

Fisiopatología

En esta reunión de consenso, consideramos que es preciso analizar y entender la fisiopatología del tromboembolismo venoso (TEV), patología de común ocurrencia en nuestro medio y en especial, los cambios hemodinámicos y cardiopulmonares que se desarrollan de manera secuencial y que pueden conducir a la muerte de los pacientes, con el fin de que nos puedan ayudar a mejorar la actitud con respecto a la prevención y profilaxis del TEV, aumentar el índice de sospecha diagnóstica de la trombosis venosa profunda (TVP) y del tromboembolismo pulmonar (TEP), mejorar la aproximación terapéutica e intervenir el pronóstico que en la actualidad no es bueno. El comienzo de un TEP, masivo, puede estar precedido de varias semanas de micro embolismos pulmonares que a menudo pasan inadvertidos. La mortalidad dentro del hospital oscila entre 6% y 15%, por fuera del mismo hasta 30% y de los pacientes que sobreviven el evento inicial 7% mueren en la primera semana, 13% en el primer mes, y 18% al tercer mes. En estudios post mortem, se han documentado infartos pulmonares (15 a 60%), de diferentes tiempos de evolución, recientes, en proceso de organización y ya organizados, correspondientes a episodios de TEP múltiples, en los que cabe la pregunta de que si una sospecha diagnóstica temprana y un adecuado enfoque terapéutico hubiese modificado el pronóstico.

Interrogantes que ayudaron a la elaboración de este capítulo: ¿Cuáles son los principales eventos fisiopatológicos del TEV? ¿Cuáles son las repercusiones a nivel pulmonar y cardiovascular del TEP? ¿Existen marcadores fisiopatológicos que puedan predecir complicaciones en el TEV? ¿Conviene conocer la condición basal cardiopulmonar de los pacientes una vez consultan con cuadro de TEP? ¿Será de utilidad conocer y documentar la extensión del TEV?

Las tres condiciones descritas por Virchow en 1856 siguen vigentes: éstasis venosa, lesiones en la pared del vaso y estados de hipercoagulabilidad. Esta tríada actúa de manera conjunta y es prácticamente imposible separar el papel que realiza cada uno de los componentes. La éstasis venosa es una condición esencial en la formación del coágulo. Cuando ocurre, hay cambios en las células endoteliales

que permiten iniciar el proceso de coagulación enmarcado en el nuevo enfoque de modelo celular de la coagulación con su fase de iniciación (factor tisular VII), amplificación (activación de plaquetas) y propagación (generación de trombina). La inmovilidad condiciona éstasis venosa ya que en el sistema venoso se generan presiones muy bajas (2 mmHg), insuficientes para asegurar el retorno venoso (RV). Para cumplir este cometido se precisa de la bomba de los músculos esqueléticos, capaz de generar presiones de 200 mmHg. La bomba muscular y las válvulas venosas, ayudan a que la sangre fluya eficientemente al corazón.

La éstasis venosa es protagonista en pacientes con lesión medular o del sistema nervioso central, donde la bomba muscular no funciona y hay disminución de la distensibilidad y de la capacitancia venosa, asociadas a un aumento en la resistencia del flujo. Otra situación que asocia éstasis venosa a trombosis venosa profunda (TVP) ocurre en personas que pasan largos períodos sentados e inmóviles como los pasajeros de vuelos largos (mayores de seis horas), lo que se conoce como síndrome de la clase turista.

La lesión de la pared del vaso activa la fase de iniciación de la coagulación con la liberación del factor tisular VII. La inserción y presencia de catéteres y procedimientos de intervencionismo a través de las venas profundas de las extremidades superiores ha venido en aumento, lo mismo que la incidencia de TVP en estos pacientes. La TVP asociada a catéter subclavio se presenta en 4-28%, y cuando el catéter es yugular o femoral se presenta en 10% de los pacientes. Más de 40% de los catéteres centrales al retirarlos, tienen coágulos de fibrina en su interior.

La hipercoagulabilidad, tercer aspecto de la tríada de Virchow, hace referencia al estímulo para la formación de TEV en su fase de iniciación. Este proceso se contrarresta

Abreviaturas: Enfermedad cardiopulmonar previa: ECP, gasto cardiaco: GC, hipertensión pulmonar: HTP, presión arterial: PA, presión media de la arteria pulmonar: PmAP, presión aurícula derecha: PAD, presión arterial media: PAM, presión venosa mixta de oxígeno PvO₂, resistencia vascular pulmonar: RVP, resistencia vascular sistémica: RVS, retorno venoso: RV, tromboembolismo pulmonar: TEP, tromboembolismo venoso: TEV, trombosis venosa profunda: TVP, ventilación/perfusión: V/Q, síndrome posttrombótico: SPT, ventrículo derecho: VD, ventrículo izquierdo: VI.

con algunas proteínas inhibidoras. Cuando dichas proteínas son deficientes (antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular VII, proteína S y C) se produce una actividad desmesurada de la trombina. Otras alteraciones que se traducen en hipercoagulabilidad son la mutación del factor V de Leyden y la mutación del gen de la protrombina (factor II – PT20210A). Si un factor de hipercoagulabilidad o trombofilia heredado está presente, la duración del tratamiento, la necesidad de medidas preventivas de mayor intensidad y la búsqueda activa en otros miembros de la familia serán objetivos primarios para tener en cuenta.

Hay situaciones adquiridas que generan hipercoagulabilidad, las más frecuentes son la enfermedad hepática crónica, el consumo desproporcionado de vitamina K y la hiperhomocisteinemia (congénita o adquirida).

Trombosis venosa profunda

El TEV es un proceso secuencial en la mayoría de los casos, por eso, la formación de un coágulo en una vena profunda del cuerpo, lo que conocemos como TVP, es a menudo el evento inicial del TEV. La mayoría de las TVP de mayor significado clínico, ocurren en los miembros inferiores, en el muslo. Otros sitios importantes son los vasos pélvicos y de los miembros superiores en especial, las venas profundas que confluyen a la vena cava superior.

En el curso de una TVP puede aparecer el síndrome post trombótico (SPT). El SPT ocurre cuando, a pesar del tratamiento, los trombos continúan causando algún grado de obstrucción. Los anticoagulantes no disuelven el coágulo, sólo impiden que se formen coágulos nuevos y es el organismo el que tarde o temprano organizará el trombo, inicialmente con un mecanismo de neovascularización, y luego con la recanalización del mismo. Este proceso puede tardar de pocas semanas hasta varios meses y condiciona en algunos casos la duración del tratamiento. En el SPT, se desarrolla un daño permanente e irreversible en las venas de la extremidad afectada y en sus válvulas, llevando a estancamiento anormal de sangre, dolor crónico, fatiga, edema, cambios de coloración y en casos extremos, ulceraciones extensas de la piel, de muy difícil control. Si el diagnóstico y manejo de la TVP en su fase inicial no es adecuado, puede ocurrir el SPT hasta en 70% de los pacientes.

Los trombos de la TVP pueden viajar al pulmón a manera de émbolos y bloquear la circulación pulmonar, alterando la oxigenación hasta llegar a producir falla cardíaca derecha y ocasionalmente la muerte (uno de cada 100 pacientes (1%), con TVP muere debido a TEP).

Tromboembolismo pulmonar (TEP)

En el TEP se presentan cambios secuenciales múltiples y complejos que conviene revisar. La falla cardíaca derecha del TEV con TEP resulta del aumento de la tensión de la pared y de la isquemia del ventrículo derecho (VD) que comprometen su funcionamiento. El TEP precipita un au-

mento en la resistencia (impedancia) del VD, iniciando un círculo vicioso donde el grado de incremento en la resistencia del VD está relacionado con la interacción entre la magnitud del embolismo (obstrucción mecánica), la presencia o no, de enfermedad cardiopulmonar (ECP) previa, factores como la vasoconstricción pulmonar inducida por reflejos neurales, factores humorales de las plaquetas (serotonina y factor activador plaquetario), factores del plasma (trombina y péptidos vasoactivos), factores de los tejidos (histamina), y la misma hipoxia arterial sistémica (Tabla 1).

El aumento de la resistencia del VD produce incremento en la postcarga y esto afecta tanto su función como la del ventrículo izquierdo (VI), dado su funcionamiento en serie. Los mecanismos compensatorios para mantener el gasto cardíaco (GC) son: taquicardia por liberación de catecolaminas y utilización de la reserva de precarga (ley de Frank-Starling), que es responsable de la dilatación del VD. El aumento de la tensión de la pared del VD produce isquemia, deprime su función y el GC. La presión arterial (PA) sistémica puede mantenerse temporalmente por vasoconstricción sistémica. La precarga del VI disminuye porque el trabajo de presión del VD sobrepasa el trabajo de volumen, además la dilatación del VD disminuye la distensibilidad del VI por la desviación del septo interventricular al mismo lado (manifestación de dependencia interventricular) y ocurre constricción pericárdica. La presión de perfusión coronaria del VD que depende del gradiente entre la presión arterial media (PAM) y la presión subendocárdica del VD, se ve comprometida por la disminución de la PAM asociada con el aumento de la presión

Tabla 1. Cambios hemodinámicos de interés en el TEP.

<p>Hemodinámica pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución del lecho vascular pulmonar • Hipertensión pulmonar precapilar (aumento de la presión media arteria pulmonar) • Vasoconstricción arteriolar • Cortocircuitos arteriovenosos pulmonares • Redistribución de flujo • Reperusión (lisis o remoción del coágulo)
<p>Circulación sistémica y función cardíaca</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia • Dilatación y sobrecarga del VD • Aumento de la presión venosa central (PVC) • Desviación septo interventricular hacia el lado izquierdo • Falla cardíaca derecha • Hipotensión arterial
<p>Circulación coronaria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución del gradiente de presión transcoronario • Hipoperfusión del subendocardio del VD • Infartos o microinfartos del VD

del VD al final de la diástole lo que altera la perfusión subendocárdica y el aporte de O₂. Esta elevación de la presión de las cavidades derechas también puede alterar la perfusión coronaria del VI por aumento de la presión venosa coronaria. El aumento de la demanda de O₂ asociado al aumento de la tensión de la pared del VD, junto con la disminución en el aporte de O₂, precipitan su isquemia y conducen a falla ventricular. La alteración de la función de bomba hidráulica del VD compromete el gasto hidráulico del VI lo cual se hace manifiesto por hipotensión arterial sistémica. Estos cambios se resumen en elevación de la presión en la aurícula derecha (PAD), disminución del GC y un aumento en la resistencia vascular sistémica (RVS) y se correlaciona con los hallazgos clínicos de ingurgitación, pulso filiforme y frialdad de las extremidades.

Intercambio gaseoso

Las anomalías del intercambio gaseoso en pacientes con TEP están relacionadas con el tamaño y las características del material embólico, la extensión de la oclusión del lecho vascular pulmonar, la ECP previa y el tiempo transcurrido del TEP.

La hipoxemia se ha atribuido a un aumento del espacio muerto alveolar, la presencia de cortocircuito de derecha a izquierda, desigualdades de ventilación/perfusión (V/Q), disminución de la presión venosa mixta de oxígeno (PvO₂), edema pulmonar post TEP y cortocircuito cardíaco producido por el flujo de sangre a través del foramen oval inducido por una elevación aguda de la PAD.

Las relaciones bajas de V/Q encontradas en el TEP son debidas a redistribución del flujo sanguíneo de áreas afectadas a áreas no afectadas de embolismo con aumento de la perfusión de dichas regiones y a zonas atelectásicas que son reperfundidas. Esta desigualdad V/Q y la baja PvO₂ lideran los cambios de hipoxia e hipocapnia, tanto antes como después del tratamiento (Tabla 2).

Las atelectasias se producen por la pérdida de surfactante, la hemorragia alveolar y por broncoconstricción con movi-

Tabla 2. Anormalidades del intercambio gaseoso y de la mecánica respiratoria en el TEP.

<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxemia • Aumento de la diferencia alveolo arterial de O₂, P(A-a)O₂ • Alcalosis respiratoria por hiperventilación • Alteración V/Q: Ventilación disminuida con respecto al flujo sanguíneo (V/Q < 1) • Cortocircuito derecha a izquierda • Incremento del espacio muerto anatómico y fisiológico: V/Q > 1. • Disminución de la difusión de CO • Aumento de la resistencia de la vía aérea • Disminución de la distensibilidad • Disminución del surfactante • Atelectasias • Broncoconstricción
--

mientos de aire del alvéolo, mediada por factores humorales liberados de émbolos cargados de plaquetas.

Enfermedad cardiopulmonar previa

Es recomendable reconocer la presencia o no de ECP previa en un episodio de TEP porque la severidad del cuadro variará ante niveles similares de obstrucción vascular pulmonar.

En pacientes con TEP pero sin ECP previa, hay buena correlación entre el grado de obstrucción demostrado por angiografía y la presión media de la arteria pulmonar (PmAP), la PAD y el pulso. La hipertensión pulmonar (HTP: PmAP mayor de 20 mmHg), es el segundo hallazgo más frecuente después de la hipoxemia y se presenta con obstrucciones mayores del 25% del lecho vascular pulmonar. Esto representa un incremento en la PmAP mayor que el observado en obstrucción vascular no embólica experimental, lo que indica la participación de mecanismos neurohumorales responsables de llevar a hipoxia. A pesar de una obstrucción masiva por TEP (mayor del 50%), los pacientes sin ECP previa son incapaces de generar una PmAP mayor de 40 mmHg, la cual parece ser la presión máxima que un ventrículo sano puede generar (Tabla 3).

Aunque se correlaciona con el grado de la obstrucción anatómica, la PmAP no es un predictor confiable de falla cardíaca, puesto que, con niveles elevados de 30 a 40 mm Hg, pueden verse elevaciones o disminuciones del GC, lo que sugiere que el rango para el desarrollo de falla cardíaca va unido a una variación individual en cada paciente. El aumento de la PmAP en el supuesto de un TEP, indica un compromiso severo con obstrucción significativa del lecho vascular pulmonar siempre y cuando no exista ECP previa.

La relación entre la resistencia vascular pulmonar (RVP) y el grado de obstrucción anatómica no es lineal, se observa una elevación dramática de la RVP cuando la obstrucción excede el 60%. La PAD está consistentemente elevada cuando la PmAP sobrepasa los 30 mm Hg. En pacientes

Tabla 3. Relaciones entre variables hemodinámicas y porcentaje de obstrucción del lecho vascular pulmonar en ausencia o presencia de enfermedad cardiopulmonar previa.

Parámetro hemodinámico	Porcentaje obstrucción		Observación
	Sin ECP	Con ECP	
RVP > 500 dinas/s/cm ⁵	> 50%		
PaO ₂ < 60 mm Hg	> 13%		1a. manifestación de TEP
Hipoxemia (única manifestación)	< 25%		
HTP (PmAP > 20 mm Hg)	25 a 30%		2a. Manifestación de TEP
HTP (PmAP 40 mm Hg)	50%	< 50%	
PAD > 10 mm Hg	> 50%		
PAD < 10 mm Hg	25%		
Gasto cardíaco disminuido	> 50%	< 50%	

con TEP, la PAD puede estar elevada sin que el GC esté disminuido, pero a manera de corolario, una disminución del GC sin incremento en la PAD sugiere un diagnóstico diferente a TEP.

En pacientes sin ECP previa, el GC puede estar inicialmente normal o elevado a pesar de una obstrucción anatómica significativa, porque se da una respuesta simpática mediada por hipoxia que aumenta las respuestas inotrópica y cronotrópica con vasoconstricción. Esta última genera un gradiente de presión que favorece el RV, lo que se traduce en un aumento de la precarga y esto es consistente con la observación de que el GC se mantiene inicialmente por un aumento del volumen latido más que por el aumento de la frecuencia cardíaca. Con obstrucciones menores al 50% es inusual una disminución en el GC. Cuando estos mecanismos compensadores se hacen ineficaces se produce la falla cardíaca. La hipotensión arterial aparecerá cuando la vasoconstricción sistémica sea inadecuada para generar presión como respuesta a la disminución del flujo.

El TEP en pacientes con ECP previa presenta mayor grado de alteración cardiovascular con obstrucciones menos severas del lecho vascular. Hasta 90% de los pacientes con TEP que se presentan en falla tienen ECP previa, y 56% de los pacientes con ECP previa que tienen TEP se presentan en falla, comparado con 2% de los pacientes sin ECP. Una obstrucción masiva, mayor de 50%, en pacientes con ECP, lleva casi siempre a la muerte. En estos pacientes los niveles de PmAP son desproporcionados con el grado de obstrucción demostrada por angiografía cuando se compara con pacientes sin ECP previa. Con ECP previa el valor predictivo de la PaO₂ y de la PAD como signos de extensión y de obstrucción vascular crítica con peligro de muerte no funciona. Con grados menores de obstrucción, el GC está por debajo de lo normal y no guarda relación a la magnitud de la obstrucción ni al nivel de HTP, lo que puede generar confusión y la severidad del TEP en ellos, es mejor valorada a la luz de su ECP previa.

La relación de la PmAP con el porcentaje de obstrucción angiográfica se ha propuesto para distinguir si el TEP es el determinante primario del estado hemodinámico del paciente o si por el contrario es la ECP previa la que está predominando la presentación clínica, una relación mayor que uno, es encontrada de manera repetida en pacientes con ECP previa, lo cual sugiere una mayor respuesta hipertensiva pulmonar por unidad de obstrucción vascular.

Infarto pulmonar

El infarto pulmonar o la muerte del tejido pulmonar distal a la obstrucción vascular es una consecuencia rara del TEP porque el pulmón recibe aportes de O₂ de múltiples fuentes: circulación bronquial, circulación arterial pulmonar, O₂ alveolar y recientemente se ha sugerido una nueva fuente de O₂ por perfusión vía retrógrada, desde el lado venoso pulmonar de la circulación. Debido a estas fuentes de O₂, la disminución del flujo arterial pulmonar

no produce isquemia del parénquima pulmonar. La isquemia y el infarto se dan hacia la periferia del pulmón, donde la circulación bronquial tiene poco aporte y donde ocurre el mecanismo de broncoconstricción post-embólica. El infarto pulmonar se produce más fácil cuando hay ECP previa.

Isquemia cardíaca

Cuando la tensión de la pared del VD aumenta se produce isquemia cardíaca por compresión de la arteria coronaria derecha, lo que a su vez disminuye la perfusión subendocárdica y limita el aporte de O₂. Esto puede dar lugar a microinfartos que producen elevación de las troponinas cardíacas (I y T) y sobrecarga del VD con elevación de los péptidos cerebral natriurético y pro cerebral natriurético.

Revascularización y TEP crónico y recurrente

Durante la fase post aguda del TEV, vendrán los procesos de resolución del coágulo mediado por fibrinólisis intrínseca, la cual es significativa durante la primera semana pero continúa durante cuatro a ocho semanas después del episodio, y de revascularización del lecho arterial pulmonar y del sistema venoso profundo. Este proceso puede verse afectado por la presencia de hipercoagulabilidad, factores de riesgo permanentes y tratamiento anti-coagulante inadecuado.

En algunos pacientes, investigar la disnea o la falla cardíaca derecha lleva a descubrir una HTP severa que obliga en todos los casos a descartar un TEP crónico, recurrente y silente. Esta entidad se conoce como enfermedad tromboembólica crónica y aunque comparte mecanismos fisiopatológicos con el TEP agudo, sobre todo en su comienzo, tiene algunas consideraciones especiales una vez establecida, usualmente es fatal en dos a tres años de su detección si no se sospecha, diagnóstica y trata adecuadamente.

Bibliografía

- British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; **58**: 470-484.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; **345**, 20: 1465 - 1472.
- Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute Pulmonary Embolism: Part I, Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis. *Circulation* 2003; **108**: 2726-2729.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; **353**: 1386-9.
- Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159**:1.
- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; **106**: 1263-1268.
- Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; **107**: 1576-1578.
- Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of BNP in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; **107**:2545-2547.
- Riedel M. Diagnosing pulmonary embolism. *Postgrad Med J* 2004; **80**: 309-319.
- Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126**: 3.

- **ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al.** Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; **107**: 2082–2084.
 - **Torbicki A.** Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force Report. The European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2000; **21**: 1301-1336.
 - **Turpie AG, Chin BS, Lip GY.** Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *BMJ* 2002; **325**:887.
 - **Wood KE.** Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; **121**: 877–905.
-

