

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: INCIDENCIA, ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA

C. VILLASANTE, M. YOLDI y F. GONZALEZ-HUIX

Servicio de Neumología. Departamento de
Medicina Interna. Ciudad Sanitaria «La
Paz». Universidad Autónoma. Madrid.

Introducción

Por varias razones, el tromboembolismo pulmonar (TEP) sigue siendo un tema de gran interés: afecta a múltiples ramas de la medicina (neumólogos, internistas, cirujanos, cardiólogos, radiólogos, hematólogos y especialistas en Medicina Nuclear), existen grandes áreas de duda (etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento) y su frecuencia y mortalidad son altas.

Incidencia

Es difícil establecerla en la población general, ya que la mayoría de las muertes tienen lugar en la primera hora sin que dé tiempo a establecer el diagnóstico. Dalen y Alpert¹ calculan la incidencia anual del TEP en Estados Unidos en 630.000 casos cuya evolución se resume en la figura 1.

A nivel hospitalario, el TEP es una de las principales causas de muerte y dado que rara vez ocurre en personas sanas, sino que con frecuencia sucede como complicación de otras enfermedades potencialmente mortales, es difícil valorar el número de muertes producidas por esta causa en las series autópsicas. Morrell y Dunnill² y Goldberg y Uhland³, encuentran que el TEP es la única causa de muerte en el 7 % de las autopsias de adultos en un hospital general y si se suman los casos en los que el TEP no es la causa única, pero sí un factor contribuyente importante, el porcentaje es del 15 %.

Etiología

La gran mayoría de los accidentes embólicos y pulmonares están producidos por émbolos

hemáticos que provienen de las venas de las extremidades inferiores o de la pelvis. Otras fuentes de émbolos pueden ser venas de extremidades superior o cervicales en relación con instalación de sondas y catéteres, así como la aurícula o ventrículo derecho, si bien la aparición en la autopsia de un trombo mural en ventrículo derecho no establece una relación directa causa-efecto, y es posible que el origen del émbolo pulmonar esté en el sistema venoso profundo trombosado de una extremidad inferior⁴. En la anemia de células falciformes los trombos se pueden originar *de novo* en las arterias pulmonares⁵.

Además de los émbolos hemáticos hay otras sustancias que pueden dar lugar a un TEP, como son grasa, células tumorales, líquido amniótico, médula ósea, parásitos, trofoblastos y cuerpos extraños (frecuente en drogadictos).

Los procesos que predisponen para la trombosis venosa profunda (TVP), y por tanto para el TEP, son edad avanzada, postoperatorio traumático, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, trombocitosis, eritrocitosis, anemia de células falciformes, anticonceptivos orales, embarazos, reposo prolongado en cama, viajes largos, neoplasias y homocistinuria⁶.

Patogenia

Dada la estrecha relación existente entre el TEP y la trombosis venosa, conocer los factores que intervienen en la formación de estas últimas es fundamental para comprender la patogenia del TEP. Virchow⁷ enunció, hace más de un siglo, los tres factores principales en el desarrollo de la trombosis vascular, los cuales permanecen

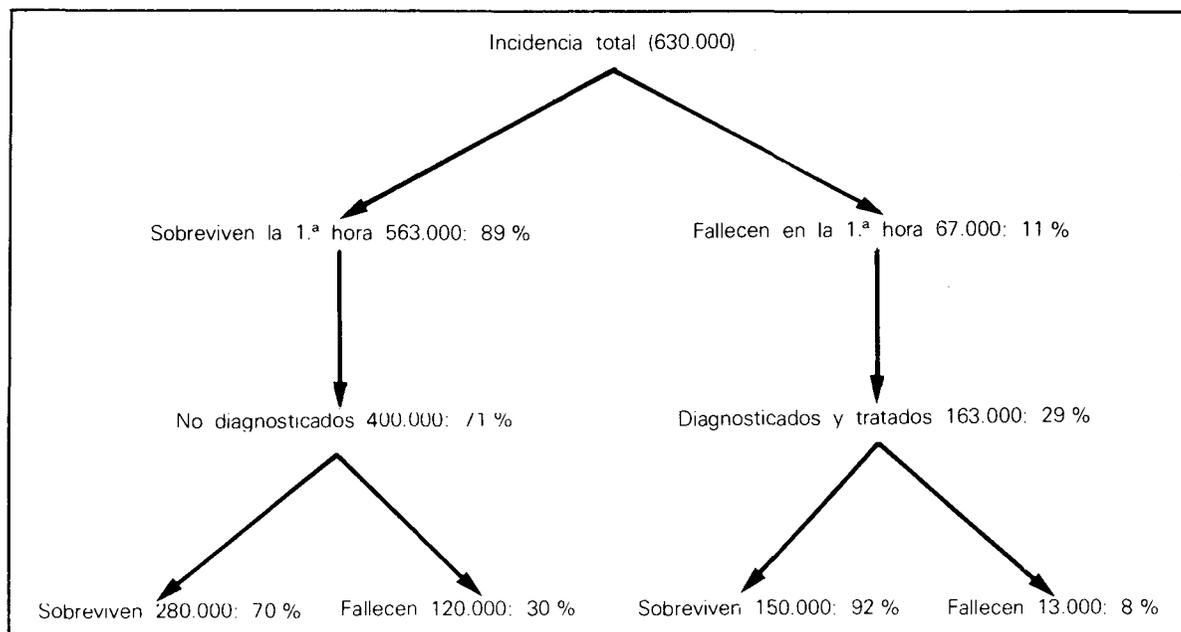


Fig. 1. Incidencia anual del TEP en USA según Dalen y Alpert¹.

inmodificados en la actualidad: lesión de la pared vascular, estasis sanguíneo y alteraciones de la coagulación.

Lesión de la pared vascular

Juega un papel importante en situaciones de reposo prolongado en cama, traumatismos, infecciones, insuficiencia cardíaca congestiva, puerperio, etc.

Además de las lesiones demostrables macroscópica o histológicamente, simplemente la alteración de ciertos factores como el grado de humedad o de oxigenación del endotelio⁸ pueden ser suficientes para desencadenar la formación de un trombo vascular. La lesión de las células endoteliales del vaso da lugar a la activación del factor XII de la coagulación (factor Hageman), el cual pone en marcha el mecanismo de la coagulación⁹. Al mismo tiempo, se forma agregados de plaquetas que desencadenan por sí mismos la secuencia de la coagulación¹⁰. Tal agregación plaquetaria se induce por una gran cantidad de agentes, siendo de especial importancia en la trombosis la trombina y el colágeno, cuyas acciones se amplifican por la síntesis plaquetaria de sustancias como prostaglandinas PGG₂ y PGH₂ y tromboxano A¹¹.

Estasis sanguíneo

Si se produce en una vena sana, la trombina es rápidamente inactivada por las antitrombinas y no se llega a producir la coagulación. Por lo tanto, este factor ha de actuar unido a algunos de los otros dos para ser efectivo.

Alteraciones de la coagulación

De la misma manera que un déficit o una alteración en los factores de la coagulación produce hemorragia, es lógico pensar que una hiperactividad en tales mecanismos producirá trombosis. Aunque esta hipótesis está confirmada experimentalmente, en el momento actual es difícil definir la relación exacta que existe entre la enfermedad trombotica y la alteración de los mecanismos de coagulación¹².

La fibrina que contiene el trombo se forma por la acción de la trombina sobre el fibrinógeno. En presencia de pequeñas cantidades de trombina se pueden formar monómeros de fibrina sin necesidad de activación del factor XII. Estos monómeros se pueden polimerizar con otros monómeros o con el mismo fibrinógeno y forman los complejos solubles de fibrina¹². En algunos estados tromboticos y pretromboticos se acelera la formación de monómeros de fibrina, y la demostración de un aumento de los complejos solubles de fibrina indica una activación patológica del mecanismo de la coagulación, aunque hay que tener en cuenta que estos complejos solubles de fibrina pueden aumentar asimismo en procesos tales como tumores, sepsis o reparación tisular sin que exista trombosis concomitante, lo cual disminuye su valor diagnóstico en muchos casos. Al transformarse el fibrinógeno en fibrina por medio de la trombina, se libera de una forma rápida el fibrinopéptido A y más lentamente el fibrinopéptido B. Son los denominados productos de degradación del fibrinógeno, que están aumentados no sólo en presencia de trombosis y en el TEP, sino tam-

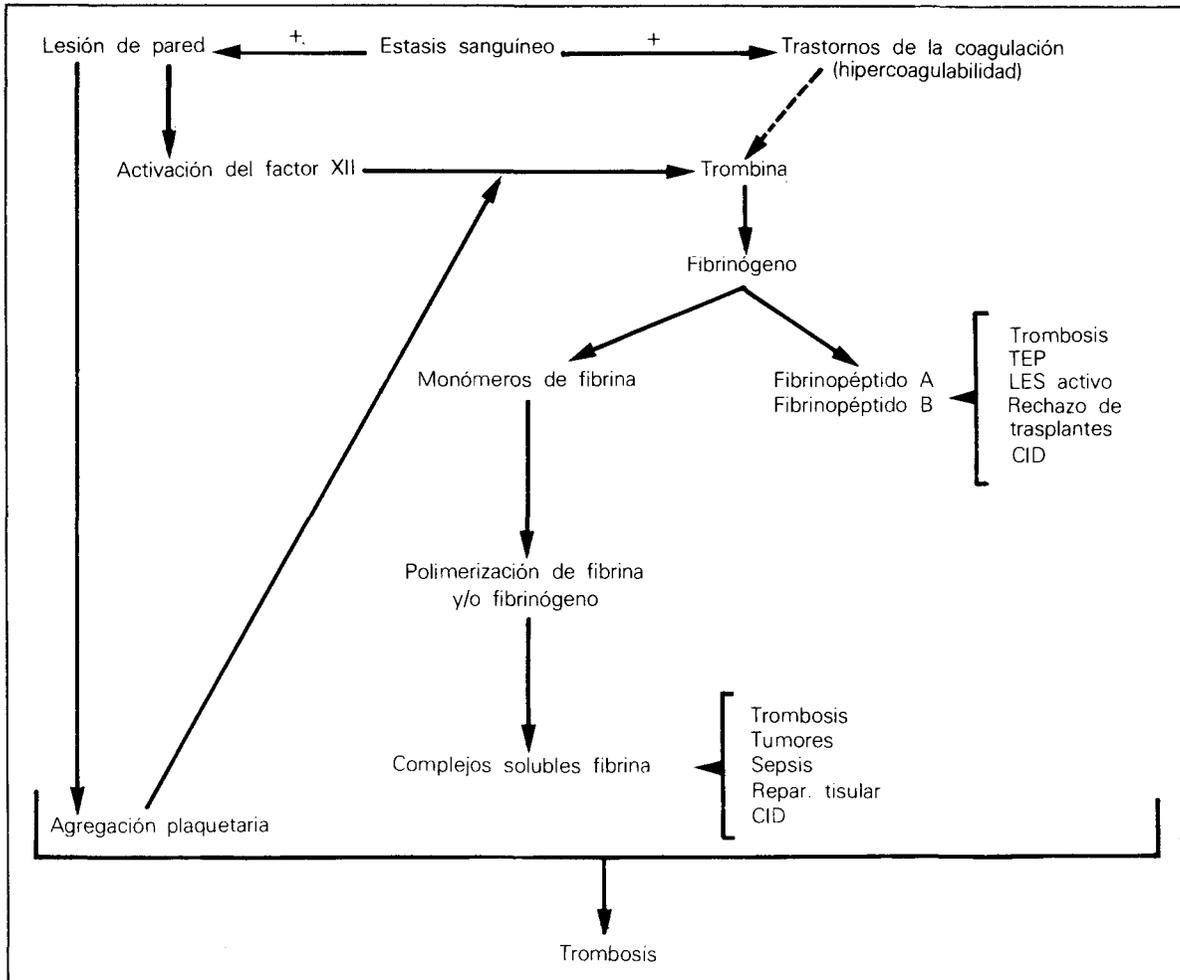


Fig. 2. Explicación en el texto.

bién en el lupus eritematoso activo y en enfermos trasplantados que están haciendo rechazo. Un esquema de cómo los factores mencionados anteriormente interactúan entre sí se presenta en la figura 2.

Se ha descrito también una predisposición trombótica en pacientes con anomalías de los factores de la coagulación: déficit del factor VII y del factor XII¹³, aumento del factor V y del factor VIII-C y anomalías en la molécula del fibrinógeno¹⁴.

Durante el embarazo y el parto se produce una mayor tendencia trombótica, no sólo por el estasis sanguínea en las extremidades inferiores, sino también porque se producen alteraciones en los factores de la coagulación, cuyo efecto fisiológico sería el de proteger a la circulación materna de una hemorragia placentaria¹⁵.

En distintas series de la literatura¹⁶⁻²¹, queda demostrada la relación que existe entre los anticonceptivos orales, la trombosis venosa y el TEP. Las acciones más importantes de los estrógenos sobre la coagulación son las siguien-

tes¹⁶: 1) Aumento de la tasa de triglicéridos sanguíneos. 2) Acción sobre las plaquetas: existe acuerdo acerca del aumento del número de plaquetas que se produce, pero hay desacuerdo sobre si se altera o no la función plaquetaria, de manera que para unos está aumentada la adhesividad y la agregación, mientras que para otros es normal. 3) Acción sobre los factores de la coagulación: aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y de los factores VII y X. 4) Disminución de la antitrombina III, que neutraliza la trombina. Este parece ser el efecto más importante de los estrógenos sobre la coagulación.

Fisiopatología

La idea de que las alteraciones fisiopatológicas secundarias al TEP se producen únicamente por la obstrucción del lecho vascular pulmonar no es válida en la actualidad²². Vamos a revisar a continuación los temas que en relación con la

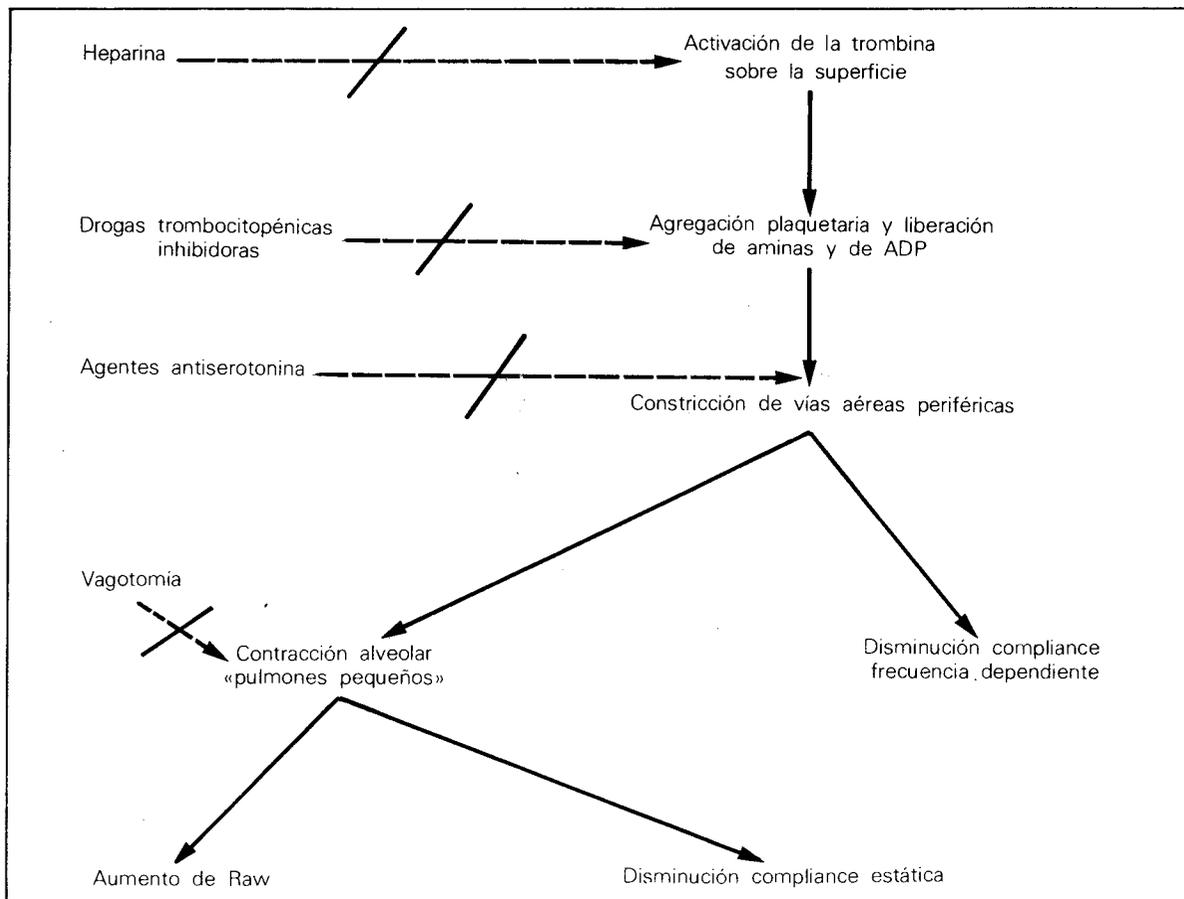


Fig. 3. Factores que intervienen en la constricción de las vías aéreas en el TEP y sus inhibidores. Según Stein y Levy ²³.

fisiopatología han despertado más interés últimamente.

1. Alteraciones de la función pulmonar

El aumento de la frecuencia respiratoria que se produce en el embolismo pulmonar agudo es debido en una parte importante a un reflejo medido por el vago. La demostración experimental a esta hipótesis viene dada por la prevención de la taquipnea en el animal vagotomizado previamente al embolismo pulmonar ²³. Katz y Horres ²⁴ demostraron que después del embolismo pulmonar las neuronas medulares inspiratorias y espiratorias tardan menos en alcanzar el punto crítico de descarga, y la duración de su efecto es menor, lo que hace que se acorte la respiración (respiración superficial) y que aumente la frecuencia respiratoria. Este mecanismo reflejo posiblemente se origina en los receptores periféricos del pulmón y se conduce por vías vagales aferentes. La importancia de dichos receptores ha sido puesta de manifiesto por varios trabajos ²⁵⁻²⁷. De un lado *los receptores J*, que se piensa están situados en la pared alveolar, se estimularían por aumento del líquido intersticial y

en caso del embolismo pulmonar por la serotonina y la histamina, produciendo una respiración rápida y superficial. *Los receptores de irritantes*, situados entre las células epiteliales de las vías aéreas y que producen una respuesta vagal, a nivel experimental se ha comprobado que también participan cuando se emboliza el pulmón con sulfato de bario. *Los receptores de distensión pulmonar*, situados en la musculatura lisa de las vías aéreas, también producen una respiración rápida y superficial aunque en el embolismo pulmonar parece que se estimulan de modo pasivo por las alteraciones postembólicas de la mecánica pulmonar. La explicación fisiopatológica de la disnea en el TEP sería por la estimulación de receptores periféricos secundarios a liberación de agentes humorales, alteraciones de la mecánica pulmonar o aumento local del líquido intersticial ²³.

En el TEP experimental en el perro, se produce disminución de la compliance y aumento de la resistencia de vías aéreas por constricción de la vía aérea a dos niveles diferentes ²⁸. La disminución de la compliance tiene lugar 14 segundos después de la embolización, y se atri-



buye a la liberación de serotonina de los agregados plaquetarios, la cual actúa en las vías aéreas periféricas perfundidas por arteriolas pulmonares²⁸. La contracción de estas vías aéreas periféricas da lugar a una disminución del volumen de gas intratorácico y elevación diafragmática. 60 segundos después de la embolización hay una mayor disminución de la compliance y un aumento de las resistencias por afectación de vías aéreas centrales. Esta respuesta no parece mediada por agentes humorales, sino por el sistema nervioso autónomo²⁹. El mecanismo por el que se producen tales alteraciones en la mecánica pulmonar se explica en figura 3. Otras sustancias humorales, además de la serotonina, implicadas en la broncoconstricción aparecida tras el TEP, son la histamina, prostaglandina PGF₂ alfa, sustancia de reacción lenta, polipéptidos A y B y anhídrido carbónico²³.

La alteración más frecuente del intercambio gaseoso en el TEP es la hipoxemia arterial sistémica que se presenta en el 90 % de los casos. Para explicar este descenso en la pO₂, se han propuesto diversos mecanismos que incluyen shunt derecha-izquierda a través de un foramen oval permeable, shunt a través de vasos pleurales y reducción del gasto cardíaco. En la actualidad se admite de forma concluyente que la hipoxemia se debe a una alteración en la relación ventilación/perfusión, secundaria a la constricción de pequeñas vías aéreas, que no se limita únicamente al área no perfundida³⁰⁻³². Aunque la respuesta habitual es la normo o hipocapnia secundaria a la hiperventilación, en pacientes con enfermedad pulmonar previa puede existir hipercapnia.

2. Alteraciones cardiovasculares

La respuesta cardiovascular al TEP está determinada por tres hechos fundamentales: magnitud de la obstrucción, situación cardiopulmonar previa^{33,34} y tiempo transcurrido entre el fenómeno embólico y su valoración³⁵. Por esta razón estudiaremos por separado la respuesta hemodinámica en pacientes con y sin enfermedad cardiopulmonar previa.

Respuesta hemodinámica al TEP sin enfermedad previa. McIntyre y Sasahara³⁶ estudiaron un grupo de 20 pacientes valorados antes de la 36 horas siguientes a un episodio de TEP. En un 70 % de los casos se produjo hipertensión arterial pulmonar, que mostró una buena correlación con el grado de obstrucción demostrado por angiografía. La hipertensión arterial pulmonar sólo se presentó, cuando el grado de obstrucción era mayor del 25-30 % del lecho vascular pulmonar. En ninguno de los 20 pacientes la presión media en arteria pulmonar superó los 40 mm Hg. Por esta razón se cree que una presión media en ar-

teria pulmonar de 30-40 mm Hg es una hipertensión pulmonar severa en aquellos enfermos sin patología cardiopulmonar previa. Cuando la presión media en arteria pulmonar es mayor de 40 mm Hg hay que pensar en un embolismo crónico recidivante. Para que la simple obstrucción mecánica produzca hipertensión arterial pulmonar, es necesaria una considerable reducción del lecho vascular pulmonar (mayor del 25-30 %). Otros factores como la hipoxemia^{33,37}, la liberación de sustancias vasoactivas de los agregados plaquetarios³⁸ y la disminución del volumen pulmonar por compresión de los vasos pulmonares parecen jugar un papel. El mecanismo reflejo a partir del sistema nervioso autónomo no está claro y no parece tener mayor importancia³⁹.

En el artículo previamente citado³⁶, la presión media en aurícula derecha aumentó sólo en la mitad de los pacientes. Este aumento ocurrió siempre con presión en arteria pulmonar superior a 30 mm Hg. Por tanto el aumento de la presión venosa central indica una hipertensión pulmonar severa, pero sólo aparece en el 50 % de los casos, precisamente en aquellos en que dicha presión pulmonar supera la capacidad de reserva del ventrículo derecho.

Rara vez disminuye el índice cardíaco a consecuencia del TEP siendo en la mayoría de los estudios normal o aumentado^{36,40,41}. El aumento del volumen minuto puede ser debido a la hipoxemia arterial sistémica, bien por aumento del retorno venoso por vasoconstricción periférica. Es posible que ambos mecanismos intervan simultáneamente a fin de mantener un gasto cardíaco adecuado. Cuando hay disminución del índice cardíaco, casi siempre se asocia a una obstrucción masiva con fracaso ventricular derecho. Si disminuye el gasto cardíaco sin elevación concomitante de la presión media en aurícula derecha o de la presión venosa central, hay que pensar que existe una alteración cardiovascular añadida.

Respuesta hemodinámica al TEP con enfermedad previa. En estos casos con una obstrucción menor del árbol vascular pulmonar se produce una hipertensión pulmonar mayor que en los pacientes previamente sanos, existiendo una evidente desproporción entre el grado de obstrucción embólica y el nivel de hipertensión pulmonar. El límite de presión pulmonar media de 40 mm Hg, que se daba para los individuos sanos se encuentra aquí con frecuencia desbordado⁴³. La hipoxemia que se puede encontrar en este tipo de pacientes no se puede atribuir al accidente embólico *per se*, ya que puede estar causada también por la enfermedad cardiopulmonar previa y por lo tanto no sirve como elemento de diagnóstico. Tampoco son buenos indicadores de la severidad del TEP ni el aumento de la presión media en aurícula derecha ni la

elevación de la presión venosa central. Incluso con grados menores de obstrucción vascular, el descenso del índice cardíaco es la regla en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa que sufren un episodio de TEP.

BIBLIOGRAFIA

1. DALEN, J. E. y ALPERT, S. A.: Historia natural del embolismo pulmonar. *Prog. Cardiovasc. Dis.* (Edición española), 15: 348, 1975.
2. MORRELL, M. T. y DUNNILL, M. S.: The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br. J. Surg.*, 55: 347, 1968.
3. UHLAND, H. y GOLDBERG, L. M.: Pulmonary embolism: A commonly missed clinical entity. *Dis. Chest.*, 45: 533, 1964.
4. COON, W. W.: The spectrum of pulmonary embolism. Twenty years later. *Arch. Surg.*, 111: 398, 1976.
5. STEIN, M.: Pulmonary embolism. *Current Pulmonology*, pág. 125.
6. BELENKIE, I.: Pulmonary vascular disease, en Guenter, C. A. y Welch, M. H.: *Pulmonary Medicine*, pág. 389. J. B. Lippincott Company. Filadelfia, 1977.
7. VIRCHOW, R.: Weitere Untersuchungen über die Verstopfung der Lungenarterie und ihre Folgen. *Beitr. Exp. Pathol. Physiol.*, 2: 21, 1846.
8. MOOLTEN, S. E., VROMAN, L., VROMAN, G. G. S. y GOODMAN, B.: Role of blood platelets in thromboembolism. *Arch. Intern. Med.*, 84: 667, 1949.
9. DOGSTON, M. A. y BENNET, B.: Surface-mediated reactions in the formation of thrombin, plasmin and kallikrein. *Br. Med. Bull.*, 34: 107, 1978.
10. SPAET, T. H. y ERICKSON, R. B.: The vascular wall in the pathogenesis of thrombosis. *Thromb. Diath. Hemorrh.* (Suplem.), 21: 67, 1966.
11. WHITE, A. M. y HEPTINSTALL, S.: Contribution of platelets to thrombus formation. *Br. Med. Bull.*, 34: 123, 1978.
12. DAVIES, J. A. y McNICOL, G. P.: Blood coagulation in pathological thrombus formation and the detection in blood of a thrombotic tendency. *Br. Med. Bull.*, 34: 113, 1978.
13. RATNOFF, O. D., BUSSE, R. J. y SHEON, R. P.: The demise of John Hageman. *New Engl. J. Med.*, 279: 760, 1968.
14. SAMAMA, M., SORIA, J. y SORIA, C.: Recent advances in blood coagulation. Vol. 2. Pág. 313. Churchill-Livingstone. Edimburgo, 1977.
15. HANDIN, R. I.: Thromboembolic complications of pregnancy and oral contraceptives. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 16: 395, 1974.
16. GUERIN, J. C. y KALB, J. C.: Embolies pulmonaires et oestrogenes. *Poumon et Coeur*; 34: 353, 1978.
17. POLLER, L.: Oral contraceptives, blood clotting and thrombosis. *British Med. Bull.*, 34: 151, 1978.
18. Boston collaborative drug surveillance program: Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease and breast tumours. *Lancet*, 1: 1.399, 1973.
19. BOTTINGER, L. E. y WESTERHOLM, B.: Oral contraceptives and thromboembolic disease. *Acta Med. Scand.*, 190: 455, 1971.
20. DRILL, V. A.: Oral contraceptives and thromboembolic disease. I-Propective and retrospective studies. *JAMA*, 219: 583, 1972.
21. EGEBERG, O. y OWREN, P. A.: Oral contraception and blood coagulability. *Br. Med. J.*, 1: 220, 1973.
22. SASAHARA, A. A.: Problemas actuales en el embolismo pulmonar: introducción. *Prog. Cardiovasc. Dis.* (Edición española) 15: 221, 1975.
23. STEIN, M. y LEVY, S. E.: Respuestas reflejas y humorales al embolismo pulmonar. *Prog. Cardiovasc. Dis.* (Edición española) 15: 227, 1975.
24. KATZ, S. y HORRES, A. P.: Medullary respiratory neuron response to pulmonary emboli and pneumothorax. *J. Appl. Physiol.*, 33: 390, 1972.
25. GUZ, A. y TRECHANRD, D. W.: The role of non-myelinated vagal afferent fibers from the lungs in the genesis of tachypnea in the rabbit. *J. Physiol.*, 213: 345, 1971.
26. PAINTAL, A. S.: The mecanism of excitation of type J receptors and the J reflex. En Porter, R.: *Breathing: Herring-Breuer Centenary Symposium*. Pág. 59. Churchill. Londres, 1970.
27. MILLS, J. E., SELICK, H. y WIDDICOMBE, J. G.: Epithelial irritant receptors in the lungs. En PORTER, R.: *Breathing: Herring-Breuer Centenary Symposium*. Pág. 77. Churchill. Londres, 1970.
28. MOSER, K. M. y STEIN, M.: *Pulmonary thromboembolism*. Year Book. Chicago, 1973.
29. SHEPARD, J., HIROSE, T. y YASUTAKE, T.: Pulmonary response to unilateral pulmonary arterial balloon occlusion (UPAO) and unilateral thromboembolization. *Physiologist*, 12: 3, 1969.
30. LEVY, S. E. y SIMMONS, D. H.: Mechanism of arterial hypoxemia following pulmonary thromboembolism in dogs. *J. Appl. Physiol.*, 39: 41, 1975.
31. CALDINI, P.: Pulmonary hemodynamics and arterial oxygen saturation in pulmonary embolism. *J. Appl. Physiol.*, 20: 184, 1961.
32. WILSON, J. E., PIERCE, A. K. y JOHNSON, R. C.: Hipoxemia in pulmonary embolism: a clinical study. *J. Clin. Invest.*, 50: 481, 1971.
33. SASAHARA, A. A., SIDD, J. J. y TERMBLAY, G.: Cardiopulmonary consequences of acute pulmonary embolic disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 9: 259, 1966.
34. SASAHARA, A. A., CANNILLA, J. E. y MORSE, R. L.: Clinical and physiologic studies in pulmonary thromboembolism. *Am. J. Cardiol.*, 20: 10, 1967.
35. MILLER, G. A. y SUTTON, G. C.: Acute massive pulmonary embolism. Clinical and haemodynamic findings in 23 patients studied by cardiac catheterization and pulmonary arteriography. *Br. Heart J.*, 32: 518, 1970.
36. McINTYRE, K. M. y SASAHARA, A. A.: The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am. J. Cardiol.*, 28: 288, 1971.
37. HARVEY, R., ENSON, Y. y FERRER, M. I.: A reconsideration of the of the origins of pulmonary hypertension. *Chest*, 59: 82, 1971.
38. THOMAS, D. P., GUREWICH, V. y ASHFORD, T. P.: Platelet adherence to thromboemboli in relation to the pathogenesis and treatment of pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 274: 953, 1966.
39. FISHMAN, A. P.: Chronic cor pulmonale. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 114: 775, 1976.
40. A National Cooperative Study: Urokinase Pulmonary Embolism Trial. *Circulation*, 47: 4, 1973.
41. DALEN, J. E., BANAS, J. S. y BROOKS, H. L.: Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N. Engl. J. Med.*, 280: 1.194, 1969.
42. RICHARDSON, D. W., KONTOS, H. A. y RAPER, A. J.: Modification by beta-adrenergic blockade of the circulatory responses to acute hypoxia in man. *J. Clin. Invest.*, 46: 77, 1967.
43. McINTYRE, K. M. y SASAHARA, A. A.: Respuesta ventricular y hemodinámica al embolismo pulmonar. *Prog. Cardiovasc. Dis.* (Edición española) 15: 239, 1975.