

Tromboembolismo de Pulmón

Curso superior Asociación Médica Argentina

4 julio 2023
Dra. Sorasio Guillermina

Enfermedad Tromboembólica venosa (ETE V)

-Trombosis venosa profunda (TVP)

-Tromboembolismo de Pulmón (TEP)

-Síndrome post Embolia de Pulmón

-Enfermedad tromboembólica crónica (ETEC)

-Hipertensión Pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

EDEV

Datos epidemiológicos

Incidencia: 1/1000 hab./año

79% TVP-TEP concomitante

50% de las TVP proximales desencadenan TEP

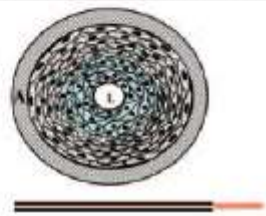
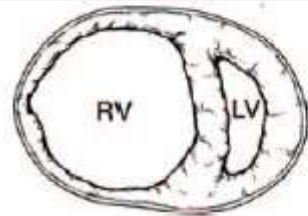
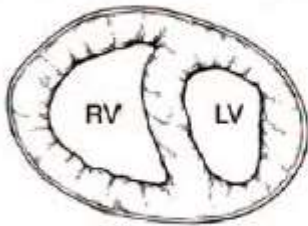
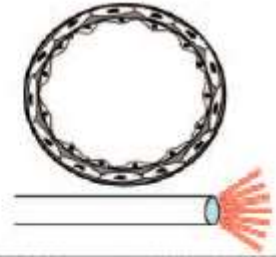
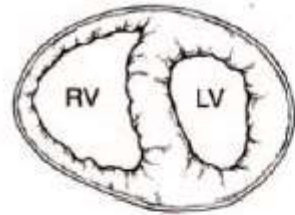
30% Recurrencia sin tratamiento

Mortalidad del 7-11% (hasta 60% en shock)

De la fisiopatología a la anatomía patológica

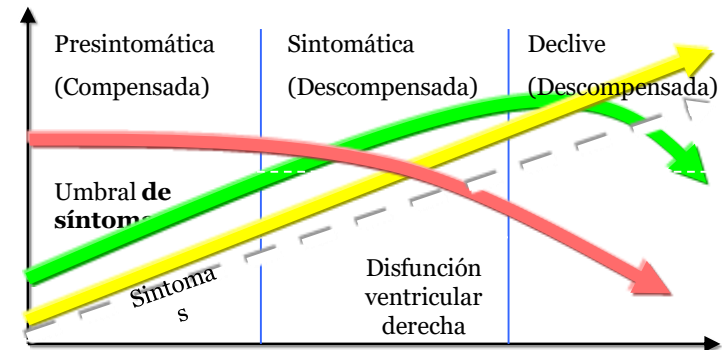
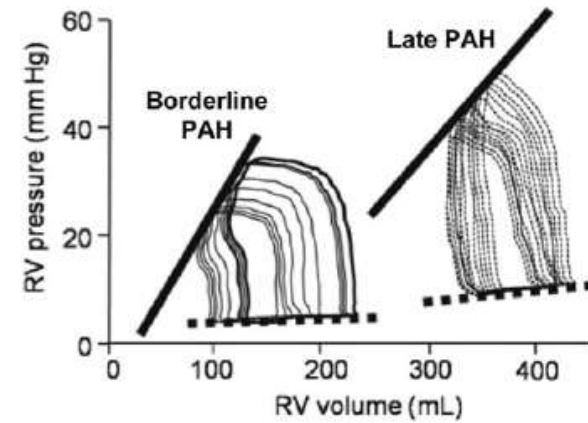
Ventrículo Derecho

Arteria Pulmonar



Hipertrofia VD
Disfunción endotelial
Constricción AP
Pérdida microvascular

Dilatación del VD
Hipertrofia vascular
Obliteración Vascular



Predictores Clínicos de TEP

Revised Geneva score ⁶⁴			Wells score ⁶⁵		
Variable		Points	Variable		Points
Predisposing factors			Predisposing factors		
Age >65 years		+1	Previous DVT or PE		+1.5
Previous DVT or PE		+3	Recent surgery or immobilization		+1.5
Surgery or fracture within 1 month		+2	Cancer		+1
Active malignancy		+2	Symptoms		
Symptoms			Haemoptysis		
Unilateral lower limb pain		+3			+1
Haemoptysis		+2	Clinical signs		
Clinical signs			Heart rate		
Heart rate			>100 beats/min		+1.5
75–94 beats/min		+3	Clinical signs of DVT		
≥95 beats/min		+5			+3
Pain on lower limb deep vein at palpation and unilateral oedema		+4	Clinical judgement		
Clinical judgement			Alternative diagnosis less likely than PE		
					+3
Clinical probability			Clinical probability (3 levels)		
10%	Low	0–3	Low		0–1
30%	Intermediate	4–10	Intermediate		2–6
60%	High	≥11	High		≥7
			Clinical probability (2 levels)		
			PE unlikely		0–4
			PE likely		>4

<i>Escala de PADUA²³</i>	
Factor de riesgo	Puntos
Movilidad reducida	3
Cáncer activo	3
ETV previa (no tromboflebitis superficial)	3
Trombofilia conocida	3
Cirugía o trauma en el último mes	2
Edad >70 años	1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1
ACV o IAM	1
Tratamiento hormonal actual	1
Obesidad (IMC > 30 Kg/m ²)	1
Infección aguda o enfermedad reumática	1

TABLA 2.- *Escala IMPROVE-VTE²⁴*

Factor	Puntos
ETV previa	3
Trombofilia conocida	2
Parálisis de miembros inferiores	2
Cáncer activo o previo hasta 5 años	2
Movilidad reducida mayor de 1 día	1
Internación en Cuidados Intensivos o Unidad Coronaria	1
Edad > 60	1

ETV: enfermedad tromboembólica venosa

0-1: Riesgo bajo (ETV sintomática < 1.0 %)

2-3: Riesgo moderado (ETV sintomática 1.0-1.5%)

4 o >: Riesgo alto (ETV sintomática > 4%)

TEP Diagnóstico clínico

La tríada clásica de disnea , dolor torácico y hemoptisis (< 20 %)

PIOPED

- Disnea (70%),
- Dolor pleurítico (66%)
- Hemoptisis (15%)
- Tos (37%)
- Angina y síncope (TEP masivo <10%)
- Edema y dolor MMII (26%)
- IC y MS

TEP en jóvenes: dolor torácico sólo en 21 % y es subdiagnosticado

Tromboembolismo pulmonar (PIOPED)

Signos Clínicos

Taquipnea (70 %)

Rales crepitantes (30%) / sibilancias

Taquicardia 30%

R2 (23 %) / 3er R der

Fiebre < 38.3

Hemoptisis leve

TEP masivo: Claudicación VD-IY-Cianosis

TVP proximal (40%)

TEP asintomático

TEP masivo:

96% taquipnea

70% taquicardia

58% rales

53% 2do ruido aumentado

43% fiebre

36% sudoración

34% R3 R4 con galope

32% tromboflebitis clínica

24% edema MMII

23% Soplo

19% cianosis

TEP Diagnóstico

-Sospecha clínica

-Métodos Inespecíficos:

- RX de tórax

- ECG

- Laboratorio

- Ultrasonografía

-Confirmación:

- AngioTAC

- Centellograma V/Q

- Angiografía Pulmonar



Biomarcadores en TEP

Dímero D:

Alta sensibilidad y VPN.

Valor pronóstico, marcador de recurrencia si se eleva persistentemente.

Troponinas:

Alta sensibilidad y VPN, baja especificidad y VPP.

Pronóstico adverso y mortalidad temprana

Asociados a SCA/ Miocarditis por COVID 19

BNP y NT proBNP:

Reflejan la gravedad de la disfunción del VD y el deterioro hemodinámico en la TEP aguda.

Sensibilidad y VPN alto.

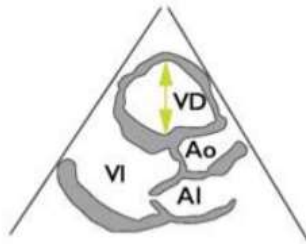
Pueden elevarse en COVID 19 en ausencia de disfunción VD.

Dimero-D

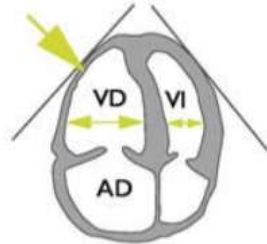
- ▶ Productos de degradación de fibrina
- ▶ Cuantificado por ELISA
 - Cut -off : 500 ng/ml (riesgo intermedio)
 - 1000 ng/ml (riesgo bajo)
- ▶ Elevada sensibilidad (95%) y VPN (97%)
- ▶ Menor predicción en ancianos ni hospitalizados:
 - mayor comorbilidad
 - menos frecuente que sea negativo.

Diagnóstico Ecocardiograma Doppler

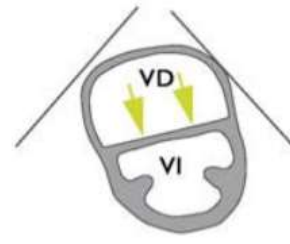
Herramienta útil diagnóstica y de estratificación TEP con compromiso hemodinámico



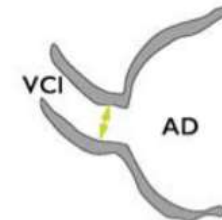
A. Agrandamiento del VD, plano largo del eje paraesternal



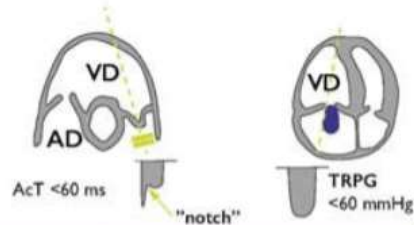
B. VD dilatado con un cociente basal VD/VI > 1,0 y signo de McConnell (flecha), plano de 4 cámaras



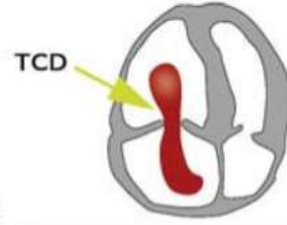
C. Septo intraventricular aplanado (flecha), plano corto del eje paraesternal



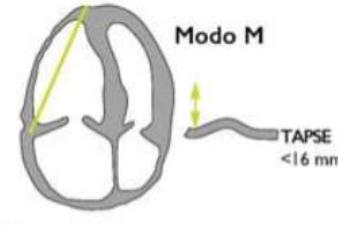
D. Vena cava inferior distendida con colapsabilidad inspiratoria disminuida, plano subcostal



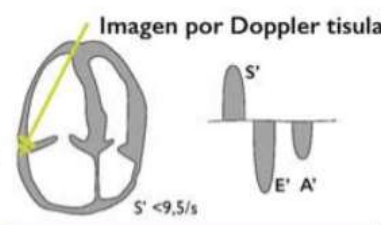
E. Signo 60/60: coexistencia de un tiempo de aceleración de eyección pulmonar <math>< 60 \text{ ms}</math> y «notch» en mesosístole con gradiente pico sistólico ligeramente elevado (<math>< 60 \text{ mmHg}</math>) en la válvula tricúspide



F. Trombo móvil en corazón derecho detectado en las cavidades del corazón derecho (flecha)

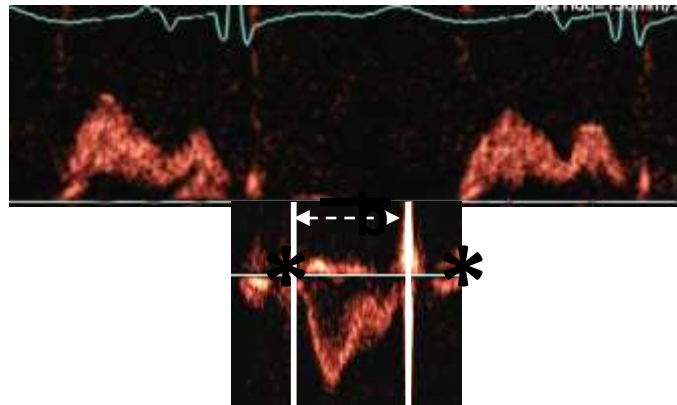
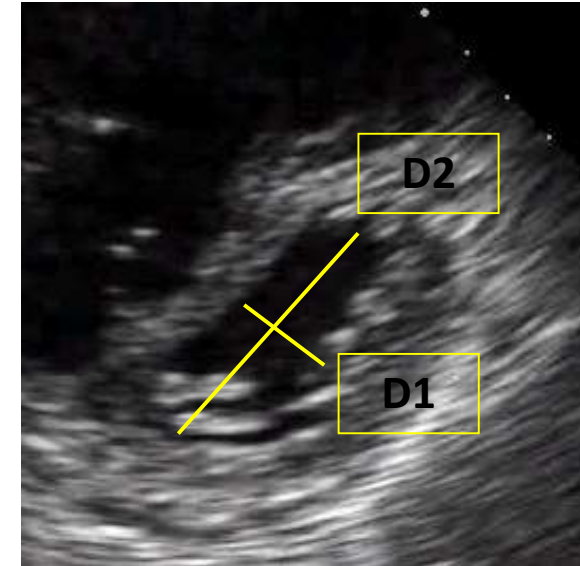


G. TAPSE disminuido medido en modo M (<math>< 16 \text{ mm}</math>)



H. Velocidad pico sistólica disminuida del anillo tricúspide (<math>< 9,5 \text{ cm/s}</math>)

Una Visión del VD desde la Ecocardiografía



Parámetros Ecocardiográficos

- Disfunción sistólica del VD
- Área de aurícula derecha (AD)
- Índice de LEI > 1.7
- Índice Tei de VD > 0.83
- TAPSE < 15 mm
- VCI dilatada

Imágenes: AngioTAC

Estudio de elección para la imagen de la vasculatura pulmonar de pacientes con sospecha de TEP.

Permite visualizar hasta arterias pulmonares subsegmentarias.

Probabilidad clínica baja o intermedia de TEP, una Angio-TC negativa VPN alto (96% y el 89%), y 60% con probabilidad pretest alta

Frente a discordancia clínica-tomográfica se deben realizar estudios complementarios



Imágenes: Centellograma V/Q

Menos radiación y sin medio de contraste. Utiliza marcadores con Tc 99.

- NORMAL, VPN 97% (excluye TEP)
- ALTA PROBABILIDAD, VPP 90% (confirma TEP)
- NO DIAGNÓSTICA.

Angio TAC no disponible o no adecuada (alergia al iodo, embarazo, IR severa)
No disponible en todos los centros.

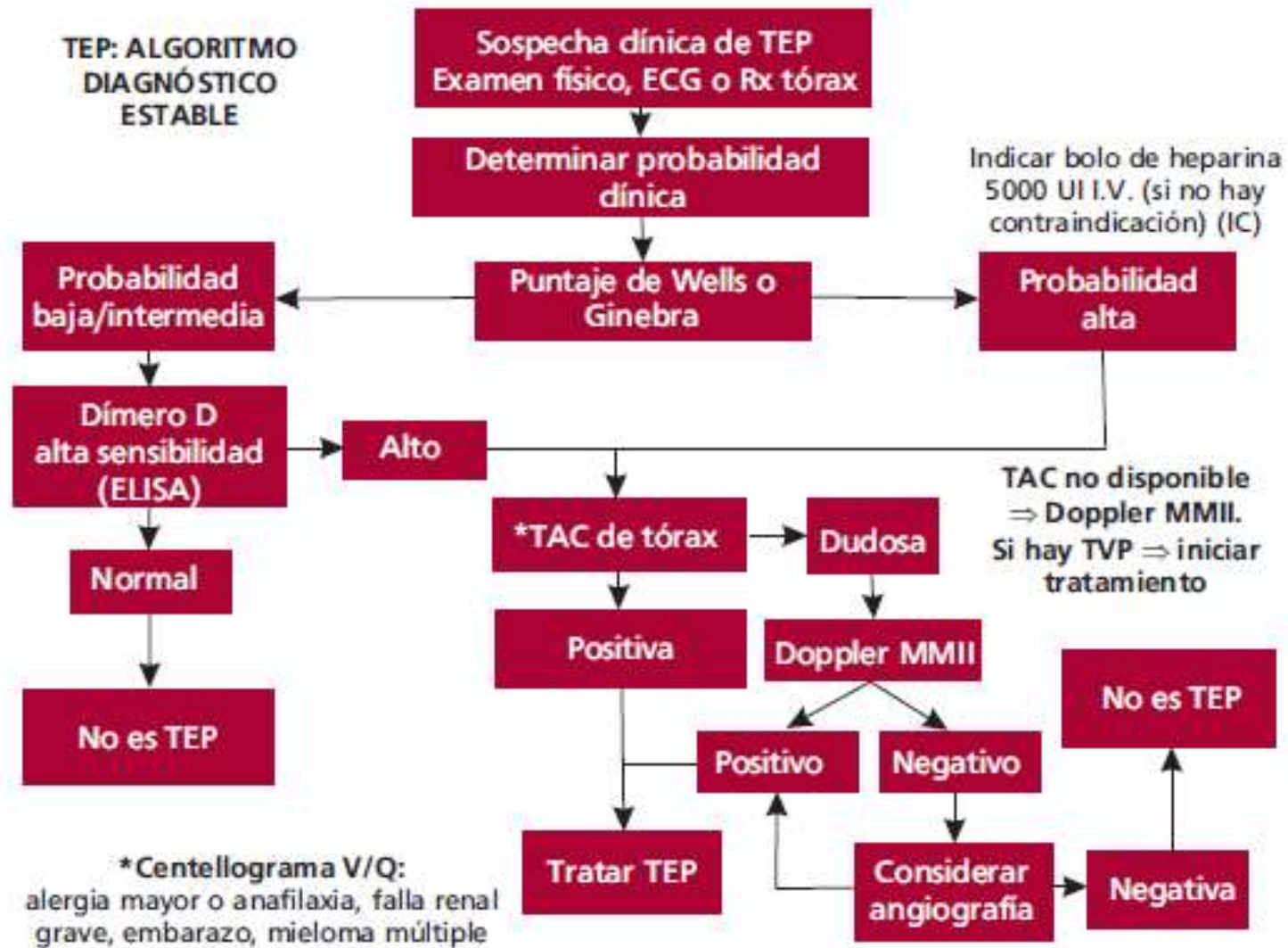
Imágenes: Arteriografía Pulmonar

Fue el gold standard, actualmente escasa indicación.

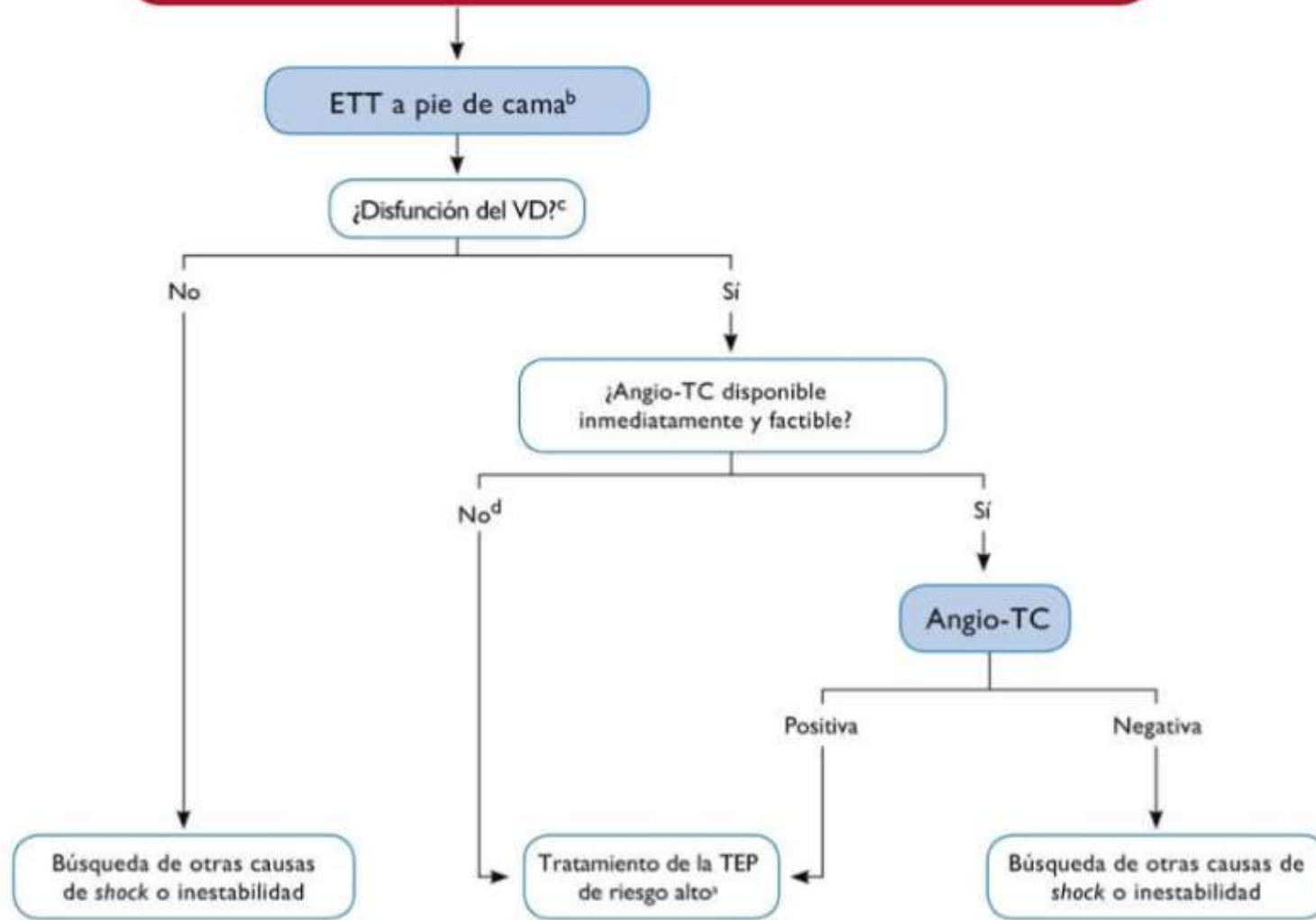
Pacientes inestables, en caso de que CCG excluya SCA y el TEP sea una alternativa de diagnóstica probable.

Procedimientos terapéuticos.

Algoritmo Diagnóstico

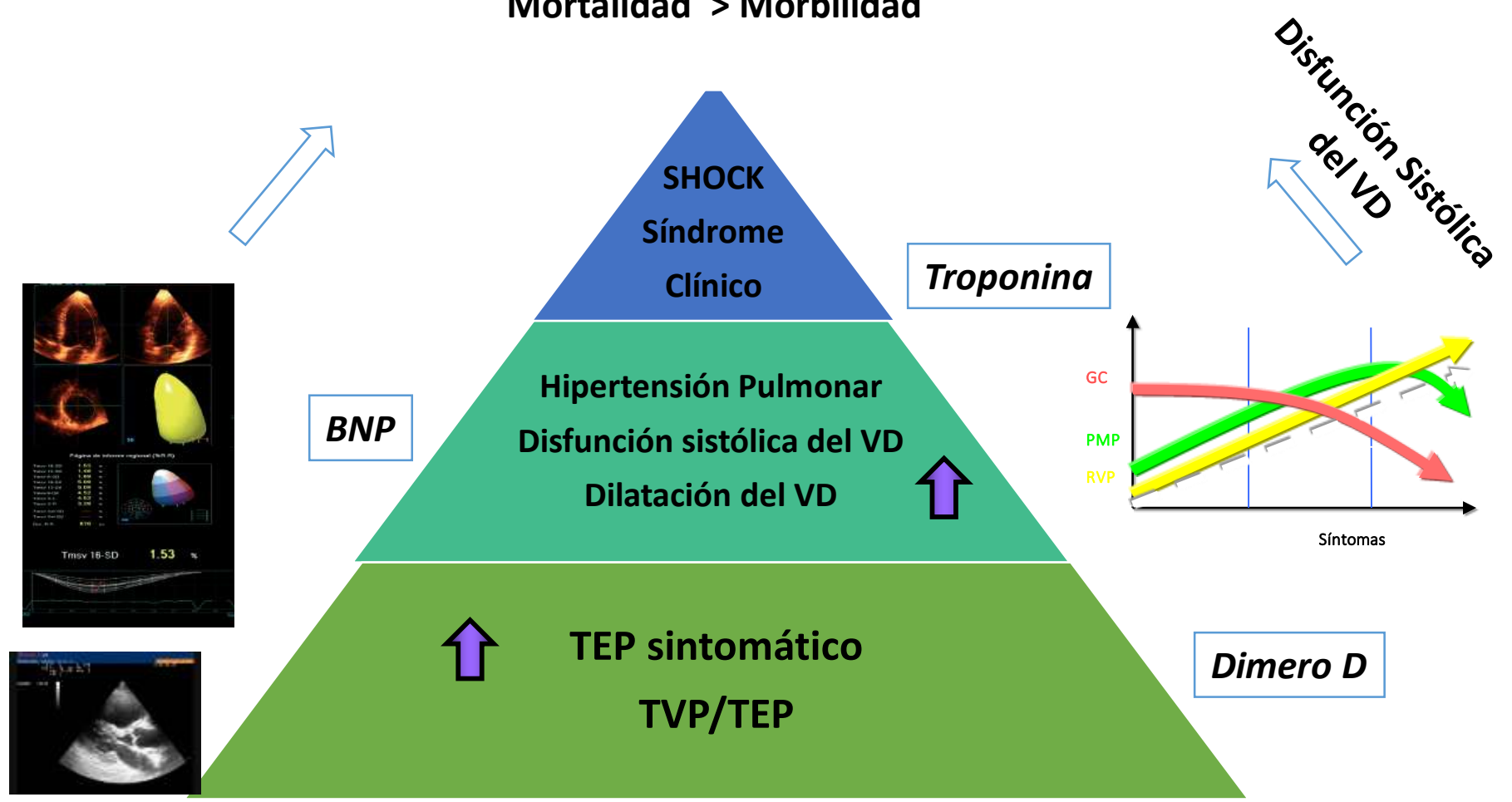


Sospecha de TEP en pacientes con inestabilidad hemodinámica^a

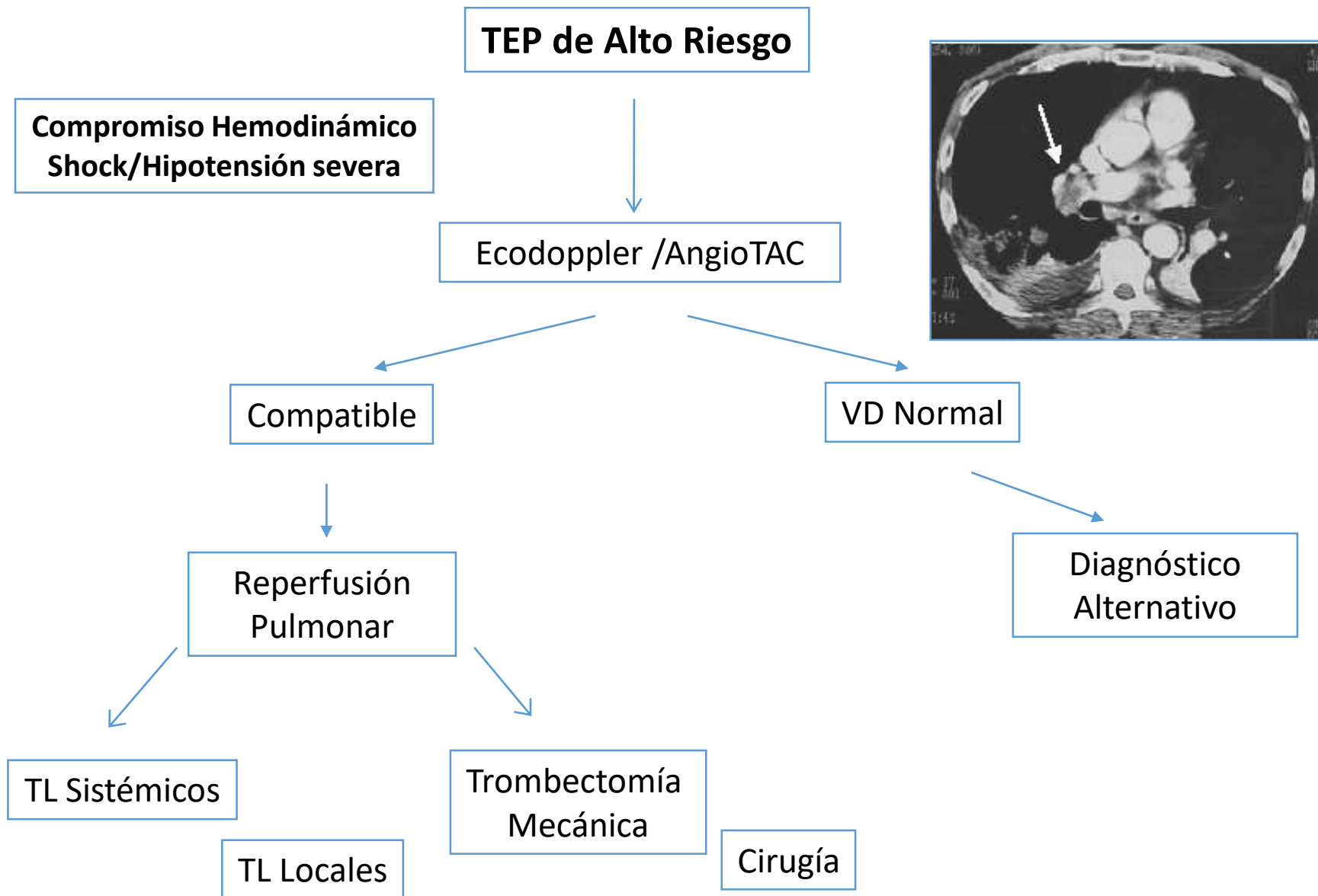


TEP ¿Cuál es el Pronóstico?

Mortalidad > Morbilidad



Estratificación de Riesgo



Tromboembolismo de Pulmón

Estratificación de Riesgo en TEP

Variables de riesgo	
Marcadores clínicos	Shock Hipotensión
Marcadores de disfunción del VD	VD dilatado, Hipoquinesia o Sobrecarga de presión
Marcadores de injuria miocárdica	Troponina T o I BNP / Por-BNP

Estratificación de Riesgo en TEP



Variables de riesgo	
Marcadores clínicos	Shock Hipotensión
Marcadores de disfunción del VD	VD dilatado, Hipoquinesia o Sobrecarga de presión
Marcadores de injuria miocárdica	Troponina T o I BNP / Por-BNP



Estratificación de Sangrado

TEP Score PESI

Area bajo la curva ROC 0.78
Mayor poder para detectar poblaciones de bajo riesgo

Parámetro	Versión original ²²⁶	Versión simplificada ²²⁹
Edad	Edad en años	1 punto (para edad > 80 años)
Sexo masculino	+10 puntos	–
Cáncer	+30 puntos	1 punto
Insuficiencia cardíaca crónica	+10 puntos	1 punto
Enfermedad pulmonar crónica	+10	
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	+20 puntos	1 punto
PA sistólica < 100 mmHg	+30 puntos	1 punto
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	+20	–
Temperatura < 36°C	+20 puntos	–
Estado mental alterado	+60 puntos	–
Saturación arterial de oxihemoglobina < 90%	+20 puntos	1 punto

Clase I: ≤ 65 puntos; riesgo de muerte a 30 días muy bajo (0-1,6%)

Clase II: 66-85 puntos; riesgo de muerte bajo (1,7-3,5%)

Clase III: 86-105 puntos; riesgo de muerte moderado (3,2-7,1%)

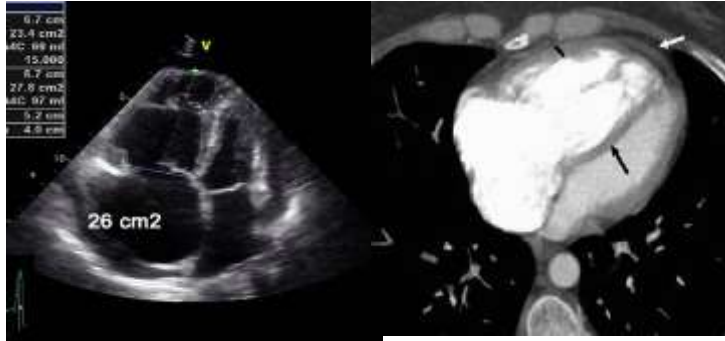
Clase IV: 106-125 puntos; riesgo de muerte alto (4,0-11,4%)

Clase V: > 125 puntos; riesgo de muerte muy alto (10,0-24,5%)

0 puntos: riesgo de muerte a 30 días del 1,0% (IC95%, 0,0-2,1%)

≥ 1 punto: riesgo de muerte a 30 días del 10,9% (IC95%, 8,5-13,2%)

¿Qué es el Riesgo Intermedio?



**Dilatación de VD (ECO o TC)
VD/VI >0,9
+ 1 criterio de riesgo**

- Trombo Arteria pulmonar
- FC/TAS >1
- Disnea CF III-IV
- PAFI < 300
- Troponina elevada
- BNP o pro BNP elevados
- Láctico >2mmol/L
- SVO2 <70mmHg
- PESI ≥ 86

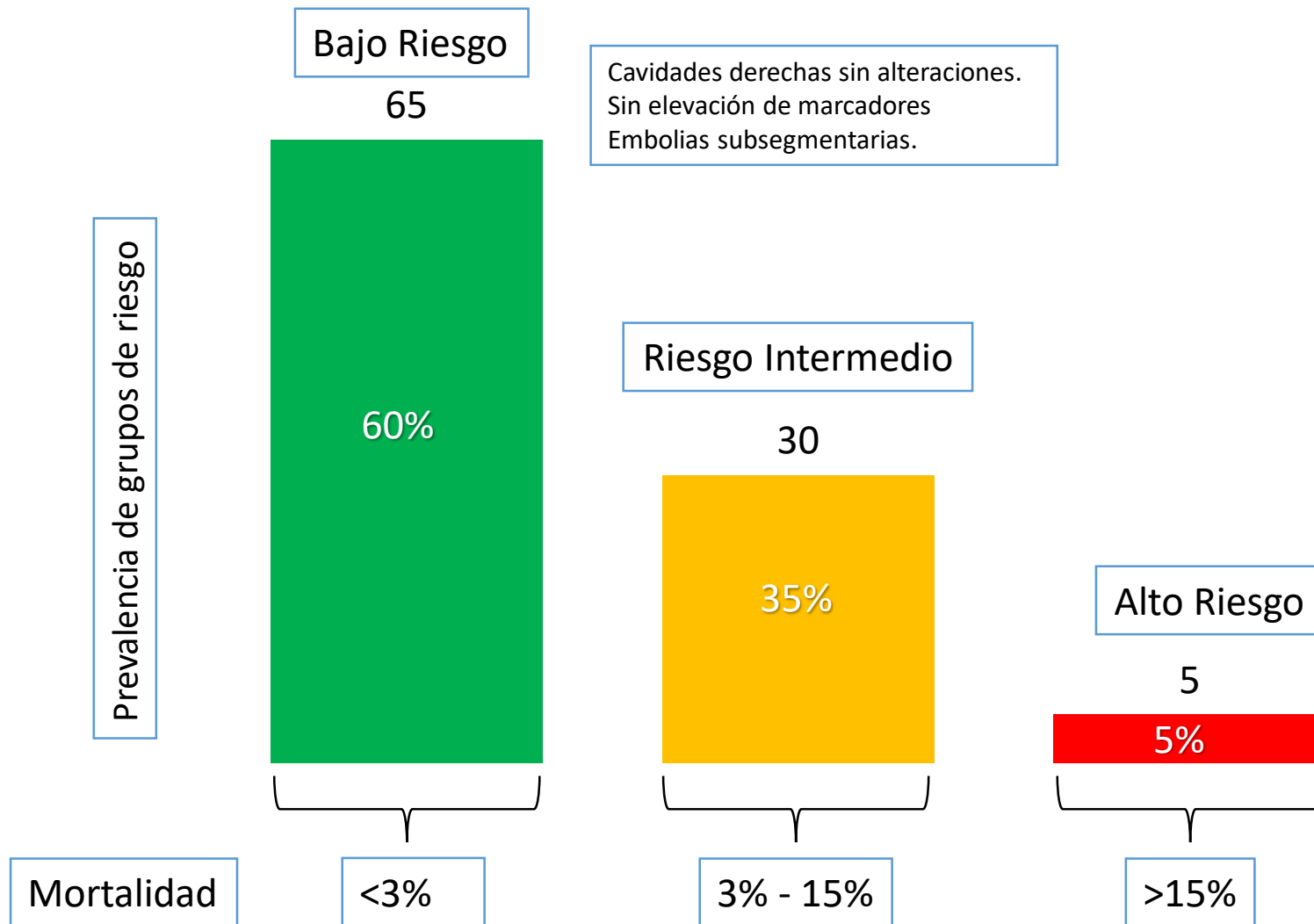
Pacientes Estables Hemodinamicamente

Riesgo de muerte temprana		Parámetros de riesgo			
		Shock o hipotensión	PESI III-V o sPESI ≥ 1	Signos de disfunción de VD	Biomarcadores cardíacos
Alto		+	+	+	+
Intermedio	Intermedio Alto	-	+	Ambos positivos	
	Intermedio bajo	-	+	Cualquiera de los dos (o ninguno) positivos	
Bajo		-	-	Ambos negativos	

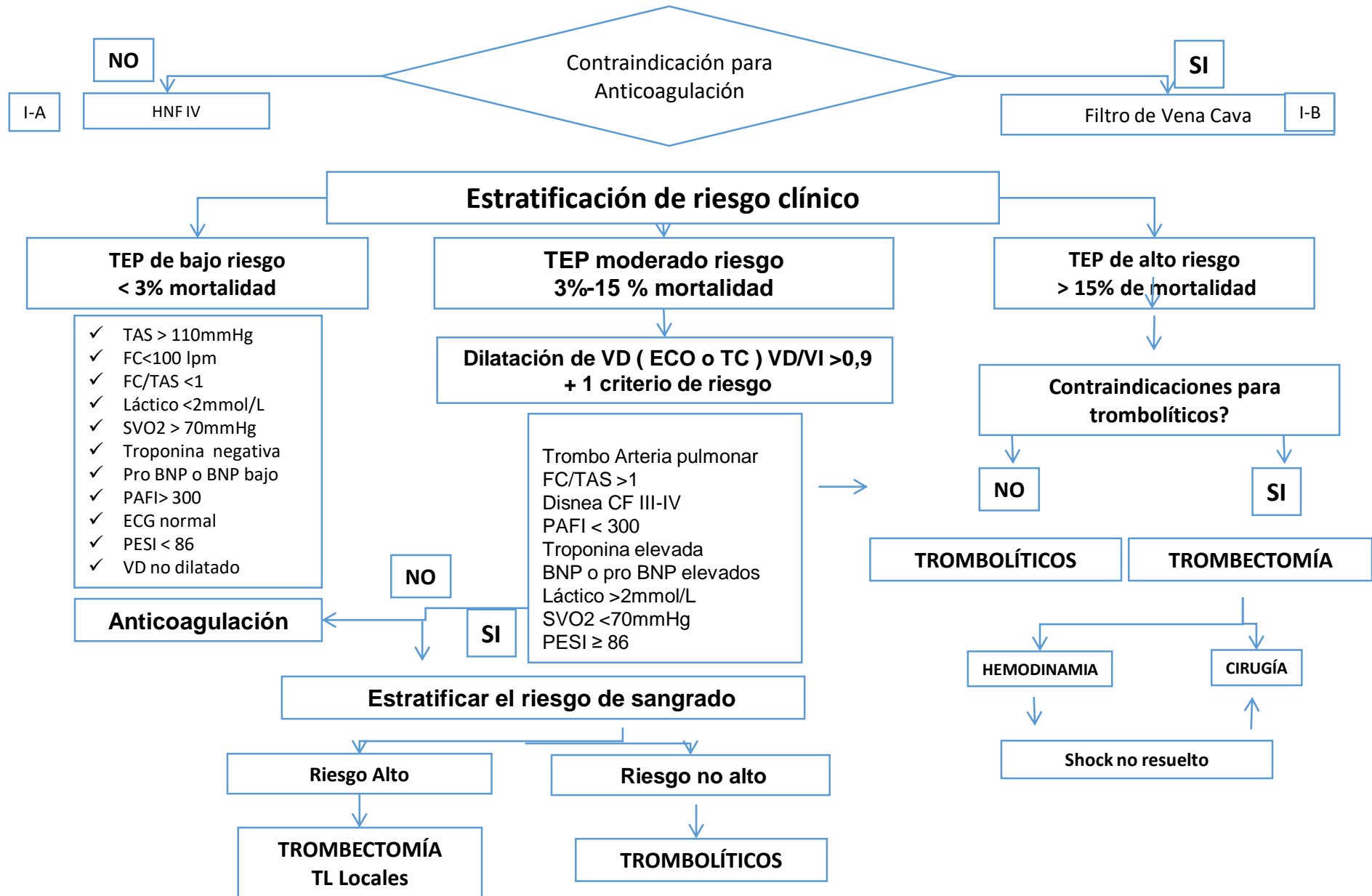
Tromboembolismo de Pulmón

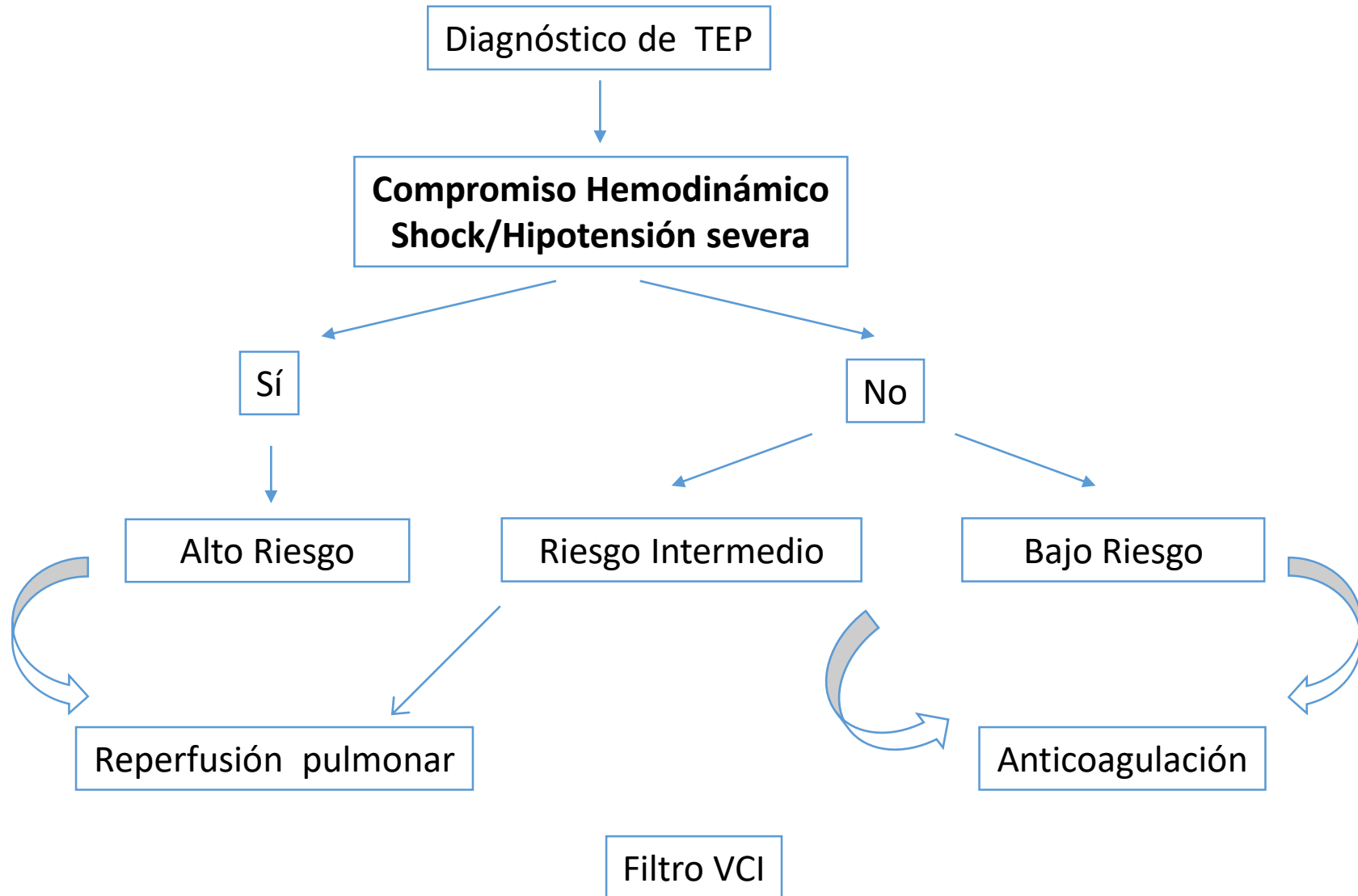
Estratificación de Riesgo en TEP

PE-related early MORTALITY RISK	RISK MARKERS			Potential treatment implications	
	CLINICAL (shock or hypotension)	RV dysfunction	Myocardial injury		
HIGH >15%	+	(+) ^a	(+) ^a	Thrombolysis or embolectomy	
NON HIGH	Inter mediate 3-15%	+	+	Hospital admission	
		-	+		-
		-	-		+
Low <1%	-	-	-	Early discharge or home treatment	



Algoritmo Terapéutico TEP

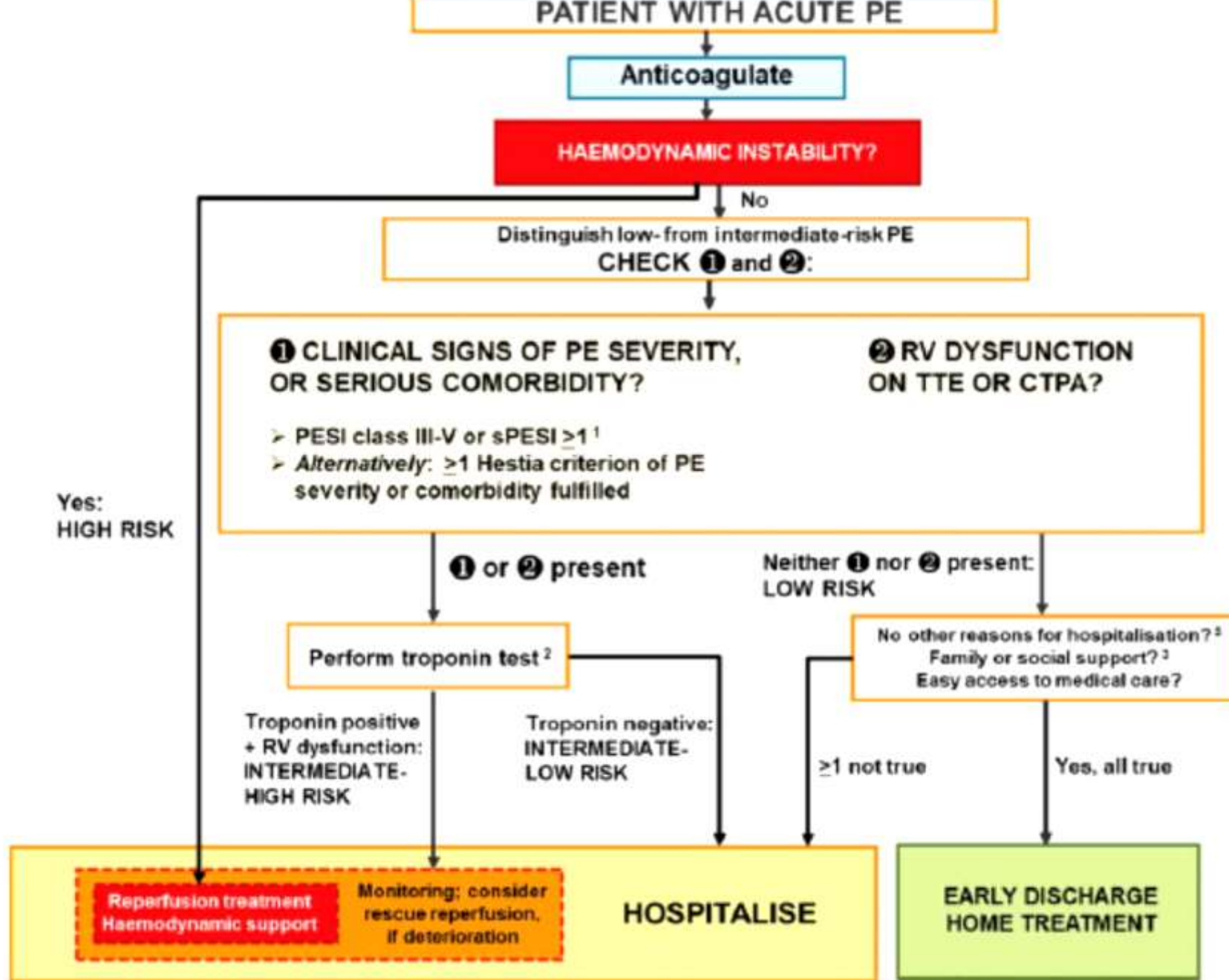




Estrategia terapéutica de alto riesgo

Recomendaciones	Clase	Nivel
Selección de HNF	I	C
Tratamiento con TL	I	B
Embolectomía quirúrgica como alternativa con CI a TL o falla terapéutica	I	C
Intervención endovascular es una alternativa con CI a TL o falla terapéutica	Ila	C

Trombolíticos	Dosis
Streptokinasa	DC: 250000 UI/30 min DM: 100000 UI/hr/12-24 hrs
Urokinasa	DC: 4400 UI/10 min DM: 4400 UI/Kg/hr/12-24 hrs
rTPA	100 mg/2 hrs 0.6 mg/kg en 15 min (dosis máx 50 mg)



ANTICOAGULACION EN TEP

- La duración de anticoagulación es variable:
 - a) primer episodio con factor de riesgo reversible: 6 meses.
 - b) Episodios recurrentes o factor de riesgo continuo: indefinido.

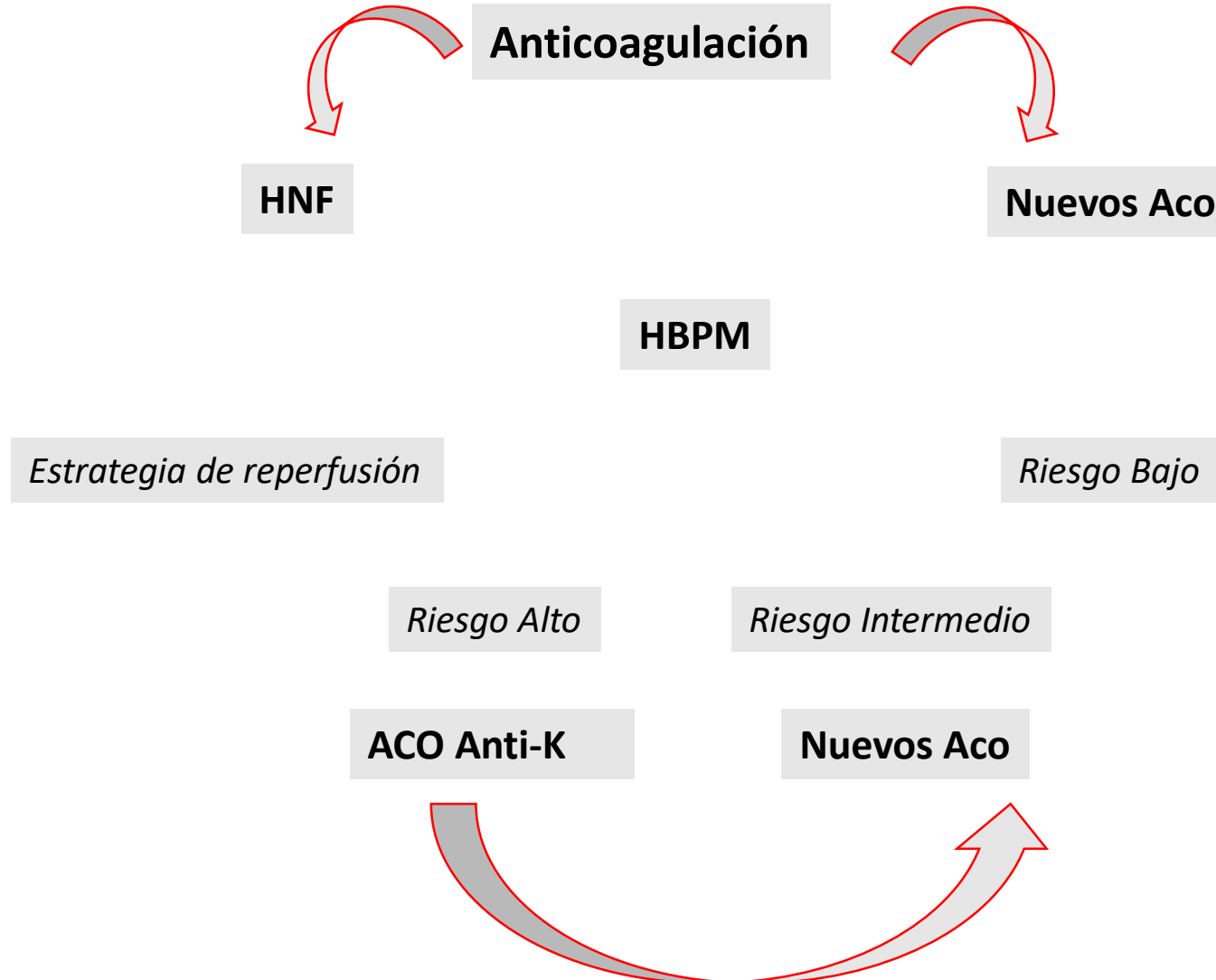
- Valorar filtro cava:
 - contraindicación anticoagulación
 - tromboembolismo recurrente a pesar de adecuada anticoagulación.
 - embolismo crónico recurrente con HTP

ANTICOAGULACION SISTEMICA

Dosis y recomendaciones

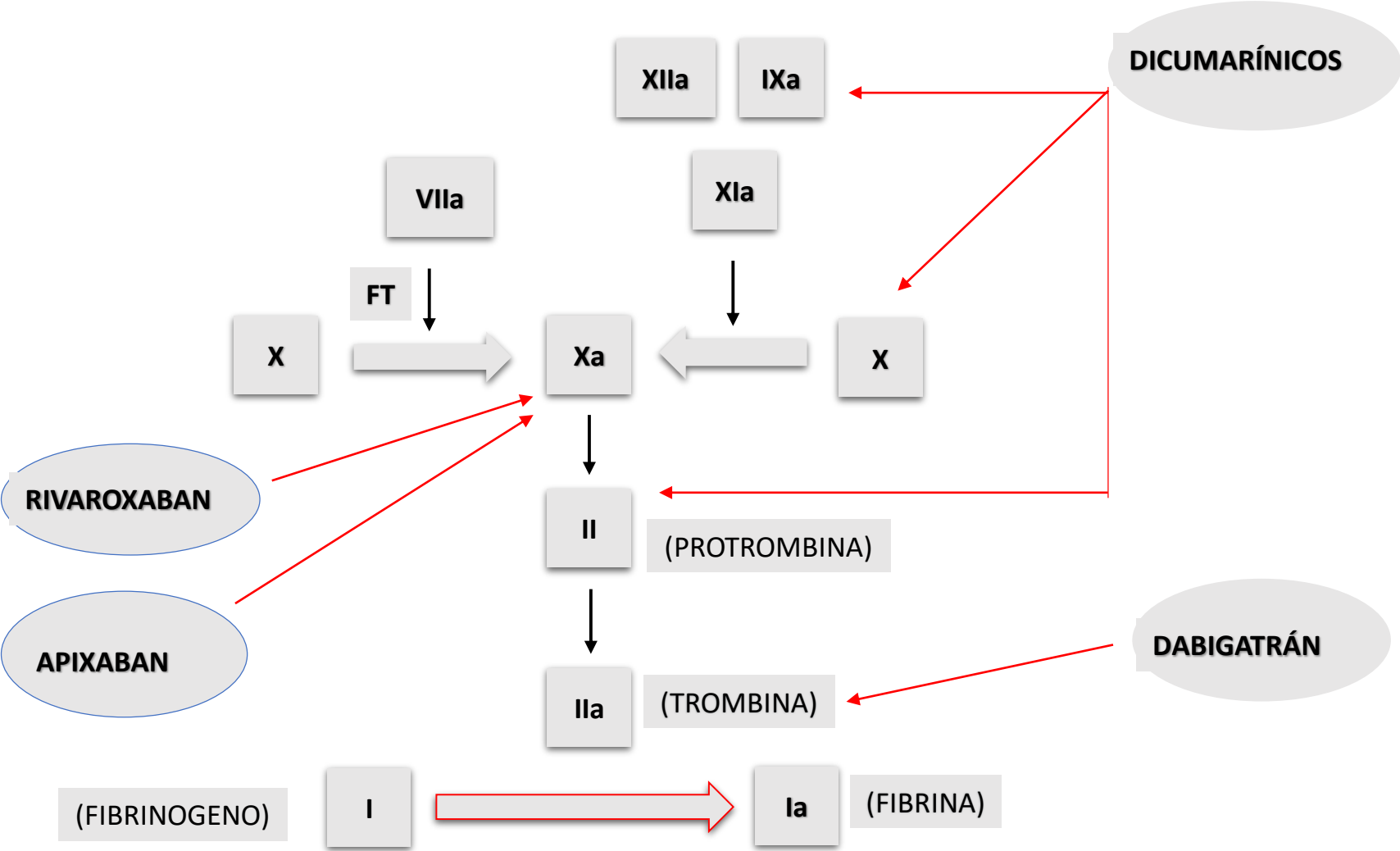
Drug	Dose	Remarks
Unfractionated heparin (intravenous infusion)†	80 IU/kg of body weight as an intravenous bolus, followed by continuous infusion at the rate of 18 IU/kg/hr	Adjust infusion rate to maintain aPTT between 1.5 and 2.5 times control, corresponding to therapeutic heparin levels (0.3 to 0.7 IU/ml by factor Xa inhibition)‡; monitor platelet count at baseline and every other day from day 4 to day 14 or until heparin is stopped; investigate for heparin-induced thrombocytopenia if platelet count falls by ≥50% or a thrombotic event occurs. ²⁸
Low-molecular-weight heparins (subcutaneous injection)§		Low-molecular-weight heparins have not been tested in patients with arterial hypotension or shock and thus are not recommended for such patients; monitoring of anti-factor Xa levels may be helpful in patients at increased risk for bleeding, particularly those with moderate or severe renal impairment; the need for monitoring anti-factor Xa levels in pregnant women remains controversial; monitor platelet count at baseline and every 2 to 4 days from day 4 to day 14 or until heparin is stopped.¶
Enoxaparin	1.0 mg/kg every 12 hr or 1.5 mg/kg once daily	If creatinine clearance is <30 ml/min, reduce enoxaparin dose to 1 mg/kg once daily; consider unfractionated heparin infusion as an alternative. ¹³
Tinzaparin	175 U/kg once daily	
Fondaparinux§	5 mg (body weight, <50 kg); 7.5 mg (body weight, 50–100 kg); or 10 mg (body weight, >100 kg), administered once daily	This drug is contraindicated in patients with severe renal impairment (creatinine clearance, <30 ml/min); no routine platelet monitoring is necessary. ²⁸

Diagnóstico de TEP



Anticoagulantes Orales

Farmacodinamia



Nuevos Anticoagulantes. ¿Basada en la Evidencia?

Trials Fase III en Fase Aguda de TVP/TEP

Drug	Trial	Design	Treatments and dosage	Duration	Patients	Efficacy outcome (results)	Safety outcome (results)
Dabigatran	RE-COVER ²⁹³	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg b.i.d.) ^a vs. enoxaparin/warfarin	6 months	2539 patients with acute VTE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.4% under dabigatran vs. 2.1% under warfarin	Major bleeding: 1.6% under dabigatran vs. 1.9% under warfarin
	RE-COVER II ²⁹⁴	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg b.i.d.) ^a vs. enoxaparin/warfarin	6 months	2589 patients with acute VTE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% under dabigatran vs. 2.2% under warfarin	Major bleeding: 15 patients under dabigatran vs. 22 patients under warfarin
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT ²⁹⁵	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, or 12 months	3449 patients with acute DVT	Recurrent VTE or fatal PE: 2.1% under rivaroxaban vs. 3.0% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 8.1% under rivaroxaban vs. 8.1% under warfarin
	EINSTEIN-PE ²⁹⁶	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, or 12 months	4832 patients with acute PE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.1% under rivaroxaban vs. 1.8% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 10.3% under rivaroxaban vs. 11.4% under warfarin
Apixaban	AMPLIFY ²⁹⁷	Double-blind, double-dummy	Apixaban (10 mg b.i.d. for 7 days, then 5 mg b.i.d.) vs. enoxaparin/warfarin	6 months	5395 patients with acute DVT and/or PE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% under apixaban vs. 2.7% under warfarin	Major bleeding: 0.6% under apixaban vs. 1.8% under warfarin
Edoxaban	Hokusai-VTE ²⁹⁸	Double-blind, double-dummy	LMWH/edoxaban (60 mg o.d.; 30 mg o.d. if creatinine clearance 30–50 ml/min or body weight <60 kg) vs. UFH or LMWH/warfarin	Variable, 3–12 months	8240 patients with acute DVT and/or PE	Recurrent VTE or fatal PE: 3.2% under edoxaban vs. 3.5% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 8.5% under edoxaban vs. 10.3% under warfarin

DR 0.9%

DR 1.2%

DR 1.8%

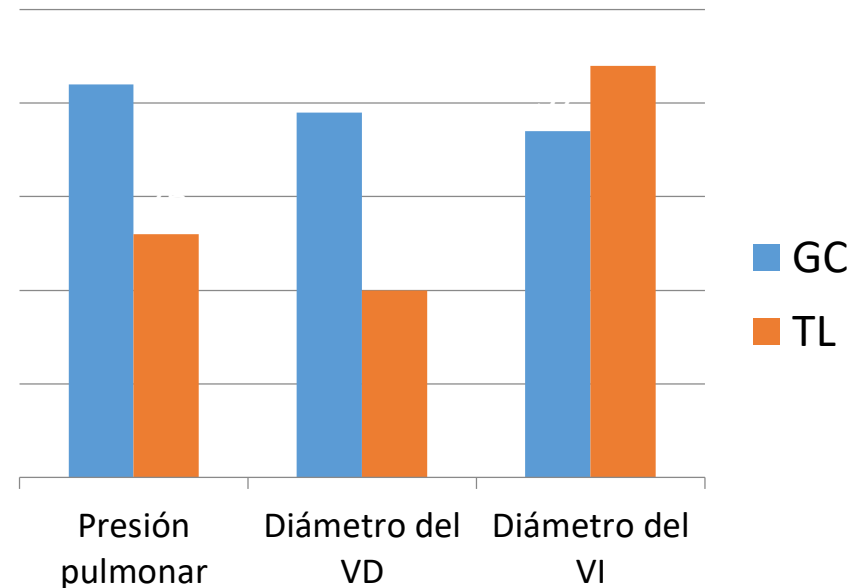
Riesgo Intermedio y trombolíticos: Evidencia

La utilización de TL en el TEP demostró importantes beneficios en la reducción de la carga trombótica con reducción precoz de la presión pulmonar y mejoría de la función ventricular derecha.

1987. Come y col.

rTPA 80-90 mg en 6 hs.

Obtuvieron la lisis absoluta del coágulo y la mejora sustancial en el flujo sanguíneo pulmonar
Mejoría respecto a la motilidad parietal del ventrículo derecho.



Riesgo Intermedio y trombolíticos: Evidencia

El beneficio del uso de TL en el TEP submasivo no se ve acompañado de una reducción significativa en la mortalidad.

Source	Year	N	Follow-Up	Mortality Rate, %			
				Massive PE	Submassive PE	Massive PE Given Lytic	Submassive PE Given Lytic
MAPPET ¹³⁸	1997	719	30	NA	9.6	NA	4.7
ICOPER ⁹	1999	2284	90	52.4	14.7	46.3	21
RIETE ^{71,139}	2007	6264	90	9.3	3.0	1.3	7.7
EMPEROR ¹⁴⁰	2008	1840	In-hospital	14.6	3.0	0	9.5
HCUP-2007 NIS ¹⁴¹	2007	146 323	In-hospital		3.5		NA

Aumento del sangrado intracraneal.
1.9% y 2.2%

Riesgo Intermedio y trombolíticos: Estudio PEITHO

Criterios de inclusión:

- Mayor de 18 años.
- Diagnóstico objetivo de TEP de <15 días
- Disfunción ventricular derecha confirmada por ecodoppler o TAC.
- Injuria miocárdica evidenciada por incremento en la troponina.

Droga en estudio: Tenecteplase + HNF vs HNF.

PF Primario: Muerte de cualquier causa o descompensación hemodinámica hasta el 7° día.

PF Secundario: Muerte / descompensación / recurrencia dentro de los 7 días, y muerte y eventos adversos mayores en los primeros 30 días.

Riesgo Intermedio y trombolíticos: Estudio PEITHO

1006 pacientes
randomizados

Outcome	Tenecteplase (N= 506)	Placebo (N= 499)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome — no. (%)	13 (2.6)	28 (5.6)	0.44 (0.23–0.87)	0.02
Death from any cause	6 (1.2)	9 (1.8)	0.65 (0.23–1.85)	0.42
Hemodynamic decompensation	8 (1.6)	25 (5.0)	0.30 (0.14–0.68)	0.002
Time between randomization and primary efficacy outcome — days	1.54±1.71	1.79±1.60		
Recurrent pulmonary embolism between randomization and day 7 — no. (%)	1 (0.2)	5 (1.0)	0.20 (0.02–1.68)	0.12
Fatal	0	3 (0.6)		
Nonfatal	1 (0.2)	2 (0.4)		
Other in-hospital complications and procedures — no. (%)				
Mechanical ventilation	8 (1.6)	15 (3.0)		
Surgical embolectomy	1 (0.2)	2 (0.4)		
Catheter thrombus fragmentation	1 (0.2)	0 (0.0)		
Vena cava interruption				
Thrombolytic treatment other than study medication				
Death from any cause between randomization and day 30 — no. (%)	12 (2.4)	16 (3.2)	0.73 (0.34–1.57)	0.42
Patient still hospitalized at day 30 — no. (%)	59 (11.7)	50 (10.0)		
Rehospitalization between randomization and day 30 — no. (%)	22 (4.4)	15 (3.0)		

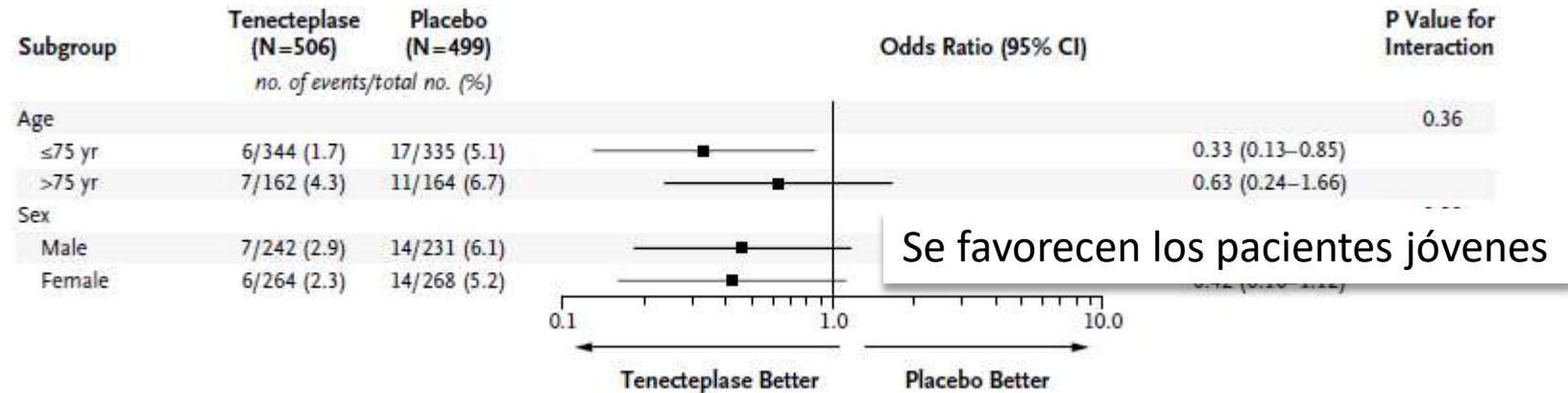
Sin reducción en mortalidad.
Menor descompensación.

Riesgo Intermedio y trombolíticos: Estudio PEITHO

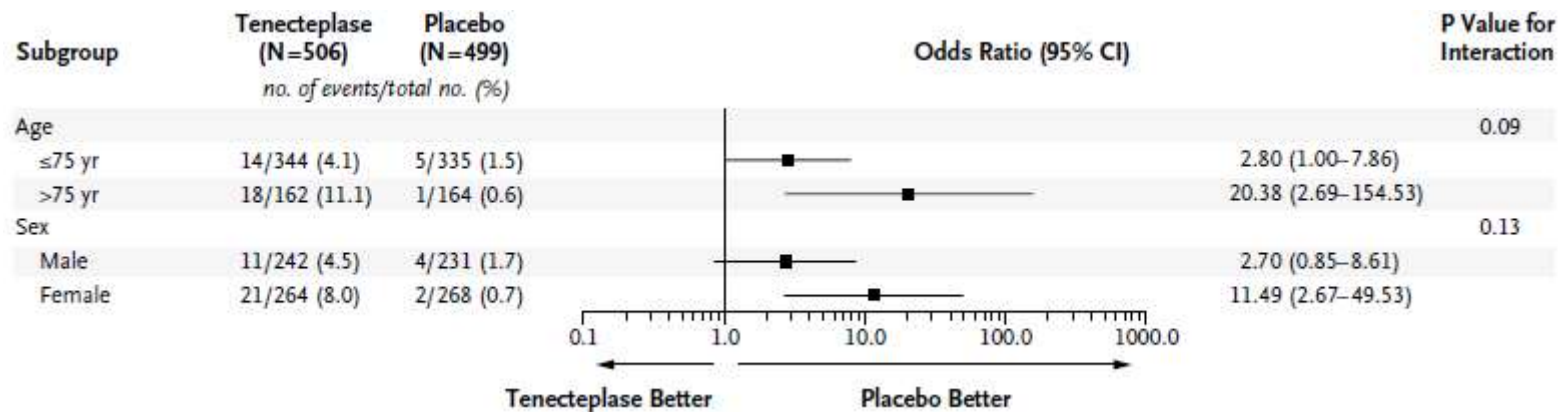
Outcome	Tenecteplase (N=506) <i>no. (%)</i>	Placebo (N=499)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Bleeding between randomization and day 7				
Major extracranial bleeding	32 (6.3)	6 (1.2)	5.55 (2.3–13.39)	<0.001
Minor bleeding	165 (32.6)	43 (8.6)		
Major bleeding†	58 (11.5)	12 (2.4)		
Stroke between randomization and day 7				
Ischemic stroke	12 (2.4)	1 (0.2)	12.10 (1.57–93.39)	0.003
Hemorrhagic stroke‡	10 (2.0)	1 (0.2)		
Serious adverse events between randomization and day 30	55 (10.9)	59 (11.8)	0.91 (0.62–1.34)	0.63

Riesgo Intermedio y trombolíticos: Estudio PEITHO

Muerte o descompensación hemodinámica



Sangrado mayor extracranial



Tratamiento Intervencionista en TEP

TEP de Riesgo Alto/Intermedio

*Contraindicaciones
para TL*

Trombofragmentación



Trombectomía reolítica

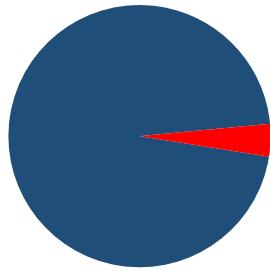


Tromboaspiración

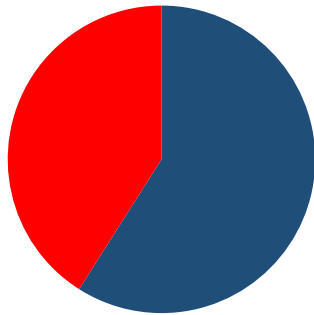
Trombectomía rotacional

¿Solo Mortalidad como Punto Final?

Escasos estudios evalúan otras alteraciones como consecuencia del primer episodio de TEP.

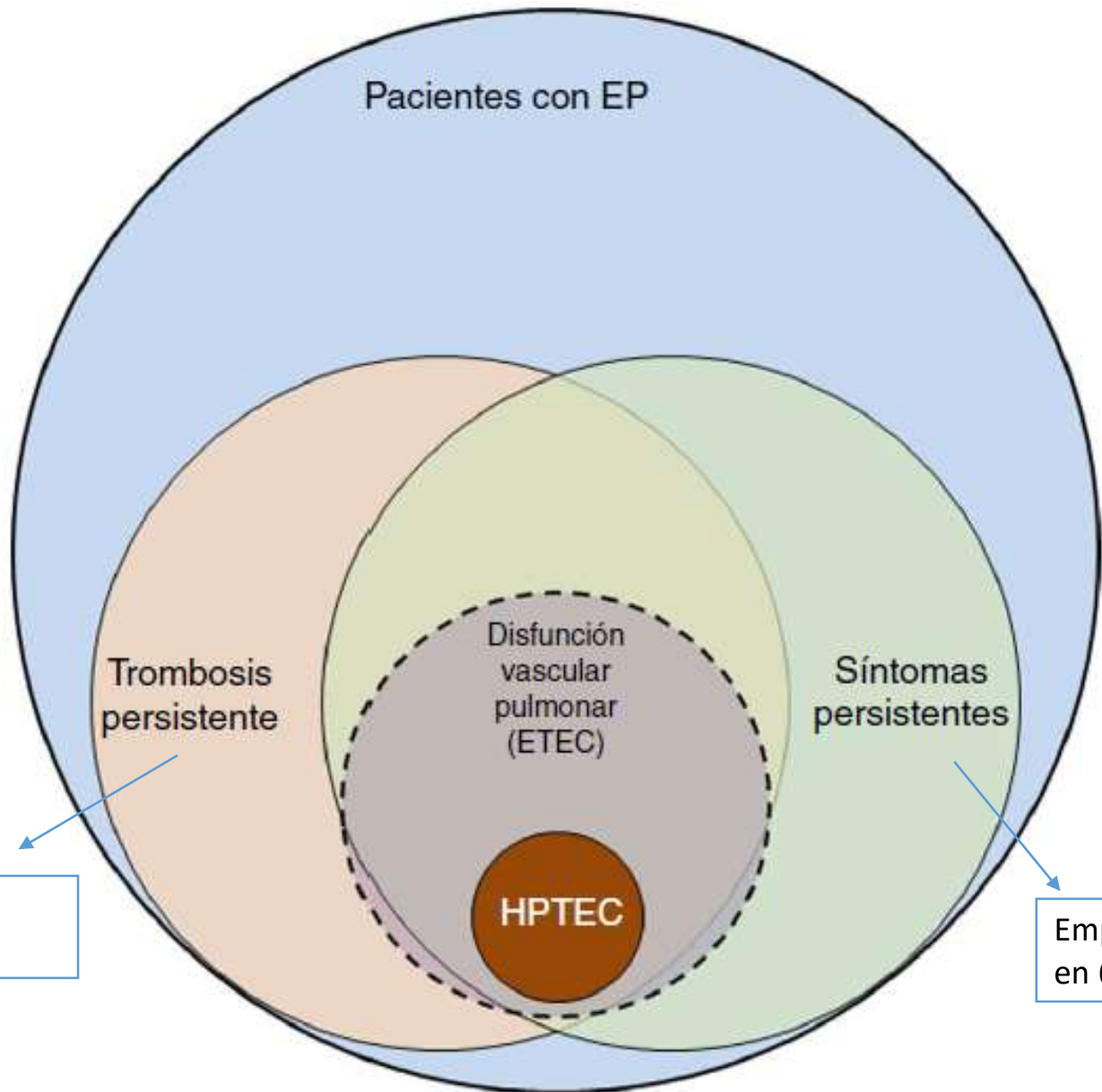


Se estima que el 2-4% de los pacientes con TEP persisten con signos de Enfermedad Trombembólica Crónica.



41% de pacientes con limitaciones a los 6 meses

- Clase funcional III-IV.
- Requerimiento de O₂ domiciliario.
- Incapaz de realizar actividad habitual.
- Percepción de estar igual o peor al momento del TEP.



6 meses 16-69%
Centellograma V/Q

Empeoramiento o persistencia
en 6 meses a 3 años

Conclusiones

Es una entidad con elevada morbimortalidad que debe diagnosticarse y tratarse de forma precoz

Es fundamental realizar una adecuada elección de la esquema terapéutico en relación a la estratificación de riesgo/score de sangrado

El VD y la HP son los grandes protagonistas en el pronóstico.

Tratamiento locales y endovasculares son estrategias alternativas y seguras.

Muchas gracias