

Consenso de Enfermedad Tromboembólica Crónica, Profilaxis y Situaciones Especiales

Sociedad Argentina de Cardiología

Director

Dr. Jorge Ubaldini^{MTSAC}

Codirector

Dr. Jorge Bilbao

Secretarios

Dr. Mario César Spennato
Dr. José Bonorino

Comité de Redacción

Dr. Jorge Bilbao
Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC}
Dr. José Bonorino
Dr. Jorge Cánava
Dr. Marcelo Casey
Dr. José Ceresetto
Dr. Miguel Ángel González^{MTSAC}

Dr. Nicolás González
Dr. Guillermo Jaimovich
Dr. Adrián Lescano^{MTSAC}
Dr. Mario Spennato
Dr. Jorge Ubaldini^{MTSAC}
Dr. Norberto Vulcano

Comité de Revisión

Dr. Jorge Bluguermann^{MTSAC}
Dra. Mirta Diez^{MTSAC}

Dr. Alejandro Machain^{MTSAC}
Dr. Ricardo Marenchino
Dr. Jorge Thierer^{MTSAC}

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS SAC

Director

Dr. Mariano Falconi^{MTSAC}

Coordinador

Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC}

Secretario

Dr. Gustavo Giunta^{MTSAC}

Vocales

Dr. Maximiliano De Abreu^{MTSAC}
Dr. Sebastián Peralta^{MTSAC}
Dr. Gastón Procopio
Dr. Mario César Spennato

Comité Asesor

Dr. Ernesto Duronto^{MTSAC}
Dr. Eduardo Sampó^{MTSAC}
Dr. Jorge Ubaldini^{MTSAC}

Secretaria Administrativa

Sra. Liliana Capdevila

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción
2. Profilaxis de la enfermedad venotrombótica y la trombosis venosa profunda
3. Tratamiento anticoagulante de la enfermedad tromboembólica venosa
4. Hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad tromboembólica crónica.
5. Cirugía de la tromboembolia de pulmón crónica
6. Manejo médico del posoperatorio de tromboendarterectomía pulmonar en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
7. Enfermedad venotrombótica crónica. Síndrome posttrombótico
8. Tromboembolismo de pulmón en situaciones especiales
9. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica asociada con neoplasias
10. Embolia pulmonar no trombótica

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica crónica hace referencia a un conjunto de condiciones que se ponen de manifiesto al cabo de un tiempo luego de haber padecido una tromboembolia de pulmón (TEP) aguda. Este episodio, en la mayoría de los casos, se asocia con la trombosis aguda del sistema venoso profundo.

Dentro de las mencionadas condiciones se destacan la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), el síndrome posttrombótico (SPT) y la insuficiencia venosa crónica (IVC) (1).

Con respecto a la HPTEC, las cifras actuales arrojan una prevalencia del 1 al 4%. Si bien existen variables que intentan determinar la evolución hacia esta condición, el remodelado vascular también puede generar niveles de hipertensión pulmonar que no siempre se asocian con el grado de obstrucción vascular durante el episodio de TEP agudo. Un diagnóstico a tiempo y un tratamiento oportuno pueden modificar el pronóstico sombrío de esta entidad en el curso de su libre evolución (2).

Por otro lado, el daño causado por la TVP puede provocar disfunción de las válvulas del sistema venoso profundo con el consiguiente incremento de la presión venosa a dicho nivel, lo que deriva en los signos físicos de várices venosas, dermatitis ocre y hasta ulceración de la piel (3).

Tanto la HPTEC como el SPT y la IVC se asocian con un deterioro paulatino en la calidad de vida de quienes los padecen. Por ello, cabe remarcar la importancia de plantear estrategias dirigidas hacia la profilaxis frente a un paciente con riesgo de padecer un evento de TVP-TEP.

El objetivo del presente trabajo es el de ofrecer una guía práctica dirigida tanto a la prevención de la TVP como también para el diagnóstico y el tratamiento del TEP crónico y de las complicaciones alejadas que con mayor frecuencia derivan de un episodio primario de TEP agudo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald. Tratado de medicina cardiovascular. 9.ª edición: 1702-18.
2. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250.
3. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic Venous Disease. *N Engl J Med* 2006;355:488.

2. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD VENOTROMBÓTICA O TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

PROFILAXIS EN LA INTERNACIÓN

Las medidas preventivas de la enfermedad venotrombótica (EVT) son efectivas y pueden reducir su ocurrencia de manera significativa. Podrían prevenirse hasta el 80% de los eventos tromboembólicos (1-3).

Las variables para tener en cuenta son: riesgo trombótico intrínseco del paciente, riesgo hemorrágico del paciente y el escenario clínico o el tipo de cirugía.

Los métodos de profilaxis pueden dividirse en mecánicos y farmacológicos. Los escenarios pueden ser clínicos o quirúrgicos; asimismo dentro de ellos, las posibilidades son el bajo, intermedio y alto riesgo de eventos tromboembólicos.

ESCENARIOS CLÍNICOS

Paciente en unidad de cuidados críticos

Este grupo de pacientes tienen un riesgo trombótico considerable que amerita la realización de profilaxis para EVT siempre que no exista contraindicación.

Pacientes clínicos no críticos

Este es un grupo de pacientes diversos. La escala de riesgo de Padua (4) es útil para diferenciar la probabilidad de los pacientes de padecer EVT. Los diferencia en dos grupos: los de riesgo alto 11,8 % y los de riesgo bajo 0,3% (Tabla 1).

Tabla 1. Escala de riesgo de Padua. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes no quirúrgicos

Factor de riesgo	Puntuación
Cáncer	3
Enfermedad tromboembólica previa (excluye trombosis superficial)	3
Movilidad restringida prevista > 3 días	3
Trastorno protrombótico o trombofilia	3
Trauma o cirugía reciente < 1 mes	2
Edad > 70 años	1
Falla cardíaca o respiratorio	1
Infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular	1
Infección aguda o trastorno reumatológico	1
Obesidad (índice de masa corporal ≥ 30)	1
Tratamiento hormonal concomitante	1
Riesgo	Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (%)
Alto ≥ 4 puntos	11,8
Bajo < 4 puntos	0,3

ESCENARIO QUIRÚRGICO

Paciente en unidad de cuidados críticos

En este tipo de pacientes, además del riesgo trombótico intrínseco, debe sopesarse el riesgo trombótico por la cirugía. A modo esquemático podrían plantearse en líneas generales como cirugías de riesgo bajo: aquellas de manejo ambulatorio o con alta temprana, las que no involucran ninguna cavidad ni sistema osteoarticular, y las intervenciones abdominopelvianas “menores” como laparoscopia, colecistectomía, apendicectomía, etc. Las cirugías de mayor dimensión intra-abdominales o pelvianas, las torácicas y endocraneales están, en general, dentro del riesgo moderado cuando los pacientes son menores de 40 años, ya que por encima de esa edad se consideran de mayor riesgo trombótico. Las cirugías espinales complejas o por daño medular y las osteo-articulares mayores, como el reemplazo total de cadera, la cirugía de rodilla o la fractura de cadera, y las relacionadas con cáncer en la cavidad abdomino-pelviana se consideran de alto riesgo trombótico.

Para las cirugías de riesgo alto no existen dudas acerca de la necesidad de profilaxis, dado que, según algunas series, tienen una incidencia de EVT cercana al 50% sin métodos preventivos. Para las cirugías de riesgo bajo y moderado pueden utilizarse distintos puntajes (*scores*) de riesgo. El puntaje de Caprini (5) es uno de los más utilizados (Tabla 2).

MÉTODOS DE PROFILAXIS

Mecánicos

Se estudiaron principalmente en los pacientes quirúrgicos por la dificultad de utilizar los métodos farmacológicos en ciertas circunstancias con riesgo de sangrado. Existen escasos estudios en pacientes clínicos con riesgo de sangrado y como método complementario al farmacológico en los pacientes con más riesgo de EVT.

Compresión neumática intermitente

El efecto que se consigue con este dispositivo es el de favorecer la circulación, al suplir la función de bomba que realizan los músculos de los miembros inferiores en movimiento. Esto produce una reducción de la éstasis sanguínea en el paciente en cama.

Estos dispositivos no han demostrado reducción en la mortalidad por TEP, pero sí de la incidencia de TVP. Varios estudios realizados en pacientes sometidos a cirugías traumatológicas mostraron que el agregado de métodos de profilaxis mecánicos a los fármacos redujo la incidencia de TVP un 70% (6).

Medias de compresión graduada

Producen una reducción en el calibre de los vasos y su consiguiente aumento en la velocidad y menor éstasis sanguínea. Con el uso de estos métodos se han descrito complicaciones que en su mayoría se consideran meno-

Tabla 2. Escala de riesgo de Caprini (13,14). Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos.

Factor de riesgo	Puntuación
Asignar "1 punto" por cada factor de riesgo	
Edad > 41 y ≤ 60 años	1
Cirugía menor	1
Edema miembros inferiores	1
Enfermedad varicosa	1
Embarazo o puerperio	1
Abortos espontáneos o repetidos	1
Anticoncepción o terapia hormonal	1
Sepsis (último mes)	1
Patología pulmonar grave (incluye neumonía < 1 mes)	1
Disminución de la capacidad pulmonar	1
Infarto agudo de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca (< 1 mes)	1
Enfermedad inflamatoria intestinal	1
Movilidad restringida (reposo en cama)	1
Asignar "2 puntos" por cada factor de riesgo	
Edad ≥ 61 y < 75 años	2
Cirugía artroscópica	2
Cirugía abierta > 45 minutos	2
Cirugía laparoscópica > 45 minutos	2
Neoplasia maligna	2
Confinamiento en cama >72 h (solo se levanta al baño)	2
Inmovilización por yeso	2
Acceso venoso central	2
Asignar "3 puntos" por cada factor de riesgo	
Edad ≥ 75 años	3
EVT previa	3
Familiar (padre, hermano, hijo) con EVT	3
Factor V Leiden	3
Protrombina 20210A	3
Anticoagulante lúpico	3
Anticuerpos anticardiolipina	3
Hiperhomocisteinemia	3
(Trombocitopenia inducida por heparina)	3
Otra trombofilia	
Asignar "4 puntos" por cada factor de riesgo	
ACV (último mes)	
Cirugía articular	4
Fractura de cadera, pelvis o miembros inferiores	4
Lesión medular aguda (< 1 mes)	4
Riesgo	Puntaje
Muy bajo	0
Bajo	1-2
Moderado	3-4
Alto	≥ 5

res, como flictenas, úlceras, erosiones y raramente necrosis. Otro elemento para considerar es que la longitud de las medias debe ser adecuada a la estatura del paciente. El uso de medias demasiado largas, plegadas bajo la rodilla, puede favorecer la estasis venosa.

Farmacológicos

Heparinas

La más utilizada en nuestro medio es la heparina no fraccionada (HNF) subcutánea en dosis de 10.000-15.000 UI por día, distribuidas cada 8 o 12 horas. Puede emplearse en pacientes con insuficiencia renal avanzada y el efecto preventivo es similar al de la heparina de bajo peso molecular. Se recomienda usualmente la dosis de 10.000 UI, pero puede utilizarse la dosis de 15.000 UI en los pacientes con mayor riesgo trombótico.

Las desventajas del uso de la HNF son su modo de administración y la posibilidad de producir trombocitopenia (incidencia del 0,7%).

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son más prácticas por su posibilidad de administrarlas cada 24 horas. Tienen una incidencia menor de trombocitopenia (0,3%) y en algunos estudios con pacientes de mayor riesgo mostraron una ligera reducción en la incidencia de TVP. En pacientes con insuficiencia renal avanzada (depuración < 30 mL/min) debe ajustarse la dosis (7).

Pentasacáridos- Fondaparinux

Tienen las ventajas de que pueden administrarse una sola vez al día y de que no producen trombocitopenia. Según algunos estudios realizados en pacientes con cirugías de alto riesgo trombótico (traumatológicas), se observó una reducción en la incidencia de EVT, a costa de una tasa mayor de sangrado. Uno de los problemas que presenta este fármaco es no contar con un antídoto para revertir su efecto y no poder utilizarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada (depuración < 30 mL/min) (3).

Anticoagulantes orales

Los antagonistas de la vitamina K tienen un uso limitado en la profilaxis para EVT y asimismo han demostrado presentar un menor efecto que las HBPM en pacientes con riesgo trombótico alto.

Los anticoagulantes directos orales (NOAC) son fármacos especialmente útiles cuando se requiere profilaxis extendida luego del alta hospitalaria ya que, al utilizar dosis fijas y no necesitar mayores controles, facilitan la adherencia. Tanto el rivaroxabán, el apixabán y el dabigatrán como el edoxabán han demostrado resultados por lo que puede optarse por cualquiera de ellos (8-11).

RECOMENDACIONES

- En pacientes no quirúrgicos internados, cirugía de riesgo bajo y puntajes de riesgo bajo: no se recomiendan medidas preventivas adicionales a la deambulación temprana (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- En pacientes no quirúrgicos internados que tengan alto riesgo trombótico: se recomienda profilaxis farmacológica con HBPM, HNF o fondaparinux (IB).
- En pacientes críticos: se sugiere profilaxis farmacológica con HBPM o HNF (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- En pacientes quirúrgicos con riesgo moderado intrínseco o por *score* quirúrgico: se recomienda la profilaxis farmacológica con HBPM o HNF (*Clase II, Nivel de evidencia B*), o profilaxis mecánica (*Clase II, Nivel de evidencia C*).
- En pacientes quirúrgicos con riesgo alto: se recomienda profilaxis farmacológica con HBPM o HNF (IB) o fondaparinux (*Clase II, Nivel de evidencia C*). De ser posible, se recomienda adicionar medidas de profilaxis mecánica (*Clase II, Nivel de evidencia C*).
- En pacientes no quirúrgicos internados o quirúrgicos que tengan indicación de profilaxis y presenten además alto riesgo hemorrágico o sangrado activo trascendente: se recomienda –de ser posible– el uso de métodos mecánicos en lugar de farmacológicos (*Clase II, Nivel de evidencia C*). Una vez superado el riesgo hemorrágico se recomienda iniciar la profilaxis farmacológica (*Clase II, Nivel de evidencia B*).
- En pacientes operados de cirugía cardíaca: se recomienda profilaxis farmacológica (*Clase II, Nivel de evidencia C*) y, en casos en los cuales esta no pueda indicarse por sangrado activo o plaquetopenia grave, utilizar métodos mecánicos (*Clase II, Nivel de evidencia C*).
- En pacientes quirúrgicos con alto riesgo trombótico operados por causa neoplásica maligna y que tengan bajo riesgo hemorrágico: se recomienda profilaxis extendida por 4-5 semanas (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- En pacientes quirúrgicos con alto riesgo trombótico con cirugía traumatológica mayor: se recomienda profilaxis extendida por 4-5 semanas (IIa B), con un mínimo de 10-14 días (IA).
- Los NOAC como apixabán, rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán pueden utilizarse como alternativa en pacientes con cirugía traumatológica mayor (*Clase I, Nivel de evidencia B*). *Recuérdese que el edoxabán se encuentra aprobado por la FDA de los Estados Unidos, pero no aún por la ANMAT.

- Las dosis son: apixabán 2,5 mg cada 12 h; rivaroxabán 10 mg una vez al día; dabigatrán 220 mg una vez al día (150 mg una vez al día en el caso de que el paciente presente una depuración de creatinina entre 30 y 50 mL/min/1,73 m², edad mayor de 75 años o uso concomitante de amiodarona o verapamilo); edoxabán 30 mg una vez al día.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients. Antithrombotic Therapy and prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl):e195S-e226S.
2. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl):e227S-e277S.
3. Falk-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. Antithrombotic Therapy and prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl):e278S-e325S.
4. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010;8:2450-7.
5. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon 2005;51:70-8.
6. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess 2005;9:1-78.
7. The PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus Unfractionated Heparin in Critically Ill Patients. N Engl J Med 2011;364:1305-14.
8. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. For the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358:2776-86.
9. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM for the ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after Hip Replacement. N Engl J Med 2010;363:2487-98.
10. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al; RE-NOVATE II Study Group Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. Thromb Haemost 2011;105:721-9.
11. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. Thromb Res 2014;134:1198-204.
12. Barbar S, Noventa F, Rosetta V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism; the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010; 8:2450-7.
13. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F (1991). Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. Semin Thromb Hemost 1991;17:304-12.
14. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon 2005;51:70-8.

3. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia de pulmón, representa una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. El mayor desafío consiste en identificar a tiempo a los pacientes en riesgo para implementar medidas preventivas y tratar tempranamente y de manera eficaz a los pacientes con ETV.

El objetivo del tratamiento anticoagulante es evitar tanto la progresión del trombo como la embolia pulmonar, principal complicación de la TVP.

El tratamiento estándar y de mayor experiencia clínica, luego de una etapa inicial de anticoagulación con heparina, consiste en el uso de antagonistas de la vitamina K (AVK). En la actualidad disponemos de otras alternativas terapéuticas a los AVK como son los anticoagulantes directos orales (NACO), ya sea como estrategia de inicio o en casos seleccionados para terapia extendida.

En esta guía práctica trataremos de resumir las indicaciones y alternativas de estas opciones terapéuticas como también el tiempo sugerido para tratar (1,2).

RECOMENDACIONES

- En pacientes con TVP aguda provocada por cirugía o un factor de riesgo transitorio no quirúrgico se recomienda tratamiento anticoagulante por 3 a 6 meses (IB).
- Luego de un evento venotrombótico deberá investigarse la existencia de factores protrombóticos (mecánicos, trombofilias, neoplasias) (IIaB).

- En pacientes con enfermedad venotrombótica (EVT) no provocada, con riesgo bajo a moderado de sangrado, se sugiere terapia anticoagulante extendida (IIaB).
- En pacientes con un segundo evento venotrombótico no provocado, con riesgo bajo o moderado de sangrado, se sugiere terapia anticoagulante extendida (IB).
- En pacientes con TVP y cáncer activo se recomienda terapia anticoagulante extendida, y se prefiere heparina de bajo peso molecular (HBPM) sobre anticoagulantes orales (IIa B).
- En pacientes con TVP aguda sintomática deberá considerarse, en casos seleccionados, el tratamiento endovascular con líticos locales y tromboaspiración para evitar el síndrome posttrombótico (IIbC).
- En pacientes con TVP de miembro superior asociada al síndrome de opérculo torácico (síndrome de Paget-Schroetter) deberá considerarse el tratamiento endovascular con líticos locales y tromboaspiración, para evitar el síndrome posttrombótico con tratamiento quirúrgico temprano que resuelva la compresión mecánica (p. ej., resección de primera costilla) (IIbC).
- En aquellos pacientes con TVP de la vena ilíaca común izquierda deberá descartarse la existencia de compresión mecánica de la vena por la arteria ilíaca común derecha y la columna (síndrome de May-Thurner) y deberá considerarse el tratamiento endovascular con líticos locales, tromboaspiración y colocación de *stent* (endoprótesis) (IIbC).
- En pacientes con TVP sintomática o síndrome posttrombótico se sugiere el uso de medias elásticas compresibles (IIbB).
- En pacientes con TEP (tromboembolismo de pulmón agudo) NO provocado se recomienda tratamiento con anticoagulación extendida (IIB).
- En pacientes con TEP NO provocado con alto riesgo de sangrado deberá valorarse el riesgo-beneficio de continuar con la anticoagulación y, en lo posible, extenderla durante al menos 3 meses (IIbC).
- Los anticoagulantes directos orales (NOAC) como el rivaroxabán, el dabigatrán y el apixabán son una alternativa frente a los antagonistas de la vitamina K al momento de decidir continuar el tratamiento con anticoagulación oral (IB).
- Si bien existe evidencia sobre su seguridad y eficacia, ciertas subpoblaciones como los pacientes oncológicos, las trombofilias y los TEP de alto riesgo con tratamiento fibrinolítico o sin él, posterior al retiro de filtro de vena cava o posttrombectomía, no han sido suficientemente representados en los ensayos clínicos con NOAC, por lo que deberían utilizarse con cautela (IIbC).
- En el seguimiento de los pacientes con NOAC se sugiere un control clínico periódico y de rutina con laboratorio: hemograma, función renal y hepatograma (IIb) (3).

DICUMARÍNICOS O ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

Este tratamiento nos permitirá continuar la anticoagulación a largo plazo y así reducir el riesgo de recidiva. Su mecanismo de acción es la inhibición de los factores dependientes de la vitamina K que se sintetizan en el hígado. Aunque inicialmente se prolongue el tiempo de protrombina, su efecto anticoagulante se obtiene luego de tres a cinco días y por esto es que asociamos el AVK con heparina. Puede iniciarse la administración de dicumarínicos desde el primer día de tratamiento y superponer ambas drogas por tres a cinco días. Se recomienda monitorización de la coagulación frecuente, en especial durante los 3 meses iniciales, y mantener una RIN entre 2 y 3. En pacientes añosos debería iniciarse el tratamiento con una dosis menor que en adultos jóvenes. En la Argentina contamos con el acenocumarol, que tiene un uso más difundido y una vida media más corta (8 a 12 horas) y la warfarina, que presenta una vida media más prolongada (36 a 42 horas).

Estos anticoagulantes tienen un antídoto natural que es la vitamina K. Esta inicia su efecto a partir de las 12 horas por lo que, en el caso de una hemorragia grave o un procedimiento invasivo emergente, debe recurrirse a los concentrados de factores protrombóticos o al plasma fresco congelado. Considerar que –si se utilizan dosis de vitamina K superiores a los 10 mg– puede desarrollarse un fenómeno de resistencia a los AVK al reiniciarlos, por lo cual se sugiere iniciar con dosis menores y controlar diariamente su capacidad de reversión.

ANTICOAGULANTES DIRECTOS ORALES (4-11)

Son una alternativa válida de anticoagulación frente a los antagonistas de la vitamina AVK (*Clase I, Nivel de evidencia B*).

El dabigatrán, el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán* son antagonistas sintéticos y específicos contra ciertos factores de la coagulación y están aprobados para el tratamiento de la EVT (*el edoxabán está aprobado por EMEA y FDA pero aún no lo está en la Argentina). Algunas de las ventajas de estos fármacos son poder evitar el uso inicial de heparina (en el caso del rivaroxabán y apixabán), no requerir monitorización de coagulación, no generar trombocitopenia inmunitaria, tener un rápido comienzo de acción de 2 horas, no tener interferencia con los alimentos y muy escasa interacción con otros medicamentos. Su vida media es corta y tienen un aclaramien-

to hepático y renal. Por otro lado, no es posible valorar su efecto anticoagulante con las pruebas habituales de coagulación; sin embargo, podría estimarse el efecto de los inhibidores del factor Xa (dabigatrán) con el tiempo de trombina. Se han desarrollado antidotos (idarucizumab y andaxenet) potencialmente útiles para el manejo del sangrado por NOAC, que aguardan la aprobación por la autoridad sanitaria competente al momento de esta publicación. El idarucizumab (12) es un anticuerpo monoclonal específico del dabigatrán y el andaxenet (13), un pan anti-X, por lo que sería útil para revertir el efecto del rivaroxabán y el apixabán. En caso de hemorragia grave podría intentarse controlar el sangrado con concentrados protrombóticos, aunque existe escasa experiencia clínica (14).

RECOMENDACIONES

- La dosis de dabigatrán en la EVT es de 150 mg cada 12 horas luego de haber recibido anticoagulación parenteral durante al menos 5 a 10 días (IB).
- Tanto el rivaroxabán como el apixabán pueden utilizarse desde el inicio de la etapa aguda y son una alternativa al tratamiento parenteral asociado con antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, en esos casos debe utilizarse temporalmente una dosis mayor. La dosis de rivaroxabán inicial en la EVT es de 15 mg cada 12 horas las primeras 3 semanas y luego 20 mg/día en forma prolongada. No es necesario indicar anticoagulación tradicional con heparina inicialmente (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- El apixabán se utiliza al comienzo en dosis de 10 mg cada 12 horas en la primera semana y luego 5 mg cada 12 horas.
- El edoxabán se administra en dosis de 60 mg por día o 30 mg en caso de depuración de creatinina entre 15 y 50 mL/min/1,73 m², con peso igual a 60 kg o menor y uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína P (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- La terapéutica con estos fármacos requiere adecuada adhesión y controles periódicos para monitorizar la función renal y hepática, ya que el deterioro de alguna de ellas podría requerir ajustes de dosis o su suspensión.
- Es recomendado mantener informado al paciente, incluso con material educativo impreso, sobre las características particulares de los NOAC, la necesidad de realizar controles periódicos y las potenciales interacciones con medicamentos y alimentos (jugo de pomelo) (IIbC).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-94S.
2. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3145-6.
3. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34:2094-106. <http://doi.org/f2z5c2>
4. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM; American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e120S-51S.
5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52. <http://doi.org/dsm8kh>
6. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72. <http://doi.org/f3nqjs>
7. EINSTEIN Investigators. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510. <http://doi.org/dg8w5c>
8. EINSTEIN-PE Investigators. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97. <http://doi.org/bc9m>
9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808. <http://doi.org/9v4>
10. Hokusai-VTE Investigators. Buller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15. <http://doi.org/9v5>
11. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320-8. <http://doi.org/9v3>
12. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000.
13. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
14. Das A, Liu D. Novel antidotes for target specific oral anticoagulants. *Exp Hematol Oncol* 2015;4:25. <http://doi.org/bwjg>

4. HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA CON LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

INTRODUCCIÓN

La HPTEC es una entidad de escasa prevalencia, que incluye al 4% de los pacientes con TEP agudo. Es una enfermedad progresiva, de terapéutica frecuentemente incorrecta y mal pronóstico, especialmente cuando el diagnóstico es tardío. Asimismo, es la única etiología de la hipertensión pulmonar (HP) con posibilidad curativa mediante la tromboendarterectomía pulmonar (EP). Su diagnóstico se establece inicialmente por estudios no invasivos como el ecocardiograma Doppler y el centellograma de ventilación perfusión (V/Q) pulmonar.

La evaluación confirmatoria y la estratificación preoperatoria requieren un cateterismo cardíaco derecho y una angiografía pulmonar.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia es difícil de cuantificar, aunque en más del 30% de los casos no se refieren antecedentes de TEP; por esta causa, la casuística probablemente es mayor que la estimada. Pengo y col. detectaron una incidencia acumulada de HPTEC de 1% a seis meses, 3,1% al año y 3,8% a los dos años. Los factores de riesgo asociados identificados son: antecedente de TEP, un defecto mayor en la perfusión (segmentario) del centellograma de V/Q, la etiología idiopática de él y menor edad. (1)

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La HPTEC integra el Grupo 4 de la clasificación de Niza. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es precapilar y se define como un aumento de la presión arterial pulmonar media > 25 mm Hg, presión capilar pulmonar < 15 mm Hg y resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 unidades Wood evaluada mediante cateterismo derecho (CCD).

El diagnóstico de HPTEC se establece por la presencia de HP en pacientes con trombos, crónicos y organizados en las arterias pulmonares, que persisten luego de tres meses del episodio agudo de TEP con anticoagulación adecuada. Asimismo, se puede establecer el diagnóstico de HPTEC en pacientes sin antecedentes de TEP.

ETIOPATOGENIA

La patogenia de la HPTEC es multifactorial, y es frecuente la asociación con un evento de tromboembolismo venoso. La historia natural del TEP tiende a la resolución espontánea normalizando las alteraciones en un plazo aproximado de 30 días mediante la fibrinólisis endógena. Los factores más prevalentes asociados a la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) son el síndrome antifosfolipídico, el factor V Leyden y el gen de protrombina 20210.

A pesar de la evidencia que une a la TEP con la HPTEC, existen otras hipótesis alternativas sobre su patogenia que sugieren una arteriopatía primaria o secundaria a trombosis *in situ* como causas de la oclusión vascular pulmonar.

En estos casos, la enfermedad probablemente comience por lesiones trombóticas o inflamatorias en el propio endotelio pulmonar (trombosis *in situ*). Una vez que se produce la lesión del vaso y aumenta la presión endovascular, se iniciaría un proceso de remodelado vascular que se autoperpetúa evolucionando hacia la HPTEC. Varios autores proponen que ese remodelado vascular puede ser perpetuado por el efecto de infecciones, fenómenos autoinmunitarios, enfermedades malignas o el tratamiento sustitutivotiroides. (2-5)

Diferentes enfermedades se asocian con una incidencia mayor de HPTEC y peor pronóstico tales como: la esplenectomía, la derivación ventrículo-atrial, marcapasos infectados, trastornos mieloproliferativos, la enfermedad inflamatoria intestinal y la osteomielitis crónica (6).

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El antecedente de TEP/TVP acompaña al 70% de los pacientes con HPTEC.

Los síntomas de HPTEC, en general, ocurren cuando se encuentra comprometido más del 50% de la circulación pulmonar; la intolerancia al ejercicio y la disnea de esfuerzo son los más frecuentes. El síncope y la hemoptisis constituyen indicadores de incremento significativo de las presiones pulmonares y conllevan un peor pronóstico.

Al examen físico se puede encontrar un latido palpable en el segundo espacio intercostal izquierdo, ocasionado por la dilatación de la arteria pulmonar debido a la sobrecarga de presión. También es posible auscultar un aumento en la intensidad del segundo ruido en foco pulmonar y un soplo sistólico eyectivo.

La radiografía de tórax se encuentra alterada en el 90% de los casos al momento del diagnóstico, con dilatación del tronco de la arteria pulmonar, aumento de calibre de las arterias lobares, oligohemia periférica y remodelación de la silueta cardíaca con predominio derecho.

El ECG presenta una baja sensibilidad diagnóstica, aunque son frecuentes los signos de hipertrofia y sobrecarga del ventrículo derecho (87%) y la desviación del eje a la derecha (79%) (7). Tanto la prolongación del QRS como del QT sugieren enfermedad grave (8-9).

El ecocardiograma es la técnica de elección para pesquisa y detección temprana de la enfermedad. Es útil para descartar otras causas de HTP distintas de la enfermedad pulmonar tromboembólica. Está recomendado en pacientes con antecedentes de TEP a los 3-6 meses del episodio agudo y luego anualmente durante, al menos, los dos primeros años en busca de esta complicación. Con un valor de presión pulmonar sistólica (PPS) > 50 mm Hg con el TEP agudo, es altamente probable la persistencia de HP al año (10). Este estudio, a través del reflujo tricuspídeo y la vena cava inferior, estima el valor de presión pulmonar sistólica y valora el ventrículo derecho (TAPSE, cambio fraccional del área) brindando información pronóstica. La velocidad pico de regurgitación tricuspídea puede estimar la probabilidad de hipertensión pulmonar ($\leq 2,8$ m/s sin otros signos sugestivos de HTP: probabilidad baja; 2,8 m/s asociado a otros signos sugestivos de HTP o entre 2,8 m/s y 3,4 m/s: probabilidad intermedia; entre 2,9 m/s y 3,4 m/s con otros signos sugestivos de HTP o > 3,4 m/s: probabilidad alta). Asimismo, la existencia de al menos 2 elementos sugestivos de HTP relacionados con el **ventrículo derecho** (índice diámetro basal del ventrículo derecho/diámetro basal del ventrículo izquierdo > 1 o aplanamiento del *septum* interventricular), la **arteria pulmonar** (tiempo de aceleración en el tracto de salida con el Doppler < 105 ms y/o *notching* mesosistólico o velocidad de regurgitación diastólica temprana > 2,2 m/s o diámetro de la arteria pulmonar > 25 mm), la **vena cava inferior o la aurícula derecha** (diámetro de vena cava inferior > 21 mm con disminución del 50% luego de una inspiración profunda o del 20% con inspiración normal o área auricular derecha al final de la sístole > 18 cm²) (11).

El centellograma de V/Q es el estudio diagnóstico de elección recomendado, que permite discriminar a la población con HP. En la HPTEC, el centellograma V/Q normal o de baja probabilidad tiene una sensibilidad del 96 al 99% y una especificidad del 94 al 100%. La presencia de uno o múltiples defectos segmentarios o subsegmentarios en la perfusión, con discrepancia de la ventilación, aumentan la probabilidad de HPTEC, aunque existen falsos positivos como la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) o la hemangiomatosis capilar pulmonar.

Con un centellograma V/Q indeterminado o no concluyente debe realizarse una angiografía computarizada (angio-TC) helicoidal, con el objetivo de identificar la topografía y extensión de los trombos a nivel del árbol arterial pulmonar.

Los tomógrafos helicoidales multicorte nos permiten realizar una reconstrucción tridimensional adecuada y evaluar la circulación pulmonar y la anatomía de las cavidades derechas. Si bien las guías siguen recomendando el uso diagnóstico del centellograma, la mayor experiencia que se va adquiriendo con la angio-TC lo transforma en una opción dependiente de cada centro. El aporte adicional de la tomografía computarizada (TC) es la información del parénquima pulmonar y la potencial patología coexistente.

La angiografía pulmonar selectiva es el patrón oro para definir la anatomía y la funcionalidad del árbol pulmonar. Está indicada cuando existe duda diagnóstica y cuando se planifica una estrategia quirúrgica.

El cateterismo derecho es necesario para definir el diagnóstico, la condición hemodinámica y el pronóstico. La hemodinamia se caracteriza por la existencia de hipertensión pulmonar precapilar (PAP media = 25 mm Hg, presión de oclusión pulmonar [POP] < 15 mm Hg y resistencia vascular pulmonar [RVP] > 3 unidades Wood).

TRATAMIENTO

La HP debida a EPTC constituye el Grupo 4 en la clasificación del 5.º Simposio Internacional de HTP realizado en Niza; sin embargo, las alteraciones vasculares observadas en las arterias terminales de la circulación pulmonar son similares a las que se encuentran en la HTP idiopática.

Este dato indicaría que ambas etiologías podrían responder en forma semejante a los tratamientos específicos que demostraron utilidad en el Grupo 1 de la misma clasificación.

A pesar de que hay estudios en los que se encontraron beneficios con estos tratamientos farmacológicos, no se dispone de evidencia que permita sostener tal afirmación.

La sobrevida a largo plazo está reducida en forma significativa, por lo que el abordaje terapéutico debe ser temprano.

De no existir contraindicación formal, la EP es el tratamiento de elección y la única terapéutica que ofrece una posibilidad curativa (12,13). Las diferentes series demuestran una tasa de mortalidad de 4 a 10% con mejoría significativa en la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y eventos clínicos. El criterio de no operabilidad debe ser evaluado por un centro de referencia en el manejo de este tipo de cirugía. Antes de considerar no operable a un paciente, se justifica recurrir a una segunda opinión (14).

Las variables consideradas de mal pronóstico están referidas a la topografía y extensión de los trombos, y a las comorbilidades asociadas (15). De igual modo, un valor de la resistencia vascular pulmonar (RVP) < 1.200 dinas/s/cm⁵ se asocia con una mortalidad mayor del 20%.

Indicaciones de tromboendarterectomía pulmonar

- Clase funcional III- IV (NYHA)
- RVP > 300 dinas/s/cm⁵
- Acceso quirúrgico a los trombos en la AP principal, lobular o subsegmentaria
- Ausencia de comorbilidades limitantes

La HP residual posoperatoria se ha identificado como el predictor más importante de mortalidad. La RVP > 500 dinas/s/cm⁵, se asocia a una mortalidad del 30,6% en comparación con el 0,9% de aquellos que quedan con RVP normal. Se recomienda la intervención cuando se planifica reducir la carga trombótica y la RVP > 50% (16).

Tratamiento médico

Hasta ahora, ningún fármaco ha demostrado que prolongue la sobrevida en la HTP.

Se encuentra indicado en:

- 1) Pacientes con HPTEC sin criterio quirúrgico o instrumental
- 2) Terapéutica de la HP residual a la cirugía.

La anticoagulación está indicada con un valor de RIN entre 2 y 3. La justificación de la anticoagulación obedece a la prevención de la recurrencia de episodios embólicos y trombosis *in situ*.

En los últimos años se han realizado diferentes ensayos clínicos con vasodilatadores pulmonares en la HPTC no quirúrgica con algunos resultados promisorios.

Debido a la correlación entre los niveles plasmáticos de endotelina 1 y los datos clínicos y hemodinámicos, se realizó el estudio BENEFIT donde se probó bosentán; este demostró mejoría en la RVP, el índice cardíaco y la reducción de los niveles de pro-BNP. Sin embargo, no demostró cambios en la clase funcional, la prueba de la marcha o el tiempo hasta la aparición de deterioro clínico. (17)

El sildenafil se valoró en escasos ensayos. Con su uso a los 12 meses se observaron algunos beneficios clínicos, como la reducción de la disnea y de los niveles de pro-BNP. También mejoría de los parámetros hemodinámicos y en la prueba de la marcha.

El epoprostenol intravenoso se utilizó en HPTC en pacientes inoperables o con HP residual en clase funcional III-IV y logró mejoría en la prueba de la marcha y en el perfil hemodinámico. (18) Otra droga estudiada fue el iloprost inhalado y se usó en el estudio AIR. Se incluyeron 33 pacientes y se observó mejoría clínica y hemodinámica. (19)

Recientemente se evaluó la utilidad del riociguat en pacientes no operables o con HP residual. Con su uso se demostró mejoría en la capacidad de ejercicio, capacidad funcional, de los niveles de pro-BNP y variables hemodinámicas a las 16 semanas. Este fue el primer fármaco que alcanzó niveles estadísticamente significativos en todos los puntos finales buscados y está aprobado para su uso en HT por EPTEC por la agencia europea y la FDA de los Estados Unidos.

Angioplastia pulmonar percutánea

Esta técnica se está utilizando en forma creciente y se han publicado resultados iniciales alentadores. Los pacientes con contraindicaciones para la EP podrían considerarse potenciales candidatos para esta terapéutica en centros con experiencia. (20)

Trasplante pulmonar

Es la última alternativa disponible y se plantea cuando todas las demás no resultan posibles o han fracasado, ya que los resultados no suelen ser alentadores.

CONCLUSIONES

La HPTEC requiere un elevado índice de sospecha clínica. El centellograma de V/Q desempeña un papel fundamental para discriminar el diagnóstico en HP. La estrategia terapéutica de elección es la TEAP y, en los casos adecuadamente seleccionados, tiene efectos curativos. El tratamiento farmacológico ha demostrado mejorar la sintomatología, CF y variables hemodinámicas. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos y aleatorizados en diferentes subgrupos de pacientes con HPTEC.

RECOMENDACIONES

- El centellograma de V/Q pulmonar se recomienda en pacientes con sospecha de HPTEC o HP no explicada por causa respiratoria o cardíaca izquierda (21)(Clase I, Nivel de evidencia C).
- La angio-TC pulmonar con contraste con protocolo para TEP se recomienda para complementar información, ante la ausencia de disponibilidad del centellograma de V/Q o de centros con alta experiencia (22) (Clase I, Nivel de evidencia C).
- La angiografía pulmonar debe realizarse siempre en pacientes con HPTEC en consideración de una eventual intervención (Clase IIa, Nivel de evidencia C).
- El cateterismo cardíaco derecho está indicado para confirmar el diagnóstico y decidir las estrategias terapéuticas (Clase I, Nivel de evidencia C).
- La anticoagulación a largo plazo está indicada en todos los pacientes con HPTEC (Clase I, Nivel de evidencia C).
- El riociguat está indicado en pacientes sintomáticos con HPTEC no quirúrgica persistentes o con recidiva posoperatoria (Clase I, Nivel de evidencia B).

Utilización de fármacos aprobados para HAP en pacientes sintomáticos no candidatos para EP (Clase IIb, Nivel de evidencia B).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
2. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637-48.
3. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-34.
4. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RH, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357-62.
5. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in CTEPH. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:571-6.
6. Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, BenYehuda O, Lee SH, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:18-22.
7. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MK, Panzenböck H, et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:678-84.
8. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, Archer SL. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:669-76.
9. Sun PY, Jiang X, Gombert-Maitland M, Zhao QH, He J, Yuan P, Zhang R, Jing ZC. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:374-80.
10. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115:2153-8.
11. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-75.
12. Lang IM, Klepetko W. Actualización sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, una enfermedad que a menudo no se detecta. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:120-5.
13. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, Klersy C, Ansaldo E, Niniano R, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:419-24.
14. Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, BenYehuda O, Lee SH, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:18-22.
15. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115:2153-8.
16. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
17. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-34.
18. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RH, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357-62.
19. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin L. For the Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
20. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients with Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748-55.

21. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, AL-Nahas A. Ventilation-perfusion scintigraphy Is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-4.

22. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, He ZX. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;33:459-63.

5. CIRUGÍA DE LA TROMBOEMBOLIA DE PULMÓN CRÓNICA

ENDARTERECTOMÍA PULMONAR

La primera endarterectomía pulmonar (EP) exitosa en un paciente con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) severa fue realizada por la Dra. Nina Braunwald en 1973, en la Universidad de San Diego, centro hospitalario que continúa siendo líder en el mundo en esta práctica quirúrgica (1-2).

Actualmente es el tratamiento de elección, reconocido y validado, por lo que todos los casos deben ser exhaustivamente estudiados y discutidos con el fin de poder evaluar la factibilidad de llevarlo a cabo. Ningún paciente debe quedar fuera de esta consideración. Frente a tal situación, lo que se debe responder es si la EP en un paciente determinado es posible y si es adecuada o pertinente; lo primero depende de la accesibilidad quirúrgica por parte del cirujano, definido esto por la ubicación de las lesiones para remover, y lo segundo depende de las comorbilidades asociadas. Son contraindicaciones: la disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo, la enfermedad pulmonar avanzada (EPOC, fibrosis pulmonar) y los tumores malignos con pronóstico reservado. La edad avanzada no es contraindicación para la EP.

En términos hemodinámicos, la presencia de resistencias vasculares pulmonares elevadas en valores superiores a 1.100, 1.200 y 1.300 dinas.s.cm⁵ es factor pronóstico de mortalidad (3-5).

A diferencia de la embolectomía pulmonar, en el marco de un tromboembolismo pulmonar agudo, esta intervención quirúrgica es una verdadera EP; el abordaje se realiza mediante una esternotomía mediana, bilateral, bajo anestesia general y se comienza por la arteria pulmonar derecha. La técnica requiere circulación extracorpórea, hipotermia profunda (entre 17-20 °C) y paro circulatorio intermitente, máximo de 20 minutos con períodos de reperfusión. El paro circulatorio es necesario para controlar en diferentes grados el reflujo sanguíneo retrógrado causado por la circulación bronquial (que nutre al parénquima pulmonar) permitiendo así una correcta visibilidad del campo quirúrgico para identificar el plano de disección correcto que asegure realizar un procedimiento completo. La protección cerebral durante el paro circulatorio se realiza con tiopental sódico, fenitoína y frío local. Se administra 1 g de metilprednisolona para evitar o amortiguar la lesión de reperfusión posterior a la cirugía. Se realiza hemodilución para disminuir la viscosidad sanguínea, manteniendo un hematocrito entre 18 y 25% durante la hipotermia profunda y el paro circulatorio. Luego del clampeo (pinzamiento) aórtico se administra cardioplejía fría anterógrada para la protección miocárdica. Durante el recalentamiento se administran 500 mg de metilprednisolona y se inspecciona el *septum* interauricular para detectar la presencia de foramen oval permeable. Las arterias pulmonares son abiertas en su sector intrapericárdico y la endarterectomía se hace de proximal a distal tanto como sea posible hasta los niveles segmentarios (incluso actualmente están llegando a los niveles subsegmentarios (6-8). Los resultados a corto y largo plazo, en términos de supervivencia, son auspiciosos(9-11). Un centro que ya publicó los resultados sobre 2.700 casos mostró una mortalidad intrahospitalaria del 2,2% en los últimos 500 casos consecutivos y ninguna en los de los últimos 260 casos operados.

Una serie publicada en nuestro medio de 41 pacientes consecutivos en 18 años, incluyó 4 pacientes en clase funcional (CF) II (10%), 19 en CF III (49%) y 18 en CF IV (44%)¹⁰. Todos los parámetros hemodinámicos del circuito vascular derecho mejoraron de manera estadísticamente significativa luego de la EP así como el índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho. La mortalidad a 30 días y hospitalaria fue del 17%; esta se debió a *shock* cardiogénico, *distress*, neumotórax hipertensivo y fallo multiorgánico. El análisis de la mortalidad hospitalaria y a 30 días, según CF, fue del 4% para los pacientes que estaban en CF II y III y de 33% para quienes se encontraban en CF IV, con una diferencia estadísticamente significativa. La mortalidad alejada fue del 12%, siendo del 9% en CF II y III y del 17% en CF IV. La CF resultó ser un factor de pronóstico adverso en el seguimiento alejado. La supervivencia global a 1, 2, 5 y 10 años fue del 85%, 82%, 75% y 71%, respectivamente.

Asimismo, en los casos que lo requieran, la EP podrá combinarse con otros procedimientos quirúrgicos, como: cirugía de revascularización miocárdica, cierre de foramen oval permeable, reemplazo de válvula pulmonar o reparación de aneurisma de arteria pulmonar. La función cognitiva, en general, no se afecta y la cirugía puede ser realizada en pacientes añosos con un riesgo aceptable (12).

Por otra parte, la morbilidad y la mortalidad después de la cirugía dependen de la presencia de HP persistente o recurrente (7). Se entiende por HP persistente cuando la PAP media es ≥ 25 mm Hg en la última medición realizada en la unidad de cuidados intensivos posquirúrgicos. La relevancia clínica aún no ha sido explorada

suficientemente, pero debe ser tenida en cuenta como potencial situación que afecte la supervivencia a largo plazo (10).

Cabe mencionar que el trasplante pulmonar es una opción para algunos pacientes que no califican para la EP por presentar lesiones distales no abordables y que no han respondido a ninguna terapéutica farmacológica disponible.

RECOMENDACIONES

- La EP se recomienda en los pacientes con HPTEC que presentan condiciones anatómicas y funcionales y sin contraindicaciones (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- La angioplastia pulmonar puede ser considerada en aquellos pacientes sintomáticos sin indicación de EP o riesgo-beneficio inadecuado (*Clase IIb, Nivel de evidencia C*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:97-103
2. Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1973 Jul;64(1):29-35.
3. Hartz RS, Byrne JG, Levitsky S, Park J, Rich S. Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 1996 Nov;62(5):1255-9;
4. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637-48. <http://doi.org/d25b2q>
5. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, Deutsch R, Blanchard D, Kapelanski DP, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1203-11. <http://doi.org/bg6c9g>
6. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:735-42. <http://doi.org/bwmq>
7. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702-10. <http://doi.org/bkzh9s>
8. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457-62. <http://doi.org/bgh4f>
9. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, Klersy C, Ansaldo E, Niniano R, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:419-24. <http://doi.org/b2vdph>
10. Favaloro RR, Peradejordi MA, Gómez C, Santos M, Cánova J, Klein F, et al. Tromboendarterectomía pulmonar: tratamiento de elección para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. 18 años de seguimiento del Hospital Universitario Fundación Favaloro. *Rev Am Med Resp* 2011;2:74-83.
11. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomized controlled trial. *Lancet* 2011;378:1379-87. <http://doi.org/cb8ggq>
12. Berman M, Hardman G, Sharples L, Pepke-Zaba J, Sheares K, Tsui S, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients aged >70. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:e154-60. <http://doi.org/bwmr>

6. MANEJO MÉDICO DEL POSOPERATORIO DE LA TROMBOENDARTERECTOMÍA PULMONAR EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

INTRODUCCIÓN

El posoperatorio de la tromboendarterectomía de arteria pulmonar (TEAP) en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPTC) representa un escenario clínico donde pueden coexistir distintos tipos de *shock* con trastornos de la hematosi y de la hemostasi que constituyen un gran desafío para el cardiólogo clínico, el hematólogo y el médico intensivista. Las complicaciones más relevantes son la insuficiencia respiratoria posoperatoria por múltiples mecanismos y la falla del ventrículo derecho (VD) (1-3).

POSOPERATORIO NORMAL

Los pacientes en posoperatorio de TEAP requerirán habitualmente, y dependiendo del protocolo institucional, asistencia respiratoria mecánica (AVM) durante 48 a 72 horas (4). Es recomendable el empleo de ventilación protectora, con los siguientes parámetros iniciales: volumen corriente: 6-8 mL/kg, frecuencia: 12-18/min, PEEP: 8-10 cm H₂O y mantener una presión *plateau* por debajo de 30 cm H₂O y una presión *plateau* - PEEP menor de 16 cm H₂O (Tabla 1).

Tabla 1.

Ventilación protectora	
Volumen corriente	6-8 mL/kg
Frecuencia respiratoria	12-18 ciclos por min
PEEP	8-10 cm H ₂ O
Presión plateau	< 30 cm H ₂ O
Presión plateau-PEEP	< 16 cm H ₂ O

Sistemáticamente se utilizarán maniobras preventivas para evitar el edema pulmonar de reperfusión (EPR), que incluyen evitar la sobrecarga hídrica, mantener buen ritmo diurético y considerar el eventual balance negativo (5).

El destete del ventilador se realizará habitualmente con presión de soporte más PEEP hasta lograr una gasometría y parámetros de perfusión tisular adecuados. Deberá postergarse el inicio del destete en casos de isquemia perioperatoria, ácido láctico > 4 mEq/L, sangrado > 200 mL/h o accidente cerebrovascular perioperatorio. Los pacientes con estabilidad hemodinámica con PEEP < 6, PAFI > 200 y afebriles podrían iniciar el destete de la AVM. Debe considerarse que los pacientes con hipoxemia previa tendrán mejor tolerancia a la hipoxemia. Quienes presenten un índice de Tobin (frecuencia respiratoria/volumen corriente) < 100 y que no presenten falla con la prueba de respiración espontánea durante 30 minutos (Tabla 2), con adecuada gasometría (PH > 7.30, PO₂ > 60 mm Hg, PCO₂ < 50 mm Hg, Sat O₂ > 90%) y que protejan la vía aérea serán candidatos a la extubación.

Tabla 2.

Prueba de respiración espontánea (valorar al inicio y a los 30 min)	
<i>Se considera fracaso la ocurrencia de cualquiera de los siguientes</i>	
Frecuencia cardíaca	> 140 o < 60 lat por min o aumento del 20% del basal
Presión arterial sistólica	< 90 o > 180 mm Hg
Sat O ₂	< 90%
Frecuencia respiratoria	> 35 ciclos por min
Parámetros de hipoperfusión tisular	Ácido láctico > 2 mEq/L o Sat. venosa central < 65%
Deterioro del sensorio o agitación mental	
Mala mecánica ventilatoria	

Algunos pacientes requerirán ventilación no invasiva (VNI) durante los primeros días del posoperatorio y un menor porcentaje de ellos requerirá reintubación por fracaso del destete por causas respiratorias o hemodinámicas.

En aquellos que se encuentren utilizando óxido nítrico (NO) por hipertensión pulmonar residual o falla de ventrículo derecho (VD) y se encuentren en plan de destete de la AVM deberá reducirse gradualmente la dosis y eventualmente incorporar otro fármaco inhalatorio o por vía oral (iloprost, sildenafil).

Es recomendable la utilización de un catéter en la arteria pulmonar para monitorización hemodinámica. En aquellos casos donde se decida evitar la colocación de un catéter en la arteria pulmonar, el seguimiento ecocardiográfico podría ser de gran ayuda. El perfil hemodinámico más frecuente pos-TEAP es el descenso significativo y temprano de la presión arterial pulmonar (PAP) y el incremento del gasto cardíaco (GC) con normalización de las resistencias vasculares pulmonares (RVP). En ocasiones, el aumento del GC no se acompaña de un descenso significativo de la PAP y de las RVP sino hasta luego de 24-48 horas del posoperatorio (6).

El VD debe estar bien precargado pero debe evitarse sobrepasar una PVC de 15 mm Hg para minimizar la isquemia de dicho ventrículo por estrés parietal. En el escenario de frecuencia cardíaca subóptima puede intentarse el marcapaseo epicárdico a 90-100 latidos por minuto y valorar la respuesta clínica, ya que en ocasiones puede ser preferible una menor frecuencia cardíaca pero con ritmo propio. El apoyo inotrópico y vasopresor con dobutamina o noradrenalina, o ambas, en dosis bajas suele ser la regla con objetivos hemodinámicos destinados a reducir el edema de reperfusión (IC < 3 l/min/m²) y mantener una presión arterial media (PAM) entre 60 y 65 mm Hg. En caso de hipertensión arterial > 140/90 mm Hg puede ser necesaria la utilización de nitroprusiato de sodio.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La mayoría de los pacientes presentan el fenómeno de “robo” de arteria pulmonar con redistribución del flujo arterial pulmonar hacia sectores revascularizados *de novo* (7,8). Esto produce hipoxemia por alteración en la ventilación/perfusión. El tratamiento es de soporte con ventilación protectora hasta lograr parámetros tisulares de perfusión y cumplir criterios para destete. Habitualmente, este fenómeno revierte luego de varias semanas a pocos meses (9).

EDEMA PULMONAR DE REPERFUSIÓN

Entre las 48 y 72 horas del posoperatorio, aproximadamente un tercio de los pacientes pueden presentar edema pulmonar no cardiogénico(10). Es probable que el paciente ya se encuentre extubado al momento de la aparición de esta complicación. Los pacientes presentan hipoxemia e infiltrados pulmonares generalmente distales al área reperfundida. La mayoría de los pacientes presentan una forma leve con hipoxemia que responde al tratamiento; sin embargo, un subgrupo puede presentar formas graves con criterios de insuficiencia respiratoria grave y dificultad (distrés) o incluso hemorragia alveolar(11, 12). El manejo de los pacientes es similar al del distrés con una ventilación protectora.

Algunos pacientes podrían beneficiarse con el uso de NO inhalado a 10-20 ppm y en ocasiones dosis superiores (hasta 60 ppm) o prostaglandinas (p. ej. iloprost) (13-16). En el caso de hipoxemia refractaria, si las presiones pulmonares son aceptables y no existe hemorragia significativa, la colocación de una ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) venovenosa es una alternativa terapéutica costosa pero eficaz que permitiría evitar la utilización de presiones elevadas en la vía aérea y FiO₂ deletérea y, en ocasiones, evitar la asistencia ventilatoria mecánica. En un estudio retrospectivo de la Universidad de California en San Diego que incluyó 1.790 pacientes, el 1,1% requirió una ECMO venovenosa en el posoperatorio inmediato durante 48 horas con una sobrevida al egreso hospitalario del 30% (17). En los pacientes más graves que se encuentren refractarios por falla ventricular derecha grave o hipertensión pulmonar (HTP) residual grave, la disponibilidad de una ECMO venoarterial podría permitir compensar al paciente como puente a la recuperación o al trasplante pulmonar.

HEMOPTISIS

Lo primero que debe hacerse en presencia de sangrado bronquial es controlar que la anticoagulación se encuentre dentro de un rango de seguridad. En ocasiones deberá suspenderse transitoriamente y eventualmente realizar una fibrobroncoscopia para localizar y resolver el sitio de sangrado. Excepcionalmente el paciente requerirá una arteriografía de arterias bronquiales para eventual embolización terapéutica(18).

FRACASO VENTRICULAR DERECHO

La HTP residual es la causa principal relacionada con el desarrollo de falla del VD en el posoperatorio. Otras causas asociadas son la circulación extracorpórea, la hipotermia, la protección inadecuada del VD. Estos pacientes no son candidatos para iniciar el destete de la AVM. El objetivo terapéutico es mantener una tensión arterial media (TAM) entre 60-65 mm Hg, PAS > 80 mm Hg y lograr una adecuada perfusión tisular con objetivos de saturación venosa central $\geq 65\%$, niveles de ácido láctico normales (< 2 mEq/L) y diuresis > 0,5 mL/kg/h. Durante la monitorización hemodinámica se buscará no sobrepasar una PVC de 15 mm Hg. Utilizar el mínimo apoyo inotrópico para mantener una TAM adecuada pero no superior a 65 mm Hg o índice cardíaco entre 2 y 3 L/min/m². Deberá mantenerse el equilibrio del medio interno con adecuada glucemia (< 140 mg/dL), potasemia (< 4 mEq/L) y evitar la acidosis (19). El NO puede ser de gran utilidad con dosis de 5 a 20 ppm, y eventualmente mayores, con reducción gradual hasta su destete. En ocasiones, los pacientes pueden presentar un síndrome de bajo volumen minuto (SBVM) por disfunción ventricular izquierda, especialmente en aquellos casos con miocardiopatía preexistente, coronariopatía asociada no revascularizada, infarto agudo de miocardio (IAM) perioperatorio o atontamiento posbomba. El manejo hemodinámico debe buscar adecuar las presiones de carga de ambos ventrículos con PVC >10 pero < 15 mm Hg y PCP < 18 mm Hg. El soporte inotrópico se realizará preferentemente con dobutamina (hasta 10 μ g/kg/min o milrinona (hasta 0,5 μ g/kg/min) y eventualmente vasopresina (hasta 0,04 UI/min) o noradrenalina (hasta 0,5 μ g/kg/min). El objetivo es lograr un adecuado gradiente aórtico-coronario para evitar la isquemia miocárdica. En ocasiones puede considerarse la utilización de vasodilatadores sistémicos como NPS o NTG para reducir la poscarga del VI particularmente con falla ventricular izquierda asociada. Tanto en pacientes con fracaso ventricular derecho, como SBVM por falla del VI que se encuentren refractarios al tratamiento con soporte circulatorio farmacológico deberá considerarse la colocación de una ECMO venoarterial (20, 21).

ANTICOAGULACIÓN

La anticoagulación debe iniciarse a la brevedad, debido al elevado riesgo de eventos tromboembólicos (22). En aquellos pacientes que evolucionan sin complicaciones, con escaso débito por tubos de drenaje, con parámetros de perfusión tisular aceptables, podría iniciarse la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular mientras que en los casos con evidencia de *shock*, inestabilidad hemodinámica, alto soporte inotrópico o vasopresor, asistencia ventricular, falla renal o sangrado, se preferirá la heparina sódica no fraccionada sin bolo y por infusión continua en una dosis de 1.000 U/h a iniciar dentro de las 8 a 12 horas del posoperatorio con un objetivo de aPTT entre 50"-70"."

RECOMENDACIONES

- Es recomendable, al indicar asistencia respiratoria mecánica, utilizar ventilación protectora con bajo volumen corriente (4-6 mL/kg), presión *plateau* < 30 cm H₂O y presión *plateau*-PEEP < 16(IIa C).
- Pueden utilizarse maniobras de reclutamiento alveolar y considerarse el decúbito prono temprano para evitar la toxicidad por oxígeno(IIb C).
- La indicación de ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) venovenosa está reservada para hipoxemia refractaria y en ausencia de coagulopatía significativa(IIa C).
- Ante la sospecha de fracaso ventricular derecho debe realizarse un ecocardiograma de urgencia(IIb).
- El objetivo terapéutico es mantener una TAM entre 65-70 mm Hg, PAS > 80 mm Hg y diuresis > 0,5 mL/kg/h, PVC < 15 mm Hg y lograr una adecuada perfusión tisular con objetivos de saturación venosa central ≥ 70% con niveles de ácido láctico normales (< 2 mEq/L)(IC).
- Utilizar el mínimo apoyo inotrópico para mantener una TAM adecuada de 65-70 mm Hg o índice cardíaco entre 2 y 3 L/min/m²(IIa C).
- El soporte inotrópico se realizará preferentemente con dobutamina (hasta 10 µg/kg/min o milrinona (hasta 0,5 µg/kg/min) y eventualmente vasopresina (hasta 0,04 UI/min) o noradrenalina (hasta 0,5 µg/kg/min) en caso de hipotensión arterial(IIb C).
- Ante falla ventricular derecha de difícil manejo asociado a hipertensión pulmonar, considerar la indicación de óxido nítrico 5 a 20 ppm(IIa C).
- En casos seleccionados pueden utilizarse para el manejo de la hipertensión pulmonar dosis elevadas de óxido nítrico 40 a 60 ppm(IIbC).
- Ante falla ventricular derecha o biventricular por síndrome de bajo volumen minuto que con soporte circulatorio farmacológico máximo no se estabiliza, deberá considerarse la ECMO venoarterial(IIa C).
- Ante la hipotensión arterial secundaria a vasoplejía que no responde a la expansión con cristaloides de 1-2 litros, deben indicarse vasopresores: noradrenalina, fenilefrina o vasopresina para su estabilización clínica y hemodinámica(IIa B).
- La anticoagulación debe iniciarse a la brevedad, por el elevado riesgo de eventos tromboembólicos(IIb).
- La heparina sódica no fraccionada sin bolo y por infusión continua debe iniciarse a las 8-12 horas del posoperatorio. Es de elección en aquellos con inestabilidad hemodinámica, asistencia ventricular, falla renal o alto riesgo de sangrado(IC).
- En aquellos pacientes que evolucionan sin complicaciones, con escasos débito por tubos de drenaje y parámetros de perfusión tisular aceptables, podría iniciarse la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular(IC).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons. *Narayana Iyengar RM, et al. Pulmonary endarterectomy and its outcome learned in 1,500 cases. Ann Thorac Surg* 2003;76:1457-64.
2. Kapitan KS, Clausen JL, Moser KM. Gas exchange in chronic thromboembolism after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 1990;98:14-9.
3. Coronel ML, Chamorro N, Blanco I, Amado V, Del Pozo R, Pomar JL, et al. Medical and surgical management for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single center experience. *Arch Bronconeumol* 2014 Dec;50(12):521-7.
4. Narayana Iyengar RM, Hegde D, Chattuparambil B, Gupta R, Patil L. Postoperative management of pulmonary endarterectomy and outcome. *Ann Card Anaesth* 2010;13:22-7. doi: 10.4103/0971-9784.58830.
5. Banks DA, Pretorius GV, Kerr KM, Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: Part II. Operation, anesthetic management, and postoperative care. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;18(4):331-40.
6. Mellekjaer S, Ilkjaer LB, Klaborg KE, Christiansen CL, Severinsen IK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ten years experience in Denmark. *Scand Cardiovasc J* 2006 Feb;40(1):49-53.
7. Moser KM, Metersky ML, Auger WR, Fedullo PF. Resolution of vascular steal after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 1993;104:1441.
8. Olman MA, Auger WR, Fedullo PF, Moser KM. Pulmonary vascular steal in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1990;98:1430.
9. Moser KM, Metersky ML, Auger WR, et al. Resolution of vascular steal after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 1993; 104: 1441-44.
10. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, Morsolini M, Darteville P. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:735-42. doi:10.1183/09031936.00058112.

11. Levinson RM, Shure D, Moser KM. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary artery thromboendarterectomy. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1241.
12. Lee KC, Cho YL, Lee SY. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary endarterectomy. *Acta Anaesthesiol Sin* 2001;39:97.
13. Gardebäck M, Larsen FF, Radegran K. Nitric oxide improves hypoxaemia following reperfusion oedema after pulmonary thromboendarterectomy. *Br J Anaesth* 1995;75:798.
14. Imanaka H, Miyano H, Takeuchi M, et al. Effects of nitric oxide inhalation after pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary thromboembolism. *Chest* 2000;118:39.
15. Pinelli G, Mertes PM, Carteaux JP, et al. Inhaled nitric oxide as an adjunct to pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:227.
16. Kramm T, Eberle B, Guth S, Mayer E. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28(6):882-8.
17. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, Hartley M, Auger WR, Jamieson SW. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:2139-45. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.07.020.
18. Yildizeli B, Arslan Ö, Taş S, Eldem B, Aksoy E, Koçak T, Sunar H. Management of massive pulmonary hemorrhage following pulmonary endarterectomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(1):89-91.
19. Adams A, Fedullo PF. Postoperative management of the patient undergoing pulmonary endarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;18(3):250-6.
20. Rahnnavardi M, Yan TD, Cao C, Vallely MP, Bannon PG, Wilson MK. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension : a systematic review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17(5):435-45.
21. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, Snell A, Colah S, Latimer R, et al. *Ann Thorac Surg* 2008 Oct;86(4):1261-7.
22. D'Armini AM, Totaro P, Nicolardi S, Morsolini M, Silvaggio G, Toscano F, et al. Impact of high titre of antiphospholipid antibodies on postoperative outcome following pulmonary endarterectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(3):418-22.

7. ENFERMEDAD VENOTROMBÓTICA CRÓNICA y SÍNDROME POSTROMBÓTICO

El SPT es una consecuencia alejada de un cuadro de TVP que puede ocurrir a pesar de un tratamiento anti-coagulante óptimo. Los signos y síntomas más habituales son dolor, hinchazón, edema, pesadez, fatiga e hiperpigmentación o fibrosis subcutánea del miembro afectado, o ambas. Las manifestaciones más graves incluyen la aparición de úlceras y la claudicación venosa, situaciones estas que comprometen severamente la calidad de vida del paciente. (1,2)

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de los avances en la prevención de la TVP, su incidencia sigue siendo elevada y afecta a entre el 1 y el 3% de la población general. De estos entre el 20 y el 50% desarrollará algún grado de SPT y un 5 a 10% presentará complicaciones graves como úlceras. (3-5)

Tabla 1. Características clínicas del síndrome postrombótico

Síntomas	Signos
Dolor	Edema
Pesadez	Várices
Calambres	Ectasia / dilatación venosa
Fatiga	Cianosis
Prurito	Hiperpigmentación
Parestesia	Eccema
Claudicación venosa	Lipodermatoesclerosis
	Úlceras

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del SPT es compleja y no está del todo dilucidada. Si bien la hipertensión venosa parece tener un papel central en su desarrollo, no alcanzaría para explicar por qué algunos pacientes se ven afectados a igual grado de insuficiencia venosa. (6,7)

Otros modelos postulan que el daño de la pared venosa desencadena fenómenos inflamatorios que determinarían la aparición del SPT (Figura 1) (8).

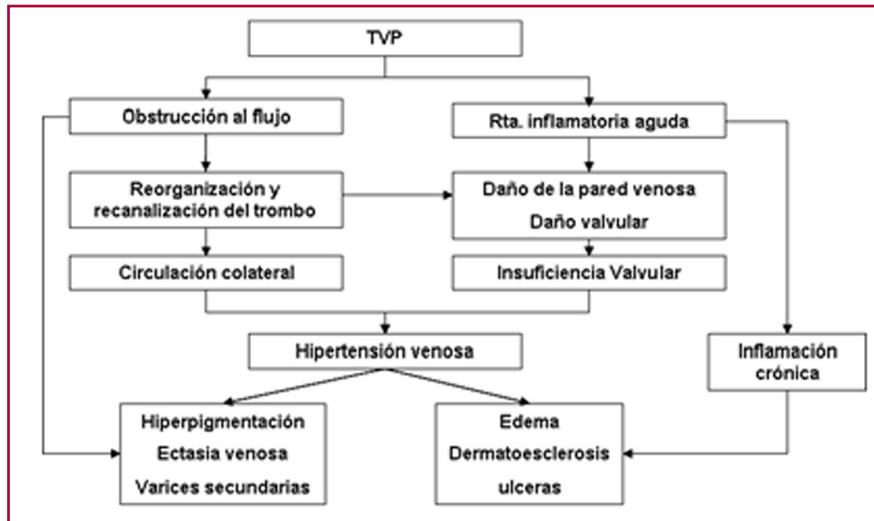


Fig. 1. Fisiopatología del síndrome posttrombótico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SPT es eminentemente clínico sobre la base de los signos y síntomas característicos (Tabla 1). Dado que el SPT es una entidad crónica que puede tener un curso alternante se recomienda esperar al menos 3 meses a partir de la resolución del cuadro de TVP aguda para considerar su presencia. Por lo tanto, el diagnóstico de SPT se considerará una vez resuelto el cuadro agudo, aproximadamente 6 meses luego de las primeras manifestaciones clínicas de TVP. (9).

No existe acuerdo en cuanto al diagnóstico de la presencia de SPT. La escala de Villalta y la definición de Ginsberg fueron concebidas específicamente para el diagnóstico de SPT.

Escala de Villalta

La escala de Villalta (Tabla 2) incorpora cinco parámetros subjetivos y seis objetivos y la presencia o ausencia de úlceras. Tiene buena correlación con la calidad de vida del paciente y la anatomía venosa(10). Esta escala fue criticada por su baja especificidad, alegando que las dimensiones que evalúa pueden ser atribuidas a condiciones relacionadas con patología venosa y que –si bien considera la presencia de úlceras– no establece el número ni las características de estas. A pesar de tales limitaciones, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia recomienda la escala de Villalta para diagnosticar y determinar la gravedad del SPT. Un puntaje mayor de 5 indica la presencia de SPT, de 5 a 9 indica un SPT leve, de 10 a 14 moderado y mayor de 15 o la presencia de úlceras se considera de grado grave.

Tabla 2. Escala de Villalta

	Ausente	Leve	Moderado	Grave
Síntomas				
Dolor	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Calambres	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Pesadez	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Parestesia	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Prurito	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Signos				
Edema pretibial	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Hiperpigmentación	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Ectasia venosa	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Eritema	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Induración dérmica	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Dolor a la compresión de la pantorrilla	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Úlcera	Ausente			Presente

Definición de Ginsberg

Ginsberg define SPT a la presencia de dolor y edema diario que persiste por al menos un mes, de características típicas (empeora al estar de pie o deambular y mejora con reposo y elevación del miembro) y ocurre al menos 6 meses después de un episodio de TVP. Aunque no estratifica la gravedad del SPT se correlaciona bien con los puntajes de calidad de vida e identifica pacientes más graves que la escala de Villalta. (11,12)

Clasificación CEAP

Esta clasificación fue pensada para diagnosticar y comparar el resultado del tratamiento de pacientes con insuficiencia venosa crónica. Si bien fue utilizada para diagnosticar SPT, carece de un punto de corte establecido para el diagnóstico y no permite evaluar cambios de la condición clínica en el tiempo. Por ello no se la recomienda ni para el diagnóstico ni para el seguimiento de SPT (13).

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL SÍNDROME POSTROMBÓTICO

Entre los factores de riesgo para el desarrollo del SPT se incluyen el índice de masa corporal y la edad. La localización y extensión de la TVP inicial determinan un mayor riesgo de SPT. Así, el compromiso iliaco o de la vena femoral común presenta mayor riesgo que el compromiso fémoro-poplíteo (7). La recurrencia de eventos tromboticos en el miembro índice, la presencia de trombosis residual y el recibir un tratamiento subóptimo son condiciones de riesgo para desarrollar un SPT.

PREVENCIÓN DEL SÍNDROME POSTROMBÓTICO

La base para poder prevenir el SPT radica en la aplicación de diferentes estrategias ante el diagnóstico de una TVP.

Tratamiento anticoagulante óptimo

Es fundamental el diagnóstico temprano de TVP y el tratamiento apropiado con anticoagulación, con dosis y duración en forma óptima basándose en las guías de práctica clínica. (14).

Medias de compresión graduada

Las medias de compresión elástica mejoran el edema y la circulación anterógrada venosa. Un metaanálisis que evaluó 3 estudios pequeños y heterogéneos evidenció una reducción significativa del SPT. (15). Sin embargo, el estudio más grande publicado recientemente con 803 pacientes no logró demostrar un beneficio clínico en la tasa de SPT. (16). Dada su baja tasa de efectos adversos, las medias de compresión graduada de clase II, 30-40 mm Hg a nivel del tobillo, podrían ser utilizadas inicialmente en forma diaria y por el lapso de por lo menos 2 años. No deberían indicarse para los pacientes con arteriopatía periférica moderada o grave.

Deambulación temprana

Varios estudios pequeños han demostrado que el uso de medias de compresión asociado a deambulación temprana serían eficaces para prevenir el SPT a largo plazo, sin evidenciar un perjuicio en los eventos tromboembólicos. (17,18).

Trombólisis directa con catéter

El uso de bajas dosis de trombolíticos infundidos localmente genera una lisis más rápida y eficaz del coágulo que la lograda solo con el uso de los anticoagulantes, al disminuir el daño de las válvulas venosas y por ende la tasa de SPT. Algunas revisiones sistemáticas y el ECR más importante demostraron en pacientes con TVP proximal una reducción significativa de la incidencia de SPT a los 24 meses con TDC comparado con el control, pero con una mayor tasa de eventos hemorrágicos (19-21). No se recomienda su utilización en forma sistemática, pero debe ser tenida en cuenta para aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios: TVP proximal iliofemoral, síntomas < 14 días, adecuado estatus funcional, expectativa de vida > 1 año y bajo riesgo de sangrado.

No se debe realizar tratamiento con trombolíticos administrados en forma sistémica.

Tratamiento del síndrome postrombótico

Una vez realizado el diagnóstico, la base del tratamiento del SPT es lograr una disminución de la presión intra-venosa. Esto se logra con el uso de medias de compresión graduada asociado a la elevación del miembro afectado la mayor parte del tiempo posible.

En una revisión sistemática se demostró que el uso de medias de compresión genera una mejoría en la curación de úlceras venosas, explicando este efecto por la disminución de la estasis venosa. (22). Se ha demostrado que las medias hasta las rodillas serían tan eficaces como las que alcanzan al muslo, pero se opta por las primeras por su mayor comodidad y adhesión. (23,24) Se deberán utilizar las medias de 30-40 mm Hg. Como alternativa

se podría optar por las de 40-50 mm Hg en caso de no lograr una mejoría en los edemas, o utilizar de 20-30 mm Hg en aquellos pacientes que no las toleren.

Diversos estudios de pequeña magnitud han evaluado dispositivos de compresión mecánica y demostraron una mejoría en los síntomas de SPT; sin embargo, se necesitan estudios de mayor cuantía de pacientes para obtener resultados contundentes. (25)

El tratamiento de corta duración de tres semanas con flebotónicos como la escina sería eficaz para el tratamiento sintomático del SPT en grados graves. (26)

No se ha demostrado el beneficio del tratamiento endovascular en pacientes con SPT en ECR. En estudios clínicos pequeños no se logró evidenciar una mejoría de los síntomas y signos en la población global con SPT, pero sí en el subgrupo de pacientes con SPT de grado severo, donde ha disminuido el puntaje (*score*) de Villalta en el seguimiento comparado con el tratamiento convencional. (27)

RECOMENDACIONES

- Utilizar la escala de Villalta y la definición de Ginsberg en el seguimiento de pacientes con TVP (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Tratamiento apropiado con anticoagulación con dosis y duración en forma óptima basándose en las guías clínicas (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- Uso de medias de compresión graduada de 30-40 mm Hg por el lapso de 2 años (*Clase IIb, Nivel de evidencia B*).
- Deambulación temprana luego del diagnóstico de TVP (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).
- El tratamiento con trombolíticos locales debe ser tenido en cuenta en grupos específicos de pacientes (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).
- No se debe realizar tratamiento con trombolíticos en forma sistémica (*Clase III*).
- El tratamiento de corta duración con flebotónicos sería eficaz para el tratamiento sintomático del SPT en grados severos (*Clase IIb, Nivel de evidencia B*).
- No existe suficiente evidencia para poder recomendar el uso de dispositivos de compresión mecánica ni el implante de endoprótesis (*stents*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol* 2006;134:357-65.
2. Kahn SR. The post thrombotic syndrome. *Thromb Res* 2011;127 (Suppl 3):S89-S92.
3. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol* 2009;145:286-95.
4. Delis KT, Bountouroglou D, Mansfield AO. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. *Ann Surg* 2004;239(1):118-26.
5. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(suppl 1):I4-I8.
6. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
7. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008;149:698-707.
8. Roumen-Klappe EM, Janssen MC, van Rossum J, Holewijn S, Van Bokhoven MM, Kaasjager K, et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7:582-7.
9. Meissner MH, Moneta G, Burnand K, Głowiczki P, Lohr JM, Lurie F, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg* 2007;46(suppl S):4S-24S.
10. Villalta S, Bagatella P, Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Prandoni P. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the postthrombotic syndrome. *Haemostasis* 1994;24:158a. Abstract.
11. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Van der Laan deVries M, Magier D, MacKinnon B, Gent M. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001;161:2105-9.
12. Kahn SR, Desmarais S, Ducruet T, Arsenault L, Ginsberg JS. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post-thrombotic syndrome: correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux. *J Thromb Haemost* 2006;4:907-8.
13. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost* 2009;7:879-83.
14. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e44S-e88S.
15. Kolbach D, Sandbrink M, Hamulyak K, Neumann H, Prins M. Non-pharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1): CD004174.
16. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent postthrombotic syndrome: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2014; 383:880-8.
17. Partsch H, Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000;32:861-9.

18. Blattler W, Partsch H. Leg compression and ambulation is better than bed rest for the treatment of acute deep vein thrombosis. *Int Angiol* 2003;22:393-400.
19. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima Wet al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2012; 379: 3 -8.
20. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD002783.
21. Du GC, Zhang MC, Zhao JC. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis - a meta-analysis. *Vasa* 2015;44:195-202.
22. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000265.
23. Benkő T, Cooke EA, McNally MA, Mollan RA. Graduated compression stockings: knee length or thigh length. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;383:197-203.
24. Lattimer CR, Azzam M, Kalodiki E, Makris GC, Geroulakos G. Compression stockings significantly improve hemodynamic performance in post-thrombotic syndrome irrespective of class or length. *J Vasc Surg* 2013;58:158-65.
25. O'Donnell MJ, McRae S, Kahn SR, Julian JA, Kearon C, Mackinnon B, et al. Evaluation of a venous-return assist device to treat severe post-thrombotic syndrome (VENOPTS). A randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2008;99:623-9.
26. Pittler MH, Ernst E. *Cochrane Database.* Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD003230. doi: 0.1002/14651858.CD003230.pub4.
27. Yin M, Shi H, Ye K, Lu X, Li W, Huang X, Lu M, Jiang M. Clinical Assessment of Endovascular Stenting Compared with Compression Therapy Alone in Post-thrombotic Patients with Iliofemoral Obstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:101-7.

8. TROMBOEMBOLISMO DE PULMÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN EL EMBARAZO

La TEP es una de las causas más importantes de mortalidad materna durante el embarazo. El riesgo se incrementa en el posparto, especialmente luego de una cesárea.

Los signos y los síntomas no difieren de los que se observan en la población general, aunque vale recordar que la frecuencia cardíaca más elevada y la presión arterial baja son características normales del embarazo avanzado. También la disnea se debe interpretar con cautela, ya que es frecuente en el último trimestre. Es normal que el dímero D se incremente durante el embarazo, pero mantiene su valor predictivo negativo en pacientes con baja sospecha clínica. En pacientes con bajo-moderado riesgo, las pruebas de alta sensibilidad negativa descartan el TEP en el 95% de los casos, evitando la exposición a métodos diagnósticos más agresivos.

En pacientes con sospecha clínica de TEP, un dímero D negativo lleva a continuar con imágenes, comenzando por una ecografía Doppler de miembros inferiores (MMII). Si esta resulta positiva, el diagnóstico de ETE se confirma y se iniciará la anticoagulación con heparina (1). La heparina sódica no fraccionada será de elección en el periparto, fallo renal, obesidad mórbida, o cuando se considere que pueda ser necesario un tratamiento de reperfusión; en el resto de los casos y en pacientes estables podría utilizarse heparina de bajo peso molecular. En aquellos casos en los cuales exista sospecha clínica de TEP pero el Doppler venoso no demuestre trombosis venosa profunda (TVP), lo que ocurre en la mitad de los casos, se continuará la evaluación mediante otros métodos. Actualmente disponemos de diversas opciones para arribar al diagnóstico: ecocardiograma Doppler, centellograma de V/Q radioisotópico, angio-TC con protocolo para TEP y angiografía pulmonar. Aunque hoy en día la angio-TC multicorte es el método de elección, en el embarazo se prefiere el centellograma V/Q por su menor exposición a la radiación, en especial cuando la radiografía de tórax es normal y se puede realizar solo perfusión. (2,3)

El ecocardiograma es una buena opción para comenzar la evaluación, ya que permite detectar trombos proximales en las arterias pulmonares y trombos en tránsito en cavidades derechas; evaluar el grado de hipertensión pulmonar, la suficiencia del ventrículo derecho y descartar la existencia de un foramen oval permeable. Si el examen es negativo, se puede continuar con un ecocardiograma transesofágico (TEE), preferentemente tridimensional, excelente para detectar trombos en vasos hasta de segundo orden, con la ventaja de no irradiar a la paciente y el feto.

La angiografía pulmonar multiplica por 10 la exposición a la radiación y debe evitarse.

El tratamiento inicial se basa en la utilización de heparina en sus diversas variantes, ya que no atraviesa la barrera placentaria. La anticoagulación se continúa durante al menos 3 meses incluyendo las 6 semanas posteriores al parto. El fondaparinux, así como los nuevos anticoagulantes orales (NAO), carecen de estudios que avalen su uso, por lo que están formalmente contraindicados. Los antagonistas de la vitamina K pueden producir malformaciones o hemorragias fetales en cualquier momento del embarazo; en consecuencia, están absolutamente contraindicados. En cambio, se pueden administrar en el puerperio y durante la lactancia.

El embarazo se considera una contraindicación relativa para el uso de fibrinolíticos. Sin embargo, estos se han utilizado en situaciones críticas, y la evidencia disponible surge del informe de casos con tasas de complicaciones similares a las de otras poblaciones. Al igual que en otras situaciones clínicas, deberá estratificarse adecuadamente

al paciente para valorar el riesgo de implementar una estrategia de reperfusión más invasiva frente al riesgo de mantener una conducta más conservadora a la espera del surgimiento de claros signos de inestabilidad clínica.

RECOMENDACIONES

- En el tratamiento se emplea heparina sódica o de bajo peso molecular (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Los dicumarínicos son teratogénicos y están contraindicados (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- Los NACO y los pentasacáridos no han sido probados y no deben emplearse (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Según los informes, los fibrinolíticos han sido empleados con éxito en forma aislada. Su uso se restringe a pacientes graves (*Nivel IIB, Nivel de evidencia C*).
- El dímero D de alta sensibilidad tiene 95% de valor predictivo negativo (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- La ecografía con Doppler (de MMII, transtorácica, transesofágica) es una herramienta diagnóstica valiosa que evita irradiar a la madre y al feto (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
- Por la misma razón, por ahora se prefiere el centellograma de perfusión a la tomografía axial computarizada (*Clase I, Nivel de evidencia B*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, et al. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2013;11:270-81. <http://doi.org/bwqg>
2. Ginsberg JS, Hirsch J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiology procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61:189-96.
3. Revel MP, Cohen S, Sánchez O, Collignon MA, Thiam R, Redhuil A, et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology* 2011;258:590-8. <http://doi.org/cpkbws>

9. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ASOCIADA CON NEOPLASIAS

PROFILAXIS

La presencia de una neoplasia incrementa el riesgo de enfermedad tromboembólica entre 4 y 16 veces. Es mayor el riesgo en los tumores de cerebro, páncreas y el mieloma múltiple, seguidos por pulmón, riñón, útero y vejiga. La quimioterapia es un factor de riesgo adicional. La cirugía en estos pacientes puede incrementar el riesgo de (EVT) hasta 90 veces, por lo que se recomienda profilaxis extendida. Aunque el riesgo es decreciente pero persiste elevado hasta cumplido el año, la duración recomendada para la profilaxis es de 30 días. (1) No hay evidencia de que prolongarla mejore el pronóstico. Se recomienda realizarla con heparina de bajo peso molecular (HBPM) por sobre otros métodos anticoagulantes. (2)

DIAGNÓSTICO

En estos enfermos se siguen las mismas pautas diagnósticas que en la población general, aunque debe recordarse que el dímero D tiene más falsos positivos.

TRATAMIENTO

Debe considerarse que esta población presenta un riesgo mayor de sangrado; sin embargo, el tratamiento no difiere del de otras poblaciones. La terapéutica se mantiene mínimamente durante 3 a 6 meses en el primer episodio y se recomienda realizarla con HBPM. En casos seleccionados, cuando se considere elevado el riesgo de recidiva, se considerará extender el tratamiento anticoagulante hasta la resolución de la enfermedad de base y, en ocasiones, en forma indefinida.

TROMBOEMBOLIA DE PULMÓN ESPONTÁNEA Y NEOPLASIA OCULTA

El 10% de los pacientes con EVT presentan o desarrollan cáncer en los años posteriores al diagnóstico. Se recomiendan controles periódicos; una búsqueda exhaustiva no ha demostrado ser superior al *screening* básico. (3)

RECOMENDACIONES

- El manejo inicial no difiere del habitual (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).
- En el seguimiento se sugiere usar HBPM por 3-6 meses (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs M, Ramsay TO. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012;126:448-54. <http://doi.org/bwqh>
2. Aki EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, et al. Anticoagulation for long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 jul 8 7:CD00650
3. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, et al., for the SOME Investigators. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373:697-704. <http://doi.org/bwqj>

10. EMBOLIA PULMONAR NO TROMBÓTICA

La embolia pulmonar no trombótica hace referencia a la oclusión del árbol pulmonar por diferentes materiales no trombóticos tales como células grasas, líquido amniótico, células tumorales, diferentes microorganismos e incluso aire o gas.

La prevalencia de estas formas de embolia es baja y la presentación clínica suele no diferir de la embolia trombótica clásica. Esta circunstancia, entre otras, hace que la sospecha clínica y el abordaje diagnóstico no sean sencillos. Por tal razón cobran mayor relevancia el entorno, las prácticas y demás condiciones clínicas que rodean al paciente en el que se sospecha una embolia de etiología no trombótica. Algunas de las manifestaciones clínicas más frecuentes, al igual que en la TEP son: la disnea, la taquicardia, la hemoptisis, el dolor torácico e incluso el síncope (1,2)

Al tratarse de una entidad poco prevalente no disponemos de información que provenga de grandes ensayos.

En este capítulo se desarrollan las situaciones que más comúnmente pueden presentarse, con el objetivo de brindar una guía para el abordaje diagnóstico y terapéutico.

EMBOLIA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

También llamado síndrome anafilactoide del embarazo, representa una situación crítica, con grave compromiso de vida, que se presenta durante el embarazo o poco después del parto. Afortunadamente se trata de una entidad poco frecuente, con una incidencia de 1 a 12 casos cada 100.000 partos.(3,4)

Los factores que más se asocian con este síndrome son: la edad materna avanzada, la instrumentación del parto, el desprendimiento prematuro de placenta, la placenta previa, la multiparidad, las lesiones del cérvix, la eclampsia y la inducción del trabajo de parto. Lamentablemente se trata de una entidad difícilmente prevenible y poco predecible (5)

Lo más probable es que la embolia del líquido se produzca cuando este entra en circulación sistémica a través de las venas uterinas durante el parto o a través de laceraciones placentarias o de sus vasos de inserción, que se podrían generar como consecuencia de la instrumentación o como resultado de un trabajo de parto traumático.

Células epiteliales y meconio impactan a nivel de las arterias pulmonares, provocando su obstrucción (embolia pulmonar) y desatando una gran reacción inflamatoria. Los hallazgos clínicos más frecuentes son las convulsiones y el colapso respiratorio por edema de pulmón y síndrome de *distress* respiratorio agudo. La mortalidad oscila en alrededor del 20% y el tratamiento es el soporte hemodinámico (4,5)

EMBOLIA TUMORAL

Las células tumorales arriban a la circulación sistémica a través de la invasión de capilares o por medio de la neovascularización que genera la propia neoplasia. La mayoría de estas células que escapan al torrente sanguíneo son capturadas y lisadas por el sistema inmunológico o por las propias fuerzas mecánicas y de cizallamiento vascular. Sin embargo, algunas de ellas pueden acceder a la circulación pulmonar y quedar atrapadas dentro de los capilares. Es frecuente que estas microembolias pasen clínicamente inadvertidas; el diagnóstico *post mortem* en pacientes portadores de tumores sólidos ronda el 23%, dato que surge luego de que Samuel Goldhaber estudiara por medio de autopsia a 73 pacientes portadores de tumores sólidos; 17 de ellos presentaban embolia pulmonar, de los cuales a solo 1 (6%) se le había realizado un correcto diagnóstico antes de la muerte (6,7)

La presencia de células tumorales a nivel de la vasculatura pulmonar puede activar la cascada de la coagulación con la formación de un trombo oclusivo. En este caso se plantea la paradoja de un doble mecanismo oclusivo, donde participan tanto células tumorales provenientes de un tumor sólido alejado como un trombo formado *in situ*.

Entre las formas sólidas de cáncer, el de mama e hígado parecen estar más asociados a embolia pulmonar predominantemente del tipo tumoral, mientras que los tumores de próstata, estómago y apéndice cecal presentan un doble mecanismo tumoral y trombótico. Finalmente, el cáncer de pulmón podría presentar cualquiera de las dos patentes embólicas (7)

Los cambios a nivel de la vasculatura pulmonar como la hipertrofia de la media, la fibrosis intimal y la necrosis de la capa elástica pueden ser irreversibles y evolucionar hacia la hipertensión pulmonar crónica.

Anatómicamente existe una diferencia según el tipo de embolia: la proliferación de la íntima inducida por la embolia tumoral suele ser concéntrica y con alto contenido celular, mientras que la embolia trombótica se presenta “serpenteante” y con mayor excentricidad.

Desde la presentación clínica hasta la radiografía simple de tórax, la microembolia pulmonar se asemeja a otras patologías respiratorias como neumonía, intersticiopatía o incluso tuberculosis (8)

No existe un tratamiento específico para esta entidad. La sobrevida podría mejorar en el caso de los tumores con buena respuesta a la quimioterapia. Para lograr el diagnóstico previo a la muerte hay que estar atento a la posibilidad de presentación y considerarlo en un paciente portador de neoplasia sólida que se manifieste síntomas respiratorios o compatibles con TEP. Finalmente, el tratamiento debe ser de sostén y con foco sobre la enfermedad de base.

EMBOLIA SÉPTICA

La embolia pulmonar séptica tiene una clara asociación con la endocarditis de la válvula tricúspide (endocarditis de las cavidades derechas). Esta condición clínica, a su vez, se asocia con drogadicción intravenosa, a la presencia de catéteres infectados (tanto permanentes como semipermanentes) y a dispositivos como marcapasos definitivos o cardiodesfibriladores implantables que se hallan colonizados por microorganismos patógenos. Además, las tromboflebitis, los procesos supurados de la cabeza y el cuello y las prótesis vasculares también son posibles fuentes embolígenas. En cuanto a la forma de presentación, los episodios febriles, los síntomas respiratorios y los infiltrados pulmonares suelen ser los hallazgos iniciales más comunes.

En esta circunstancia, el tratamiento se basa en la antibioticoterapia específica. Es prioritario identificar la fuente embolígena y el microorganismo causal teniendo en cuenta la sospecha diagnóstica inicial, a partir del contexto del paciente y su estado de inmunidad. Para ello, son de gran utilidad las técnicas de imágenes como la radiografía de tórax y la tomografía computarizada junto con los cultivos seriados de sangre periférica y de todo aquel material extraído del cuerpo del cual se sospeche la etiología. Es de notar que las endocarditis derechas pueden presentar hemocultivos negativos.

En la actualidad, el germen que con mayor frecuencia se asocia es el *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, aumenta la incidencia de microorganismos anaerobios, bacteroides y hongos como resultado de los estados de inmunodepresión y al creciente número de dispositivos implantables, prótesis y catéteres.

Es de vital importancia eliminar el foco séptico (catéter, marcapasos, prótesis) e iniciar un tratamiento antimicrobiano específico de manera temprana (9,10)

EMBOLIA GRASA

La embolización de grasa representa una complicación poco frecuente de la fractura de huesos largos o de la pelvis y de procedimientos quirúrgicos como la colocación de dispositivos endomedulares, prótesis de cadera o rodilla. También se describe como complicación de traumatismos externos con lesión de partes blandas, la utilización de la vía intra-ósea, la politransfusión de hemoderivados, el hígado graso, la pancreatitis y la liposucción. En el caso de las fracturas, su incidencia aumenta a mayor cantidad de huesos comprometidos y la mortalidad oscila entre el 5% y el 15% según las series (11)

Además de la oclusión total o parcial del árbol arterial pulmonar o de alguna de sus ramas se desencadena una reacción inflamatoria local que puede evolucionar al *distress* respiratorio agudo. La mitad de los pacientes se presentan con insuficiencia respiratoria y requerimiento de intubación orotraqueal (12)

La presentación clínica incluye un estado mental alterado que puede acompañarse de signos neurológicos focales producto de las embolias grasas cerebrales. Otro signo es la aparición tardía (12 a 36 horas) de un *rash* cutáneo como resultado de la embolización de pequeños capilares dérmicos. De esta manera se describe una típica tríada de la embolización de grasa: estado mental alterado y/o signos neurológicos focales, *distress* respiratorio y *rash* cutáneo que se localiza principalmente en las conjuntivas, la mucosa oral y la piel del cuello y las axilas. Afortunadamente, estas afecciones suelen autolimitarse por lo que el tratamiento está dirigido a la monitorización y al sostén hemodinámico.

Está descrito el tratamiento preventivo con seis dosis de metilprednisolona de 1,5 mg/kg cada 8 horas en pacientes con alto riesgo de embolia grasa (fractura de hueso largo o pelvis o de ambos)(13).

EMBOLIA GASEOSA VENOSA

El ingreso de aire en los vasos sanguíneos constituye habitualmente una complicación derivada de la iatrogenia. La embolia gaseosa venosa ocurre generalmente tras la manipulación de catéteres venosos centrales y para

diálisis. Se calcula que el volumen necesario para generar daño grave e incluso la muerte varía de 50 a 500 mL según las diferentes fuentes consultadas(14)

La embolia de aire provoca incremento de la presión pulmonar y obstrucción a nivel del tracto de salida del ventrículo derecho (VD). Esta situación genera hipertensión pulmonar con incremento de las condiciones de carga del VD con caída del retorno venoso (15)

Cuando está presente, es típico un soplo denominado en “rueda de molino” con característica de “salpicaduras” como resultado de la presencia de aire dentro de las cavidades cardíacas; puede auscultarse con el estetoscopio en la región precordial. El método diagnóstico de elección es la tomografía computarizada (TC). Esta pone en evidencia una imagen redondeada homogénea que se localiza ventralmente con el paciente en decúbito dorsal. En manos experimentadas, la ecocardiografía transesofágica también puede considerarse una opción para el diagnóstico.

El objetivo primordial del tratamiento es la monitorización y el sostén hemodinámico. Se debe mantener un plan de hidratación amplio (expansiones con volumen) y, de ser posible, posicionar al paciente en decúbito lateral izquierdo buscando desobstruir el tracto de salida del VD, ya que el aire va a tender a dirigirse hacia la región anterior o ventral del tórax. La colocación de un catéter venoso central con el objetivo de aspirar el aire desde la cavidad puede ser una opción válida cuando las cantidades del gas infundido fueron considerables. Por otro lado, la administración de oxígeno en concentraciones elevadas (100%) puede reducir el tamaño de la burbuja al aumentar el gradiente de difusión de nitrógeno (principal componente del aire ambiente). (15)

RECOMENDACIONES

- En la embolia pulmonar séptica es de vital importancia eliminar el foco séptico (catéter, marcapaso, prótesis) e iniciar un tratamiento antimicrobiano específico de manera temprana (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- Puede indicarse tratamiento preventivo con seis dosis de metilprednisolona de 1,5 mg/kg cada 8 horas en pacientes con alto riesgo de embolia grasa (fractura de hueso largo o pelvis o de ambos (*Clase IIB, NI de evidencia*)).
- En la embolia gaseosa debe mantenerse un plan de hidratación amplio (expansiones con volumen) y, de ser posible, posicionar al paciente en decúbito lateral izquierdo buscando desobstruir el tracto de salida del VD (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*)
- En la embolia gaseosa, la colocación de un catéter venoso central con el objetivo de aspirar el aire desde la cavidad puede ser una opción válida cuando las cantidades del gas infundido fueron considerables (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
- En la embolia gaseosa, la administración de oxígeno en concentraciones elevadas (100%) puede reducir el tamaño de la burbuja al aumentar el gradiente de difusión de nitrógeno (*Clase IIB, Nivel de evidencia C*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Khashper A, Discepola F, Kosiuk J, Qanadli SD, Mesurole B. Nonthrombotic Pulmonary Emboli. *AJR* 2012;198:152-9.
2. Montagnana M, Cervellini G, Franchini M, Lippi G. Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:436-44.
3. Gilmore DA, Wakim J, Secrest J, Rawson R. Anaphylactoid syndrome of pregnancy: a review of the literature with latest management and outcome data. *AANA J* 2003;71:120.
4. Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:49.e1.
5. Knight M, Berg C, Brocklehurst P, Kramer M, Lewis G, Oats J, et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:7.
6. Bassiri AG, Haghghi B, Doyle RL, et al. Pulmonary tumor embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:2089.
7. Goldhaber SZ, Dricker E, Buring JE, et al. Clinical suspicion of autopsy-proven thrombotic and tumor pulmonary embolism in cancer patients. *Am Heart J* 1987;114:1432.
8. Lammi M, Wurzel J, Criner GJ. Pulmonary tumor embolism. *Lung* 2010; 188:441.
9. Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, et al. Unusual pulmonary embolism: septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. *Circ J* 2007;71:772-5.
10. Cook RJ, Ashton RW, Aughenbaugh GL, Ryu JH. Septic Pulmonary Embolism: Presenting Features and Clinical Course of 14 Patients. *Chest* 2005;128:162-6.
11. Mellor A, Soni N. Fat embolism. *Anaesthesia* 2001;56:145-54.
12. Gupta A, Reilly CS. Fat embolism. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain J* 2007; 7(5).
13. A. Schonfeld SA, Ploysongsang Y, Dilisio P, Crissman JD, Miller E, Hammerschmidt DE, et al. Fat embolism prophylaxis with corticosteroids. *Ann Intern Med* 1983;99:438-43.
14. Muth CM, Shank ES. Review article: Gas embolism. *NEJM* 2000;342(7): 476-82.
15. Orebaugh SL. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit Care Med* 1992;20:1169-77.