aquellos casos con trombo flotante que se sometieron únicamente a tratamiento anticoagulante. Decousus y col[17] no encuentran diferencias significativas de mortalidad cuando estudian 400 pacientes, de forma randomizada, utilizando anticoagulación más FVC sin indicación específica en la mitad de ellos vs sólo anticoagulación en la otra mitad. Wittenberg y col[18] encuentran un alto porcentaje de complicaciones al revisar su casuística de 104 pacientes con FVC: 15 % de emigración y hasta un 31 % de trombosis de cava para el filtro de Greenfield. Estos resultados han sido contestados por Chuu, Murphy y Greenfield[19]. Para éste último, autor del filtro que lleva su nombre, la presencia de trombo flotante es una clara indicación de filtro, aportando porcentajes más elevados de recurrencia con sólo anticoagulación en este tipo de enfermos; llega a proponer el FVC como una aternativa terapéutica a la anticoagulación en el TEP. Por otro lado, los FVC temporales parecen dar buenos resultados si su indicación se limita a períodos cortos, inferiores a dos semanas[20]... El Dr. A. Martín Palancas nos enseñará los resultados de su dilatada experiencia en ésta y otras modalidades terapéuticas como Radiólogo Intervencionista.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) presentan una mayor biodisponibilidad, una semivida de eliminación más prolongada y una respuesta anticoagulante más predecible, sin necesidad de monitorización con pruebas de coagulación por el laboratorio, que la heparina no fraccionada (HNF). Utilizadas inicialmente en la profilaxis de la ETV, en los últimos años se han venido proponiendo, con razones cada vez más claras, como alternativa terapéutica a la HNF e incluso a los anticoagulantes orales en el tratamiento a largo plazo en situaciones de mayor riesgo yatrogénico para estos, tales como embarazo, demencia, cáncer o úlcera sangrante[21]. En 1998, la Fundación Cochrane, especialmente dedicada a la Medicina Basada en la Evidencia, publicó un estudio metaanalítico encargado a Van den Belt y col[22] con el objetivo de valorar la eficacia y seguridad de las HBPM en el tratamiento inicial del TEP y TVP. Se seleccionaron los estudios clínicos randomizados comparando esta terapéutica con la HNF. Bajo control flebográfico se observó una evolución más favorable de la TVP con HBPM, además de una reducción de la mortalidad y menor riesgo de sangrado. Sin embargo, dicha ventaja no fue tan evidente para el TEP. Concluyeron aconsejando las HBPM en la TVP, siendo más prudentes en el TEP, en espera de futuros ensayos que definan más dicha alternativa. Para muchos la duda sigue en el aire, es muy probable que ahora el Dr. J. Ruiz Manzano, autor e investigador de reconocido prestigio en este campo, venga a resolverla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Claget G.P., Anderson F.A., Geerts W., Heit J.A., Knudson M., Lieberman J.R. et al. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest 1998; 114: 531S - 560S.
2. Ryu J.H., Olson E.J., Pellikka P.A. Clinical Recognition of Pulmonary Embolism: Problem of Unrecognized and Asymptomatic Cases. Mayo Clin Proc 1998; 73: 873 - 879.
3. Hyers T.M. Venous Thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1999, 159: 1-14.
4. American Thoracic Society. The Diagnostic Approach to Acute Venous Thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1043 - 1066.
5. Dahlback B., Carlsson M., Svensson P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 1004 - 1008.
6. Bertina R.M., Koeleman B.P.C., Koster T., et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64 - 67.
7. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K., Leone G. Epidemiology of Factor V Leiden. Clinical Implications. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1998; 24 (4): 367-379.
8. Margaglione M., Brancaccio V., Giuliani N., D´Andrea G., Cappucci G., Iannaccone L., Vecchione G., Grandone E., Di Minno G. Increased Risk for Venous Thrombosis in

Carriers of the Prothrombin G -> A^{20210} Gene Variant. Ann Int Med 1998; 129: 89 - 93.

9. Souto J.C., Coll Y., Llobet D., et al. The prothrombin 20210 A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. Thromb Haemost 1998, 80: 366 - 369.
10. Mateo J., Oliver A., Borrell M., Sala N., Fontcuberta J., EMET Group. Laboratory Evaluation and Clinical Characteristics of 2,132 Consecutive Unselected Patients with Venous Thromboembolism - Results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET - Study). Thromb Haemost 1997; 77 (3): 444 - 51.
11. Jhonson M.S., Stine S.B., Shah H., Harris V.J., Ambrosius W., Trerotola S. Possible Pulmonary Embolus: Evaluation with Digital Subtraction versus Cut-Film Angiography - Prospective Study in 80 Patients. Radiology 1998; 207: 131 - 138.
12. Cross J.J.L., Kemp P.M., Walsh C.G., Flower C.D. R., Dixon A. K. A Randomized Trial of Spiral CT and Ventilation Perfusion Scintigraphy for the Diagnosis fo Pulmonary Embolism. Clinical Radiology 1998, 53: 177 - 182.
13. Hansell D.M. Imaging pulmonary embolism. BMJ 1998, 316: 490 - 491.
14. Ferretti G.R., Bosson J.L., Buffaz P.D., Ayanian D., Pison Ch., Blanc F. Acute Pulmonary Embolism: Role of Helical CT in 164 Patients with Intermediate Probability at Ventilation-Perfusion Scintigraphy and Normal Results at Duplex US of the Legs. Radiology 1997; 205: 453 - 458.
15. Meaney J.F.M., Weg J.G., Chenevert T.L., Stafford-Jhonson D., Hamilton B.H., Prince M.R. Diagnosis of Pulmonary Embolism with Magnetic Resonance Angiography. N Engl J Med 1997; 336: 1422-1427.
16. Pacouret G., Alison D., Pottier J.M., Bertrand P., Charbonnier B. Free-foating thrombus an embolic risk in patients with angiographically confirmed proxima deep venous thrombosis: a prospective study. Arch Intern Med 1997; 157: 305 - 308.
17. Decousus H., Leizorovicz A., Parent F., Page Y., Tardy B., Girard Ph. et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1998; 338 (7): 409 - 415.
18. Wittenberg G., Kueppers V., Tschammler A., Scheppach W., Kenn W., Hahn D. Long-Term Results of Vena Cava Filters: Experiences with the LGM and the Titanium Greenfield Devices. Cardiovasc Intervent Radiol 1998; 21: 225 - 229.
19. Chuu W.M., Murphy T., Greefield L.J. Vena Cava Filters for the Prevention of Pulmonary Embolism. N Engl J Med 1998; 339: 46 - 48.
20. Linsenmaier U., Rieger J., Schenk F., Rock C., Mangel E., Pfeifer K.J. Indications, Management, and Complications of Temporary Inferior Vena Cava Filters. Cardiovasc Intervent Radiol 1998; 21: 464 - 469.
21. Schulman S. Longterm Prophylaxis in Venous Thromboembolism LMWH or Oral Anticoagulation ? Haemostasis 1998; 28 (suppl 3): 17 - 21.
22. Van den Belt A.G.M., Prins M.H., Lensing A.W.A., Castro A.A., Clark O.A.C., Atallah A.N. et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (Cochrane Review). The Cochrane Library 1998, Issue 3, Oxford: Update Software.