REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA COMENTADA DEL TEP

F. Miralles Lozano.

Servicio de Neumología. Hospital Carlos Haya. Málaga.

1. Hyers T.M. Venous Thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1-14.

Reciente trabajo de revisión y lectura obligada para introducirse en el tema. Basándose cuando es posible en la concordancia de al menos dos trabajos randomizados, consigue una puesta al día en aspectos tan fundamentales como etiopatogenia (trombofilia), arbol de decisión diagnóstica, nuevas técnicas de imagen y tratamiento.

2. 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.

Estudio Multicéntrico Español de Trombofilia (EMET) en el que participan 29 centros con el objetivo de establecer la prevalencia en nuestro pais de diferentes estados de trombofilia, considerados a priori más frecuentes, en un grupo de 2132 pacientes con el diagnóstico de trombosis venosa (40,9% con embolismo pulmonar), y de intentar establecer su relación con factores clínicos de riesgo: historia familiar de trombosis, trombosis antes de los 45 años, trombosis espontánea y trombosis recidivante. Se encontró un déficit de proteina S en 155 pacientes (7,27%), déficit de proteina C en 68 (3,19%), déficit en plasminógeno en 16 (0,75%), déficit de antitrombina en 10 (0,47%). La prevalencia total en estas alteraciones proteicas fue del 12,85%. Presentaron anticuerpos antifosfolípidos 87 pacientes. Cuanto más factores clínicos de riesgo presentaban, mayor era la incidencia de trombofilia. Trabajo de especial interés en nuestro país por el numeroso grupo de pacientes correctamente estudiados, aunque no se analizó un grupo sin supuestos factores clínicos de riesgo. No se estudió el factor V de Leiden ni el gen de la protrombina por desconocerse su existencia en el momento de iniciar el estudio.

3. 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.

Trabajo extenso de revisión y puesta al día en el conocimiento del Factor V de Leiden con Resistencia a la Proteina C Activada. Incluye breve y clara descripción con reseña histórica, datos epidemiológicos: distribución mundial (frecuencia media elevada en Europa: 5%, con diferencias según paises: Chipre 13,3%, Suecia 12,5%, Turquía 9,5%, Alemania 6,8%, Francia 4,9%, España 3,7%). Resalta su prácticamente nula incidencia en _frica y Asia, así como su relación con los estados de trombosis venosa con una incidencia del 18% cuando se trata de pacientes de raza caucásica. Aunque no está clara su relación con riesgo de recidiva, recomienda su determinación en todos los casos de tromboembolismo venoso, no recomendándose como screening en pacientes que sin antecedentes de trombosis van a someterse a situaciones de riesgo como toma de anticonceptivos orales, embarazo o cirugía.

4. 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.

Se estudia la prevalencia del Gen A^{20210} de la Protrombina en un grupo de 281 pacientes con trombosis venosa, 45 con embolismo pulmonar, y 850 controles. Encuentran una frecuencia de dicho gen más elevada en los pacientes: 8,01% vs 2,29% en controles. Su presencia se asoció a un mayor riesgo de trombosis en miembros inferiores (odds ratio: 3,77) pero no en miembros superiores, sugiriendo diferentes etiopatogenias según ambos tipos de localización. La asociación entre trombosis venosa y Gen A^{20210} resulta independiente de la presencia del Factor V de Leiden, coincidiendo ambas alteraciones en 14 pacientes (4,9%).

5. Páramo J.A., López Y., Múñoz M.C., Rodríguez-Calvillo M., Panizo C. Diagnóstico de los estados de Hipercoagulabilidad. Sangre, 1997; 42 (6): 493-502.

Revisión general de los diversos estados de hipercoagulabilidad y su diagnóstico en el Laboratorio de Hematología. Describe los diferentes marcadores de activación de la coagulación y fibrinolisis. Facilita el conocimiento de los diferentes métodos para el estudio de estados de trombofilia hereditaria y adquirida, aunque sin llegar a profundizar en ninguno de ellos.

6. Moerloose Ph., Bounameaux H.R., Mannucci P.M. Screening Tests for Thrombophilic Patients: Which Tests, for Which Patient, by Whom, When, and Why ? Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1998; 24 (4): 321-327.

Revisión en la que se expresa de forma clara cuales son los tets de Laboratorio más útiles para detectar estados de hipercoagulabilidad. De forma muy práctica los divide en aquellos de probada utilidad clínica y aquellos a considerar en segundo término en pacientes más seleccionados.

7. 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.

A 80 pacientes con sospecha de Tromboembolismo Pulmonar (TEP), se les realizó simultaneamente Angiografía Convencional (AC) y Angiografía de Sustracción Digital (ASD). Se compararon las lecturas ciego cruzado de 3 radiólogos, encontrando una Sensibilidad del 92% para ASD vs 64% para AC, y una Especificidad del 100% para ambas. En el mismo número (207: 139-145), Hagspiel K.D. et al encuentran resultados similares en 39 pacientes.

8. Mayo J.R., Remy-Jardin M., Müller N.L. Pulmonary Embolism: Prospective Comparison of Spiral CT with Ventilation-Perfusion Scintigraphy. Radiology 1997; 205: 447-452.

Se comparan ambas técnicas en 139 pacientes con sospecha de TEP (confirmado en 46). Aunque no se realizó Angiografía sistemáticamente, los diagnósticos se pueden estimar como correctos puesto que se basan en alta probabilidad clínica y de imagen. La Sensibilidad resultó más alta para el TAC helicoidal: 87% vs 65% para Gammagrafía, mientras que la Especificidad resultó alta para ambas: del 95% y 94% respectivamente.

9. 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.

De 164 pacientes con Gammagrafía de V/Q de probabilidad intermedia y Eco-Doppler negativa, el TAC Helicoidal resultó diagnóstico en 39. Basándose en la normalidad del TAC Helicoidal, 112 pacientes no fueron anticoagulados, el seguimiento de estos durante 3 meses demostró TEP recurrente en 6 (5,4%).

10. Remy-Jardin M., Remy J., Deschildre F., Artaud D., Beregi J.P., Hossein-Foucher C. Diagnosis of Pulmonary Embolism with Spiral CT: Comparison with Pulmonary Angiography and Scintigraphy. Radiology 1996; 200: 699-706.

Estudio prospectivo en el que se realizó Angiografía y TAC Helicoidal a 75 pacientes, obteniendo una alta Sensibilidad y Especificidad para el TAC Helicoidal con un Valor Predictivo Positivo del 100% y Valor Predictivo Negativo del 89%. A destacar: en esta serie sólo un 5% de pacientes tenían defectos subsegmentarios aislados, porcentaje similar al Estudio PIOPED pero inferior a otras series. Se discuten las limitaciones del TAC con un 4% de fallos técnicos en este trabajo.

11. 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.

Basándose en un mayor porcentaje de diagnósticos conseguidos por TAC Helicoidal respecto a Gammagrafía de V/Q: 90% vs 54%, los autores proponen aquella técnica como primera exploración en pacientes con enfermedad cardiopulmonar asociada, encontrando además un 33% de nuevos hallazgos asociados.

12. Hansell D.M. Imaging pulmonary embolism. BMJ 1998; 316: 490-491.

Editorial en la que se pone de relieve el valor del TAC

Helicoidal en el diagnóstico del TEP, destacando el hecho de que para esta técnica menos de un 10% de los estudios no suelen ser concluyentes, elevándose dicho porcetaje al 50% para la Gammagrafía de V/Q. Propone la inclusión del TAC Helicoidal en el algoritmo diagnóstico fundamentalmente en aquellos pacientes que por presentar RX de Tórax con otras alteraciones patológicas sea previsible que vayan a presentar gammagrafía indeterminada.

13. 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.

A 30 pacientes con sospecha de TEP se realizó Angiografía Convencional (cateter en arteria pulmonar) y RM con Gadolinium (cateter periférico). Se encontró para tres lectores ciego cruzado una alta Sensibilidad (100, 87 y 75%) y Especificidad (95, 100, 95%). Se discute el límite de esta técnica para detectar embolismos en subsegmentarios. Un 7% de los segmentos no fueron identificados correctamente, aunque 49 correspondían a 3 pacientes artefactados por movimientos respiratorios.

14. Ryu J.H., Olson E.J., Pellikka P.A. Clinical Recognition of Pulmonary Embolsm: Problem of Unrecognized and Asymptomatic Cases. Mayo Clin Proc 1998, 73: 873-879.

Revisión crítica de las bases clínicas del diagnóstico. A pesar de que la sospecha clínica comienza todos los algoritmos diagnósticos, muchos TEP cursan asintomáticos o paucisintomáticos. Así lo demuestran los estudios de autopsias: 60-80% no diagnosticados clínicamente premortem. Los estudios de detección de TEP en Trombosis Venosa Profunda demuestran que un 50% pueden cursar de forma asintomática. Este porcentaje se eleva a un 70% en los postoperatorios de Cirugía de Cadera y Rodilla.

15. American Thoracic Society. The Diagnostic Approach to Acute Venous Thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1043-1066.

Consenso muy reciente y recomendable de la ATS, con revisión exahustiva de los diferentes métodos diagnósticos, dividiendo los estudios en dos niveles de evidencia: a) Nivel 1: criterios diagnósticos establecidos previamente, comparación ciego cruzado entre lectores y vs flebografía para trombosis venosa y angiografía para embolismo pulmonar, inclusión prospectiva de pacientes; b) Nivel 2: corresponde a cualquier otro estudio que no reuna los criterios de nivel 1. Algoritmo diagnóstico con posibilidad de inclusión de TAC y/o RM (sólo nivel 2 de evidencia para estas técnicas).

16. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). The Lancet 1999; 353: 1386-1389.

Estudio multicéntrico de factores pronóstico realizado por 52 hospitales de EEUU y Europa. Se registra una alta mortalidad global: 17,4% a los 3 meses del diagnóstico, identificando como factores de mayor riesgo la Edad superior a 70 años, Neoplasia, Insuficiencia Cardíaca, EPOC, Taquipnea, Hipotensión e Hipoquinesia de Ventrículo Derecho en Ecocardiograma.

17. Hirsh J., Bates Sh.M. Prognosis in acute pulmonary embolism. The Lancet 1999; 353: 1375-1376.

Análisis crítico del estudio ICOPER, comparándo sus resultados de mortalidad directamente relacionada con TEP (7,9%) con los estudios Columbus (2,2 %) y THESÉE (1,0%), justificando la elevada mortalidad del primero por los criterios de selección más amplios incluyendo pacientes con embolismo masivo y/o diagnosticados por necropsia.

18. Legere B.M., Dweik R.A., Arroliga A. Venous Thromboembolism in The Intensive Care Unit. Clinics in Chest Medicine 1999; 20 (2): 367-384.

Recientemente se han descrito hasta un 33% de Trombosis Venosa Profunda en los pacientes ingresados en UCI por diferentes causas médicas. Se analizan los factores pronóstico, se proponen algoritmos diagnósticos según estado hemodinámico y se revisan las indicaciones del tratamiento trombolítico.

19. 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.

Actualización de la Profilaxis del TEP en situaciones médicas y quirúrgicas de riesgo: indicaciones y dosificación de las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM), Dextrano, Antiagregantes y Dicumarínicos. Revisión de otros tratamientos no farmacológicos: Compresión Neu-

mática Intermitente, Compresión Elástica.
20. Schulman S. Long-Term Prophylaxis in Venous Thromboembolism: LMWH or Oral Anticoagulation? Haemostasis 1998; 28 (suppl 3): 17-21.

En los últimos años se está planteando el uso de HBPM a largo plazo como alternativa a los anticoagulantes orales. Se revisan los estudios randomizados realizados hasta el momento comparando ambas terapéuticas. Las HBPM han resultado muy efectivas en el control del TEP y con efectos yatrogénicos (hemorragias, fracturas óseas,..) menores que la warfarina y heparina no fraccionada. Quedan por definir en futuros ensayos el tiempo y dosificación más correctos.

21. Greer I.A. The Special Case of Venous Thromboembolism in Pregnancy. Haemostasis 1998; 28 (suppl 3): 22-34.

Los anticoagulantes orales cruzan la placenta y tienen efectos teratógenos, por lo que su uso estará muy limitado antes del parto, sin embargo durante la lactancia no se excretan por la mama en cantidades significativas. Los potenciales efectos yatrógenos de la heparina (osteoporosis, trombocitopenia o alergia) se verían reducidos con el uso de las HBPM. Se han identificado factores de riesgo en el embarazo para Trombosis Venosa Profunda y TEP (> 35 años, obesidad, historia familiar de trombosis o cesárea), que convendrá evaluar en la práctica diaria para sentar la indicación de anticoagulación profiláctica.

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.

Metaanálisis realizado con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de las HBPM vs Heparina No Fraccionada (HNF) en el tratamiento inicial de la TVP y TEP. Se seleccionaron los estudios clínicos randomizados comparando ambas terapéuticas. Bajo control flebográfico se objetivó una evolución más favorable de la TVP con HBPM, además de una reducción en la mortalidad y menor riesgo de sangrado. Sin embargo, dicha ventaja no fue tan evidente en el TEP. Concluyen aconsejando el uso de las HBPM en la TVP, siendo más prudentes en el TEP, en espera de ensayos que definan más dicha alternativa.

23. 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.

La baja incidencia de TEP recurrente (3%) en 62 pacientes con TVP y trombos flotantes tratados con sólo anticoagulación, lleva a los autores a la conclusión de que en estos enfermos probablemente no sea necesaria la colocación de un filtro de cava.

24. Greenfield L.J. Free-Floating Thrombus and Pulmonary Embolism. Arch Intern Med, 157: 2661-2662.

Se discuten por este autor del filtro que lleva su nombre, más de dos décadas de experiencia en TEP y con un registro en su hospital de más de 1800 enfermos, las conclusiones de Pacouret y col., aportando porcentajes más elevados de TEP recurrente en pacientes con trombo flotante a pesar del tratamiento anticoagulante. Greenfield propone ampliar las indicaciones de su filtro incluso como una alternativa a la anticoagulación. Es contestado a continuación por Pacouret G. y Goldhaber S.Z., quienes defienden la necesidad de un estudio randomizado filtro de cava vs sólo anticoagulación en este tipo de pacientes.

25. 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.

Aportan su experiencia en 104 pacientes. Con el FVC LGM un 15% presentó emigración y un 17% trombosis de cava, dichos porcentajes fueron de un 11 y un 31% respectivamente para el FVC de Greenfield. Tres pacientes con FVC LGM sufrieron TEP. Con estos resultados los autores recomiendan restringir el uso de FVC a indicaciones terapéuticas muy precisas.

26. 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.

Con el objetivo de evaluar la eficacia terapéutica del FVC en pacientes con TVP anticoagulados, estudian de forma randomizada a 400 enfermos. En los 12 primeros dias encuentran una menor incidencia de TEP cuando se

ha colocado un FVC : 1,1% vs 4,8%. Sin embargo no encuentran diferencias significativas en mortalidad. A los 2 años el 20,8% de los pacientes con FVC han sufrido TVP recidivante vs 11,6% en los que no se utilizó FVC. Estos resultados son discutidos en el vol 339: 46-48 de la misma revista (1998), por Chuu W.M., Murphy T. y Greenfield L.J.

27. 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.

Revisan su experiencia en filtros de vena cava temporales colocados a 47 pacientes y nuevamente extraidos antes de dos semanas. Encuentran un sólo episodio de TEP, dos migraciones de filtro y una trombosis de vena cava inferior. Concluyen que son una buena alternativa cuando su indicación en el TEP se limita a cortos períodos de tiempo.

28. Spence L.D., Gironta M.G., Malde H.M., Mickolick Ch.T., Geisinger M.A., Dolmatch B. Acute Upper Extremity Deep Venous Thrombosis: Safety and Effectiveness of Superior Vena Caval Filters. Radiology 1999; 210: 53-58.

Entre un 12 y 16% de pacientes con TVP de miembros superiores se complican con TEP, alguno de ellos de evolución fatal. Se investiga la evolución durante 3 meses de 41 enfermos con TVP de miembros superiores en los que por contraindicación o inefectividad de la terapéutica anticoagulante se colocó un Filtro en Vena Cava Superior. No se observaron complicaciones yatrogénicas ni evidencia de TEP.

29. Fedullo P.F., Auger W.R., Channick R.N., Moser K.M., Jamieson S.W. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Clinics in Chest Medicine 1995; 16 (2): 353-374.

Artículo de interés por la experiencia de sus autores en el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica; entidad considerada hasta hace pocos años como un raro hallazgo necrópsico y que ha adquirido en la década de los 90 una mayor relevancia debido a su mejor diagnóstico basado en la clínica con la disnea progresiva como síntoma guía, gammagrafía y angiografía con estudio hemodinámico, así como mejores perspectivas terapéuticas con posibilidad de corrección quirúrgica (endarterectomía) y riesgo relativamente bajo de mortalidad operatoria (hasta de un 5,4% en algunos centros especializados).