

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA



**IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LA
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO**

TESIS DOCTORAL

MARTA ARROYO CÓZAR

2016

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

TESIS DOCTORAL

**IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LA
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO**

Trabajo de investigación realizado por

Marta Arroyo Cózar

para optar al grado de Doctor en Medicina

**DIRECTOR DE TESIS DOCTORAL
Doctor Don Luis Manuel Hernández Blasco**

D. Luis Manuel Hernández Blasco, como
Director de Tesis Doctoral

CERTIFICA:

Que el trabajo "Importancia pronóstica de la trombosis venosa profunda en pacientes diagnosticados de tromboembolismo pulmonar agudo" realizado por Dña. Marta Arroyo Cózar ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmo para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a Once de Abril de Dos Mil Dieciséis.

Fdo. Dr. D. Luis Manuel Hernández Blasco

Director Tesis Doctoral



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante

Tel.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450

c.electrónico: med.psiqui@umh.es



AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo
“Importancia pronóstica de la trombosis venosa profunda en
pacientes diagnosticados de tromboembolismo pulmonar agudo”
presentado por Dña. Marta Arroyo Cózar bajo la dirección del Dr.
D. Luis Manuel Hernández Blasco.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a Veintiocho de Abril de Dos
Mil Dieciséis.

Prof. J. Fernández

Director

Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante

Tel.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450

c.electrónico: med.psiqui@umh.es



AGRADECIMIENTOS.

A Luis, por idear este trabajo. Por continuar pese a la distancia, el paso del tiempo y las circunstancias difíciles.

A mis padres. Por disfrutar mis éxitos más que nadie en el mundo. Por empujar y levantarme en las caídas. Por acompañarme en cada paso.

A mis padrinos. Por sus eternas sonrisas, por apoyarnos incondicionalmente a todos.

A Ruth. Por su calma, su paciencia y su comprensión. Porque allá donde el sendero desemboque, caminaremos siempre de la mano.

A Roberto. Por su entusiasmo, por construir y lograr hacer cualquier cosa posible.

Yo necesitaría otra tesis para darte las gracias. Para explicar cuánto te quiero no habría palabras suficientes... “Por ti, prendería fuego a Troya mientras te regalo París”.

A todos los compañeros de profesión que han participado de algún modo en este proyecto. A aquellos que me ayudaron a crecer y me inculcaron el amor a mi profesión a lo largo de diferentes etapas, de diferentes ciudades.

“Si podéis curar, curad; si no podéis curar, calmad; y si no podéis calmar, consolad.”

Augusto Morri (1841-1932), médico italiano.



ABREVIATURAS:

- ACVA: Accidente cerebrovascular agudo
- AngioTAC: Angiotomografía computarizada
- APD: Arteria pulmonar descendente
- AT: Antitrombina
- AVK: Antagonistas de la Vitamina K
- BCRDHH: Bloqueo completo de rama derecha del haz de His
- CEA: Antígeno carcinoembrionario
- CID: Coagulación intravascular diseminada
- CICr: Aclaramiento de creatinina
- CV: Cavidades derechas
- DD: Dímero-D
- DM: Diabetes mellitus
- DS: Desviación estándar
- ECG: Electrocardiograma
- ED: Ecodoppler
- EEII: Extremidades inferiores
- ELISA: Inmunoabsorción ligada a enzima
- EP: Embolia pulmonar
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ETV: Enfermedad tromboembólica venosa
- Fc: Frecuencia cardiaca
- FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
- FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno
- Fr: Frecuencia respiratoria
- FVC: Capacidad vital forzada
- GOT: Transaminasa glutámico oxalacética
- GPT: Transaminasa glutámico pirúvica
- H^a: Historia

- HBPM: Heparina de bajo peso molecular.
- HNF: Heparina no fraccionada
- HR: Hazard ratio
- hsTnT: Troponina T de alta sensibilidad
- HTA: Hipertensión arterial
- HTP: Hipertensión pulmonar
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- IC: Intervalo de confianza
- ICC: Insuficiencia cardiaca crónica
- Ig E: Inmunoglobulina E
- IMC: Índice de masa corporal
- INR: *Internacional normalized ratio*
- IV: Intravenosa
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- lpm: Latidos por minuto
- mg/kg: Miligramo/kilogramo
- mmHg: Milímetros de mercurio
- mm/h: Milímetros/1ª Hora
- MTHFR: Mutación de la enzima metilen-tetrahidro-folatoreductasa
- ng/ml: Nanogramos/mililitro
- P(A-a)O₂: Gradiente alveolo-arterial de oxígeno
- PaCO₂: Presión arterial media de dióxido de carbono
- PaO₂: Presión arterial de oxígeno
- PAP: Presión arterial pulmonar
- PCR: Proteína C reactiva
- PESI: Pulmonary Embolism Severity Index
- ProBNP: Prohormona resultante de la síntesis del péptido natriurético ventricular tipo B
- kPT20210A: Protrombina 20210A
- RIETE: Registro informatizado de pacientes con enfermedad tromboembólica

- RM: Resonancia Magnética
- rpm: Respiraciones por minuto
- rt-PA: Activador tisular del plasminógeno recombinante
- Rx: Radiografía
- SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
- SNC: Sistema nervioso central
- sPESI: Escala PESI simplificada
- T^a: Temperatura
- TAC: Tomografía axial computerizada
- TAD: Tensión arterial diastólica
- TAPSE: Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo
- TAS: Tensión arterial sistólica
- TEP: Tromboembolismo pulmonar
- TIH: Trombocitopenia inducida por heparina
- TnT: Troponina
- TP: Tiempo de protrombina
- TTPa: Tiempo parcial de tromboplastina activada
- TVP: Trombosis venosa profunda
- u/kg: Unidades/kilogramo
- UCI: Unidad de cuidados intensivos
- V/P: Ventilación-perfusión
- VCI: Filtro de vena cava inferior
- VD: Ventrículo derecho
- VPN: Valor predictivo negativo
- VPP: Valor predictivo positivo
- VSG: Velocidad de sedimentación globular.



RESUMEN/ABSTRACT

Background: Concomitant deep vein thrombosis (DVT) in patients with acute pulmonary embolism (PE) has an uncertain prognostic significance. Knowing it better could help physicians assess the risks of patients with acute symptomatic pulmonary embolism and improve decision making about early hospital discharge and ambulatory treatment.

Methods and results: This study included a total of 356 patients with objectively confirmed acute symptomatic PE at *Hospital General Universitario de Alicante* from January 1996 through December 2005. More than half were diagnosed with a concomitant DVT. Diagnosis of confirmed DVT associated to PE increased mortality by twice as much. Cancer raised the risk of death by a factor of four after the diagnosis of PE. Pulmonary infarction syndrome decreased the probability of death by around 67% and could be considered a protective factor.

Conclusions: The presence of concomitant deep vein thrombosis is an independent predictor of death after diagnosis. This study validates the use of the lower extremity venous compression ultrasonography for prognostication and risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	21
1.1. Concepto	21
1.2. Generalidades	21
1.3. Epidemiología	22
1.4. Etiopatogenia/Fisiopatología/Factores de riesgo	24
1.5. Síntomas y signos clínicos	26
1.6. Pruebas diagnósticas	28
1.6.1. De presunción	29
1.6.2. De búsqueda del foco trombótico	31
1.6.3. De confirmación de la sospecha	33
1.7. Dímero D	38
1.7.1. Tipos de métodos de determinación	40
1.7.1.1. Cuantitativos	40
1.7.1.2. Cualitativos	40
1.7.1.3. Semicuantitativos	40
1.8. Estratificación de la sospecha	41
1.8.1. Escalas de probabilidad clínica pretest	42
1.8.1.1. Escala de Wells	42
1.8.1.2. Escala de Ginebra	43
1.9. Estratificación pronóstica	44
1.9.1. Escalas pronósticas	44
1.9.2. Combinación de test pronósticos	45
1.10. Tratamiento	46
1.10.1. Anticoagulantes parenterales	47
1.10.1.1. Heparina no fraccionada	47
1.10.1.2. Heparina de bajo peso molecular	49
1.10.2. Anticoagulantes orales	51
1.10.2.1. Antagonistas de la vitamina K	51
1.11. Tratamiento fibrinolítico	54
1.12. Trombolectomía	56
1.12.1. Trombolectomía percutánea con catéter	56

1.12.2. Embolectomía quirúrgica	57
1.13. Filtro de vena cava	57
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
2.1. Objetivos principales	59
2.2. Objetivos secundarios	59
3. MATERIAL Y MÉTODOS	61
3.1. Diseño del estudio	61
3.2. Selección de los sujetos del estudio	61
3.3. Variables	61
3.4. Procedimiento	62
3.5. Recogida de información	63
4. ANÁLISIS Y PRUEBAS ESTADÍSTICAS	66
5. RESULTADOS	68
5.1. Análisis de las características clínicas	70
5.1.1. Clasificación sindrómica de Stein	75
5.1.2. Servicio hospitalario de ingreso	76
5.1.2.1. Tiempo de estancia media	77
5.1.2.2. Tiempo de retraso hasta el diagnóstico	78
5.2. Factores de riesgo de ETEV	79
5.3. Comorbilidades	80
5.4. Pruebas diagnósticas	82
5.4.1. Bioquímica sanguínea	82
5.4.2. Hemograma	83
5.4.3. Coagulación	84
5.4.4. Gasometría arterial	84
5.4.5. Electrocardiograma	85
5.4.6. Radiografía de tórax	86
5.4.7. Ecocardiografía	88
5.5. Métodos diagnósticos	89
5.6. Tratamiento de la ETV	91
5.7. Escala pronóstica PESI simplificada	93
5.8. Evolución	94

5.8.1. Estudio de hipercoagulabilidad sanguínea	94
5.8.2. Pruebas de imagen evolutivas	94
5.8.3. Complicaciones del tratamiento	94
5.9. Mortalidad	96
5.9.1. Análisis de las curvas de mortalidad de la variable TVP	99
5.9.2. Análisis univariante	102
5.9.3. Análisis multivariante	103
5.9.4. Análisis para distintos periodos de tiempo	104
5.9.5. Análisis de las curvas de mortalidad de otras variables	107
5.9.5.1. Variables categóricas significativas	107
5.9.5.2. Variables categóricas no significativas	115
6. DISCUSIÓN	123
6.1. Análisis epidemiológico	124
6.2. Influencia del sexo	127
6.3. Valores del Dímero D	129
6.4. Estrategia pronóstica	131
6.5. Tratamiento no convencional	134
6.6. Fibrinólisis	136
6.7. Factores relacionados con la mortalidad	140
6.8. Impacto clínico	143
6.9. Limitaciones	145
7. CONCLUSIONES	147
8. APÉNDICES	150
9. BIBLIOGRAFÍA	164



1. INTRODUCCIÓN:

1.1. CONCEPTO:

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es un grave proceso potencialmente mortal, cuyas expresiones clínicas son el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP).

El TEP es la manifestación más grave de la ETV. Se produce generalmente como consecuencia de la migración de un trombo, formado inicialmente por plaquetas y fibrina, procedente del territorio venoso profundo de las extremidades inferiores en la mayoría de los casos (90-95%). Dicho trombo puede crecer y fragmentarse, y así alguno de los fragmentos desprenderse progresando en la dirección del flujo sanguíneo hasta el árbol arterial pulmonar, obstruyendo la arteria pulmonar o alguna de sus ramas. Sin embargo, también podría obstruirse por otros materiales no trombóticos, como: tumor, aire o grasa.

Por tanto, el TEP podría no entenderse como una enfermedad independiente de la TVP, sino como una complicación de la misma¹. Actualmente se considera que la TVP y el TEP son dos manifestaciones de la misma enfermedad, a la que llamamos ETV².

1.2. GENERALIDADES:

El TEP es una patología común que está asociada con una alta morbi-mortalidad, considerándose la tercera causa de muerte de las enfermedades cardiovasculares tras el infarto y el accidente cerebrovascular (ACV), sin olvidar que también puede presentar hipertensión pulmonar (HTP) en su evolución. Por todo ello, precisa el inicio precoz de un tratamiento adecuado como es el anticoagulante, a su vez no exento de complicaciones pudiendo provocar hemorragias severas hasta en el 7% de los pacientes³. Además, tiene una baja prevalencia (en torno al 20%), lo que hace importante confirmar la sospecha clínica inicial o descartarla en los pacientes que no serían subsidiarios de recibir este tratamiento anticoagulante⁴.

La embolia pulmonar (EP) no trombótica es otra entidad a tener en cuenta, la cual puede pasar inadvertida. Entre otras posibles causas, se incluyen sustancias que pueden inyectarse los adictos a drogas endovenosas y embolizar al sistema arterial pulmonar, o

la embolia de líquido amniótico que se produce cuando la membrana fetal tiene pérdidas o se rasga en el borde placentario.

Las causas de trombosis se definen clásicamente por la triada descrita por Virchow en 1856: estasis venosa, lesión en la pared de los vasos sanguíneos y alteraciones del sistema de coagulación. En la práctica estos tres componentes están muy relacionados entre sí⁵.

La mayor frecuencia de émbolos en el sistema venoso procede de extremidades inferiores (EEII), lo que se debe a que dichos vasos son largos y tienen una importante carga gravitacional, estando además expuestos a constantes traumatismos que facilitan los procesos inflamatorios. Pero el origen del émbolo también puede ser una trombosis venosa de otras localizaciones muy diversas (extremidades superiores, venas prostáticas, uterinas, renales o cavidades cardíacas derechas...). En algunos estudios, cuando el TEP es sintomático, se ha demostrado la presencia de TVP en alrededor del 80% de los pacientes⁶. Y si éste es asintomático, se encontrará en algo más de la mitad de los casos. Por otro lado, en otros trabajos hasta un 40% de pacientes con TVP van a presentar TEP clínicamente silente⁷.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA:

Disponemos de múltiples estudios epidemiológicos en la literatura que evalúan la incidencia de la ETV, pero la propia naturaleza del TEP dificulta el conocimiento exacto de su incidencia y mortalidad.

Los datos suelen provenir de estimaciones a partir de estudios de pacientes con sospecha de TEP o de series autópsicas. La mortalidad del TEP es mayor durante la primera hora (por esta razón muchos pacientes no llegan a ser diagnosticados) y en otros casos puede que el embolismo sea asintomático o no reconocido por el médico. Según Terrier, sólo un 30% de los pacientes con TEP son diagnosticados en vida⁸. Se estima una incidencia anual de ETV en adultos en torno a 1-2 casos por cada 1000 personas/año, siendo mayor esta en mujeres que hombres, con un ratio 1.2:2⁹. Dos tercios de los episodios se manifiestan como TVP, y el otro como EP con o sin TVP, pero

independientemente las dos entidades van aumentando progresivamente con la edad en ambos sexos (hasta llegar a 1 caso por cada 100 personas/año a los 85 años¹⁰). No se conocen con exactitud sus causas, pero sí que guardan relación con la presencia de otras enfermedades que predispongan a ella, con las alteraciones de la coagulación propias de la edad o con la combinación de ambas⁹. Y salvo factores de riesgo concretos (como trombofilia o catéter venoso central), es raro que se presente en la adolescencia^{11,12}. La incidencia de TVP tiene una tasa de 1/10.000 al año en personas menores de 40 años y de 5-6/1000 en mayores de 80 años. La recurrencia de la ETV oscila de un 5 a un 10% al año¹⁰.

Existen además diferencias en la incidencia de la ETV en los distintos grupos étnicos, con tasas mayores en los norteamericanos, asiáticos, australianos e hispanos que en la población de raza caucásica¹³. Y aunque en la actualidad está demostrado que la población afroamericana tiene niveles más altos de factores de la coagulación (como factor VIII, factor von willebrand y dímero-D) que la población de raza blanca¹⁴, su prevalencia es similar probablemente por la influencia de la genética.

El TEP se asocia a una elevada morbi-mortalidad, siendo potencialmente más letal en el tiempo inmediato a producirse: hay que destacar que llegan a producirse hasta dos tercios de los fallecimientos totales durante la primera hora¹⁵. Y en el caso del TEP masivo, la mortalidad ronda en torno al 15% desde las 24 primeras horas hasta completar las 72 horas tras su origen. No obstante, la mortalidad al primer mes es del 6% en pacientes con TVP y del 10% en los que desarrollan EP⁹. La TVP empeora la calidad de vida del paciente, especialmente si se desarrolla síndrome postrombótico

Además, se conoce claramente que la supervivencia tras EP es menor que tras TVP sola¹⁶, con un riesgo de muerte frente a ella 18 veces superior en pacientes con EP sintomático¹⁷. Sin embargo, se ha encontrado una disminución de la mortalidad en los últimos 20 años¹⁸⁻²³ (atribuida a la influencia de factores como: el uso de la anticoagulación profiláctica^{24, 25}, una mejor detección y tratamiento de la ETV, y la disminución de los factores de riesgo para la formación de trombos), a pesar del hecho de la modificación de factores de riesgo durante ese periodo como un aumento de la edad media poblacional y que parece haber una mayor incidencia tumoral.

Por todo ello, el objetivo que se deduce de lo expuesto es la necesidad de establecer un diagnóstico y un tratamiento lo más precozmente posible.

1.4. ETIOPATOGENIA/FISIOPATOLOGIA/FACTORES DE RIESGO:

La patogenia y los factores de riesgo se refieren a la TVP, en cuanto a origen del TEP, y se basan en la tríada de Virchow (ya descrita en las generalidades previamente: estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad). En el 60-70% de los casos se pueden describir los desencadenantes de la ETV. Por tanto, la ETV se debe a una combinación de factores endógenos, ambientales y genéticos ²⁶. Algunos de ellos pueden ser modificables, son los llamados adquiridos o secundarios; mientras que esto no puede ocurrir con los que se denominarían primarios, como la edad o la predisposición genética.

Y de aquí, sería posible generar otra clasificación (Anexo 1)

Cuantificar el riesgo de cada factor es algo muy complejo, debido a que existe una gran heterogeneidad en cuanto a los estudios de los que disponemos y muchos de ellos se han analizado retrospectivamente^{27, 28}.

Figura 1. Factores de riesgo para la ETV⁵

- Prótesis o fractura de cadera o rodilla
- Cirugía mayor de más de 30 minutos en mayores de 40 años (el riesgo aumenta en cirugía por cáncer)
- Traumatismo
- Fractura de pelvis, fémur o tibia
- Traumatismos medulares o cerebrales
- Inmovilización traumatológica, con férula de escayola de EEII
- Inmovilización por enfermedad médica grave
- Parálisis de EEII (periodo agudo, ictus)
- Trombofilia

- Déficit de AT, Proteína C, Proteína S, mutación Factor V homocigota o déficits combinados

- Menos trombogénicos: Factor V o Factor II 20210A heterocigotos

- ETV previa (aumenta el riesgo si fue idiopática o no provocada)
- Cáncer activo (aumenta el riesgo con el tratamiento quimioterápico)
- Síndrome antifosfolípido
- Edad avanzada
- Encamamiento mayor de 4 días
- Viajes prolongados (de más de 6-8 horas)
- Fármacos o dispositivos hormonales estrogénicos (anticonceptivos orales, parches, anillo vaginal, terapia hormonal sustitutiva)
- Embarazo, puerperio
- Obesidad, síndrome metabólico
- Trombosis venosa superficial, varices
- Catéteres venosos centrales
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Género femenino
- Fármacos antipsicóticos
- Miscelánea: síndrome nefrótico, hemoglobinuria paroxística nocturna, vasculitis

Como sería muy extenso el análisis de todos los distintos factores de riesgo (Figura 1), vamos a describir sólo los más relevantes y limitarnos a describir alguna característica puntual de algunos:

- La cirugía (sobre todo de cadera y rodilla)²⁹ y la inmovilización aguda (más de una semana o prolongada pre/post-operatoria)³⁰ son dos condiciones de riesgo independiente demostradas para la ETV. En estas situaciones es conocido el beneficio de

la profilaxis primaria adecuada, teniendo en cuenta el tipo de intervención y las características de cada paciente³¹.

- Sin embargo, hay otros factores que son objeto de debate pero que de todos modos son circunstancias que deben hacer sospechar la posibilidad de esta patología; nos referimos al encamamiento superior a 4 días, el cual no está suficientemente definido en cuanto a si debería ser total o parcial ni en cuanto a si debe concurrir con patología médica aguda, grave o no. Y aquí se incluyen también los viajes de larga duración, que actualmente parece que se comportan como factores de riesgo adicionales (pudiendo este riesgo incrementado persistir hasta varias semanas después) pero que precisan mayores estudios para su plena comprensión³²⁻³⁴.

- Algunos otros potenciales factores de riesgo para ETV que se han investigado son: sedentarismo, factores dietéticos (menor incidencia en pacientes que consumen abundante fruta, verdura y pescado), arteriosclerosis y factores estacionales (mayor incidencia en invierno). A este respecto, son necesarios más trabajos para confirmar dichas posibilidades³². Además, podría aumentar significativamente el riesgo de enfermedad si combinamos entre sí otras circunstancias clínicas, agudas y crónicas, o si estas estuvieran presentes en actos quirúrgicos menores o inmovilizaciones poco definidas.

Debemos tener en cuenta que cada vez son más frecuentes los episodios de ETV sin desencadenante aparente (que etimológicamente se denominan “idiopáticos” o “no provocados”), representando entre el 25-40%, aunque puedan asociarse o no a alguno de los factores de riesgo enumerados³⁵ previamente.

1.5. SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS:

La inespecificidad de la clínica y de la mayoría de pruebas complementarias siempre han planteado dificultades en el diagnóstico del TEP, por ello para llevarlo a cabo es imprescindible “sospecharlo” previamente y hacer una valoración total del conjunto adecuadamente en su contexto^{36,37}. Ya Stein en el año 1995³⁶ llegó a la conclusión de que a pesar del conocimiento acerca de la patología del TEP y sus factores de riesgo, en la mayoría de las muertes originadas por esta enfermedad no se sospechó antes del fallecimiento, lo que indicaba su infra-diagnóstico. Actualmente, diversos estudios necrópsicos nos demuestran que a menudo causa mortalidad sin haber sido sospechada³⁸⁻

⁴¹. El diagnóstico y tratamiento precoz de esta enfermedad permiten disminuir su mortalidad desde el 30% en el caso de los TEP no tratados, hasta menos del 5% en los casos en los que se sigue un tratamiento adecuado.

En pacientes de edad avanzada y en aquellos con patología cardiopulmonar, los síntomas pueden ser similares a la agudización de su patología de base y confundirse con otros procesos (como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca o las infecciones respiratorias), siendo así más inespecíficos. El diagnóstico de EP aguda es particularmente difícil cuando aparece junto con otro proceso concomitante, por eso es muy importante pensar en ella cuando el paciente no responde al tratamiento inicial de la enfermedad sospechada⁴². La presencia de algún síntoma o signo de TEP está presente en el 98% de pacientes sin patología cardiopulmonar previa y en el 97% del global de pacientes con TEP.

La aproximación clínica inicial debe fundamentarse, por tanto, en: el conjunto de síntomas y signos que componen la historia clínica así como la exploración física, las pruebas complementarias elementales (radiografía de tórax, electrocardiograma y gasometría arterial) y que se asocien o no factores de riesgo para la ETV.

La presentación clínica dependerá del porcentaje de oclusión de las arterias pulmonares que provoque el trombo y de la situación cardiorrespiratoria previa del paciente. A su vez, el TEP puede ser agudo (y típicamente el paciente desarrollar síntomas y signos inmediatamente después de la obstrucción de los vasos pulmonares) o crónico, caso en el que se tiende a desarrollar disnea lentamente progresiva durante un periodo de años como consecuencia del desarrollo de HTP.

La mayoría de estudios contemplan la disnea como el síntoma más frecuente, en alrededor del 80% de los casos, seguido de dolor torácico, tos, síncope y hemoptisis¹². Pero estos síntomas son comunes a otras enfermedades cardiorrespiratorias, por lo que ninguno de ellos se considera específico³⁷. La disnea puede ser el único síntoma que ocurra, y expresarse de formas muy variables: como un aumento progresivo, en episodios bruscos repetidos o únicamente con el esfuerzo. Sin embargo, claramente cuando la disnea sea inexplicable por otras causas es cuando debemos ponernos especialmente

alerta para sospechar la posible existencia de esta patología. Ocurre frecuentemente en los pacientes con sobrecarga cardiaca derecha asociada al TEP, así como también en las formas menos graves. Por otro lado, el dolor pleurítico, la tos o la hemoptisis suelen indicar una embolia pequeña situada distalmente y no masiva, en los TEP sin repercusión cardiaca derecha. El dolor pleurítico, que puede tener una intensidad variable, se asocia en general a afectación del territorio vascular periférico; la hemoptisis frecuentemente se relaciona con zonas de infarto pulmonar, es menos habitual y casi siempre autolimitada.

Sin embargo el síncope o presíncope, son característicos del TEP con obstrucción vascular central, secundarios a sobrecarga cardiaca derecha y precisan por ello siempre de un buen diagnóstico diferencial. El dolor de EEII, que suele estar presente en alrededor del 40% de los casos, ayuda a aumentar sensiblemente la “sospecha” de TEP, sobre todo si es unilateral al relacionarlo con TVP.

Respecto a la exploración física, la aparición de signos determinados es relativamente poco frecuente. La taquipnea y taquicardia son los más constantes pero también son inespecíficos⁴³, estando presentes en un 50% y un 25% de los pacientes respectivamente. Aunque en algunos estudios anteriores, como la serie de Stein, se sobreestimaban esas cifras: en el 97% de los casos de TEP los pacientes presentaban disnea, taquipnea y dolor torácico, solos o asociados⁴⁴.

En el 20% de los pacientes encontramos signos de HTP como refuerzo del segundo ruido o distensión yugular venosa, y en menos de un 30% se halla una auscultación pulmonar patológica. Los signos inflamatorios de EEII, incluido el dolor a la palpación, están presentes en un 30-40%. Aumentan significativamente la especificidad de TVP, puesto que se dan en un contexto clínico de sospecha de TEP.

1.6. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

Las exploraciones complementarias incluyen varios tipos de estudios:

- a) **de presunción.** Pruebas de laboratorio, Dímero D (DD), gasometría, electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax.

b) de búsqueda del foco trombótico. Ecografía-doppler (ED) a nivel de EEII y ecocardiograma

c) de confirmación de la sospecha. Arteriografía, gammagrafía de ventilación-perfusión, tomografía axial computerizada (TAC) helicoidal y resonancia magnética.

1.6.1. Pruebas diagnósticas de presunción:

Hay técnicas de presunción que ayudan a establecer diagnósticos diferenciales y a graduar la sospecha, aunque ni diagnostiquen ni excluyan. Podemos incluir aquí la gasometría arterial, la radiografía de tórax y el electrocardiograma.

Otras exploraciones complementarias básicas (como la coagulación, el hemograma y la bioquímica rutinarias) resultan inespecíficas en el tromboembolismo pulmonar³⁷, pero a todo paciente debe valorársele con ellas incluidas para un buen diagnóstico diferencial.

El Dímero D es una prueba tan especial que aunque se pueda encuadrar en este apartado, merece ser mencionado en otro aparte.

- Gasometría arterial:

La gasometría arterial suele mostrar hipoxemia (o insuficiencia respiratoria) con hipocapnia, alcalosis respiratoria y aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno. Pero no son hallazgos específicos, por lo que la ausencia de hipoxemia nunca será excluyente de TEP.

En dicha patología aparecen alteraciones de la ventilación-perfusión, al existir zonas alveolares bien ventiladas con obstrucción arterial pulmonar, y taquipnea con hiperventilación. Pero la comorbilidad por patología respiratoria intra o extrapulmonar es un factor frecuente de confusión (por ejemplo en un traumatismo, donde puede darse un desequilibrio en la ventilación-perfusión por hipoventilación secundaria al dolor torácico)

No obstante, esta situación gasométrica puede ser transitoria: cuando transcurre un tiempo tras los síntomas agudos de TEP, puede normalizarse y no presentar hallazgos

el paciente si acude a la consulta unos días después. En los estudios PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis)^{36, 45} y PISAPED (Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis)⁴⁶ se observó que sobre un 80% de los pacientes presentaron valores inferiores a 80 milímetros de mercurio (mmHg) de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) basal con hipocapnia, aunque en pacientes sin TEP también fueron encontrados estos valores en un porcentaje similar. Además, el 5-10% de los pacientes con TEP pueden presentar un gradiente alveolo-arterial de oxígeno normal, y entre un 10-26 % de los casos una PaO₂ normal⁴⁷.

- Electrocardiograma:

En cuanto al ECG, se dan cambios o alteraciones en no más allá del 50% de los pacientes, en la otra mitad está normal¹ o presenta taquicardia sinusal. Otras alteraciones habitualmente inespecíficas que puede mostrar son cambios en la onda T negativa en precordiales derechas o en el segmento ST, con frecuencia reversibles a lo largo de varias semanas.

El ECG es útil sobre todo para descartar otros procesos (infarto agudo de miocardio, pericarditis) y para valorar posibles signos de sobrecarga derecha⁴⁶. Además, hay que tener en cuenta que en pacientes de edad avanzada o con patología cardiopulmonar, pueden desencadenarse arritmias como fibrilación auricular con mayor frecuencia⁴⁸ cuando presentan un episodio de TEP.

Sólo encontramos en un 20% de pacientes el patrón electrocardiográfico descrito clásicamente como característico del TEP, consistente en: desviación del eje hacia la derecha, P pulmonale, bloqueo completo de rama derecha (BCRDHH) o el patrón S1Q3T3 (signo de McGuinn-White). Principalmente, se dan en embolismos masivos y habitualmente de forma transitoria³⁷, por lo que exigen comprobar con ECG previos si ya existían previamente.

- Radiografía de tórax:

Hay disparidad sobre en qué medida la radiografía de tórax suele ser normal en los pacientes con TEP sin patología cardiopulmonar previa, pero en general esto sucede

por encima de un 20%, llegando a alcanzar en otras series casi el 50% de los casos. En el resto, pueden observarse pequeñas alteraciones sutiles pero que tampoco resultan ser específicas de TEP⁴⁹⁻⁵¹.

El derrame pleural es más frecuente unilateralmente, en pequeño tamaño y autolimitado (de duración entre 4-7 días y menor de tres semanas por lo habitual). Aunque más raramente, puede ser también bilateral o de mayor cuantía, si bien en la angiotomografía (angioTAC) la proporción de derrames pleurales bilaterales es muy superior a los observados en la radiografía simple de tórax. No suelen dejar secuelas como engrosamientos pleurales, salvo sobreinfecciones bacterianas.

Otras alteraciones que pueden darse son: una ligera elevación del hemidiafragma, aumento del índice cardiorácico, aumento de diámetro de las arterias pulmonares (que suele asociarse con afectación central), una arteria pulmonar descendente de mayor tamaño (signo de Palla⁵²) o atelectasias laminares, estas últimas debidas en gran parte a hipomovilidad torácica como mecanismo de defensa del dolor pleurítico.

A veces se originan opacidades correspondientes a áreas de infarto pulmonar, donde debe incluirse lo conocido como “joroba de Hampton”, una densidad periférica en forma de cuña consistente en un infiltrado con base pleural y morfología triangular por encima del hemidiafragma. Y también podemos encontrarnos lo descrito como “el signo de Westermarck”, consistente en una hiperclaridad pulmonar debida a una oligoemia focal. Ambos signos se consideran los patrones clásicos de la radiografía de tórax en el TEP pero sólo aparecen en escasas ocasiones^{53, 54}.

1.6.2. Pruebas diagnósticas de búsqueda del foco trombótico.

- Ecografía-doppler (ED):

La ED es el método de elección para la detección de TVP en pacientes con TEP. Cuenta con características principales como ser una prueba no agresiva, fácil de realizar y rápida. El criterio primario en el que se basa para el diagnóstico es una incapacidad para comprimir completamente la luz del sistema venoso profundo explorado.

Es una técnica sensible y específica, sobre todo en las venas proximales de los MMII donde llega a alcanzar una especificidad mayor del 90% (territorio femoropoplíteo)⁵⁵, y también cuando existen síntomas de TVP. Sin embargo, esta especificidad disminuye en EEII asintomáticas, porque la mayoría de dichos trombos no ocluyen totalmente la luz venosa.

A su vez es poco sensible cuando se trata del territorio sural, donde las venas son pequeñas respecto a su tamaño, tienen bajo flujo y más variaciones anatómicas⁵⁶. La sensibilidad en esta región disminuye en función del equipo, del operador y de las características del paciente. Si hay sospecha clínica y resultado negativo, se debería repetir la ecografía una semana después para descartar que exista extensión a región proximal desde una trombosis distal no diagnosticada. Y si se encuentra en las venas pélvicas, apenas tiene rentabilidad diagnóstica, por lo que el ecodoppler no permite excluir el diagnóstico de TEP cuando la sospecha clínica es elevada³⁷

A nivel general, la sensibilidad se encuentra en torno a un 50-60% para el diagnóstico de TVP en pacientes con un TEP confirmado. Aunque cuando se utiliza en pacientes con sospecha de TEP y dímero D positivo como primera prueba diagnóstica, para intentar evitar la realización de otras, la sensibilidad llega a disminuir en algunas series hasta un 9-14%.

En general, cuando hay clínica respiratoria sugestiva y se demuestra por ecodoppler una TVP, se asume el diagnóstico de TEP puesto que el tratamiento no difiere. Y el ecodoppler podría indicarse en caso de angioTAC pulmonar negativa y sospecha clínica alta de enfermedad tromboembólica.

Tras el estudio PIOPED II se demostró que el ecodoppler es equivalente a la flebotomografía, por lo que es preferible su elección cuando se dispone de ambas técnicas para identificar trombosis distal, evitando la potencial radiación gonadal en territorio pélvico^{57, 58}. La realización sistemática de tomovenografía podría limitarse a pacientes difíciles de explorar y casos de sospecha de trombosis pélvica.

- Ecocardiograma.

Valora la presencia de trombos intracardíacos y de grandes vasos, permitiendo realizar diagnóstico diferencial con otras enfermedades causantes de shock cardiogénico (infarto agudo de miocardio, disección aórtica, taponamiento cardiaco...).

También ayuda a seleccionar pacientes de gravedad, que presenten inestabilidad hemodinámica y que podrían ser subsidiarios de tratamientos más intensivos. Si no hay ninguna anomalía cardíaca en el ecocardiograma, esto nos permite excluir con seguridad la posibilidad de TEP de alto riesgo en un paciente con inestabilidad hemodinámica, debiendo orientar hacia otras causas de shock o hipotensión⁵⁹.

Por otro lado, es útil para valorar la presencia de sobrecarga aguda del ventrículo derecho (VD) y de HTP. Si existe una disfunción ventricular derecha, podemos utilizar ese dato para estratificar el riesgo, valorar el pronóstico y planear el tratamiento óptimo⁵⁹. Son signos de mal pronóstico la dilatación del VD o su hipoquinesia, la insuficiencia tricuspídea severa y la desviación diastólica del tabique hacia el ventrículo izquierdo. El presentar HTP también se considera criterio de mal pronóstico si produce disfunción de VD, su medición se realiza a través de la medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y con el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) mediante valoración subjetiva u objetiva. Aunque no es una técnica que deba solicitarse obligatoriamente en situaciones de estabilidad hemodinámica, ya que no alcanza un gran rendimiento diagnóstico porque más de la mitad de los pacientes con TEP tendrán ecocardiogramas normales, la detección de disfunción del VD permite clasificar el TEP ya como mínimo de submasivo y servir así como marcador pronóstico junto con la detección de HTP.

En cuanto a esta capacidad pronóstica de la ecocardiografía, hay que destacar que los criterios de disfunción de ventrículo derecho no están tan bien estandarizados como los del izquierdo, y que posee una capacidad limitada para pronosticar muerte por todas las causas además de para identificar a pacientes de bajo riesgo con TEP. Además, es una prueba de imagen dependiente de operador, relativamente cara y no siempre disponible en todos los centros respecto a los servicios de urgencias⁶⁰.

1.6.3. Pruebas diagnósticas de confirmación de la sospecha de TEP.

- Angiotomografía:

La angiografía o arteriografía pulmonar convencional se considera el patrón de oro en cuanto al diagnóstico de certeza de TEP y ha sido clásicamente la prueba de

referencia. La técnica consiste en la visualización del árbol arterial pulmonar tras la inyección del contraste a través de un catéter central. Y ante el hallazgo de un defecto de replección intraluminal o a través de criterios secundarios no específicos (reducción del flujo y la perfusión, vasos periféricos tortuosos, pérdida de la visión de retorno venoso o la presencia de opacidades en el parénquima pulmonar), se obtiene el diagnóstico definitivo de TEP.

Pero en la actualidad ha sido desplazada por el angioTAC pulmonar debido a: tener escasa disponibilidad, precisar un personal específicamente entrenado y con experiencia, tener valores predictivos negativos similares, ser una prueba muy invasiva⁶¹, y posibilidad de graves complicaciones (presenta una morbilidad del 1% y una mortalidad alrededor del 0.2%). Otro problema es la variabilidad interobservador, que es mayor conforme menor es el tamaño del vaso evaluado⁶². Esto se manifiesta sobre todo en arterias subsegmentarias, donde es baja aún con arteriografía selectiva³, lo que hace dudar de su condición de técnica de referencia.

La arteriografía pulmonar selectiva es el examen más específico del que se dispone para establecer el diagnóstico definitivo de EP y puede detectar émbolos de tan solo 1-2 mm. Estará indicada cuando exista una sospecha clínica alta de tromboembolismo pulmonar y el resto de pruebas diagnósticas no lo hayan demostrado⁶³, y para pacientes que se someterán a intervenciones como embolectomía con catéter o trombolisis dirigida⁵⁷.

- Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión

La gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión (V/P) ha sido utilizada en el diagnóstico del TEP desde hace más de 40 años. La gammagrafía de perfusión evalúa la vascularización pulmonar detectando áreas con disminución o ausencia de flujo sanguíneo, mediante la infusión de macroagregados de albúmina marcados habitualmente con ^{99m}Tc por vía venosa periférica, que se desplazan por el torrente sanguíneo hasta embolizar transitoriamente en los capilares pulmonares. La gammagrafía de ventilación visualiza áreas pulmonares en las que se distribuye un gas radioactivo inhalado, habitualmente ¹³³Xe o ¹²⁷Xe.

En el TEP, la gammagrafía debe mostrar defectos de perfusión pulmonar que no tendrán su correspondiente defecto de ventilación. Pero presentar enfermedad cardiopulmonar previa también podría causar la ausencia de perfusión, por lo que disminuiría la probabilidad de que la gammagrafía fuera diagnóstica. Y las diferentes enfermedades pulmonares (como EPOC, enfermedades restrictivas, compresión vascular por neoplasia, etcétera), disminuirán su especificidad. Se puede concluir que es la prueba más sensible para detectar defectos en la perfusión pulmonar, pero poco específica para el diagnóstico del TEP. Dado que la técnica es poco específica y según unos patrones de anormalidad más o menos característicos, la gammagrafía de ventilación-perfusión tiene varios niveles de interpretación de los resultados para diagnosticar TEP: normal, muy baja probabilidad, baja probabilidad, probabilidad intermedia y alta probabilidad⁴⁵. Sólo será diagnóstica en las pocas ocasiones en que sea interpretada como normal, (donde descarta con aceptable seguridad la posibilidad de TEP) o como de alta probabilidad, donde existirá tromboembolismo en el 87-92% de los casos. Cuando sea de intermedia probabilidad, podrá existir EP en el 20-40%, mientras que cuando sea de baja lo excluirá en el 86-92% de los casos⁶⁴. Cuando los patrones de probabilidad de la gammagrafía se combinan con la probabilidad clínica estimada empíricamente, para asegurar los valores predictivos, resulta que: sólo se puede confirmar TEP cuando concurren probabilidad clínica alta y gammagrafía de alta probabilidad, y excluir TEP si la gammagrafía es normal o cuando se asocian baja probabilidad clínica y gammagrafía de baja probabilidad. La mayor rentabilidad se obtiene en pacientes donde la radiografía de tórax es normal

En el estudio PIOPED I se diseñó un patrón de “alta probabilidad” (que demostró tener una especificidad muy elevada del 98%, aunque una baja sensibilidad del 10%) observándose que sólo el 41% de los TEP tuvieron gammagrafía de alta probabilidad³⁶. En el PIOPED II, esta última cifra fue del 53%. Sin embargo, el número total de los TEP confirmados y excluidos es inferior al número de pacientes donde el diagnóstico de TEP se ha confirmado o excluido con angioTAC. Ésta es una de las principales limitaciones de la gammagrafía en comparación con la angioTAC, por lo que en la actualidad y tras la aparición del estudio PIOPED II, es una prueba cada vez menos usada en nuestro medio a expensas de las nuevas generaciones de TAC multicorte⁵⁷, que la han desplazado en la práctica diaria hospitalaria y en las guías clínicas actualizadas^{63, 65}.

A pesar de ello, la gammagrafía continúa teniendo utilidad en hospitales que no disponen de angioTAC de última generación y como alternativa en pacientes con antecedentes de reacciones adversas al contraste o con insuficiencia renal.

- TAC helicoidal o ANGIOTAC

La TAC helicoidal tiene una óptima sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del TEP, por lo que la angiografía pulmonar por tomografía computarizada multidetector (o multicorte, 64 cortes) llamada angioTAC, se ha constituido en la prueba de imagen de primera elección para el diagnóstico como prueba de referencia⁵, ocupando el lugar de la arteriografía pulmonar⁵⁸. Está indicado realizar esta prueba en pacientes con probabilidad clínica alta de TEP agudo y en probabilidad baja-media con Dímero D positivo.

El angioTAC multicorte también ha demostrado tener mayor especificidad y concordancia interobservador frente a la gammagrafía de ventilación-perfusión⁶⁶, además de poseer la ventaja adicional de facilitar un diagnóstico alternativo. Permite realizar diagnóstico diferencial con otras entidades⁶⁶ ante la observación del parénquima pulmonar y del mediastino⁶⁷, descartando otras patologías torácicas e identificando signos de disfunción cardiaca derecha. Por otra parte, en el momento actual está disponible en la mayoría de los hospitales durante 24 horas al día.

Con la publicación del estudio PIOPED II se conocieron datos sobre la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la técnica, pero respecto a equipos TAC de 4, 8 y 16 detectores que fue con los que se realizó el estudio.

Con el desarrollo de las TAC multicorte de última generación, son visibles con una gran calidad la arterias pulmonares subsegmentarias⁶⁸ y es posible la visión directa del trombo⁶⁹. También hay que tener en cuenta que se precisa un menor tiempo para adquirir la imagen, que posee mayor capacidad para secciones más finas y tiene una cobertura más extensa del tórax⁷⁰. Sin embargo, no parece muy relevante el significado clínico de los TEP subsegmentarios, ya que la incidencia de ETV a los 3 meses sin anticoagulación tras una TAC negativa parece similar entre la TAC simple y la de 64 detectores.

Gracias a los nuevos avances, hoy en día se consigue diagnosticar TEP sin tanta necesidad de utilizar otras pruebas (como el ED venoso de MMII) y evitamos

procedimientos cruentos (como la arteriografía pulmonar)^{71, 72}, que incrementan el riesgo de complicaciones y el coste sanitario⁷³.

En resumen, el angioTAC de arterias pulmonares es una técnica de:

- alta resolución espacial y temporal (incrementándose al máximo con el TAC multidetector)
- alta sensibilidad y especificidad: S \approx 83% y E \approx 96%,
- alto VPP (86%) y VPN (95%), que aumentan ambos en combinación con test del DD.
- Muy escasa variabilidad intra e interobservador, hasta el nivel de arterias segmentarias.

- Resonancia Magnética (RM)

La angiorresonancia a priori no se diferencia de la angioTAC en la obtención de imágenes del árbol arterial pulmonar, permitiendo una visualización de calidad, aunque para esta patología apenas se ha utilizado. Por motivos de disponibilidad no es una técnica de uso habitual, y no está validada en series amplias.

Al principio, en estudios de series limitadas, la sensibilidad y especificidad fueron elevadas⁷⁴. En el estudio PIOPED III la sensibilidad fue inferior al 80% aunque la especificidad fue muy elevada, mientras que al ampliar el estudio con fleborresonancia, la sensibilidad aumentó al 92% con una especificidad del 96%. Sin embargo, la gran limitación de esta prueba es que en el 25% de los pacientes resultó técnicamente inadecuada, aumentando al 52% con fleborresonancia⁷⁵. Esta es la razón para no incorporarla a la rutina diagnóstica, salvo en hospitales con gran experiencia.

Tiene la ventaja de utilizar como contraste el gadolinio, que al no contener yodo otorga un bajo riesgo a que ocurra una reacción alérgica, y de no utilizar a su vez rayos X. Por tanto, puede utilizarse en pacientes seleccionados donde la angioTAC o la gammagrafía estén contraindicadas, en pacientes con alergia al contraste yodado y para detectar TVP en áreas venosas de difícil acceso por otras técnicas no invasivas (como la pelvis o la vena cava inferior). Y se desaconseja su práctica durante el embarazo y la lactancia, especialmente en el primer trimestre, aunque no hay evidencias claras de efectos teratogénicos. También en la insuficiencia renal grave (cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 30 mL/minuto), por la toxicidad del gadolinio, salvo casos individualizados previa valoración muy cuidadosa del riesgo-beneficio.

1.7. DÍMERO D:

El dímero-D (DD) es una molécula específica que se libera en la circulación como producto resultante de la degradación de la fibrina presente en el trombo, generada cuando éste es proteolizado por la plasmina, indicando su presencia en plasma la existencia de trombosis y fibrinólisis. La cifra de DD en nanogramos/mililitro (ng/mL) se correlaciona con el tiempo transcurrido desde el evento tromboembólico, con el tamaño del trombo y con su localización (el punto de corte para la mayoría de los métodos es de 500 ng/mL) Por tanto, la sensibilidad disminuirá con el paso de los días, y en trombos de pequeño tamaño y de localización distal. Asimismo, el tratamiento anticoagulante contribuye a normalizarlo.

Numerosos estudios han confirmado su alta sensibilidad y su baja especificidad para la ETV, ya que puede asociarse a otras diversas situaciones clínicas⁷⁶ (TABLA 1). Y de su elevada sensibilidad obtiene su elevado valor clínico, por ello es muy útil en unidades de urgencias usado en combinación con la probabilidad clínica. Pero esto no resulta tan claro en pacientes hospitalizados⁴⁵ o con comorbilidad relevante⁷⁷, donde difícilmente los DD serán negativos y rara vez va a ser baja la probabilidad clínica.

TABLA 1: Situaciones clínicas donde encontramos el dímero D elevado.

coagulación diseminada	intravascular	infarto agudo de miocardio
sepsis		accidente cerebrovascular
traumatismos		obesidad
postoperatorios		conectivopatías
cáncer		trombosis arterial
infecciones		preeclampsia
hemorragias		sangrado reciente

procesos inflamatorios	embarazo
insuficiencia cardiaca	edad avanzada (>80 años)
insuficiencia renal	pacientes hospitalizados
hepatopatía	necrosis
	diseccción de aorta

Por su alto valor predictivo negativo (VPN), el test negativo por sí solo alcanza un porcentaje elevado para descartar TEP (30-40%), según la sospecha clínica. Puede considerarse una técnica segura, entendiendo que la incidencia de ETV post-test es menor al 1% en un periodo evolutivo de 3 meses, aunque su eficacia estará siempre influenciada por la prevalencia de la enfermedad en la población a estudio⁷⁸ y por el método de determinación.

Es conocido que determinando el nivel DD en sangre es posible descartar con seguridad la presencia de TEP cuando exista una baja-moderada probabilidad clínica de sospecha, llegando a alcanzar un VPN cercano al 100%^{50, 70, 79-81}. Así que para aprovechar esta prueba adecuadamente, se aconseja establecer previamente la probabilidad clínica, ya que si la probabilidad clínica es alta el DD negativo no excluirá TEP y no resultaría útil determinarlo. Según todo lo anterior, se afirma que el DD es útil para el diagnóstico de exclusión cuando se usa en combinación junto con las escalas de probabilidad clínica, presentando un alto VPN, al reducir significativamente el número de pruebas necesarias y disminuyendo el coste total del estudio⁸²⁻⁸⁶. Mientras que el valor predictivo positivo (VPP) es bajo, así que no sirve para confirmar la enfermedad ETV⁸⁷.

Hay múltiples trabajos y estudios sobre las diferentes técnicas de determinación del DD, pero en general todas las revisiones y meta-análisis señalan que los trabajos publicados son heterogéneos. Utilizan diferentes diseños epidemiológicos, tipos de población (extra o intra-hospitalaria) y prevalencias de TEP, aparte de que no usan los mismos test de determinación^{4, 88}. Por tanto, contamos con diversos tipos de métodos para determinar el DD, la mayoría de las técnicas basadas en anticuerpos monoclonales. Se describen a continuación estos tipos, aportando algunas de sus características.

1.7.1. Tipos de métodos de determinación:

1.7.1.1 Cuantitativos:

- Inmunoturbimétricos, por aglutinación en látex (IL-test, Tinaquant*, STA liatest, MDA)⁸⁹
- Técnica de inmunoabsorción ligada a enzima de tipo ELISA (test VIDAS)⁹⁰

En cuanto a sus características, en general son técnicas rápidas y sencillas. Poseen una alta sensibilidad (cercana al 95-100%)^{91, 92}, y eso ha marcado que sean este tipo de métodos los que se consoliden en la mayoría de los hospitales, con un elevado VPN. Además, presentan una baja especificidad y baja variabilidad interobservador, lo que las hace muy reproducibles.

El test de VIDAS D se realiza por la técnica segunda generación de inmunoabsorción ligada a enzima (ELISA), mediante unión enzimática por fluorescencia (ELFA) en unos 15 minutos y es del que mayor evidencia se dispone.⁹³ Sin embargo, las técnicas de detección turbidimétrica son de menor coste, por lo que la mayoría de los equipos comercializados hoy se basan en ellas.

1.7.1.2. Cualitativos:

- Látex cualitativo
- SimpliRED*, Simplify

Los métodos cualitativos característicamente son menos sensibles, rondando el 50-87%. Tienen un VPN bajo y poseen menor reproductibilidad, con más variabilidad interobservador. En cambio, aportan una mayor especificidad.

El látex clásico tiene una baja sensibilidad, por lo que en la actualidad no se utiliza y ha sido sustituido por la técnicas de SimpliRED⁹⁴ (consistente en aglutinación de hemáties en sangre total, de lectura en 2 minutos) o por Simplify (basada en inmunocromatografía en sangre capilar, de lectura en 10 minutos con un aparato portátil).

1.7.1.3. Semicuantitativos.

- Látex semicualitativo (por aglutinación de partículas de látex)

*Hay que destacar que los test de Tinaquant y SimpliRED tienen menor evidencia en cuanto a eficacia y seguridad que el resto de técnicas para excluir el diagnóstico de TEP, cuando se presenta la sospecha inicial de EP en poblaciones con una alta/moderada probabilidad clínica pre-test⁹⁵. Esto ocurre porque poseen una sensibilidad menor (85-95%)^{4, 96, 97}, así que son consideradas ambas como “técnicas de moderada y/o no alta sensibilidad”.

1.8. ESTRATIFICACIÓN DE LA SOSPECHA

Cuando el resultado de una prueba y la probabilidad clínica son discordantes, en relación a que la probabilidad postprueba no es suficientemente alta o baja para confirmar o excluir el diagnóstico de TEP, es preciso continuar realizando más pruebas. Por eso, graduar la sospecha clínica (probabilidad clínica pretest) empíricamente o mediante escalas de puntuación^{50, 98} es imprescindible inicialmente, pero su margen de error no es aceptable para la toma de decisiones terapéuticas.

Aunque en profesionales sanitarios entrenados no hay diferencias significativas entre los dos métodos de graduación⁹⁹, está visto que las escalas son más útiles para médicos en formación a la vez que servicios de urgencias. Ambos son seguros para excluir el TEP cuando se combinan con el DD.

La estrategia diagnóstica basada en la combinación de la escala clínica predictiva y la determinación de DD permite excluir hasta un 40% de la enfermedad en pacientes con sospecha inicial de TEP, sin necesidad de utilizar otras técnicas de imagen.^{78, 96, 100} Pero esto debe utilizarse en pacientes con sospecha en el algoritmo diagnóstico de TEP de “NO alto riesgo” (estables hemodinámicamente sin shock ni hipotensión), clasificados como de “baja/moderada probabilidad” y/o “TEP no probable”.⁹⁷

Para determinar la prevalencia de TEP de la población a estudio, las 2 escalas predictivas más validadas y aceptadas son: la simplificada de Wells y la revisada de Ginebra. Sus características, seguridad, validación y reproducibilidad se recogen en distintos estudios así como las de otros modelos.¹⁰¹ Aplicar las escalas de puntuación supone un componente de sistematización a la hora de enfocar el diagnóstico y clasificar según el riesgo clínico, previo a solicitar pruebas complementarias valorando así su

necesidad o utilidad. Por todo ello, podría considerarse un paso inicial esencial en el abordaje diagnóstico actual de los pacientes con sospecha de TEP⁹⁹

1.8.1. Escalas de probabilidad clínica pretest.

1.8.1.1 La escala de Wells (Figura 2):

Consiste en siete variables ponderadas⁹⁰, tiene carácter reproducible y se ha validado tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados. Su inconveniente es que puntúa mucho una variable subjetiva que implica tener cierta experiencia y puede generar controversia: “ausencia de otra alternativa diagnóstica más probable que el TEP”. Sin embargo, al ser tan sencilla en cuanto a su aplicación, quizás por esto es la más aceptada y extendida en la actualidad.

No está definida qué opción de valoración de las categorías de probabilidad es preferible, pero se realiza en función de la sensibilidad del DD (según el método de determinación usado en cada medio): baja-moderada-alta para DD muy sensible o probable-improbable para DD menos sensible.^{50, 77}

	<u>Puntos</u>		
Ausencia de diagnóstico alternativo más probable	3		
Signos de TVP	3		
TEP o TVP previa	1,5		
Frecuencia cardiaca > 100/min	1,5		
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1,5		
Cáncer tratado durante los 6 meses previos o en tratamiento paliativo	1		
Hemoptisis	1		
		<u>PROBABILIDAD CLINICA</u>	
		Baja	0-1
		Intermedia	2-6
		Alta	≥6
		Improbable	≤4
		Probable	≥4

Figura 2. Escala de Wells de probabilidad clínica pretest en el TEP.

1.8.1.2. La escala de Ginebra (Figura 3):

Esta escala requiere de la realización de una gasometría basal, lo que no resulta posible frecuentemente en una situación de urgencia, aunque quizá es un poco más objetiva que la de Wells.

Para intentar solventar esta limitación, se creó la escala revisada de Ginebra, que es una modificación simplificada de la anterior¹⁰², y se compone exclusivamente de ítems objetivos. Sin embargo, le da un gran peso a la frecuencia cardiaca, variable la cual se encuentra sujeta a muchas fluctuaciones según el momento de la exploración y cuyo resultado puede estar artefactado por el estrés que produce entrar dentro de un hospital.

Variables	Puntuación
Factores de riesgo	
• Edad > 65 años	1
• TVP o TEP previos	3
• Cirugía con anestesia general o fractura en el último mes	2
• Neoplasia activa sólida o hematológica o curada en el último año.	2
Síntomas	
• Dolor unilateral en EEII	3
• Hemoptisis	2
Signos	
• Frecuencia cardiaca	
○ 75-94 lpm	3
○ ≥ 95 lpm	5
• Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral	4

PROBABILIDAD CLÍNICA	
Baja	0-3
Intermedia	4-10
Alta	≥ 11

Figura 3. Escala de Ginebra revisada de probabilidad clínica pretest en el TEP.

No se han encontrado diferencias entre las escalas Wells y Ginebra, cuando se comparan sus resultados son equivalentes^{77,103} y ambas tienen una similar eficacia aunque no sean idénticas. Para la elección una u otra se tendrá en cuenta la prevalencia de la población a estudio, el tipo de paciente (extra/intra hospitalario) y el tipo de test DD¹⁰⁴.

Existen otros modelos para calcular la probabilidad clínica pretest, pero no se han llegado a validar por precisarse más estudios prospectivos al respecto y no estar suficientemente avalada su evidencia, entre los que podemos citar: el de Kline et al⁹² que discrimina entre tener o no tener alto riesgo de TEP, y el modelo de Miniati et al¹⁰⁵ con múltiples variables y un complejo sistema de cálculo para la graduación final.

1.9. ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA:

Estratificar el pronóstico de TEP permite elegir el mejor tipo de tratamiento en cada clase de paciente. Los estudios pronósticos deben realizarse sobre todo en el subgrupo de pacientes normotensos con TEP aguda sintomática, ya que para los inestables hemodinámicamente (shock cardiogénico o tensión arterial sistólica < 90 mmHg) se elegiría la fibrinólisis sistémica como tratamiento por su mal pronóstico. Así, a los pacientes estables nos permite clasificarlos según el riesgo de complicaciones que tengan, e incluso poder considerar el alta precoz o el tratamiento ambulatorio en los de muy bajo riesgo.

1.9.1 Escalas pronósticas.

La escala clínica pronostica más utilizada y validada es la denominada Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)¹⁰⁶, que identifica pacientes con TEP y bajo riesgo de complicaciones precoces.

Al ser complicada en cuanto a uso, por incluir 11 variables clínicas y 5 clases de riesgo, surgió la escala PESI simplificada (sPESI). Esta es más restrictiva respecto al punto de corte¹⁰⁷, ya que la presencia de cualquiera de las variables es criterio de alto riesgo (Figura 4).

La sPESI ha sido validada prospectivamente en varios estudios, llegando incluso a mostrar un VPN del 100% en alguno como el llamado SWIVTER¹⁰⁸. En otros, se ha concluido que añadiendo al registro el valor de la troponina T de alta sensibilidad (hsTnT) junto con la identificación de una disfunción del ventrículo derecho en la ecocardiografía transtorácica, aumentaba el VPP (en comparación con cada prueba aislada) permitiendo

identificar al 100% de los pacientes normotensos con TEP que experimentaban algún evento adverso durante los primeros 30 días de tratamiento¹⁰⁹.

Finalmente, está aún pendiente evaluar si la combinación de estas escalas clínicas extensamente validadas (PESI y PESI simplificada) con ciertos biomarcadores como son fundamentalmente hsTnT y BNP, mejoraría su capacidad para identificar a estos pacientes de bajo riesgo con TEP aguda sintomática.

	<u>Puntos</u>
Edad >80 años	1
Enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Cáncer	1
Taquicardia (FC \geq 110 bpm)	1
Tensión arterial sistólica <100 mmHg	1
Saturación oxihemoglobina <90 %	1

<u>RIESGO</u>	<u>Puntos</u>
Bajo	0
Alto	\geq 1

Figura 4. Escala PESI simplificada.

1.9.2. Combinación de test pronósticos.

Para identificar pacientes de riesgo intermedio con TEP aguda sintomática, lo más recomendable es la combinación de diferentes herramientas pronósticas: biomarcadores tipo troponina y pro-hormona resultante de la síntesis del péptido natriurético ventricular tipo B (TnT y ProBNP), ecocardiograma transtorácico y ecodoppler de MMII. A pesar de la asociación entre un test determinado y el pronóstico que implique, el test en concreto no posee la magnitud suficiente como para variar las decisiones terapéuticas respecto a la probabilidad del evento, ya que no identifica los pacientes de bajo o alto riesgo.

Los valores de troponina cardiaca se asocian con valor pronóstico en pacientes normotensos con TEP aguda sintomática, independientemente del tipo de troponina usada

(T o I). Y su subclase HsTnT, parece una herramienta prometedora para identificar pacientes de bajo riesgo con TEP.

Tras analizar en conjunto y por separado pruebas como la troponina cardiaca I, la disfunción del ventrículo derecho por ecocardiografía transtorácica y la presencia de TVP por ecografía de miembros inferiores, se ha concluido que: utilizándolos aisladamente, tienen poco valor predictivo positivo para identificar pacientes normotensos de “riesgo intermedio pero alto riesgo para evento combinado de mal pronóstico” (muerte por TEP, colapso hemodinámico, y TEP recurrente); mientras que al combinarlos, la presencia de los 3 tests positivos incrementa significativamente esta probabilidad¹¹⁰. Por tanto, la combinación de marcadores de disfunción del VD, de daño miocárdico y carga trombotica es óptima para identificar pacientes normotensos con TEP y alto riesgo de muerte por la propia TEP.

También se ha visto en otros estudios que una troponina positiva sumada a la detección de disfunción de VD por ecocardiografía transtorácica, aumenta la probabilidad de un evento adverso durante la estancia hospitalaria en estos pacientes¹¹¹.

Y lo mismo ocurre para pacientes con alto riesgo de complicaciones, ya en el estudio PREP se demostró que se asociaban con eventos de mal pronóstico (muerte por todas las causas, shock cardiogénico secundario, o recurrencia tromboembólica venosa) al combinar la presencia de: shock cardiogénico, estado mental alterado, BNP>1000 ng/L y disfunción de VD¹¹².

Como conclusión, sabemos que las herramientas pronósticas no son útiles de forma aislada para identificar pacientes de riesgo intermedio con TEP. Pero aún queda por determinar cuál es la mejor combinación de biomarcadores, pruebas de imagen y marcadores de riesgo trombotico para identificarles. Y tampoco está suficientemente aclarado si en ellos el tratamiento trombolítico aporta un beneficio clínico neto.

1.10. TRATAMIENTO

La anticoagulación es la base del tratamiento del TEP, aunque según el riesgo de complicaciones del paciente otras opciones serían: desde un ingreso en unidad de cuidados intermedios (UCI) para realizar trombolisis, o una embolectomía quirúrgica o a

través de catéter, hasta un alta precoz hospitalaria o posibilidad de tratamiento domiciliario.

La decisión final se centra en una serie de objetivos principales como evitar ETV recurrente o recidiva, hemorragia mayor y mortalidad por todas las causas. Siempre hay que valorar el balance beneficio-perjuicio calculado de un tratamiento (aproximadamente el 5% de las ETV son mortales y el 10% de los sangrados mayores también) y las preferencias de los pacientes. A largo plazo, por ejemplo, en general priman los antagonistas de la vitamina K (AVK) sobre las heparinas de bajo peso molecular (HBPM)¹¹³.

1.10.1. Anticoagulantes parenterales:

1.10.1.1. Heparina No Fraccionada (HNF)

La principal acción anticoagulante de la heparina esta mediada por la interacción heparina/antitrombina (AT). Otras propiedades farmacocinéticas que posee son: capacidad para inducir inmunidad mediada por activación de las plaquetas, atenuar la proliferación del músculo liso vascular, y un efecto sobre el metabolismo óseo que inhibe la formación de osteoblastos y activa la de los osteoclastos.

Las vías de administración que posee son por perfusión continua intravenosa (IV) o inyección subcutánea, teniendo en cuenta en esta última que la dosis debe ser mayor por asociarse con una menor biodisponibilidad. Su eliminación se produce a través de células endoteliales/macrófagos y por vía renal.

La dosis inicial de heparina IV para tratamiento de la ETV se puede administrar¹¹⁴: en base al peso, con un bolo de 80 unidades/kilogramo (u/kg) y posteriormente una infusión de 18 u/kg/hora, o mediante un bolo de 5.000 u seguido de infusión de al menos 32.000 u/día. Mientras que si la heparina se administra de forma subcutánea, disponemos al menos de dos opciones para las pautas: un bolo inicial de 5.000 u IV seguido de 250 u/kg subcutáneas cada 12 horas, o una primera dosis subcutánea de 333 u/kg seguido de 250 u/kg subcutáneas cada 12 horas.

Las HNF se recomiendan también en pacientes con alto riesgo de sangrado o con insuficiencia renal grave, porque pueden monitorizarse y disponen de posibilidad de reversión del tratamiento. Aunque las complicaciones hemorrágicas mayores son

infrecuentes (<3%), se conocen múltiples factores que pueden incrementar el riesgo de sangrado, como son: dosis, administración concomitante de fibrinolíticos o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, cirugía reciente o traumatismo, procedimientos invasivos, defectos hemostáticos concomitantes, hospitalización, número de comorbilidades, edad mayor de 60 años, tiempos de coagulación aumentados y alteración de la función hepática.

La evidencia del ajuste de dosis de heparina para mantener un rango “terapéutico” es débil e incierta, ya que no se ha confirmado mediante ensayos aleatorizados. Pero está ampliamente aceptado que se suele monitorizar utilizando el tiempo parcial de trombina parcial activada (TTPa), debiendo mantenerse en un intervalo de entre 1,5 a 2,5 veces el valor de referencia¹¹⁵. En ocasiones hay pacientes que requieren dosis inusualmente altas de heparina para alcanzar un TTPa terapéutico, por lo que se considera conveniente ajustarlas en función de los niveles de anti-Xa. Esto es lo que se denomina comúnmente resistencia a la heparina, y puede suceder por diversas causas. (Figura 5)

Deficiencia de AT
Heparinas de mayor tamaño
Elevados niveles de heparina unida a proteínas
Altos niveles del factor VIII y /o fibrinógeno,
Farmacológicas (por asociación con aprotinina y nitroglicerina)

Figura 5. Causas de resistencia a la heparina

Las limitaciones más frecuentes de la heparina producidas a causa de sus mecanismos farmacocinéticos, son: el sangrado, la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y la osteoporosis promovida por la pérdida ósea. La TIH es el efecto secundario no hemorrágico más importante, y aunque es rara, puede ser muy grave ya que este fenómeno a su vez puede provocar trombosis arterial o venosa más comúnmente. Por eso, se recomienda realizar un recuento de las plaquetas antes de iniciar el tratamiento; y después otro cada dos días si se emplea HNF o a los 5 días en el caso de las HBPM.

Otros efectos secundarios no hemorrágicos ya son muy poco frecuentes, como:

- alopecia.
- reacciones cutáneas que pueden progresar a la necrosis.
- reacciones de hipersensibilidad.
- elevación de transaminasas, generalmente transitorio, no asociado con aumento de la bilirrubina concomitante y sin consecuencias clínicas.

El sulfato de protamina es una proteína básica que por vía IV puede revertir los efectos anticoagulantes de la heparina rápidamente, por ejemplo si hay complicaciones hemorrágicas mayores (interrumpiendo además la administración de la HNF de inmediato). Otras sustancias o dispositivos que han demostrado neutralizar sus efectos, pero que a pesar de ello no están aprobados para uso clínico, son:

- Hexadimetrina (Polybrene)
- Heparinasa (Neutralase)
- Dispositivos extracorpóreos.
- Variantes de la protamina sintética.

1.10.1.2. Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM)

Numerosos ensayos clínicos aleatorizados demuestran que las HBPM son seguras y efectivas en la tanto para la prevención como en el tratamiento de la ETV. Por ello, se consideran de primera elección en el tratamiento de TEP sin alto riesgo y en el del síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST).

Estructuralmente, las HBPM derivan de la HNF por despolimerización enzimática o química. Además, tienen un tercio de su peso molecular, debido a lo cual ambos tipos de heparinas difieren en algunas características entre sí y en los regímenes de dosificación recomendados. Por lo general, se utiliza enoxaparina a dosis terapéuticas subcutáneas de 1 miligramo/Kilogramo cada 12 horas o 1,5 mg/Kg/24 horas¹¹⁶.

En cuanto al mecanismo de acción sobre el perfil anticoagulante, poseen una menor actividad inhibitoria de la trombina en relación con el factor Xa. Esto origina que el balance riesgo-beneficio resulte más favorable que al compararlas con HNF y una

relación dosis-respuesta a su vez más predecible, lo cual permite su administración sin necesidad de monitorización salvo en determinadas circunstancias.

Su afinidad por células y proteínas se encuentra reducida, de lo que se obtienen una serie de consecuencias. La disminución de la afinidad hacia macrófagos y células endoteliales, produce una mayor vida media plasmática; hacia las plaquetas y factor plaquetario 4, provoca una menor incidencia de TIH (hasta 3 veces menos); y hacia los osteoblastos, logra originarles una menor activación y por tanto, desciende la pérdida ósea.

También presentan unas propiedades farmacocinéticas superiores a las de la HNF, con una biodisponibilidad mayor del 90%. La vida media de eliminación en condiciones normales es de entre 3 y 6 horas tras administración subcutánea, dosis independiente. Por lo general se administra en dosis fijas o ajustadas por peso para profilaxis de ETV, y ajustada por peso con fines terapéuticos. Una limitación importante de las HBPM es que al eliminarse principalmente por el riñón, en pacientes con insuficiencia renal su vida media podría estar alargada, lo que se asocia con un incremento de riesgo de sangrado. La dosis terapéutica apropiada de HBPM con insuficiencia renal grave que no se dializa (definida por lo habitual como aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) no está delimitada claramente, ya que es factor de exclusión de la muestra en la mayoría de los ensayos clínicos. Sin embargo, cuando se administra en dosis profilácticas no se ha demostrado este aumento de hemorragias, independientemente de la función renal. Si se elige HBPM para estos pacientes, habría que considerar la monitorización de la actividad anti-Xa y/o la reducción empírica de la dosis farmacológica empleada (ajustado a 1 mg/Kg/24h), para asegurar que no haya acumulación y porque parece reducirse el riesgo de sangrado.

La monitorización de la anticoagulación no es necesaria normalmente, pero algunos autores la recomiendan en situaciones especiales, realizando el control basado en la actividad anti-Xa. Posibles ejemplos para ello serían pacientes obesos mórbidos, recidiva del TEP bajo tratamiento o aparición de complicaciones hemorrágicas durante el mismo, en insuficiencia renal severa, neoplasias y durante el embarazo utilizando HBPM a dosis terapéuticas.

No hay un método probado para neutralizar las HBPM, pero el sulfato de protamina revierte parcialmente su efecto, inactivando en un 30-60% su actividad. En las

situaciones clínicas en que se necesite, puede aplicarse según el tiempo de administración de la última dosis de HBPM:

- Dentro de las primeras 8 horas, administrar sulfato de protamina en una primera dosis de 1 mg por cada 100 u de anti-Xa. Si continuase el sangrado, una segunda dosis de 0,5 mg por cada 100 u.
- Superadas las 8 horas, se deben administrar dosis más pequeñas de sulfato de protamina.

1.10.2. Anticoagulantes orales:

1.10.2.1. Antagonistas de la Vitamina K (AVK)

Está demostrado consistentemente que los AVK son muy efectivos a través de diversos estudios clínicos. También estos han contribuido para comprender su compleja farmacocinética y farmacodinámica, sus interacciones, los efectos antitrombóticos, y los riesgos asociados a su uso¹¹⁷. Los AVK están compuestos por warfarina, acenocumarol, phenprocoumon y fluindiona.

Farmacológicamente, inhiben la interconversión cíclica de vitamina K y su epóxido, actuando sobre los factores de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X). El efecto dominante de los AVK es el anticoagulante, no obstante en los pacientes con niveles basales reducidos de proteína C y proteína S, puede producirse otro efecto procoagulante transitorio con el que hay que tener mucho cuidado.

La warfarina tiene una alta biodisponibilidad, alcanzando concentraciones máximas en sangre a los 90 minutos de su administración oral, con una vida media de 36-42 horas. Circula unida a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) y se acumula en el hígado donde se transforma metabólicamente.

La relación dosis-respuesta depende de interacciones que puedan producirse con factores genéticos, farmacológicos y ambientales. Dichos factores son capaces de modificar su absorción e influir en la farmacocinética y farmacodinámica.

- *Factores genéticos:* se han identificado un número de mutaciones puntuales en el gen que codifica el CYP2C9 de algunos pacientes, que les originan determinados

polimorfismos asociados con un aumento final de la vida media de la warfarina, por lo que los homocigotos o heterocigotos para estas mutaciones requerirán menores dosis.

- *Factores fármacológicos:* los AVK son muy susceptibles a las interacciones droga-droga, hay más de 200 agentes específicos con los que pueden interferir. Es conocido que el alcohol consumido regularmente incrementa el aclaramiento de la warfarina, así que haría falta una dosis más alta en estas personas para producir el mismo efecto terapéutico.
- *Factores ambientales:* Hay que ser precavido con la utilización complementaria de suplementos nutricionales y productos de herboristería. También se encuentra disminuida la respuesta al tratamiento anticoagulante cuando se toma una dieta rica en vitamina K (verduras verdes, té verde, suplementos que contienen vitamina K, dietas para perder peso...) y no hay que olvidar otras situaciones que también influyen en esto: ingesta de alcohol, diarrea, anorexia, quimioterapia, insuficiencia hepática, estados hipermetabólicos, ICC descompensada o insuficiencia renal terminal.

Hay una clara relación entre la intensidad del tratamiento y el desarrollo de eventos adversos como el sangrado, por ello es necesario monitorizar la intensidad del efecto anticoagulante del tratamiento con AVK, utilizando la medición del TP (tiempo de protrombina) o del INR. Son factores predictores independientes de estabilidad del INR y buen control de tratamiento a largo plazo: ser menor de 70 años, la ausencia de enfermedades crónicas y el género masculino. Mientras que se asocian con mayor inestabilidad de INR: la ICC y la DM, la actividad física, la falta de adherencia y el objetivo de mantener $INR > 3$.

Por tanto, se conoce una respuesta individual variable influenciada por la edad, ser paciente hospitalizado o ambulatorio, recibir tratamiento concomitante y poseer comorbilidades. Es recomendable una dosis lo más baja posible dentro del rango terapéutico en pacientes ancianos, desnutridos, con enfermedad hepática, ICC y en pacientes con alto riesgo de sangrado.

Cuando el paciente con TEP se da de alta y pasa a ser monitorizado de forma ambulatoria, debe realizarse controles de coagulación a los pocos días hasta que se observe una respuesta estable. Una vez estabilizados estos controles, pueden ampliarse

los nuevos hasta las 4-6 semanas, teniendo en cuenta que cuando requiera nuevo ajuste se debe acortar otra vez la siguiente revisión.

Hay dos tipos de efectos adversos de la vitamina K, los hemorrágicos y los que no lo son.

a) Efecto adverso hemorrágico:

Diversos factores pueden influir en el sangrado cuando un paciente toma AVK (Figura 6), y están descritas varias escalas predictivas de sangrado. Los factores predictores de sangrado conocidos más importantes son la intensidad de la anticoagulación y el antecedente de haber sufrido uno previo (especialmente gastrointestinal). Cuando se produce un sangrado, sobre todo urinario o gastro-intestinal, se debe pensar en primer lugar en una lesión oculta que pueda estar ocasionándolo.

Objetivo de INR o intensidad de la anticoagulación (principalmente con INR>5)
Pacientes anticoagulados desde hace mucho tiempo o nuevos con esta terapia.
Indicación de la anticoagulación.
Tipo de AVK.
Edad avanzada
Alcoholismo
Comorbilidad grave (cáncer, insuficiencia renal o hepática, HTA, ictus previo)
Antecedente de sangrado previo (sobre todo gastrointestinal)
Terapia antiplaquetaria concomitante.
Calidad en el manejo de la dosis.

Figura 6. Factores que influyen en un sangrado.

Para revertir el efecto anticoagulante, las estrategias pueden oscilar desde únicamente suspender el tratamiento hasta administrar vitamina K o derivados sanguíneos

(plasma fresco, complejo protrombínico y factor recombinante VII activado). Si el paciente está estable, se pauta fitonadiona (Vitamina K1), de forma oral cuando no se pretende alcanzar niveles normales de forma urgente o mediante dosis iv más altas cuando se precisa una reversión más rápida. Cuando deba ser urgente la reversión de dicumarínicos, lo más usado es el plasma fresco, pero al tener vida media corta requiere que se asocie vitamina K también¹¹⁸.

Respecto al complejo protrombínico, es más efectivo aún para revertir el INR pero tiene mayor riesgo de trombosis, por lo que precisa suplemento de heparina o antitrombina para intentar minimizarlo. En cuanto al factor VII activado recombinante sólo debe ser usado en situaciones de riesgo vital, cuando no se disponga de otros medios, por alto riesgo de trombosis también.

b) Efecto adverso no hemorrágico:

Por último, sobre los efectos adversos no hemorrágicos hay que destacar como el más importante la complicación trombótica aguda. Puede asociarse en ocasiones a necrosis cutánea o gangrena de piernas, inducida por warfarina con déficit de proteína C, y suele ocurrir entre los 3-8 días de inicio del tratamiento.

El síndrome de pie púrpura es una complicación cutánea donde se originan émbolos de colesterol. Se caracteriza por lesiones bilaterales, purpúreas y dolorosas en los pies, que palidecen a la presión. Normalmente se desarrolla entre 3-8 semanas tras el inicio del tratamiento con AVK.

1.11. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

Se sabe que en la fase aguda del TEP, los agentes fibrinolíticos se encargan de funciones como: mejorar la oxigenación arterio-venosa y la perfusión pulmonar, reducir significativamente la presión arterial pulmonar (PAP) y mejorar la función del VD. Pero aunque fisiopatológicamente se hayan demostrado todos estos beneficios hemodinámicos, no existe evidencia suficiente respecto a que produzcan finalmente una disminución de la mortalidad y es controvertido que se reduzca la extensión del trombo residual.

Así como los pacientes con presentaciones más graves son los que tienen mayor riesgo de fallecer, los episodios de TEP con shock cardiogénico son los que más pueden beneficiarse de dicha trombolisis si no presentan contraindicaciones absolutas (Anexo 2). Cuando el episodio no está asociado con hipotensión, no se recomienda la administración sistémica de la terapia trombolítica en general¹¹⁹ (*Grado de evidencia 1C*), ya que presenta un riesgo de sangrado severo de un 14-19%. La localización más frecuente son los puntos de punción vascular, y la hemorragia intracraneal sucede en un 1-2%.

Por todo ello, se podrían emplear como tratamiento y es planteable su administración (*Grado 2C*) en:

- a) casos de TEP agudo masivo asociado a hipotensión arterial sistólica (TAS <90mmHg) o con una caída de la TAS \geq 40 mmHg durante más de 15 minutos (no causada por una arritmia, hipovolemia o sepsis) y que no tengan un alto riesgo de sangrado.
- b) determinados pacientes con EP agudo que no presentan hipotensión inicial, pero cuya evolución clínica sea desfavorable tras la terapia anticoagulante, conllevando mayor probabilidad de desarrollarla posteriormente y alto riesgo de muerte.

Incluimos dentro de esta última situación:

- Insuficiencia respiratoria hipoxémica severa, refractaria al tratamiento inicial.
- Casos seleccionados de parada cardiorrespiratoria en la que se sospeche, con alta probabilidad, ser secundaria a un TEP.
- TEP masivo/submasivo con disfunción de VD y muy bajo riesgo hemorrágico¹²⁰.

El procedimiento de administración del fibrinolítico exige una previa confirmación del diagnóstico de TEP y debe llevarse a cabo en una Unidad Coronaria o UCI. Una vez confirmado el diagnóstico y decidida la indicación, hay que explicar al paciente las posibilidades terapéuticas y obtener su consentimiento informado. El fármaco más ampliamente usado es el activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA), en una dosis de 100 mgr durante \leq 2 horas, preferiblemente administrado a través de una vía periférica (aunque ya hay algunos estudios que apoyan que la administración en bolo, del tipo 50 mgr en menos de 15 minutos, es igual de efectiva y segura)

La HNF iv debería administrarse a dosis plenas antes del tratamiento trombolítico. Posteriormente, se acepta continuar o suspender la infusión de HNF durante la fibrinólisis (como no se ha alcanzado un acuerdo, la actuación es variable según el país). Y si se opta por su suspensión durante la infusión de t-PA, se reiniciaría de nuevo posteriormente al mismo ritmo inicial, sin suministrar bolos si el TTPa lo permite.

En caso de hemorragia severa se debe interrumpir la administración de los fibrinolíticos, administrando plasma fresco congelado. E igualmente si se ha administrado heparina, revirtiéndola con protamina.

En general, según recientes ensayos clínicos randomizados, se ha llegado a una serie de conclusiones tras las que se podría proporcionar una serie de recomendaciones débiles:

- La infusión de un agente trombolítico en régimen prolongado (>12 horas) está asociado con alto riesgo de sangrado, mientras que si se realiza en 2 horas la lisis del coágulo es más rápida, por lo que se sugieren periodos cortos de infusión (*Grado 2C*).
- No se objetivan diferencias claras en seguridad o eficacia entre administrar rt-PA frente a estreptokinasa, cuando ambos se administran con una concentración elevada en una infusión de 2 horas.
- Administrar rt-PA a través de la arteria pulmonar en lugar de por vía periférica, causa más sangrados en la zona de inserción del catéter y no acelera la trombolisis, por lo que se sugiere utilizar la segunda (*Grado 2C*)

1.12. TROMBOEMBOLECTOMÍA.

1.12.1. Trombectomía percutánea con catéter.

Si hay experiencia y recursos disponibles, se sugiere extracción del trombo por catéter (*Grado 2C*), en los pacientes con EP agudo masivo asociado con: hipotensión acompañada de contraindicación para la trombolisis sistémica, que esta sea fallida o asocie shock cardiogénico que pueda producir la muerte antes de que la trombolisis haga efecto¹²¹.

Consiste en un cateterismo intervencionista que fragmenta mecánicamente el trombo con un catéter arterial pulmonar. Después, lo pulveriza mediante diferentes métodos, pero no implica la extracción del trombo arterial pulmonar por completo. La

evidencia al respecto de esta técnica es baja, ya que faltan ensayos clínicos con una muestra adecuada de pacientes. Generalmente, se combina con trombolisis farmacológica si no hay alto riesgo de sangrado.

1.12.2. Embolectomía quirúrgica.

Esta otra opción presenta exactamente las mismas indicaciones que la anterior (*Grado 2C*) siempre y cuando la experiencia quirúrgica, y los recursos disponibles lo permitan. Aunque habría que considerarla también como posibilidad cuando existan trombos en las cavidades cardíacas derechas.

Es una intervención que se realiza con by-pass cardiopulmonar urgente. Queda reservada para personas con EP agudo que precise extracción quirúrgica de la aurícula derecha, embolismo arterial paradójico o cierre de foramen oval permeable. Pero su mortalidad operatoria es alta (oscila entre un 20 hasta un 75%), aumentando en los casos de parada cardiorrespiratoria previa.

1.13. FILTRO DE VENA CAVA INFERIOR (VCI)

Los filtros son implantados por radiólogos intervencionistas, pero posteriormente se debe continuar la anticoagulación si no hay contraindicación, ya que por sí solos no son un tratamiento eficaz de ETV. Es conocido que los filtros de VCI disminuyen las recurrencias de TEP pero que no aumentan la supervivencia¹²². Tras el implante del FVC, sin embargo, hay que puntualizar que no se considera una indicación de anticoagulación extendida como tal el que el filtro deba ser permanente.

Actualmente no se recomienda la inserción de filtros de VCI en pacientes con TEP agudo que realicen tratamiento con anticoagulantes de por sí. Pero se pueden usar en pacientes con TEP donde haya un riesgo inaceptable de sangrado por anticoagulación o se produzca una hemorragia mayor no controlada, como alternativa a la existencia de contraindicación absoluta. También están indicados como tratamiento adyuvante de forma concomitante en recurrencias de ETV a pesar de adecuada anticoagulación o tras embolectomía quirúrgica, si el riesgo de hemorragia se resuelve¹¹⁷.

En pacientes con TEP y compromiso hemodinámico, se precisa una mayor evidencia sobre el balance riesgo-beneficio de la instauración de filtro de VCI como

adyuvancia a la anticoagulación o a la fibrinólisis. Aunque algunos trabajos demuestran una reducción de recidiva precoz de EP y muerte¹², son necesarios más estudios.



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

Está ampliamente demostrado en la literatura que cuando se estratifica el pronóstico de los enfermos diagnosticados de TEP, esto nos permite elegir el mejor tipo de tratamiento en cada clase de paciente.

Al realizar esta clasificación también podemos identificar a los que tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones, los cuales se beneficiarían de un tratamiento más agresivo o una vigilancia más intensa. Por el contrario, cuando los pacientes tengan un bajo o muy bajo riesgo de complicaciones, se puede incluso considerar su alta precoz o que reciban tratamiento ambulatorio.

Y es conocida la importancia de la presencia de TVP concomitante al diagnóstico del TEP. Algunos estudios ya proponen validar el uso del ecodoppler de miembros inferiores para TEP agudo sintomático de cara al pronóstico y la estratificación del riesgo.

Por tanto, nos planteamos: si diagnosticar una TVP tras la confirmación de TEP tiene siempre relevancia en cuanto al pronóstico siendo factor predictor independiente, y si por ello deben hacerse pruebas para descartar TVP entonces regladamente.

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Evaluar la prevalencia de TVP en los pacientes diagnosticados de TEP en un hospital de tercer nivel durante un periodo de 10 años de duración.
2. Valorar si el diagnóstico concomitante de TVP es un factor predictor con influencia pronóstica.
3. Plantear la necesidad de realizar un ecodoppler de miembros inferiores para completar el estudio de los eventos de TEP.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características de la población con tromboembolismo pulmonar, prestando un especial interés a la influencia del género y los síndromes clínicos de Stein.
2. Valorar si el número anual de pacientes diagnosticados de TEP en nuestro medio ha variado a lo largo de una década.

3. Describir la influencia del inicio de la clínica de TEP (hospitalaria versus ambulante).
4. Ver si el Servicio donde se diagnostica y trata la ETV tiene influencia en el manejo diagnóstico y terapéutico.
5. Analizar si los valores del Dímero D sérico son diferentes entre los 2 grupos de pacientes del estudio.
6. Determinar la sensibilidad y especificidad de la exploración física en el diagnóstico de TVP.
7. Examinar si la presencia de algún factor de riesgo de ETV predispone a tener una frecuencia diferente de TEP más TVP.
8. Describir las complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante a largo plazo.
9. Estudiar la mortalidad de los pacientes con TEP, sus causas y momentos evolutivos.
10. Analizar eventos recurrentes de ETV hasta un año, tanto de TEP como de TVP.
11. Valorar las complicaciones “no fatales”, propias de la ETV en la evolución de dichos pacientes. Aquí se hace referencia principalmente a la prevención del desarrollo de hipertensión pulmonar.
12. Determinar complicaciones “fatales” a corto plazo, como fallecimiento en un periodo precoz, considerando este a la semana, al mes y a los 3 meses desde el diagnóstico, o a largo plazo como sería considerado el fallecer al año.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo transversal con recogida de datos prospectiva.

3.2. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS A ESTUDIO.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico confirmado de tromboembolismo pulmonar mediante alguna prueba diagnóstica tras la sospecha clínica inicial (tanto desde su llegada a la Urgencia como durante su estancia hospitalaria en los diversos servicios por requerir ingreso por otros motivos), atendidos en el Hospital General Universitario de Alicante a lo largo de 10 años. Este hospital es de referencia en la provincia de Alicante para diversos Servicios Médicos y Quirúrgicos, cuenta con unas 800 camas y atiende a una población sanitaria de unos 250.000 habitantes.

El periodo de reclutamiento estuvo comprendido desde el 1 de enero de 1996 hasta el 31 de diciembre de 2005. Dado que este es un estudio retrospectivo, no hubo que pasar ningún comité de ética previo. Sin embargo, todos los pacientes al ser ingresados firmaron un consentimiento informado general, como marcaba la norma hospitalaria. Además, desde el año 2003 los pacientes se incluyeron en el registro informatizado de enfermedad tromboembólica (RIETE), donde se cuenta con consentimiento informado específico para enfermedad tromboembólica y su registro en una base de datos.

Se excluye del estudio a todos aquellos pacientes que no cumplan lo mencionado previamente, que no tengan un diagnóstico claramente confirmado de TEP a pesar de estar codificados así, o que no se descarte/confirme la presencia de TVP mediante alguna técnica diagnóstica para ello.

3.3. VARIABLES

1. Edad.
2. Sexo.
3. Servicio de ingreso.
4. Inicio clínico (ambulatorio/hospitalario).
5. Síndromes clínicos de Stein.
6. Signos de TVP.
7. Valores de Dímero D (en ng/ml).

8. Resultado de eco-doppler venoso.
9. Resultado de ecocardiografía.
10. Hemorragias.
11. Mortalidad a la semana, al mes, a los 3 meses y al año del diagnóstico.
12. Recidivas de ETV al año.

3.4. PROCEDIMIENTO:

Para la inclusión de pacientes se revisaron:

- Listado de GRD del Servicio de Admisión con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (Códigos CIE-9) entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2005.
- Informes de alta del Servicio de Neumología con diagnóstico de TEP, realizados entre las mismas fechas.
- Solicitudes de gammagrafía pulmonar de perfusión y/o ventilación por sospecha de TEP y listado de angioTAC.
- Pacientes con TEP de nuestro Hospital incluidos en el Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) a nivel nacional, que existe en España desde marzo de 2001 a nivel de varios hospitales.
- Archivo de autopsias clínicas del Servicio de Anatomía Patológica.

Las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de TEP se revisaron siguiendo una hoja protocolizada con definición previa de las variables, recogiendo los datos más próximos al diagnóstico e incluyendo todos los datos disponibles sobre la evolución de estos pacientes.

Los criterios diagnósticos de tromboembolismo pulmonar que se utilizaron fueron:

- Presencia de anomalías angiográficas secundarias a la presencia de un trombo en arterias pulmonares, demostradas mediante arteriografía pulmonar o TAC helicoidal con contraste intravenoso.
- Presencia de alta probabilidad para TEP, determinada por gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión.

- Alta sospecha clínica de TEP junto con la demostración de la presencia de TVP de miembros inferiores mediante flebografía o ecografía con sistema doppler.
- Hallazgos necrópsicos con diagnóstico de TEP.

Los datos recogidos pueden utilizarse para analizar las peculiaridades de los pacientes que tengan asociada una TVP y compararlos a su vez con el grupo de pacientes que hayan sufrido un evento tromboembólico pero sin asociar TVP. Describir las características de ambos grupos en cuanto a su evolución, respecto a la recurrencia de ETV y su respuesta al tratamiento una vez sufrido el acontecimiento; así como observar el desarrollo de complicaciones fatales o no fatales. Además, también sirven para valorar las complicaciones originadas directamente por el tratamiento, y si existen diferencias en el pronóstico finalmente por asociar o no TVP.

El Hospital General Universitario de Alicante tiene una Comisión de Trombosis, multidisciplinar, donde se realizan informes y normativas sobre el diagnóstico y tratamiento de los procesos trombóticos. Las normativas vigentes en el periodo de estudio sobre tromboembolismo pulmonar y TVP recomendaban iniciar tratamiento en la mayoría de pacientes con heparinas (en los primeros años heparina no fraccionada intravenosa con dosificación según APTT, y en los últimos años con heparinas de bajo peso molecular subcutáneas ajustadas a peso y función renal), combinadas con antagonistas orales de la Vitamina K (acenocumarol) que se iniciaban entre 48-72 horas del diagnóstico. El tratamiento con heparinas se intentaba discontinuar tras una duración mínima de 5 días y tras dos mediciones consecutivas de INR en el rango terapéutico recomendado (INR entre 2,0 y 3,0) a cargo de la Unidad de Anticoagulación del Servicio de Hematología.

3.5. RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Se seleccionaron todos los pacientes codificados de TEP según la base de datos de Admisión GRD del hospital general de Alicante, confirmados dichos diagnósticos desde el programa informático instaurado en el centro para la recogida de la historia clínica.

Se cumplimentó en todos los pacientes una hoja de recogida de datos (Anexo 3), con variables predefinidas, que incluía:

1. Datos de filiación:

Nombre y apellidos, edad y fecha de nacimiento, sexo, número de historia clínica, fecha de ingreso y fecha de alta, Servicio de ingreso y Servicio de alta.

2. Características clínicas del paciente:

Presencia de disnea, dolor pleurítico, tos, hemoptisis, dolor retroesternal, síncope, hipotensión, sudoración, crepitantes en la auscultación, fiebre, signos de trombosis venosa profunda en miembros inferiores, taquipnea, taquicardia, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria al ingreso. Fecha de inicio de los síntomas, curso clínico y clasificación sindrómica de Stein.

3. Exploraciones complementarias:

Determinación de dímero-D sérico, analítica de sangre, gasometría, radiografía de tórax, y electrocardiograma,

4. Factores de riesgo:

Cirugía de rodilla, cadera, abdominal, del sistema nervioso central o prostática en el último mes, hemiplejía, ETV previa, quemaduras, neoplasia, shock, hipercoagulabilidad, obesidad, inmovilidad, parto, toma de anovulatorios, anestesia prolongada, EPOC, insuficiencia cardiaca congestiva, policitemia, trombocitosis, senectud. Hábito tabáquico e índice años/paquete.

5. Pruebas diagnósticas:

TAC helicoidal con contraste intravenoso, gammagrafía de ventilación-perfusión, arteriografía pulmonar, ecografía doppler, flebografía y ecocardiografía.

6. Tratamiento:

Fecha de inicio y fin de tratamiento con heparina sódica, heparina de bajo peso molecular y/o acenocumarol; realización de profilaxis con HBPM, trombolisis, y filtro de vena cava. Complicaciones del tratamiento; se consideró como hemorragia grave la presencia de una disminución en los niveles de Hb mayor de 2 gr/dl, la necesidad de transfusión de más de 2 unidades de concentrado de hematíes o un sangrado a nivel: intracerebral, retroperitoneal, pericárdico, articulación principal, ocular o que requiriese intervención quirúrgica para su control.

7. Evolución:

Seguimiento, estado clínico evolutivo, fecha del último control, estudio de hipercoagulabilidad, angioTAC evolutivo, gammagrafía pulmonar evolutiva, otros diagnósticos.

La recogida de los datos se realizó con un protocolo elaborado de manera específica para este estudio, en el que figuran las definiciones de las distintas variables predefinidas (Anexo 4).

Se configuró una base de datos con el programa Access de Microsoft, con múltiples variables para las que se realizaron intervalos de entrada según cada una. Estos datos posteriormente se traspasaron a SPSS creando una base de datos para su análisis estadístico.



4. ANÁLISIS Y PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA versión 13.1 para Windows.

En el análisis descriptivo se analizó la media y la desviación estándar de las variables continuas, así como la frecuencia absoluta y relativa para las variables categóricas. Para comparar las características de las observaciones con y sin TVP concomitante, usamos el test exacto de Fisher para las variables categóricas y el test U de Mann-Whitney para las variables continuas.

Para los contrastes de hipótesis, intervalos de confianza, y análisis referidos anteriormente se empleó un nivel de significación estadística de $p < 0,05$. En algunos análisis se consideró una tendencia si se aproximaba a este valor y en ningún caso superaba el $p = 0,10$. En todos los contrastes de hipótesis se realizaron tests de dos colas.

El tiempo transcurrido hasta la muerte se computó como el número de días transcurridos desde el diagnóstico del TEP hasta la fecha de exitus. Para comparar el tiempo de supervivencia entre pacientes con y sin TVP, se calcularon las probabilidades de Kaplan-Meier y las diferencias entre los grupos se evaluaron con el test log-rank. Además, se identificó a partir de qué día desde el diagnóstico las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas (a través de la repetición del test log-rank para cada día desde el diagnóstico).

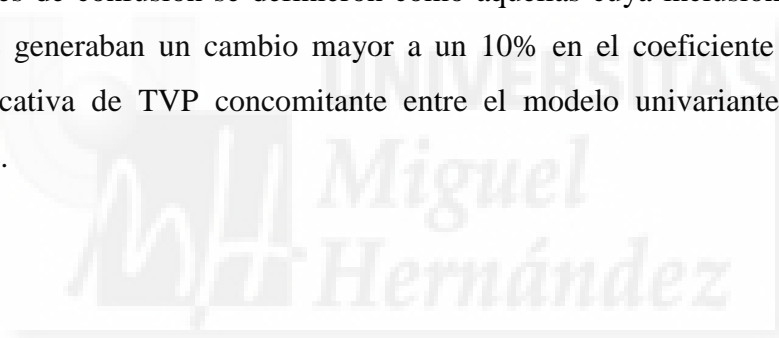
El análisis de las características asociadas a la mortalidad en pacientes con TEP se realizó a través de un modelo de riesgos proporcionales, o modelo de Cox, en el que se tuvieron en cuenta la censura de algunas observaciones por el fin del seguimiento o fin del estudio. Se realizaron distintos modelos de Cox para analizar la mortalidad en diferentes momentos de tiempo: una semana, un mes, 3 meses, un año y durante todo el estudio.

Para seleccionar los modelos de Cox (univariantes y multivariantes) se siguió el proceso de selección que se detalla a continuación. En primer lugar, se estimaron modelos univariantes de cada una de las características que presentaron evidencia de ser significativamente diferentes entre pacientes con y sin TVP. Y en segundo lugar, se

estimó un modelo multivariante, cuyo proceso de elección de las variables fue el siguiente:

- Inicialmente, se incluyeron las variables que presentaron una asociación estadísticamente significativa en el modelo univariante.
- Después, se fueron quitando una a una las variables que en el modelo multivariante no tenían asociación estadísticamente significativa y tenían el p-valor más alto, hasta llegar a un modelo donde todas las variables presentaron una asociación estadísticamente significativa.
- A continuación, se comprobó que las variables excluidas durante el proceso no presentaban una asociación estadísticamente significativa si se incluían en el modelo final.

Por último, en este modelo multivariante se analizó la existencia de variables de confusión en la asociación de TVP confirmado y mortalidad tras un diagnóstico de TEP. Estas variables de confusión se definieron como aquellas cuya inclusión en el modelo multivariante generaban un cambio mayor a un 10% en el coeficiente asociado a la variable indicativa de TVP concomitante entre el modelo univariante y el modelo multivariante.



5. RESULTADOS

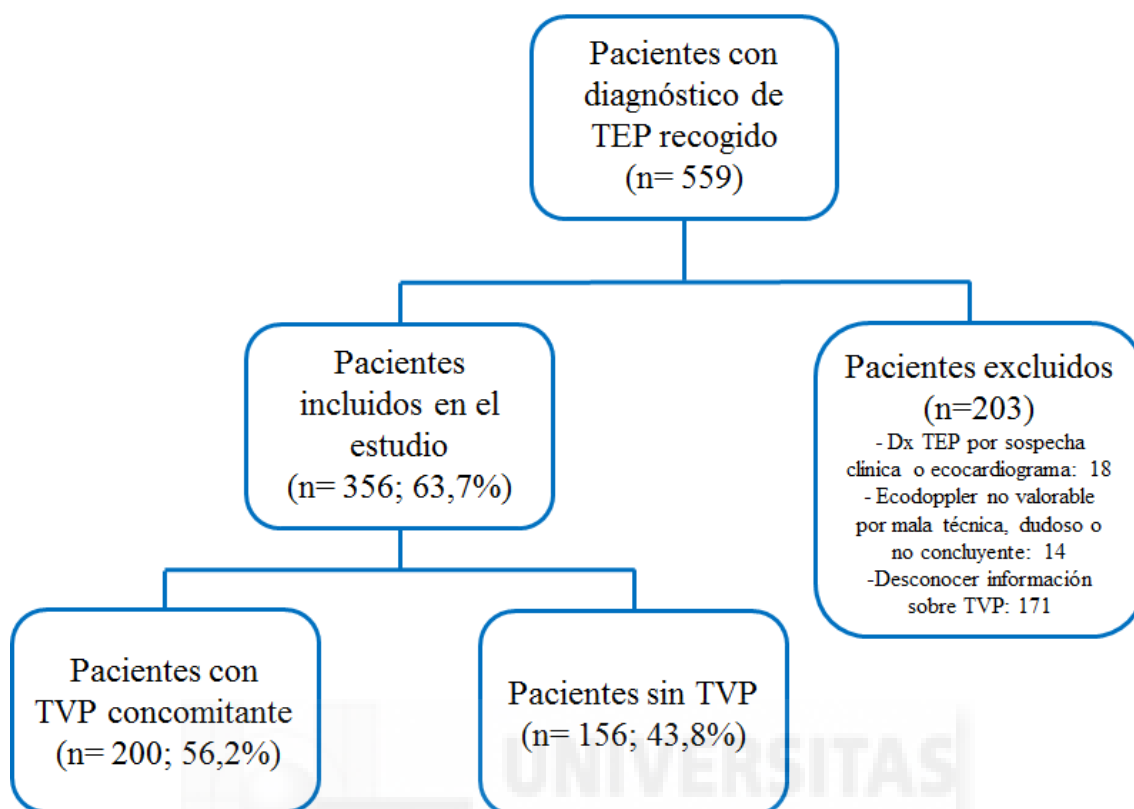
Este estudio partió al inicio con una muestra total de 559 pacientes, de la que finalmente sólo se incluyó para el análisis a 356 sujetos (63,7%), tras comprobar un diagnóstico objetivamente confirmado de TEP en base a los criterios de inclusión diseñados y establecidos previamente.

Por ello, 203 personas fueron excluidas de las 559 iniciales. Se corroboró que 18 de ellas habían sido cribadas por alta sospecha clínica de un episodio de TEP (pero sin poder validarlo con otras pruebas de mayor peso que apoyaran dicha sospecha) o sólo mediante los resultados de un ecocardiograma indicativo de hallazgos compatibles con sobrecarga aguda de ventrículo derecho, por lo que se decidió excluirlos de la muestra final. Se descartó también a otros 14 sujetos cuando los resultados del ecodoppler de MMII eran dudosos, no concluyentes o describían una mala realización técnica. Y por último, eliminamos de la muestra total a 171 pacientes en los que se no se realizó ninguna técnica diagnóstica para descartar/confirmar la presencia de TVP o no.

Al total de 356 enfermos incluidos se les dividió en dos grandes grupos para el análisis principal de este estudio:

- Pacientes que habían tenido un episodio de TVP concomitante al del TEP, donde incluimos a un total de 200 (56,2%) pacientes; y
- sujetos que no presentaron una TVP asociada, donde se registraron 156 (43,8%) personas (Figura 7).

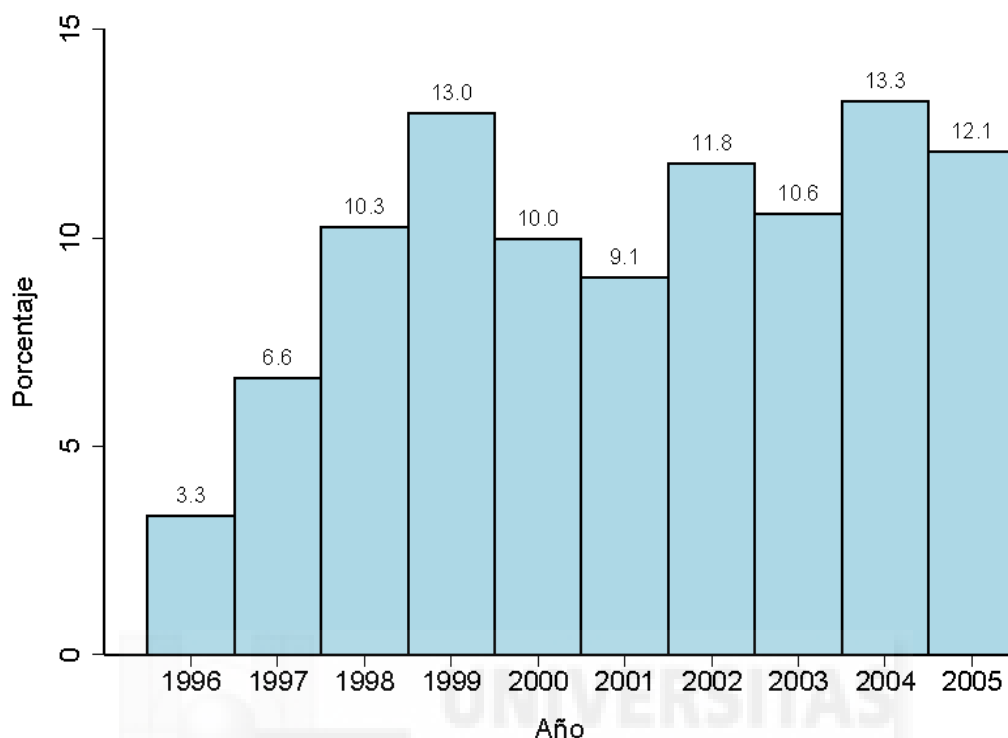
FIGURA 7: DIAGRAMA DEL ESTUDIO



También hemos analizado la distribución anual evolutiva de los diagnósticos de TEP en nuestro Hospital, que se refleja de forma gráfica en un histograma (Figura 8). Como puede observarse a lo largo de este recorrido de 10 años, especialmente en los 4 últimos fue donde se reclutaron más casos, junto al año 1999 en que también hubo un repunte diagnóstico. Por otro lado, en la etapa inicial entre 1996 y 1997, es en la que menos personas se diagnosticaron de TEP. Destacar que fue en el último trimestre de 1996 cuando se incorpora un TAC de 4 coronas a nuestro Hospital y se realiza el primer angioTAC ante una sospecha de TEP.

Posiblemente, todo esto puede justificarse porque a través del desarrollo de las diferentes escalas de probabilidad clínica para estratificar la sospecha, junto con la realización de protocolos especializados y la continua modernización en avances técnicos respecto a los sistemas de diagnóstico, se ha logrado incrementar el diagnóstico del TEP en mayor medida.

FIGURA 8: HISTOGRAMA DEL DIAGNÓSTICO POR AÑOS.



5.1 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

De los 356 pacientes, se encontraron un total de 167 varones (46,9%) y 189 mujeres (53,1%). Entre los hombres, 98 (un 49% del total) se asignaron dentro del grupo que presentaba episodio de TVP asociada y 69 (44,2%) se incluyeron en el grupo sin TVP. Mientras que en el grupo de las 189 mujeres (53,1%) totales, 102 (51%) tenían TVP y 87 (55,8%) no. Destacar que el análisis por género no presentó ninguna diferencia estadísticamente significativa en nuestra población de estudio (Tabla 2).

La edad media del total de enfermos fue de 66,2 años, con una desviación estándar (DS) de 16,8 años. Los valores medios fueron similares en ambos grupos, con o sin TVP ($p=0,713$).

TABLA 2: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON Y SIN TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)

	Todos los pacientes (n=356)		Grupo con TVP (n= 200, 56,2%)		Grupo sin TVP (n= 156, 43,8%)		p-valor ^(c)
	Número ^(a)	Promedio ^(b)	Número ^(a)	Promedio ^(b)	Número ^(a)	Promedio ^(b)	
Características clínicas							
Edad	66.2	16.8	66.7	16.8	65.7	16.9	0.7128
Edad > 65 años	226	63.5%	129	64.5%	97	62.2%	0.6589
Sexo varón	167	46.9%	98	49.0%	69	44.2%	0.3931
Sexo mujer	189	53.1%	102	51.0%	87	55.8%	0.3931
Peso	75.7	16.5	77.0	15.5	74.2	17.5	0.1349
Índice de masa corporal	29.0	5.9	29.1	5.4	28.8	6.4	0.3584
Síntomas y signos clínicos de presentación							
Inicio clínico (ambulante)	288	86.7%	156	82.5%	132	92.3%	0.0092
Temperatura	36.7	0.8	36.7	0.8	36.7	0.8	0.5443
Fiebre	67	18.9%	35	17.7%	32	20.5%	0.4985
Síncope	64	18.0%	43	21.6%	21	13.5%	0.0521
Dolor retroesternal	62	17.5%	35	17.6%	27	17.3%	1.0000
Dolor pleurítico	149	42.0%	65	32.7%	84	53.8%	0.0001
Disnea	273	76.9%	157	78.9%	116	74.4%	0.3746
Tos	103	29.0%	52	26.1%	51	32.7%	0.1956
Hemoptisis	33	9.3%	19	9.5%	14	9.0%	1.0000
Sudoración	79	22.4%	51	25.9%	28	17.9%	0.0943
Crepitantes	157	44.5%	82	41.6%	75	48.1%	0.2371
Frecuencia respiratoria	22.8	8.3	22.7	7.9	22.8	8.8	0.6829
Taquipnea	185	53.2%	102	52.6%	83	53.9%	0.8293
Frecuencia cardíaca	91.9	20.1	93.6	19.7	89.8	20.5	0.0885
Taquicardia (Fc >100 lpm)	129	36.9%	72	36.9%	57	36.8%	1.0000
Tensión arterial sistólica	125.8	22.9	123.1	23.5	129.3	21.9	0.0500
Hipotensión (TAS <100 mmHg)	42	12.0%	28	14.3%	14	9.0%	0.1400
Tensión arterial diastólica	73.9	13.4	73.7	14.2	74.1	12.4	0.9658
Signos TVP	145	41.1%	121	61.4%	24	15.4%	0.0000
Clasificación Stein							
Infarto/hemorragia pulmonar	76	23.2%	33	17.9%	43	29.9%	0.0124
Disnea	141	43.0%	85	46.2%	56	38.9%	0.2165
Shock	52	15.9%	36	19.6%	16	11.1%	0.0472
Asintomático	13	4.0%	10	5.4%	3	2.1%	0.1581
Infarto/hemorragia pulmonar + disnea	46	14.0%	20	10.9%	26	18.1%	0.0777

(a) Para las variables continuas (sombreadas), la columna muestra el promedio de la variable.

(b) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos. En variables continuas, la columna muestra la desviación estándar.

(c) Test exacto de Fischer para las variables categóricas y test U de Mann-Whitney para las variables continuas.

Se observó que 226 personas eran mayores de 65 años (63,5%), de los que 129 formaban parte del grupo con TVP (64,5%, respecto al total de los sujetos con TVP), mientras que 97 (62,2%) sólo tenían TEP aislado. Esta variable tampoco alcanzó significación estadística.

El peso medio de los enfermos fue de 75,7 Kg con una DS de 16,5 kg. Sin embargo, el índice de masa corporal (IMC) medio fue de $29,0 \pm 5,9$ kg/m², valor que corresponde al rango de sobrepeso. Igual que sucedió previamente con la edad, los valores medios de ambas variables fueron similares en ambos grupos (con/sin TVP).

El inicio clínico de la sintomatología (referido al momento de sospecha diagnóstica del episodio de TEP) fue predominantemente de tipo ambulante (288 sujetos, un 86,7% de la muestra), significativamente más frecuente ($p=0,009$) que el inicio de la

clínica estando ya hospitalizados (68 individuos, 13,3%). Entre los pacientes ambulatorios, 156 pertenecían al grupo con TVP (un 82,5%) mientras que 132 no (92,3%).

También analizamos el curso clínico, desglosándolo por tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la sospecha diagnóstica. Así, la forma de presentación fue aguda (se inició la sintomatología antes de 24 horas), subaguda (antes de los 7 primeros días) o crónica (a partir de una semana). Pudimos comprobar cómo casi la mitad del total de los enfermos debutaron con una clínica aguda. Respecto a la otra mitad, la presentación subaguda (28%) o crónica (24,2%) no tenía unas cifras muy diferentes entre sí. (Tabla 3)

TABLA 3: CURSO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON TEP

	Todos los pacientes (n=343)		Grupo con TVP (n= 193, 56,3%)		Grupo sin TVP (n= 150, 43,7%)		p-valor ^(c)
	Número	Promedio	Número	Promedio	Número	Promedio	
Aguda	164	47,8%	96,0	49,7%	68,0	45,3%	0,4466
Subaguda	96	28,0%	51,0	26,4%	45,0	30,0%	0,4699
Crónica	83	24,2%	46,0	23,8%	37,0	24,7%	0,8992

(c) Test exacto de Fischer.

Como signos y síntomas de presentación, registramos variables tales como: temperatura corporal (°C), fiebre ($T^a > 37,5^{\circ}\text{C}$ al diagnóstico), síncope, dolor retroesternal y dolor pleurítico, disnea, tos, hemoptisis, sudoración, crepitantes, frecuencia respiratoria (Fr) y taquipnea ($Fr > 20$ rpm), frecuencia cardíaca (Fc) y taquicardia ($Fc > 100$ lpm), tensión arterial sistólica (TAS) e hipotensión ($TAS < 100$ mmHg), tensión arterial diastólica (TAD) y signos de TVP.

La temperatura media fue de $36,7^{\circ}\text{C}$ con una DS de 0,8, sin diferencias entre los 2 grupos (p-valor de 0,544). Sin embargo, 67 personas (18,9%) presentaron fiebre. Dentro de estos pacientes, con TVP sobreañadido al TEP se encontraban 35 (17,7%) mientras que sólo con TEP habían 32 (20,5%). Señalar también que una temperatura inferior a 36°C se recogió en 8 enfermos (2,6%).

Detectamos a 64 sujetos que debutaron con un síncope (18%). Dentro del grupo con TVP y TEP se encuadró a 43 (21,6%), mientras que 21 (13,5%) se hallaban dentro del que no tuvo TVP añadida, rozando la significación estadística ($p = 0,052$).

Con dolor torácico retro-esternal hallamos 62 pacientes (17,5%), entre los que 35 tenían TVP (17,6%) y 27 (17,3%) no. Por otro lado, hubo un número mucho mayor de enfermos cursando con dolor pleurítico, 149 (42%). De ellos, 65 (el 32,7%) tenían TVP y 84 eran del grupo que no la presentaba (el 53,8%). De esta manera se confirmó el dolor de tipo pleurítico como la única variable significativa de ambas formas de dolor, siendo más frecuente en el grupo sin TVP (p-valor de 0,000).

La disnea estuvo presente como síntoma principal inicial en 273 sujetos (76,9%). De estos, 157 (78,9%) se incluyeron en el grupo con TVP y TEP, y los otros 116 (74,4%) en el que únicamente tuvo diagnóstico de TEP.

Un total de 103 personas cursaron con clínica de tos (29%). Con TVP concomitante al TEP se encontraban 52 (26,1%), mientras que sólo con TEP hubo 51 (32,7%). El síntoma menos frecuente en el diagnóstico de TEP fue la hemoptisis, registrada únicamente en 33 pacientes (9,3%), 19 de ellos con TVP (9,5%) y 14 (el 9,0%) sin TVP.

En 79 enfermos se describía la presencia de sudoración, lo que suponía el 22,4% de la muestra. Entre estos, 51 se situaban con TVP concomitante (25,9%) y 28 (17,9%) nada más que con TEP, mostrando una tendencia a ser estadísticamente significativo.

A la auscultación pulmonar, 157 (44,5%) sujetos tenían crepitantes. De ellos, 82 (41,6%) eran del grupo con TVP más TEP y 75 (48,1%) del otro.

La frecuencia respiratoria media fue de 22,8 rpm, con una DS de 8,3 y sin diferencias significativas entre los 2 grupos. En 185 personas se registró la presencia de taquipnea, lo que suponía un 53,2% del total, 102 (52,6%) fueron diagnosticadas de TVP añadida y 83 de TEP único (53,9%).

La frecuencia cardiaca media resultó de 91,9 lpm, con una DS de 20,1. En el conjunto total de pacientes con TVP y TEP asociados, la Fc media fue de 93,6 lpm con una DS de 19,7. En el grupo con TEP aislado resultó ligeramente más baja (Fc media 89,8 lpm con una DS de 20,5), la diferencia entre ambos grupos mostró una tendencia a la significación. Mientras que una frecuencia cardiaca por encima de 100 lpm o lo que denominamos taquicardia, se registró en 129 pacientes (36,9%), sin diferencias entre los 2 grupos.

Fijándonos en cifras de hipotensión, es decir una TAS por debajo de 100 mmHg, aparecieron 42 enfermos (un 12,0%), 28 con TVP (14,3%) y 14 (9%) sin ella. En relación con la tensión arterial diastólica media, la cifra fue de 73,9 mmHg, con una DS de 13,4, sin un p-valor estadísticamente significativo al obtener resultados muy parecidos en ambos grupos. Pero en cuanto a la tensión arterial sistólica media, la cifra media fue de 125,8 mmHg con DS 22,9, siendo significativamente más baja ($p=0,050$) en el grupo que presentaba TVP (123,1 mmHg) que en el grupo sin TVP (129,3 mmHg).

Cuando buscamos signos de TVP descritos en la exploración física entre nuestros pacientes analizados (como aumento de la Tª local, aumento del diámetro, dolor a la compresión gemelar...) objetivamos a 145 (el 41,1%). De ese total, 121 (61,4%) formaban parte de los sujetos que además poseían una TVP, confirmando así por tanto el diagnóstico de sospecha del que se partía inicialmente. Como era de esperar, este hallazgo se demostró estadísticamente significativo ($p\text{-valor}=0,000$), frente al 15,4% (24 enfermos) en los que no se confirmó por pruebas objetivas la presencia de TVP asociada al TEP.

De modo que la sensibilidad de la presencia de signos de TVP, para un diagnóstico confirmado de TVP en esas personas con TEP, fue del 61,4%. La especificidad de dichos signos, del 84,6%. Su valor predictivo positivo (VPN) fue del 83,4%; es decir, la probabilidad de teniendo signos de TVP, confirmar el diagnóstico de TVP. Y su valor predictivo negativo (VPN) del 63,5%. (Tabla 4)

TABLA 4: VALORES PREDICTIVOS DE LA PRESENCIA DE SIGNOS DE TVP PARA EL DIAGNÓSTICO DE TVP EN PACIENTES CON TEP

Sensibilidad	61,4%
Especificidad	84,6%
Valor predictivo positivo	83,4%
Valor predictivo negativo	63,5%

5.1.1. Clasificación sindrómica de Stein

Según la clasificación de Stein, se establecen diferentes grupos sindrómicos en base a la forma de presentación clínica del TEP, dividiendo a los individuos por:

- Infarto o hemorragia pulmonar
- Disnea aislada
- Shock o colapso circulatorio
- Asintomáticos.

Siguiendo esta clasificación, encontramos que en 76 sujetos (23,2%) la presentación se dio como infarto o hemorragia pulmonar, que suele ser la que se asocia con episodios de TEP de mayor levedad. Estos 76 se repartieron en 33 enfermos (17,9%) con TVP y 43 (29,9%) sin TVP, significativamente más frecuente (p-valor de 0,012).

Como disnea aislada, que fue el grupo más prevalente de estas 4 formas, se encontraron 141 pacientes (43%). Con TVP 85 de estos (46,2%), y sin ella 56 (38,9%). Esta presentación clínica no tuvo diferencias estadísticas significativas.

Asimismo, 52 personas (15,9%) se encuadraron en el llamado shock o colapso circulatorio, conocido por asociarse con la presentación de TEP más severa y relacionándose con una probable mayor gravedad del acontecimiento. Tenían una TVP 36 pacientes (el 19,6%), siendo significativamente más frecuente (p-valor de 0,047) que en los 16 sujetos restantes sin TVP (un 11,1%).

En referencia a la última de las formas de presentación, se recogió a 13 enfermos asintomáticos (4%). Al grupo de TVP pertenecían 10 (5,4%) mientras que 3 (2,1%) estaban en el que no tenía, sin encontrar significación estadística.

En último lugar y con intención de añadir un dato más característico, se decidió incluir a 46 individuos (14%) en un subconjunto especial que reunía la doble presentación de disnea junto con hemorragia/infarto pulmonar. Aunque este nuevo grupo tampoco obtuvo significación estadística como tal, sí logró ser tendente a la misma.

5.1.2. Servicio hospitalario de ingreso

Teniendo en cuenta el Servicio en el que los pacientes de la muestra inicial ingresaron, puede destacarse que la mayoría se encontraba en Neumología, con 215 personas que suponían un 61% del total. En Medicina Interna ingresaron 63 enfermos (18%), en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) había 19 sujetos (5%), en Cardiología se hallaban 10 (3%), en Neurocirugía detectamos a 6 (2%), en Traumatología 5 (1,4%), en Oncología 4 (1%), en Cirugía General 3 (0,9%) y por último en Cirugía Vascul ar estaban 2 pacientes (0,6%). Finalmente, aislados en otros servicios hospitalarios se detectaron otros 28 individuos (7,9%).

Nos pareció interesante analizar según los servicios de alta en qué pacientes se había realizado un ecodoppler o no. Tuvimos en cuenta para este análisis los 9 servicios donde más personas fueron ingresadas, anteriormente mencionados. Destacaron por su mayor número Neumología, Medicina Interna y Oncología. De este modo, pudimos observar que tanto en Neumología como en Medicina Interna era donde se solicitaban más ecodoppler para filiar TVP, con un promedio que superaba el 80%. Ambos eran seguidos a continuación de 2 servicios quirúrgicos, Neurocirugía y Cirugía General. En el polo opuesto destacaban Cirugía Vascul ar y UCI, donde apenas se solicitaba la prueba en un 20% de los enfermos. (Tabla 5)

TABLA 5: COMPARACIÓN SEGÚN SERVICIO DE ALTA HOSPITALARIA

	Todos los pacientes (n=492)		Grupo con Eco-doppler (n= 387, 78,6%)		Grupo sin Eco-doppler (n= 105, 21,3%)	
	Número	Promedio	Número	Promedio	Número	Promedio
Neumología	320	65,0%	281	87,8%	39	12,2%
Medicina Interna	87	17,7%	71	81,6%	16	18,4%
Cuidados Intensivos	11	2,2%	2	18,2%	9	81,8%
Cardiología	11	2,2%	3	27,3%	8	72,7%
Neurocirugía	5	1,0%	3	60,0%	2	40,0%
Traumatología	7	1,4%	4	57,1%	3	42,9%
Oncología	18	3,7%	7	38,9%	11	61,1%
Cirugía general	5	1,0%	3	60,0%	2	40,0%
Cirugía vascular	5	1,0%	1	20,0%	4	80,0%
Otros	23	4,7%	12	52,2%	11	47,8%

5.1.2.1 Tiempo de estancia media

Por otro lado, también calculamos el tiempo de estancia media de nuestros enfermos con TEP, diferenciándolos según si presentaban o no TVP. Fueron agrupados según su volumen de ingresos, en los 2 servicios de alta principales (Neumología y Medicina interna) y en otros 3 apartados más por separado.

Estos últimos incluían en 2 grupos a los sujetos diagnosticados de TEP en una menor cuantía de número, tanto en los restantes servicios médicos (Oncología, Cardiología y UVI) como quirúrgicos (Traumatología, Cirugía vascular, Neurocirugía y Cirugía general). Y se volvía a recoger el tiempo medio de ingreso de las personas diagnosticadas en otros servicios hospitalarios diferentes de los ya nombrados, que habían sido encontradas aisladamente.

En general, los hallazgos mostraban que en Neumología es donde fue menor el número de días de estancia hospitalaria. Y resultó significativo que los individuos sin TVP tuvieron un tiempo de ingreso menor que los que sí presentaban esta, de acuerdo con nuestro postulado principal. Aunque ya no tuvo consistencia con el resto de apartados, puesto que no volvió a ser significativo en ninguno más, esto podría justificarse debido a que el número de enfermos incluidos era llamativamente menor en todos los demás. En los servicios quirúrgicos se observó el mayor tiempo, probablemente por la complejidad de sus pacientes respecto a sus patologías (Tabla 6)

TABLA 6: COMPARACIÓN DE LA ESTANCIA MEDIA POR SERVICIO EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes			Grupo con TVP			Grupo sin TVP			p-valor ^(c)
	Número	Promedio	DS	Número	Promedio	DS	Número	Promedio	DS	
Total	356	16,9	12,3	200	18,4	14,4	156	14,9	8,4	0,0175
Neumología	252	15,6	11,1	129	17,2	13,7	123	13,8	7,0	0,0083
Medicina Interna	68	18,1	14,9	48	18,0	16,3	20	18,6	11,4	0,2172
Servicios Médicos ^(a)	12	18,4	13,0	7	19,3	11,3	5	17,2	16,4	0,5698
Servicios Quirúrgicos ^(b)	11	27,1	12,5	8	30,5	12,6	3	18,0	7,8	0,1249
Otros	12	24,0	11,5	8	27,8	12,1	4	16,5	5,9	0,0877

(a) Incluye Oncología, Cardiología y UVI.

(b) Incluye Traumatología, Cirugía Vascular, Neurocirugía y Cirugía General.

(c) Test exacto de Fischer.

5.1.2.2 Tiempo de retraso hasta el diagnóstico

También se decidió cuantificar el tiempo de retraso hasta llegar al diagnóstico de TEP en todos estos pacientes, tomando como referencia la fecha del inicio de su clínica hasta la de la realización de la prueba diagnóstica o el comienzo de la instauración del tratamiento. De igual modo, se agruparon en los mismos apartados utilizados anteriormente para el tiempo de estancia media.

Neumología y Medicina interna presentaron tiempos similares, alcanzando prácticamente la significación ambos, aunque con resultados opuestos al separar por grupos con o sin TVP. Consideramos que el retraso en el diagnóstico encontrado en algunos sujetos, que roza incluso los 100 días, podría sesgarlos notablemente. Los servicios quirúrgicos destacaron esta vez por ser donde menos se tardaba en llegar a objetivar TEP, al contrario de lo que sucedía con el resto de servicios médicos (Tabla 7)

TABLA 7: COMPARACIÓN DEL RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO POR SERVICIO EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(a)
	Promedio	DS	Promedio	DS	Promedio	DS	
Total	8,4	12,8	8,1	13,5	8,8	11,8	0,3409
Neumología	8,6	13,9	7,8	15,2	9,4	12,4	0,0169
Medicina Interna	8,9	8,5	9,7	8,1	7,0	9,4	0,0528
Servicios Médicos ^(a)	12,2	17,3	14,3	20,5	9,6	14,4	0,2711
Servicios Quirúrgicos ^(b)	2,7	2,8	2,8	3,0	2,7	3,1	0,8284
Otros	4,9	3,6	4,2	3,4	6,0	4,1	0,4528

(a) Incluye Oncología, Cardiología y UVI.

(b) Incluye Traumatología, Cirugía Vasculat, Neurocirugía y Cirugía General.

(c) Test exacto de Fischer.

5.2 FACTORES DE RIESGO DE ETV

Como factores de riesgo, se analizaron sujetos que presentasen un tumor maligno de cualquier tipo (diagnosticado previamente o durante el ingreso en el que se diagnosticó el TEP), el antecedente de una cirugía reciente (bien de cadera, rodilla, abdominal o del sistema nervioso central) o inmovilización (considerando esta última como cualquiera mayor de 3 días de evolución), así como el hábito tabáquico (fumadores activos, tanto de cigarrillos como de puros o pipa).

En el análisis individual de cada uno de estos factores de riesgo, nos encontramos que sólo 57 enfermos (16%) tenían algún tipo de cáncer en el momento del TEP. De ellos, 39 (19,5%) tuvieron una TVP simultánea mientras que 18 (11,5%) no. El p-valor de esta variable era de 0,058, lo cual no era significativo estadísticamente pero indicaba como dato relevante una tendencia próxima a ello.

Respecto a una cirugía reciente, 60 personas fueron detectadas con esta característica (un 16,9%), incluyendo a 38 (19%) de ellas en el grupo con TVP y a 22 (14%) en el de sin TVP. Sin embargo, el p-valor no fue significativo estadísticamente aquí.

Hay que destacar la variable inmovilización, ya que 136 pacientes (38,2%) poseían esta como factor de riesgo, y además asociaba tendencia a la significación estadística con un p-valor de 0,062. El total de los mismos fue dividido en 85 (42,5%) formando parte del grupo de TEP con TVP, y 51 (32,7%) incluidos en el de TEP sin TVP.

El antecedente de fumador fue similar en ambos grupos de estudio. 85 personas (24,4%) que eran fumadores activos, 49 (24,9%) con TVP y 36 (23,7%) sin ella. Pero aunque esto no tuvo una relevancia estadísticamente significativa, consideramos importante destacar que la media del índice paquetes/año fue de 38, lo que les clasifica a todos ellos dentro de un grado de consumo severo.

Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas al analizar otros factores de riesgo, como: obesidad, hemiplejía, toma de anticonceptivos, ETV previa o trombofilia conocida.

Sin embargo, la presencia de algún factor de riesgo para ETV fue significativamente más frecuente ($p=0,03$) en el grupo con TVP (77,7%) que en el grupo de TEP sin TVP (67,3%). (Tabla 8)

TABLA 8: COMPARACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(b)
	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	
Sí	258	73,1%	153	77,7%	105	67,3%	0,0305
Fumador	85	24,4%	49	24,9%	36	23,7%	0,9000
Cáncer	57	16,0%	39	19,5%	18	11,5%	0,0576
Cirugía reciente	60	16,9%	38	19,0%	22	14,1%	0,2546
Inmovilización	136	38,2%	85	42,5%	51	32,7%	0,0625
Hemiplejía	16	4,5%	9	4,5%	7	4,5%	1,0000
Toma de anticonceptivos	10	2,8%	3	1,5%	7	4,5%	0,1126
Obesidad	86	24,2%	48	24,0%	38	24,4%	1,0000
ETEV previa	63	17,7%	39	19,6%	24	15,4%	0,3295
Coagulopatía	18	5,1%	10	5,0%	8	5,1%	1,0000

(a) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos.

(b) Test exacto de Fischer.

5.3 COMORBILIDADES

Como comorbilidades de los pacientes analizamos la presencia de EPOC e ICC. Se habían realizado un total de 215 espirometrías (60%) a los sujetos de nuestra muestra, donde obtuvimos como datos relevantes un cociente FEV1/FVC medio de 97% (DS 15,6), un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) del 85,6% (DS 22,5), y una capacidad vital forzada (FVC) de 87,7% (DS 20,3). Todos estos parámetros medios se encontraban dentro de los valores considerados normales. Con ellas pudimos analizar los sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). 28 personas fueron

diagnosticadas de EPOC (el 7,9%), de las que 14 (7%) estaban dentro del grupo con TVP y 14 (9%) en el que no presentó TVP aparte del TEP (Tabla 9).

Registramos insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) entendiendo su presencia si existían algunos de los siguientes síntomas: cardiomegalía, edemas periféricos, respuesta al tratamiento diurético... (al menos 2 de ellos asociados) y/o signos radiográficos de congestión venosa pulmonar (aisladamente). 30 enfermos tenían ICC diagnosticada (un 8,5%), 19 de ellos (9,5%) se asignaron al subconjunto que tenía TVP y 11 (7,1%) al que sólo tenía el TEP.

TABLA 9: COMPARACIÓN DE LAS COMORBILIDADES EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(b)
	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	
ACVA	32	11,1%	18	11,8%	14	10,2%	0,7102
IAM	18	6,3%	10	6,6%	8	5,9%	1,0000
Diabetes	35	12,0%	20	13,0%	15	10,9%	0,7186
EPOC	28	7,9%	14	7,0%	14	9,0%	0,5531
ICC	30	8,5%	19	9,5%	11	7,1%	0,4486
Demencia	15	5,2%	12	7,8%	3	2,2%	0,0351

(a) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos.

(b) Test exacto de Fischer.

En cuanto al análisis de otras comorbilidades, se detectó a 32 (11%) pacientes con antecedentes de ACVA, de los cuales 18 tenían TVP concomitante (11,8%) y 14 (10,2%) no. Mientras que como cardiopatía isquémica se incluyeron a un total de 18 (6,3%), de los que en el grupo de TVP fueron incluidos 10 (el 6,6%) y en el otro 8 (5,9%). Hay que resaltar que tras el diagnóstico del episodio de TEP y durante el seguimiento clínico del tratamiento anticoagulante, 2 individuos padecieron un ACVA y 3 un IAM.

Treinta y cinco enfermos (12%) eran diabéticos, 2 de ellos de clase 1 y 33 de clase 2. De ese total de los 35 recogidos, 20 (13%) formaban parte del grupo con TVP y TEP asociado, y 15 (110,9%) del de TEP únicamente. Y respecto a la escasa presencia de demencia, sólo observada en 15 sujetos (el 5,2%), fue significativamente más frecuente ($p=0,035$) en el grupo con TVP (7,8%) que en el grupo de TEP sin TVP (2,2%). (Tabla 9)

5.4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS REALIZADAS

En relación con las pruebas complementarias, decidimos analizar determinados parámetros de la analítica sanguínea, coagulación, gasometría, electrocardiograma y radiografía torácica.

5.4.1. Bioquímica sanguínea

Respecto a la analítica sanguínea se compararon los datos obtenidos en la bioquímica sobre creatinina, sodio, colesterol, triglicéridos, lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina, y transaminasas como la glutámico oxalacética y la glutámico pirúvica (GOT y GPT). Y como parámetros más específicos elegimos analizar troponina, proteína C reactiva (PCR), inmunoglobulina E (Ig E) y antígeno carcinoembrionario (CEA).

La creatinina media hallada fue de 1,0 mg/dl con una DS de 0,9, el valor medio del sodio encontrado fue de 139,7 mEq/L con una DS de 3,6; la media de colesterol se obtuvo en 182,3 mg/dl con una DS de 49 y la de los triglicéridos de 130,5 mg/dl con DS de 64,2. Ninguno de estos parámetros fue significativamente diferente en alguno de nuestros dos grupos de estudio.

La cifra media de LDH fue de 447,2 UI/L con una DS 200. En el grupo de pacientes con TVP, la LDH media obtenida fue de 488,2 con una DS de 231,1 UI/L, significativamente superior ($p=0,000$) a la del otro grupo de personas sin TVP (media de $396,2 \pm 137,1$ UI/L).

Al comparar las transaminasas, la GOT media fue de 27,7 UI/L y su DS de 24,9. En el grupo de enfermos con TEP junto a TVP concomitante ($29,6 \pm 28,1$ UI/L) fue estadísticamente superior a la de los sujetos que solamente poseían TEP ($25,2 \pm 20,1$ UI/L, $p = 0,046$). Por el contrario, la GPT media fue de 33,3 UI/L y su DS de 39; y el valor medio de bilirrubina obtenido 0,7 mg/dl con DS de 0,6. Estas 2 últimas variables fueron similares en los 2 grupos estudiados.

Además, se recogieron otros parámetros como la media de troponina sérica, que se obtuvo de 0,1 ng/dl con DS de 0,2; y un valor de PCR medio de 9 mg/L con DS de 14,3. La media de IgE que se registró estuvo en 227,3 mg/dl con una DS muy alta, de

735,1. Y se obtuvo un CEA medio de 4,8 ng/ml con DS de 21,2. Ninguno de todos estos parámetros demostró significación estadística entre los 2 grupos estudiados (ver Tabla 10).

TABLA 10: COMPARACIÓN DE LAS PRUEBAS BIOQUÍMICAS SANGUÍNEAS EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(a)
	Promedio	DS	Promedio	DS	Promedio	DS	
Creatinina	1,0	0,9	0,9	0,5	1,0	1,2	0,3173
Sodio	139,7	3,6	139,7	3,5	139,8	3,7	0,6360
Colesterol	182,3	48,8	180,0	52,0	184,9	44,9	0,2291
Triglicéridos	130,5	64,2	134,1	68,5	126,4	59,0	0,5046
LDH	447,2	200,0	488,2	231,1	396,2	137,1	0,0000
GOT	27,7	24,9	29,6	28,1	25,2	20,1	0,0464
GPT	33,3	39,0	35,6	47,0	30,5	25,5	0,8709
Bilirrubina	0,7	0,6	0,6	0,4	0,7	0,7	0,8778
Troponina	0,1	0,2	0,1	0,2	0,0	0,1	0,1068
PCR	9,0	14,3	9,4	17,6	8,4	8,2	0,5970
IgE	227,3	735,1	264,9	932,0	187,5	444,9	0,1357
Cea	4,8	21,2	6,9	28,6	2,3	1,9	0,1527

(a) Test U de Mann-Whitney.

5.4.2. Hemograma

Dentro del hemograma se escogió el valor de los leucocitos y algunos de sus tipos, como neutrófilos y eosinófilos, así como la VSG (velocidad de sedimentación globular).

Fijándonos en la serie blanca del hemograma, el valor medio de los leucocitos se encontró en $9650,5/\text{mm}^3$ con una DS de 3940,2, no resultando estadísticamente significativo en este caso. Pero al analizar los neutrófilos, la media del grupo con TVP fue de $6777,4/\text{mm}^3$ con una DS de 3590,1, superior (p-valor de 0,066) a la del grupo sin TVP ($6342,2 \pm 2934,7$) y con una posible tendencia a la significación.

La media de eosinófilos fue de 3,2% con una DS de 9,6, sin un p-valor significativo entre los 2 grupos. Y la VSG media se encontró elevada (45,1 mm/h con DS de 25,2), con valores similares en ambos grupos (Tabla 11).

TABLA 11: COMPARACIÓN DE ALGUNOS PARÁMETROS SANGUÍNEOS DEL HEMOGRAMA EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(a)
	Promedio	DS	Promedio	DS	Promedio	DS	
Leucocitos	9650,5	3940,2	9946,2	4398,3	9273,3	3239,0	0,1926
Neutrófilos	6777,4	3590,1	7119,8	4005,9	6342,2	2934,7	0,0661
Eosinófilos	3,2	9,6	2,7	2,6	3,7	13,4	0,2503
Troponina	0,1	0,2	0,1	0,2	0,0	0,1	0,1068
VSG	45,1	25,2	45,7	26,3	44,4	23,8	0,9546

(a) Test U de Mann-Whitney.

5.4.3. Coagulación

En relación con la coagulación se analizó la variable del Dímero D para nuestro estudio, considerando que era positivo dicho resultado cuando alcanzaba una cifra mayor o igual a 500 ng/ml.

La cifra media del dímero D analizado globalmente fue de 4741,1 ng/ml, con una DS de 3696,3. Este parámetro sí que fue significativamente más alto en pacientes con TVP asociada (5369,8±3510,8), alcanzando significación estadística (p-valor de 0,000). Se registró un dímero D positivo en 279 sujetos (94,3%), de entre los que 164 (97,6%) tenían una TVP asociada frente a los 115 que no tuvieron más que TEP (89,8%), y la diferencia entre ambas proporciones también fue significativa (p=0,005) en esta ocasión. (Tabla 12)

TABLA 12: COMPARACIÓN DE ALGUNOS PARÁMETROS DE LA COAGULACIÓN EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(c)
	Número ^(a)	Promedio ^(b)	Número ^(a)	Promedio ^(b)	Número ^(a)	Promedio ^(b)	
Dímero D	4741,1	3696,3	5369,8	3510,8	3915,9	3784,2	0,0000
Dímero D (+)	279	94,3%	164	97,6%	115	89,8%	0,0053

(a) Para las variables continuas (sombreadas), la columna muestra el promedio de la variable.

(b) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos. En variables continuas, la columna muestra la desviación estándar.

(c) Test exacto de Fischer para las variables categóricas y test U de Mann-Whitney para las variables continuas.

5.4.4. Gasometría arterial

Tras realizar una gasometría arterial, a 103 enfermos (30,2% del total registrado) se les realizó el diagnóstico de insuficiencia respiratoria tras objetivar una presión arterial

de oxígeno (PaO₂) inferior a 60 mmHg. Entre estos, 61 formaban parte de los que poseían una TVP también (32,8%), mientras que 42 (27,1 %) sólo tenían TEP.

La presión arterial media de dióxido de carbono (PaCO₂) hallada fue de 37,1 mmHg con una DS de 7 y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) media de 21,5 mmHg con DS de 9,9. La media de la saturación de oxígeno se cifró en 90,7% con DS de 5,3. Ninguno de estos parámetros fue significativamente diferente entre los grupos analizados.

El gradiente alveolo-arterial de oxígeno (P(A-a)O₂) obtenido estuvo elevado por encima de la normalidad, como se espera en cualquier episodio de TEP, con una media de 45,1 mmHg y una DS de 42,5. En el grupo de personas con TVP asociada fue de 46,3 y una DS de 32,9, así como en el de las que sólo presentaban TEP aisladamente fue de 43,6 con DS de 51,8. El gradiente fue el único valor gasométrico que resultó ser estadísticamente significativo (p-valor de 0,033). (Tabla 13)

TABLA 13: COMPARACIÓN DE ALGUNOS PARÁMETROS DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(c)
	Promedio ^(a)	DS ^(b)	Promedio ^(a)	DS ^(b)	Promedio ^(a)	DS ^(b)	
PaCO ₂	37,1	7,0	36,6	6,3	37,6	7,8	0,5927
PaO ₂ <60 mmHg	103	30,2%	61	32,8%	42	27,1%	0,2869
FiO ₂	21,5	9,9	21,6	9,9	21,3	9,8	0,7026
SatO ₂	90,7	5,3	90,2	5,4	91,5	5,2	0,1913
Gradiente A-aO ₂	45,1	42,5	46,3	32,9	43,6	51,8	0,0332

(a) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos. Para las variables categóricas (no sombreadas), la columna muestra el número de pacientes.

(b) En variables categóricas (no sombreadas), la columna muestra el promedio.

(c) Test exacto de Fischer para las variables categóricas y test U de Mann-Whitney para las variables continuas.

5.4.5. Electrocardiograma

Cuando se valoraron los electrocardiogramas (ECG) realizados en nuestros pacientes con TEP, se clasificaron según los resultados de su lectura como patrón normal, fibrilación auricular, bloqueo de rama derecha (BCRDHH), patrón S1Q3T3 y onda T negativa (ver Tabla 14).

TABLA 14: COMPARACIÓN DE LOS HALLAZGOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(b)
	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	
Normal	115	32,8%	63	32,1%	52	33,5%	0,8192
Fibrilación auricular	16	11,5%	9	10,8%	7	12,5%	0,7913
BCRDHH	38	26,6%	29	33,7%	9	15,8%	0,0205
Patrón S1Q3T3	32	22,4%	18	20,9%	14	24,6%	0,6834
Onda T negativa	24	16,8%	15	17,4%	9	15,8%	1,0000

(a) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos.

(b) Test exacto de Fischer.

Presentaron un ECG normal 115 sujetos, que equivalía al 32,8% del total, 63 dentro del conjunto con TVP añadida al TEP (32,1%) y sin ella 52 (33,5%).

En otros 16 se registró una fibrilación auricular (11,5%), 9 (10,8%) con TVP y 7 (12,5%) con TEP únicamente. Mientras que un BCRDHH fue hallado en 38 enfermos (un 26,6%), de los que 29 (33,7%) pertenecían al grupo con TVP concomitante y 9 (15,8%) al que tenía un TEP aislado. De todos estos hallazgos sólo el BRD salió estadísticamente significativo con un p-valor de 0,020.

El típico patrón S1Q3T3 tan característico de TEP masivo se detectó en 32 (22,4%) personas, 18 con TVP (20,9%) y 14 sin TVP (24,6%). Finalmente, una onda T negativa en las derivaciones V1 o V2 junto con un descenso de ST, se visualizó en 24 de los ECG (16,8%), 15 eran de gente con TVP añadida (17,4%) y 9 fueron de individuos en los que se había descartado TVP (15,8%).

5.4.6. Radiografía de tórax

Se distinguieron también diversas opciones para clasificar la lectura de la radiografía de tórax, como: normalidad, aumento de la arteria pulmonar descendente, cardiomegalia, elevación diafragmática, derrame pleural, signo de Westermark, joroba de Hampton, atelectasia, aumento de densidad y redistribución vascular. (Tabla 15)

TABLA 15: COMPARACIÓN DE LOS HALLAZGOS RADIOLÓGICOS DE TÓRAX EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(b)
	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	
Normal	59	16,8%	37	18,8%	22	14,2%	0,3144
Aumento arteria pulmonar descendente	64	18,2%	42	21,3%	22	14,3%	0,0964
Cardiomegalia	162	46,0%	86	43,7%	76	49,0%	0,3336
Elevación diafragmática	80	22,7%	43	21,8%	37	23,9%	0,7013
Derrame pleural	137	38,9%	71	36,0%	66	42,6%	0,2269
Signo de Westermarck	10	2,8%	6	3,0%	4	2,6%	1,0000
Joroba de Hampton	41	11,7%	18	9,2%	23	14,8%	0,1315
Atelectasia	14	10,0%	7	8,2%	7	12,7%	0,4017
Aumento de densidad	18	12,9%	10	11,8%	8	14,5%	0,6175
Redistribución	11	7,9%	7	8,2%	4	7,3%	1,0000

(a) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos.

(b) Test exacto de Fischer.

Hay que destacar que entre todas las variables descritas no fue estadísticamente significativa como tal ninguna de ellas. En todo caso, quizá podríamos exceptuar el tamaño de la arteria pulmonar, ya que su p-valor fue de 0,096 lo que mostraba una tendencia a la probable significación. Una arteria pulmonar descendente aumentada de tamaño se visualizó en 64 (18,2%), 42 (21,3%) con TVP concomitante y 22 (14,3%) sin ella.

En 59 pacientes la radiografía se consideró normal, lo que suponía el 16,8% del total. Dentro del grupo con TVP estaban 37 (18,8%) y en el de los que no asociaban TVP se encontraban los 22 restantes (el 14,2%). Lo más frecuente fue observar cardiomegalia, entendiendo esta como un índice cardiorádico mayor del 50%, encontrándose en 162 enfermos (46%). De estos, pertenecientes al conjunto con TVP añadida había 86 (43,7%) y con TEP nada más estaban los otros 76 (49%).

Mientras que una elevación diafragmática fue detectada en 80 personas (22,7%). En el grupo de TVP y TEP se detectaron 43 (21,8%) y en el que tenía un episodio aislado de TEP, 37 (23,9%). En general, el derrame pleural fue un hallazgo usual, registrándose en 137 sujetos, el 38,9% del total. Con TEP junto a TVP estaban 71 (el 36%) y formando parte del grupo sólo con TEP estaban 66 (42,6%).

Pero a su vez, el derrame pleural se subclasificó también, distinguiendo entre cuantía leve (cuando obliteraba el ángulo costofrénico pero sin cubrir todo el diafragma, siendo de tamaño inferior a un tercio del hemitórax), moderada (cuando su tamaño estaba entre un tercio y la mitad del hemitórax), severa (cuando comprendía más de medio hemitórax pero aún se veía parénquima pulmonar libre) y masiva (cuando ocupaba todo el hemitórax). Aunque no se registró ningún caso con derrame severo o masivo, en la mayoría

de los individuos fueron leves y en algo menos de un 6% de los casos el derrame se constató como moderado. (Tabla 16)

TABLA 16: CUANTÍA DEL DERRAME PLEURAL

	Todos los pacientes (n=137)		Grupo con TVP (n= 193, 56,3%)		Grupo sin TVP (n= 150, 43,7%)	
	Número	Promedio	Número	Promedio	Número	Promedio
Leve	129	94,2%	68	52,7%	61	47,3%
Moderada	8	5,8%	3	37,5%	5	62,5%
Severa	0	0,0%	-	-	-	-
Masiva	0	0,0%	-	-	-	-

El signo de Westermarck o una oligoemia localizada, lo presentaron nada más que 10 pacientes (2,8%), siendo lo más raro de localizar radiográficamente en nuestra muestra. De ellos, 6 (el 3%) contaban con TEP y TVP mientras que los otros 4 (2,6%) sólo tenían un TEP.

Y en 41 personas (11,7%) se comprobó una joroba de Hampton, consistente en una opacidad triangular con base pleural y vértice orientado hacia el hilio, representativa de un área de infarto o hemorragia pulmonar. De ellas, 18 (9,2%) tenían TVP y 23 (14,8%) no.

Atelectasias laminares se vieron en 14 enfermos (10,0%), 7 del grupo de TVP (8,2%) y 7 del grupo con TEP (12,7%). Un aumento de densidad en 18 (12,9%), con TVP 10 (11,8%) y sin TVP 8 (14,5%). Y por último, signos de redistribución vascular se descubrieron en otros 11 (7,9%), 7 (8,2%) con TVP asociada y los restantes 4 (7,3%) con TEP.

5.4.7. Ecocardiografía

Por otro lado, dentro del conjunto de todas las exploraciones complementarias realizadas en los individuos que componen nuestra muestra, describimos también los resultados obtenidos en el ecocardiograma inicial que se realizó en algunos de los mismos. Su resultado fue normal en 37 (23,6%), se objetivaron signos de hipertensión pulmonar (HTP) en 38 sujetos (24,2%), se visualizó una dilatación de cavidades derechas (CV) en 46 (29,3%) y un movimiento paradójico del septo aislado en 1 (0,6%).

Además, cuando los hallazgos se combinaban entre ellos, 9 pacientes (5,7%) registraron a la vez HTP y dilatación de cavidades derechas. Y únicamente otro sujeto asoció esos mismos dos hallazgos con un movimiento paradójico del septo conjunto. Se encontraron otros hallazgos diferentes a todos los descritos anteriormente en 22 personas, el 14% de la muestra.

Y finalmente, esta prueba no fue valorable por mala técnica en 2 de ellas (1,3%) mientras que en otra resultó dudosa o no concluyente. Por tanto, en total se observó hipertensión pulmonar en el ecocardiograma inicial de 48 enfermos (30,6%), de los que 30 (31,9%) tenían TVP y 18 (28,6%) no. El p-valor no resultó significativo, probablemente por el escaso número recogido de ecocardiogramas, dado que no debemos olvidar que este estudio se inició en el año 1996 cuando no era tan frecuente como en la actualidad la disponibilidad de este recurso ni su práctica habitual durante las guardias médicas. (Tabla 17)

TABLA 17: COMPARACIÓN DE HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(b)
	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	
Normal	37	23,6%	22	23,4%	15	23,8%	1,0000
Signos de hipertensión pulmonar	38	24,2%	23	24,5%	15	23,8%	1,0000
Dilatación de cavidades derechas	46	29,3%	28	29,8%	18	28,6%	1,0000
Movimiento paradójico del septo	1	0,6%	1	1,1%	0	0,0%	-
Otros	22	14,0%	11	11,7%	11	17,5%	0,3522
HTP + dilatación CV	9	5,7%	6	6,4%	3	4,8%	0,7414
HTP + dilatación CV + movimiento paradójico	1	0,6%	1	1,1%	0	0,0%	-

(a) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos.

(b) Test exacto de Fischer.

5.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Globalmente, el diagnóstico del TEP fue confirmado en 356 enfermos mediante diferentes pruebas concluyentes, las cuales se muestran en la Tabla 18. Aunque es notorio que entre ellas destaca en número el angioTAC, seguido a su vez de la gammagrafía, como era esperable.

TABLA 18: PRUEBA DIAGNÓSTICA

	Número (n=356)	Promedio
Arteriografía pulmonar	1	0,3%
AngioTC	258	72,5%
Gammagrafía	85	23,9%
Flebografía	1	0,3%
Eco-doppler con clínica	10	2,8%
Necropsia	1	0,3%

Entre los resultados del angioTAC diagnóstico, además de dividir las pruebas como positivas o negativas, también se tuvieron en cuenta las que no pudieron ser valorables por una mala técnica o aquellas que finalmente fueron dudosas o no concluyentes (Tabla 19). Mientras que los resultados de la gammagrafía pulmonar se agruparon según su normalidad o el grado de probabilidad: baja, intermedia, alta o indeterminada (Tabla 20).

TABLA 19: RESULTADO ANGIOTAC DIAGNÓSTICO

	Número (n=390)	Promedio
Negativo	60	15,4%
Positivo	304	77,9%
No valorable por mala técnica	5	1,3%
Dudoso o no concluyente	21	5,4%

TABLA 20: RESULTADO DE LA GAMMAGRAFÍA DIAGNÓSTICA

	Todos los pacientes (n=248)		Grupo con TVP (n= 125, 50,4%)		Grupo sin TVP (n= 123, 49,6%)	
	Número	Promedio	Número	Promedio	Número	Promedio
Normal	9	3,6%	5	55,6%	4	44,4%
Baja probabilidad	29	11,7%	10	34,5%	19	65,5%
Intermedia	39	15,7%	15	38,5%	24	61,5%
Alta	170	68,5%	93	54,7%	77	45,3%
Indeterminada	1	0,4%	0	0,0%	1	100,0%

La sospecha de TEP se confirmó en casi el 78% de los angioTAC solicitados en total, que fueron positivos. También el 68,5% de las gammagrafías resultaron positivas con probabilidad alta, junto a más de un 15% en probabilidad intermedia.

5.6 TRATAMIENTO DE LA ETV

Como tratamiento, la gran mayoría de los pacientes de este estudio fueron anticoagulados a dosis terapéuticas con heparina y dicumarínicos orales. Sin embargo, en 13 se llevó a cabo una trombolisis (3,7%), y en 8 se decidió implantar un filtro de vena cava (2,3%) (Tabla 21).

Como tratamiento inicial, la heparina fue aplicada tanto en forma de heparina sódica no fraccionada como en forma de heparina de bajo peso molecular (HBPM), según las normativas vigentes en el periodo de este estudio sobre tromboembolismo pulmonar y TVP. En los primeros años, recomendaban iniciar tratamiento en la mayoría de personas con heparina no fraccionada intravenosa con dosificación según APTT, y en los últimos años con heparinas de bajo peso molecular subcutáneas ajustadas a peso y función renal. Se pautó en conjunto a 313 enfermos (89,2%), a 174 (87,9%) con TVP y a 139 (90,8%) con TEP aislado. Posteriormente, se combinaba la heparina con antagonistas orales de la Vitamina K (acenocumarol), hasta que se podía discontinuar y mantener sólo estos últimos. Se prescribió sintrom en 309 pacientes, (97,8%), 171 (96,6%) del grupo con TVP y 138 (99,3%) sin ella.

Debemos añadir que la heparina se administró a dosis profilácticas (previa a la ETV) en 109 individuos (31,2%), aunque esto no tuvo diferencias significativas entre los 2 grupos.

Sí que resultó tener significación estadística la variable del filtro, con un p-valor de 0,011. Además, se comprobó que en todos los sujetos en los que se instauró tenían una TVP asociada, lo cual apoya también el motivo de que lo precisasen.

Por otra parte, entre los pacientes en los que se realizó tratamiento trombolítico, encontramos que 9 (4,6%) tenían TVP y 4 (2,6%) sólo TEP. Queremos destacar que se revisó el ecocardiograma realizado en todos ellos, en el cual se mostraba siempre dilatación de cavidades derechas y en algunos se objetivaba HTP añadida.

TABLA 21: TIPOS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(b)
	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	
Filtro de vena cava inferior	8	2,3%	8	4,0%	0	0,0%	0,0108
Trombolisis	13	3,7%	9	4,6%	4	2,6%	0,4025
Heparina total	313	89,2%	174	87,9%	139	90,8%	0,3930
Profilaxis	109	31,2%	63	31,8%	46	30,5%	0,8164
Sintrom	309	97,8%	171	96,6%	138	99,3%	0,1399

(a) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos.

(b) Test exacto de Fischer.

A modo de resumen, podemos decir que de todos los estadísticos descriptivos que se analizaron en la muestra total de pacientes con TEP, sólo resultaron variables estadísticamente significativas entre los 2 grupos comparados (con/sin TVP):

- A) El hecho de presentar factores de riesgo para ETV, y dentro de los mismos especialmente cáncer o inmovilización; tener demencia como comorbilidad, un inicio clínico ambulatorio o debutar con síncope o dolor pleurítico como síntomas. Mostrar a la exploración física componente de sudoración, una frecuencia cardíaca más elevada, la tensión sistólica más baja o signos clínicos de TVP. Valores séricos más altos de LDH, GOT y neutrofilia. Hallar un valor de dímero D más elevado y resultar este positivo en la coagulación. Gasométricamente, mayor aumento del gradiente de oxígeno, así como del calibre de la arteria pulmonar descendente en la radiografía torácica y BRCDHH en el electrocardiograma. Una forma de presentación de Stein como hemorragia/infarto pulmonar o shock/colapso circulatorio, y ser tratado con heparina no fraccionada intravenosa o precisar poner filtro de vena cava terapéutico.
- B) Y al comparar las personas que presentaban TEP asociado con un episodio de TVP, comprobamos que todas estas variables eran más prevalentes en dicho grupo al darse ambos diagnósticos asociados, exceptuando la tensión arterial sistólica y la presentación como hemorragia/infarto en la clasificación de Stein. Esta tenía una prevalencia mayor en los enfermos que únicamente presentaban TEP.

5.7. ESCALA PRONÓSTICA PESI SIMPLIFICADA

A nivel de la valoración pronóstica decidimos utilizar la escala PESI simplificada (PESIs) para crear 2 variables, en función de si señalaba finalmente en la puntuación total un riesgo alto o bajo. Ya explicamos detalladamente en la introducción de esta tesis todo en cuanto a los parámetros de los que se componía y la forma de aplicación del conteo.

Tenían un riesgo pronóstico alto en la escala 227 sujetos, lo que suponía un 77,2%. De entre ellos, 130 presentaban TVP concomitante (79,8%) y 97 no (74%). Y por otro lado, 67 tenían un riesgo bajo (22,8%). Con TVP 33 de los pacientes (20,2%) y 34 sin ella (26%). (Tabla 22).

TABLA 22: CLASIFICACIÓN DEL RIESGO SEGÚN LA ESCALA PESI SIMPLIFICADA EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(b)
	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	
Alto riesgo	227	77,2%	130	79,8%	97	74,0%	0,2652
Bajo riesgo	67	22,8%	33	20,2%	34	26,0%	0,2652

(a) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos.

(b) Test exacto de Fischer.

En la Tabla 23 mostrada a continuación, se detallan con mayor profundidad el resto de los descriptivos de la escala PESIs.

TABLA 23: DETALLE DE LA ESCALA PESI SIMPLIFICADA

	Todos los pacientes							
	No		Sí					
	Número	Promedio	Número	Promedio				
Edad (> 80 años)	292	82,0%	64	18,0%				
Enfermedad cardiopulmonar crónica	301	85,0%	53	15,0%				
Cáncer	299	84,0%	57	16,0%				
Taquicardia (Fc >110 lpm)	295	85,0%	52	15,0%				
Tensión arterial sistólica (>100 mmHg)	194	92,4%	16	7,6%				
SatO ₂ (<90%) ^(a)	233	68,3%	108	31,7%				
	Bajo riesgo		Alto riesgo					
Escala simplificada PESI	67	22,8%	227	77,2%				
	Grupo con TVP				Grupo sin TVP			
	No		Sí		No		Sí	
	Número	Promedio	Número	Promedio	Número	Promedio	Número	Promedio
Edad (> 80 años)	167	57,2%	33	51,6%	125	42,8%	31	48,4%
Enfermedad cardiopulmonar crónica	169	56,1%	31	58,5%	132	43,9%	22	41,5%
Cáncer	161	53,8%	39	68,4%	138	46,2%	18	31,6%
Taquicardia (Fc >110 lpm)	160	54,2%	33	63,5%	135	45,8%	19	36,5%
Tensión arterial sistólica (>100 mmHg)	105	54,1%	13	81,3%	89	45,9%	3	18,8%
SatO ₂ (<90%) ^(a)	125	53,6%	61	56,5%	108	46,4%	47	43,5%
	Bajo riesgo		Alto riesgo		Bajo riesgo		Alto riesgo	
Escala simplificada PESI	33	49,3%	130	57,3%	34	50,7%	97	42,7%

(a) Se utiliza también PaO₂<60 mmHg por una alta ausencia de valores recogidos.

5.8 EVOLUCIÓN

5.8.1. Estudio de hipercoagulabilidad sanguínea

Durante la evolución, se solicitó un estudio hematológico para descartar trombofilia a 106 pacientes, descubriendo hipercoagulabilidad en 66 personas de la muestra global (62,3%). Con TVP asociada había 37 (66,1%) de los casos y sin ella 29 (58%), pero esta variable no alcanzó la significación (Tabla 24).

TABLA 24: ESTUDIO DE LA HIPERCOAGULABILIDAD SANGUÍNEA EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(b)
	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	
Estudio de hipercoagulabilidad	66	62,3%	37	66,1%	29	58,0%	0,4272

(a) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos.

(b) Test exacto de Fischer.

5.8.2. Pruebas de imagen evolutivas

Como control evolutivo en el seguimiento, se planteó realizar nuevas pruebas de imagen (bien una nueva gammagrafía pulmonar o bien otro angioTAC, a criterio del clínico responsable). Se realizaron 171 gammagrafías pulmonares evolutivas, donde casi en el 92% el estudio ya era normal o había mejorado notablemente, en un pequeño porcentaje se mantenían estables y en 2 enfermos aislados se detectó un empeoramiento con respecto al previo (ver Tabla 25). Un angioTAC torácico evolutivo sólo se solicitó en 29 sujetos, 14 con TVP y 15 sin dicha asociación.

TABLA 25: RESULTADO DE LA GAMMAGRAFÍA EVOLUTIVA

	Todos los pacientes (n=171)		Grupo con TVP (n= 89, 52,0%)		Grupo sin TVP (n= 82, 48,0%)	
	Número	Promedio	Número	Promedio	Número	Promedio
Normal	62	36,3%	29	46,8%	33	53,2%
Mejoría	94	55,0%	55	58,5%	39	41,5%
Empeoramiento	2	1,2%	1	50,0%	1	50,0%
Estabilidad	13	7,6%	4	30,8%	9	69,2%

5.8.3. Complicaciones del tratamiento

Respecto a las complicaciones por el tratamiento, 265 pacientes (85,8%) no presentaron ninguna. De las 44 personas que sí presentaron alguna complicación (el

14,2%), 26 (14,9%) tenían TVP concomitante y 18 (13,4%) no. No se halló significación estadística en la comparación de ninguno de los dos grupos, así como tampoco en los subgrupos descritos a continuación:

a) La detección de una hemorragia leve, definida como epistaxis o sangrado por zonas de venopunción que sólo requirieron medidas locales para su control, se recogió en 5 individuos (1,6%); de los cuales 1 tenía TVP además de TEP (0,6%).

b) Hay que destacar que 24 enfermos (7,8%), tuvieron una hemorragia significativa, caracterizada esta por: disminución en los niveles de hemoglobina (Hb) mayor de 2 gr/dl, necesidad de transfusión de más de 2 unidades de concentrados de hematíes, o un sangrado a otro nivel (como intracerebral, retroperitoneal, en una articulación principal, pericárdico, ocular o que requiriese intervención quirúrgica para su control). De estos sujetos, 16 (9,1%) estaban incluidos en el grupo con TVP asociada al TEP y 8 (6%) sólo tenían TEP.

c) En el conjunto global de la muestra, 10 pacientes (3,3%) presentaron una recidiva del TEP. De ellos, 6 enfermos (4,6%) pertenecían al grupo que sólo tenía dicho episodio exclusivamente y 4 (el 2,3%) eran del grupo con TVP también. No se halló significación estadística respecto a esta variable. En 8 personas (2,6%) la recidiva del TEP ocurrió tras la retirada del tratamiento anticoagulante correspondiente, perteneciendo 4 al grupo con TVP (2,3%) y 4 al que no la tenía (3%).

d) El fallecimiento debido a una complicación terapéutica sólo se produjo en 1 sujeto (0,3%), que no tenía TVP. Fue secundario a un ACV por la fibrinólisis (Tabla 26).

TABLA 26: COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

	Todos los pacientes		Grupo con TVP		Grupo sin TVP		p-valor ^(b)
	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	Número	Promedio ^(a)	
Complicaciones							
Sí	44	14,2%	26	14,9%	18	13,4%	0,7457
Hemorragia significativa	24	7,8%	16	9,1%	8	6,0%	0,3922
hemorragia leve	5	1,6%	1	0,6%	4	3,0%	0,1704
Muerte	1	0,3%	0	0,0%	1	0,7%	0,4337
Recidiva	8	2,6%	4	2,3%	4	3,0%	0,7309
Recidiva							
Sí	10	3,3%	4	2,3%	6	4,6%	0,3354

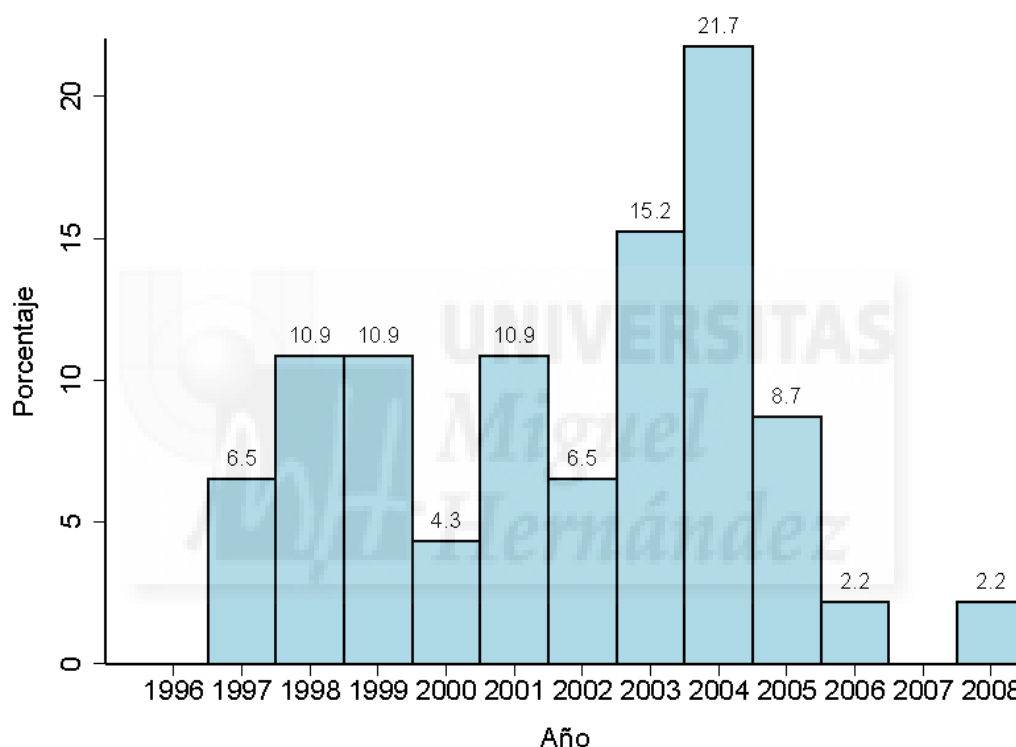
(a) Los promedios están calculados con respecto a las observaciones para las que se tienen datos.

(b) Test exacto de Fischer.

5.9. MORTALIDAD

Como otro apartado de este trabajo, estudiamos la mortalidad del total de la muestra, recogiéndose datos de seguimiento de 331 pacientes (93%). Se realizó un histograma (Figura 9) sobre todos los fallecimientos para ver cuántas muertes hubo a lo largo de cada uno de los distintos años, donde aunque la evolución que se presentaba era muy oscilante, se observaron 2003 y 2004 como los de mayor porcentaje de fallecimientos.

FIGURA 9: HISTOGRAMA DE LA MORTALIDAD POR AÑOS.



El número de exitus fue de 46, un 13,9% de la muestra (intervalo de confianza al 95% [IC]: 10,2-17,6%). Entre estas personas, 35 asociaban TVP (18,9%; IC: 13,2%-24,6%) y 11 no (7,5%; IC: 3,2%-11,9%). Esta diferencia presentó significación estadística, con un p-valor obtenido menor de 0,002 (Tabla 27).

Buscando las causas de las muertes, se agruparon los fallecimientos como debidos al propio TEP en 4 enfermos (8,7% del total de exitus), relacionando este con un origen oncológico en 20 pacientes (43,5%), se atribuyeron a un proceso infeccioso en 7 (15,2%), ocasionado por complicaciones terapéuticas en un solo sujeto (2,2%), como causa de

recidiva del TEP en 2 (4,3%), y en el contexto de otras enfermedades se registraron 12 individuos (26,1%).

Haciendo un sub-análisis comparativo respecto a los grupos con o sin TVP asociada, de los 20 pacientes cuya causa principal fue oncológica encontramos que 18 sí que tenían TVP (51,4%), mientras que solamente 2 no (18,2%; valor absoluto de la diferencia 33,2%; $p=0,082$). En relación con los 7 enfermos que presentaron un cuadro de infección, 4 tenían TPV (11,4%) y 3 no presentaban esta (27,3%; valor absoluto de la diferencia 15,8%; $p=0,332$). De los 12 sujetos que fallecieron en el contexto de otras causas, 8 contaban con TVP añadida (22,9%) y 4 no (36,4%; valor absoluto de la diferencia 13,5%; $p=0,441$). Entre las 4 personas que fallecieron por el propio TEP, objetivamos que 3 presentaban TVP. Mientras que el paciente que falleció por complicaciones técnicas no tenía TVP, pero los 2 que murieron por recidiva de TEP sí la asociaban.

Analizando específicamente los periodos de fallecimiento, dividimos en 4 grupos a los casos que habían muerto a lo largo del seguimiento: antes de la primera semana del diagnóstico, al mes, a los 3 meses y al año. Se definió como fecha del diagnóstico la del inicio del tratamiento o en la que se realizó la prueba que confirmó el episodio de TEP.

- a) Hubo 7 sujetos fallecidos durante los 7 días siguientes a confirmar su diagnóstico e iniciar alguno de los tipos de tratamiento, un 2,1% por tanto (IC: 0,6 %-3,7%). Entre estos, 5 se encontraban en el grupo con TVP (un 2,7% de ese total; IC: 0,3%-5,1%) y 2 personas (un 1,4%; IC: 0%-3,3%) en el que sólo tenía TEP (valor absoluto de la diferencia 1,3%; IC: 0%-4,4%; $p=0,403$).
- b) Dentro del primer mes, fallecieron 10 enfermos, el 3% de la muestra (IC: 1,2%-4,9%). Con TVP había 7 (3,8%; IC: 1%-6,6%) y sin ella 3 (2,1%; IC: 0%-4,4%; valor absoluto de la diferencia 1,7%; IC: 0%-5,4%; $p=0,362$).
- c) A los 3 primeros meses, hubo 23 defunciones (6,9%; IC: 4,2%-9,7%). De ellas, 18 presentaban una TVP concomitante (9,7%; IC: 5,4%-14,0%), significativamente superior a las 5 que no la presentaban (3,4%; IC: 0,4%-6,4%; valor absoluto de la diferencia 6,3%; IC: 0,8%-11,8%; $p=0,025$).

d) Y antes de sobrepasar el año desde el diagnóstico de TEP, se registraron 30 muertes (9,1%; IC: 6%-12,2%). Encontramos que 22 individuos contaban también con TVP (el 11,9%; IC: 7,2%-16,6%) mientras que 8 no (5,5%; IC: 1,7%-9,2%). Esta diferencia de la mortalidad al año también tuvo significación estadística (valor absoluto 6,4%; IC: 0,2%-12,6%; p= 0,044) (Tabla 27).

TABLA 27: COMPARACIÓN DEL MOMENTO DE LA MUERTE Y DE SU CAUSA EN PACIENTES CON TEP CON/SIN TVP ASOCIADA

Todos los pacientes (n=46, 13,9%)											
	Número	Promedio	Intervalo de confianza ^(a)								
Mortalidad											
Total	46	13,9%	10,2%	-	17,6%						
Semana	7	2,1%	0,6%	-	3,7%						
Mes	10	3,0%	1,2%	-	4,9%						
Tres meses	23	6,9%	4,2%	-	9,7%						
Año	30	9,1%	6,0%	-	12,2%						
Causa principal de muerte											
TEP	4	8,7%	0,2%	-	17,2%						
Cáncer	20	43,5%	28,6%	-	58,4%						
Infeción	7	15,2%	4,4%	-	26,0%						
Complicaciones técnica	1	2,2%	-2,2%	-	6,6%						
Recidiva	2	4,3%	-1,8%	-	10,5%						
Otras ^(c)	12	26,1%	12,9%	-	39,3%						
Grupo con TVP (n= 35, 18,9%)											
Grupo sin TVP (n= 11, 7,5%)											
	Número	Promedio	Intervalo de confianza ^(a)			Número	Promedio	Intervalo de confianza ^(a)			p-valor ^(b)
Mortalidad											
Total	35	18,9%	13,2%	-	24,6%	11	7,5%	3,2%	-	11,9%	0,0025
Semana	5	2,7%	0,3%	-	5,1%	2	1,4%	0,0%	-	3,3%	0,4034
Mes	7	3,8%	1,0%	-	6,6%	3	2,1%	0,0%	-	4,4%	0,3623
Tres meses	18	9,7%	5,4%	-	14,0%	5	3,4%	0,4%	-	6,4%	0,0253
Año	22	11,9%	7,2%	-	16,6%	8	5,5%	1,7%	-	9,2%	0,0439
Causa principal de muerte											
TEP	3	8,6%	-1,2%	-	18,3%	1	9,1%	-11,2%	-	29,3%	1,0000
Cáncer	18	51,4%	34,0%	-	68,8%	2	18,2%	0,0%	-	45,4%	0,0821
Infeción	4	11,4%	0,3%	-	22,5%	3	27,3%	0,0%	-	58,7%	0,3328
Recidiva	2	5,7%	-2,4%	-	13,8%	0	0,0%	-	-	-	-
Otras ^(c)	8	22,9%	8,2%	-	37,5%	4	36,4%	2,5%	-	70,3%	0,4411

(a) Al 95%.

(b) Test log-rank para mortalidad y test exacto de Fisher para causa principal de muerte.

(c) Incluye ACV, IC, demencia, cirugía...

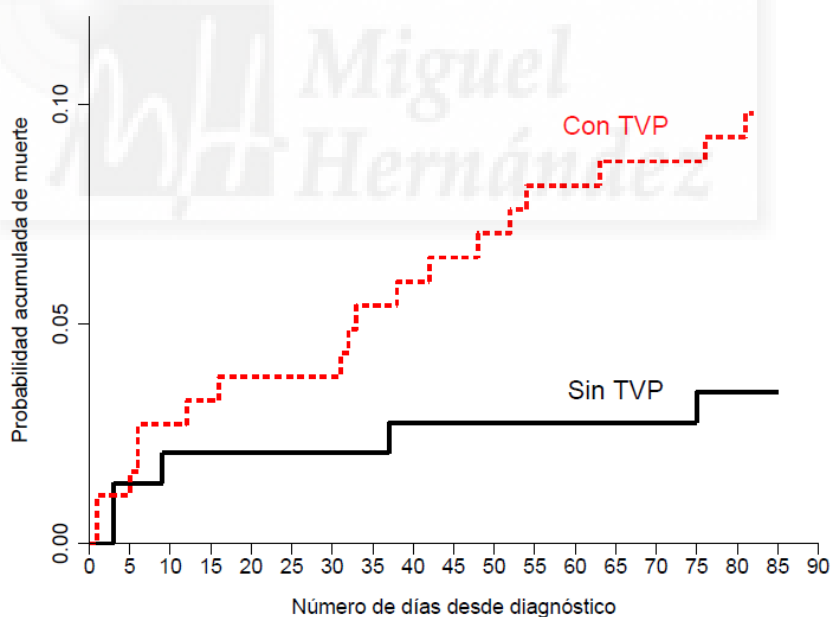
5.9.1. Análisis de las curvas de mortalidad de la variable TVP:

A continuación vamos a mostrar la probabilidad acumulada de muerte (Curvas de Kaplan-Meier) entre los enfermos con TVP y sin TVP concomitante durante todo el primer año tras el diagnóstico (Figura 10, Paneles A y B).

Se objetiva cómo la curva de probabilidad de muerte de los pacientes con TVP comienza a separarse significativamente después del primer mes posterior al diagnóstico, y la separación es cada vez mayor aproximadamente hasta los 3 meses con respecto a la curva de mortalidad de las personas sin TVP (lo que se detalla más claramente al ver el Panel A). Esta figura muestra de qué manera los sujetos con TVP añadida fallecían más que los que sólo cursaban con TEP aisladamente (Panel B).

FIGURA 10: CURVAS DE MORTALIDAD (KAPLAN-MEIER) DE PACIENTES CON Y SIN TVP

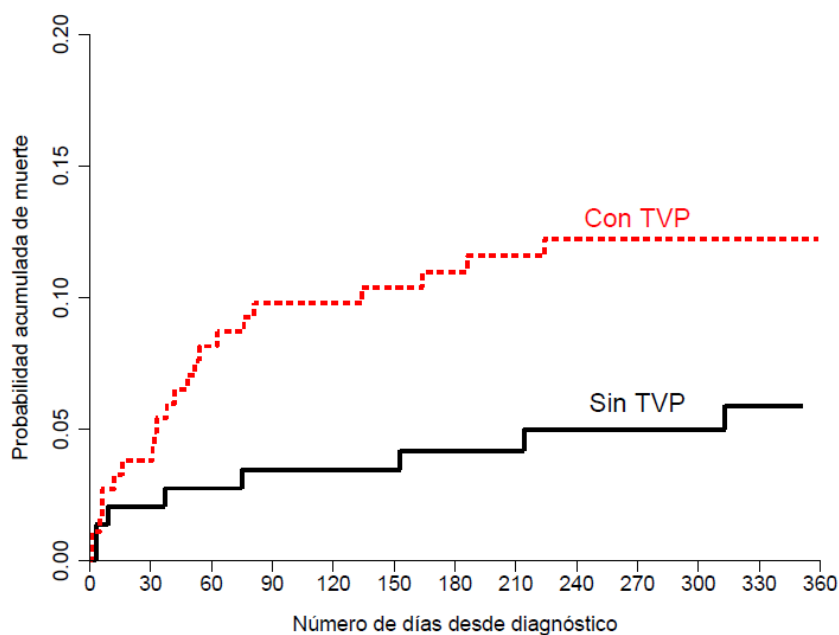
PANEL A: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 90 DÍAS



Personas en riesgo:

Sin TVP	146	143	142	141	140	139	136
Con TVP	185	178	177	171	168	167	164

PANEL B: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 1 AÑO

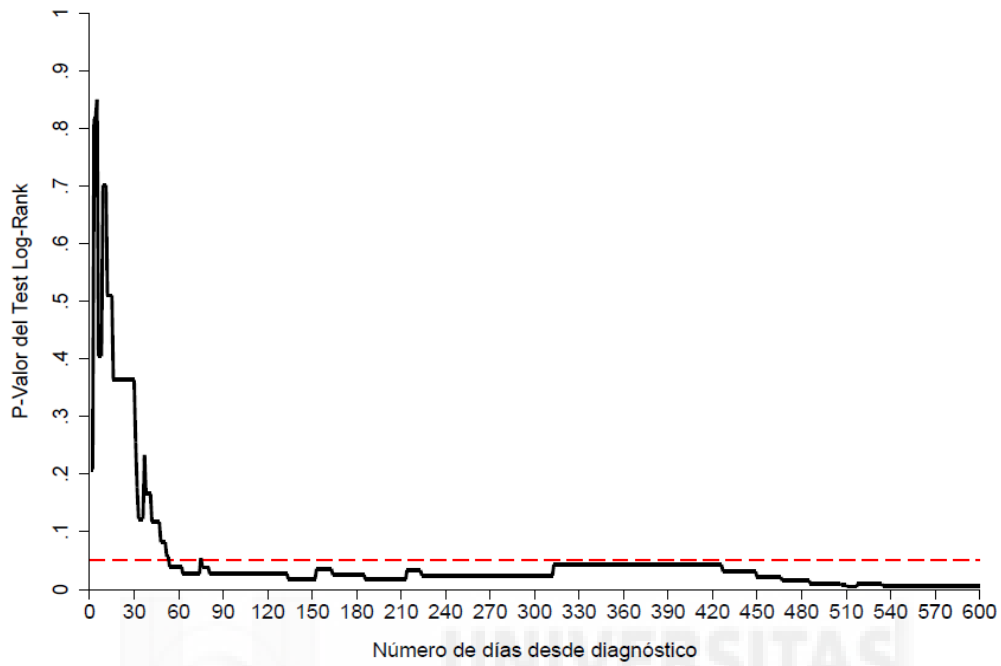


Personas en riesgo:							
Sin TVP	146	140	136	129	112	109	101
Con TVP	185	168	156	148	136	123	112

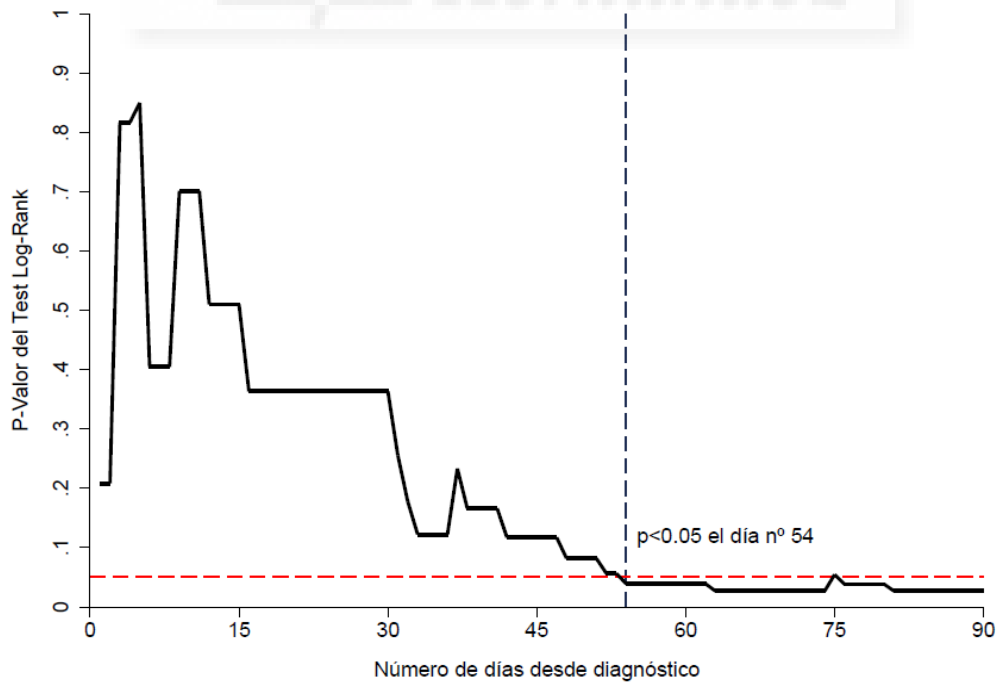
Para analizar la significatividad estadística de esta diferencia entre las curvas de la probabilidad acumulada de muerte de ambos grupos, realizamos el test estadístico log-rank respecto a la supervivencia para cada día después del diagnóstico (Figura 10, Paneles C y D). Podemos ver que hasta aproximadamente los primeros 2 meses, el p-valor del test log-rank toma valores muy altos, lo que indica que la diferencia en la probabilidad acumulada de muerte entre los pacientes con y sin TVP concomitante no es estadísticamente significativa (Panel C). Pero a partir del día número 54 desde el diagnóstico, el p-valor de la diferencia de ambas curvas se sitúa por debajo de 0,05 (línea punteada del gráfico), lo que muestra una mayor incidencia de la mortalidad en los sujetos que tienen TVP y TEP asociados con respecto a los que no (Panel D).

FIGURA 10: CURVAS DE MORTALIDAD (KAPLAN-MEIER) DE PACIENTES CON Y SIN TVP

PANEL C: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA



PANEL D: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA HASTA 90 DÍAS



Por lo tanto, puede decirse que nuestros pacientes con TVP añadida tenían una mortalidad global más elevada que las que sólo cursaron con el episodio de TEP aislado (valor absoluto de la diferencia 11,4%, $p=0,002$). Y que después de 54 días tras el diagnóstico, la diferencia en las tasas de mortalidad de ambos grupos se vuelve estadísticamente significativa (valor absoluto de la diferencia 6,5%; $p=0,037$).

5.9.2. Análisis univariante:

A continuación se realizó un análisis univariante (modelo de Cox) de la relación entre la probabilidad de muerte de los pacientes que asociaban o no TVP, y cada una de las características en las que ambos grupos diferían de una forma estadísticamente significativa.

Detallamos que se excluyeron del Cox asimismo algunas variables concretas, como el poseer o no factores de riesgo en general mezclados entre sí, porque nos concentramos en cada uno de dichos factores específicamente. Se decidió no incluir tampoco la LDH y GOT séricas, junto con los neutrófilos, ya que todos sus valores extremos eran muy altos. Y en último lugar, la demencia y el BCRDHH, por ser un número tan escaso de observaciones el recogido en total o en alguno de sus dos grupos.

Se observó que los enfermos con TEP y cada una de las siguientes variables que se expresan a continuación, presentaban mayor probabilidad de muerte durante el seguimiento, con significación estadística o tendencia. Las excepciones fueron el dolor pleurítico y la presentación según Stein como infarto o hemorragia pulmonar, que se comportaron como factor protector de mortalidad. Hay que añadir que para el filtro de vena cava inferior (VCI) había muy pocas observaciones, por lo que estos resultados deben ser tomados con cautela, pero nos pareció interesante incluirlo para compararlos con los trabajos ya existentes; no obstante, se comprobó que su inclusión no afectaba en los modelos multivariantes.

- cáncer (Hazard Ratio [HR] 4,09; CI: 2,25 a 7,41; $p<0,00$)
- dolor pleurítico (HR 0,46; CI: 0,24 a 0,87; $p<0,017$)
- frecuencia cardíaca (HR 1,01; CI: 1,00 a 1,03; $p<0,076$)

- presentación según la clasificación de Stein como infarto o hemorragia pulmonar (HR 0,25; CI: 0,08 a 0,81; p<0,021)
- dímero D (HR 1,07; CI: 0,99 a 1,16; p<0,076)
- TVP confirmada (HR 2,73; CI: 1,38 a 5,38; p<0,004)
- filtro de vena cava (HR 3,66; CI: 1,13 a 11,82; p<0,030)

Para el resto de variables (inmovilización, inicio de la clínica ambulatorio, síncope, sudoración, tensión arterial sistólica, signos de TVP, Stein como shock o colapso circulatorio, Stein como infarto/hemorragia más disnea, dímero D positivo, gradiente A-aO₂ y aumento de la arteria pulmonar descendente) no se encontró una relación estadísticamente significativa con la probabilidad de muerte tras el diagnóstico (Tabla 28).

TABLA 28: HAZARD RATIOS DE LA PROBABILIDAD DE MUERTE EN PACIENTES CON TEP (MODELOS DE COX UNIVARIANTES Y MULTIVARIANTES)

	Modelos Univariantes				Modelo Multivariante			
	Hazard Ratio	Intervalo de confianza ^(a)		p-valor	Hazard Ratio	Intervalo de confianza ^(a)		p-valor
Cáncer	4,09	2,25	- 7,41	0,0000	4,18	2,21	- 7,90	0,0000
Inmovilización	1,44	0,80	- 2,60	0,2225				
Inicio clínico (ambulante)	1,00	0,39	- 2,56	0,9960				
Síncope	0,96	0,45	- 2,07	0,9222				
Dolor pleurítico	0,46	0,24	- 0,87	0,0172				
Sudoración	1,11	0,55	- 2,24	0,7785				
Frecuencia cardíaca	1,01	1,00	- 1,03	0,0758				
Tensión arterial sistólica	0,99	0,98	- 1,01	0,4984				
signos TVP	1,01	0,54	- 1,87	0,9771				
Stein: infarto/hemorragia pulmonar	0,25	0,08	- 0,81	0,0206	0,33	0,10	- 1,09	0,0681
Stein: shock	0,74	0,29	- 1,89	0,5279				
Stein: infarto/hemorragia pulmonar + disnea	0,52	0,18	- 1,46	0,2148				
Dímero D	1,07	0,99	- 1,16	0,0761				
Dímero D (+)	1,42	0,34	- 5,90	0,6307				
Gradiente A-aO ₂	1,00	0,98	- 1,01	0,5487				
Aumento arteria pulmonar descendente	1,21	0,58	- 2,52	0,6159				
Filtro VCI	3,66	1,13	- 11,82	0,0303				
TVP concomitante	2,73	1,38	- 5,38	0,0037	2,02	0,98	- 4,17	0,0564

(a) Al 95%.

5.9.3. Análisis multivariante:

Posteriormente, se realizó un análisis multivariante (a través del procedimiento descrito en la sección de la metodología en el que se descartó el filtro de vena cava, el dolor pleurítico, la frecuencia cardíaca y el dímero D) donde encontramos que cáncer (HR 4,18; CI: 2,21 a 7,90; p<0,000) tuvo la mayor significación para mortalidad, mientras que la presentación de Stein como infarto o hemorragia pulmonar (HR 0,33; CI: 0,10 a 1,09;

$p < 0,068$) y TVP confirmada (HR 2,02; CI: 0,98 a 4,17; $p < 0,056$) fueron variables casi significativas en la asociación entre mortalidad y TEP. Por ello, creemos que tanto el cáncer como la presentación de Stein en forma de infarto o hemorragia pulmonar, fueron ambos factores de confusión entre la asociación de TVP confirmado y probabilidad de muerte en pacientes diagnosticados de TEP.

Como resumen de este modelo multivariante, se derivan varias conclusiones. En primer lugar, condicionado al resto de características, los sujetos con cáncer tienen una probabilidad de fallecer 4 veces superior a los que no tienen un tumor maligno tras ser diagnosticados de TEP. En segundo lugar, esta probabilidad de muerte es 2 veces mayor en los pacientes con una TVP confirmada junto al diagnóstico de TEP. Por último, la presentación clínica de Stein como infarto o hemorragia pulmonar puede considerarse un factor protector de fallecimiento, ya que la probabilidad de muerte se reduce en aproximadamente un 67% en estas personas (Tabla 28).

5.9.4. Análisis para distintos periodos de tiempo:

Después, se realizaron los modelos de Cox univariantes para analizar la capacidad predictiva de todas las variables, en cuatro periodos diferentes de tiempo (a la semana, al mes, a los 3 meses y al año) descritos en las Tablas 29 y 30. Y tras ello, la misma maniobra pero con los Cox multivariantes para cada una de las variables en esos mismos tiempos.

- a) Describimos en primer lugar los modelos de Cox univariantes por periodos:
- **A la semana**, resultaron factores pronósticos de mortalidad la frecuencia cardiaca, el dímero D y el filtro de vena cava. Los tres tuvieron significación estadística o tendencia a la misma, y un HR mayor de 1. Destacaba especialmente la variable del filtro ya que multiplicaba casi por 7 las opciones de muerte. Mientras que contrariamente, se consideró factor protector el inicio clínico ambulante, dado que su HR era menor de 1.
 - **Al mes**, se hallaron como factores que aumentaban la probabilidad de fallecimiento a las mismas variables anteriores, volviendo a destacar sobre las demás el filtro (aumentándola en 10 veces). Pero aquí ya no influía la forma del inicio clínico, puesto que no presentó significación alguna.

- **A los 3 meses**, el dolor pleurítico se decantó como factor protector. Y se encontraron como factores pronósticos: la frecuencia cardíaca, el dímero D, presentar cáncer, un filtro de vena cava y poseer una TVP concomitante confirmada (es decir, a las mismas tres variables de los anteriores periodos, se le sumaron dos más). Pero ahora además del filtro, destacaban entre ellas también el cáncer y la TVP confirmada.
- **Al año**, se suavizaron las diferencias entre algunas de las variables consideradas como factores pronósticos de mortalidad significativos o tendentes, siendo similares en cuanto al HR la presentación de Stein como hemorragia/infarto pulmonar, el dímero D, la TVP confirmada y el filtro. Sin embargo, el cáncer aún se distanciaba de ellas multiplicando la posibilidad de muerte por 4. Por otro lado, el dolor pleurítico volvió a aparecer de nuevo como factor protector.

TABLA 29: HAZARD RATIOS DE LA PROBABILIDAD DE MUERTE EN PACIENTES CON TEP (MODELOS DE COX UNIVARIANTES Y MULTIVARIANTES): MUERTE A LA SEMANA Y AL MES

	Muerte a la semana				Muerte al mes (30 días)			
	Hazard Ratio	Intervalo de confianza ^(a)		p-valor	Hazard Ratio	Intervalo de confianza ^(a)		p-valor
Cáncer	2,21	0,43	- 11,40	0,3425	1,39	0,29	- 6,53	0,6791
Inmovilización	1,23	0,28	- 5,50	0,7848	1,65	0,48	- 5,68	0,4311
Inicio clínico (ambulante)	0,21	0,05	- 0,93	0,0400	0,36	0,09	- 1,39	0,1387
Síncope	0,89	0,10	- 7,59	0,9126	2,22	0,56	- 8,89	0,2586
Dolor pleurítico								
Sudoración	0,72	0,08	- 6,13	0,7607	1,79	0,45	- 7,16	0,4105
Frecuencia cardíaca	1,04	1,00	- 1,07	0,0514	1,04	1,01	- 1,07	0,0157
Tensión arterial sistólica	0,98	0,94	- 1,03	0,5068	1,00	0,96	- 1,05	0,8374
signos TVP	1,49	0,30	- 7,40	0,6232	1,20	0,32	- 4,45	0,7894
Stein: infarto/hemorragia pulmonar								
Stein: shock	1,03	0,12	- 8,80	0,9801	2,58	0,65	- 10,32	0,1802
Stein: infarto/hemorragia pulmonar + disnea								
Dímero D	1,19	1,02	- 1,40	0,0273	1,19	1,04	- 1,35	0,0100
Dímero D (+)								
Gradiente A-aO2	0,99	0,95	- 1,03	0,5460	0,99	0,96	- 1,02	0,4934
Aumento arteria pulmonar descendente								
Filtro VCI	6,63	0,80	- 55,10	0,0798	10,30	2,19	- 48,53	0,0032
TVP concomitante					1,85	0,48	- 7,17	0,3715

(a) Al 95%.

TABLA 30: HAZARD RATIOS DE LA PROBABILIDAD DE MUERTE EN PACIENTES CON TEP (MODELOS DE COX UNIVARIANTES) : MUERTE A LOS TRES MESES Y AL AÑO

	Muerte a los tres meses (90 días)			Muerte al año (365 días)		
	Hazard Ratio	Intervalo de confianza ^(a)	p-valor	Hazard Ratio	Intervalo de confianza ^(a)	p-valor
Cáncer	3,72	1,61 - 8,60	0,0021	4,60	2,23 - 9,49	0,0000
Inmovilización	1,85	0,81 - 4,18	0,1421	1,50	0,73 - 3,07	0,2679
Inicio clínico (ambulante)	0,86	0,25 - 2,92	0,8031	1,16	0,35 - 3,88	0,8044
Síncope	1,31	0,48 - 3,55	0,5944	1,70	0,75 - 3,83	0,2030
Dolor pleurítico	0,13	0,03 - 0,54	0,0055	0,33	0,13 - 0,81	0,0154
Sudoración	1,04	0,38 - 2,83	0,9334	1,13	0,48 - 2,65	0,7719
Frecuencia cardíaca	1,02	1,00 - 1,04	0,0487	1,01	0,99 - 1,03	0,2731
Tensión arterial sistólica	0,99	0,97 - 1,02	0,6349	0,99	0,97 - 1,01	0,3098
signos TVP	0,85	0,36 - 2,03	0,7197	0,88	0,40 - 1,93	0,7516
Stein: infarto/hemorragia pulmonar				0,14	0,02 - 1,02	0,0519
Stein: shock	1,47	0,49 - 4,48	0,4930	1,36	0,51 - 3,63	0,5449
Stein: infarto/hemorragia pulmonar + disnea				0,25	0,03 - 1,87	0,1786
Dímero D	1,10	1,00 - 1,21	0,0584	1,09	1,00 - 1,19	0,0445
Dímero D (+)	1,29	0,17 - 9,63	0,8022	1,71	0,23 - 12,62	0,5974
Gradiente A-aO2	0,99	0,97 - 1,01	0,4316	0,99	0,97 - 1,01	0,4044
Aumento arteria pulmonar descendente	1,00	0,34 - 2,97	0,9994	0,98	0,37 - 2,60	0,9721
Filtro VCI	4,39	1,03 - 18,72	0,0458	3,40	0,81 - 14,29	0,0945
TVP concomitante	2,91	1,08 - 7,84	0,0345	2,25	1,00 - 5,07	0,0489

(a) Al 95%.

b) Y en último lugar, comentamos los resultados del análisis multivariante expresados en la Tabla 31:

- A la semana, ahora se consideran conjuntamente significativos el dímero D y la frecuencia cardíaca en la asociación entre mortalidad y TEP.
- Al mes, se obtuvieron los mismos datos que los descritos a la semana.
- A los 3 meses, fueron significativos el cáncer y el dolor pleurítico (este último como factor protector).
- Y al año sólo el cáncer mostró significación estadística.

TABLA 31: HAZARD RATIOS DE LA PROBABILIDAD DE MUERTE EN PACIENTES CON TEP (MODELOS DE COX MULTIVARIANTES) MUERTE A LA SEMANA, MES, TRES MESES Y AÑO

	Hazard Ratio	Intervalo de confianza ^(a)	p-valor
A la semana			
Dímero D	1,20	0,99 - 1,45	0,0580
Frecuencia cardíaca	1,05	1,00 - 1,10	0,0411
Al mes			
Dímero D	1,18	1,02 - 1,37	0,0223
Frecuencia cardíaca	1,04	1,01 - 1,08	0,0155
A los tres meses			
Cáncer	3,15	1,34 - 7,40	0,0086
Dolor pleurítico	0,15	0,03 - 0,65	0,0110
Al año			
Cáncer	5,33	2,28 - 12,45	0,0001
Dímero D	1,09	0,98 - 1,21	0,1018
Stein: infarto/hemorragia pulmonar	0,21	0,03 - 1,59	0,1307

(a) Al 95%.

5.9.5. Análisis de las curvas de mortalidad de otras variables:

Por último, se muestran también las curvas de mortalidad, durante todo el primer año tras el diagnóstico, para el resto de las variables categóricas (aparte de la de TVP ya comentada) que se analizaron en el modelo univariante de Cox de los pacientes diagnosticados de TEP. Así como también su significatividad estadística, con los p-valor del test estadístico log-rank respecto a la supervivencia para cada día después del diagnóstico (los primeros 600 días).

Estas variables categóricas se comentan en 2 subconjuntos en función de si resultaban significativas o no.

5.9.5.1. Variables categóricas significativas:

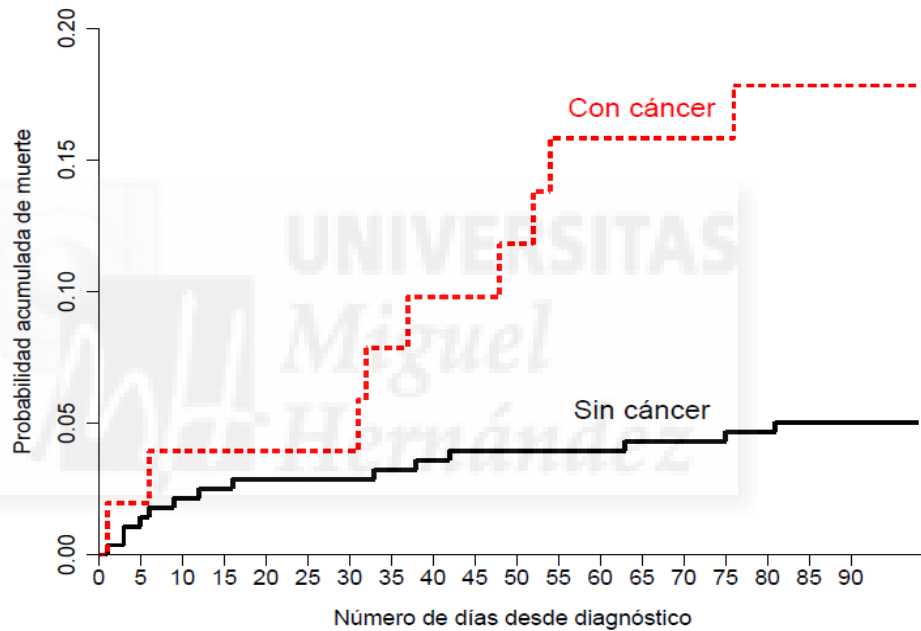
Dentro de las variables categóricas significativas, observamos que:

- Para **el cáncer** podemos ver en el Panel A y B de la Figura 11 cómo las curvas de probabilidad acumulada de muerte empiezan a separarse al mes, mostrando cómo los que poseen esta variable se mueren más hasta el año del diagnóstico. El Panel

C de la misma figura indica cómo en los pacientes que asocian TEP y cáncer la incidencia de la supervivencia es menor, analizando la significatividad estadística de la diferencia entre las curvas de Kaplan-Meier de ambos grupos con el test estadístico log-rank. Mientras que en el Panel D es donde se observa claramente cómo a los 37 días ya resulta significativa, con un p-valor de la diferencia entre las curvas de mortalidad que alcanza un valor por debajo de 0,05.

FIGURA 11: CURVAS DE MORTALIDAD (KAPLAN-MEIER) DE PACIENTES CON Y SIN CÁNCER

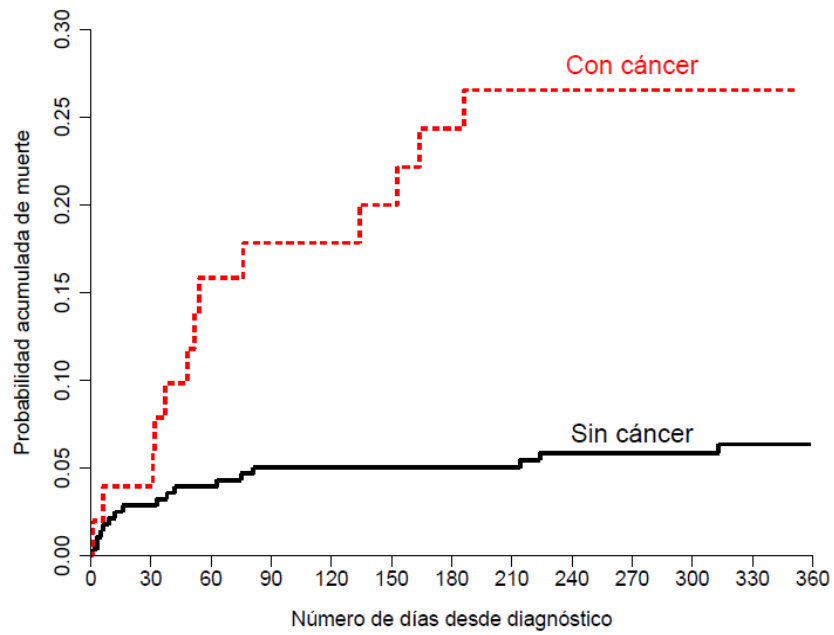
PANEL A: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 90 DÍAS



Personas en riesgo:

Sin cáncer	280	272	270	267	266	264	259
Con cáncer	51	49	49	45	42	42	41

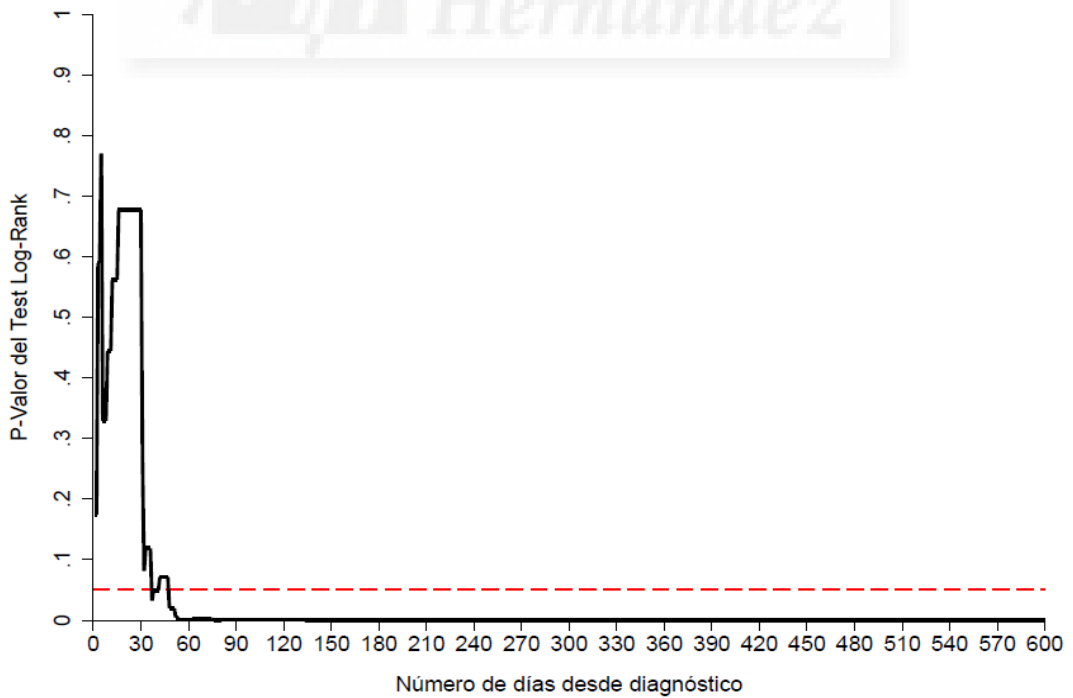
PANEL B: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA UN AÑO



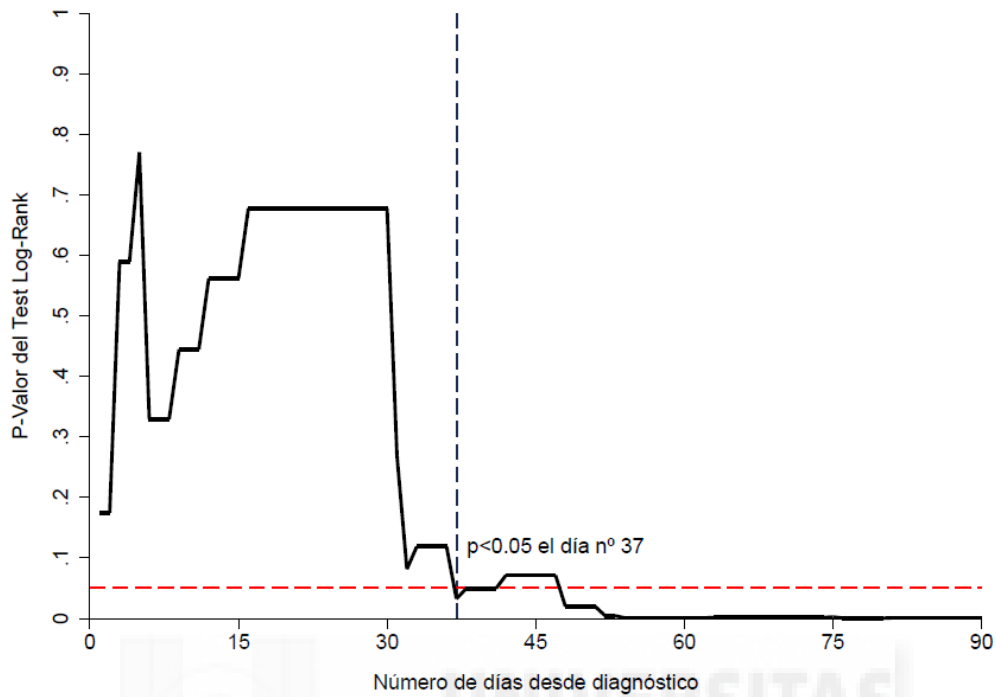
Personas en riesgo:

Sin cáncer	280	266	252	243	217	202	186
Con cáncer	51	42	40	34	31	30	27

PANEL C: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA



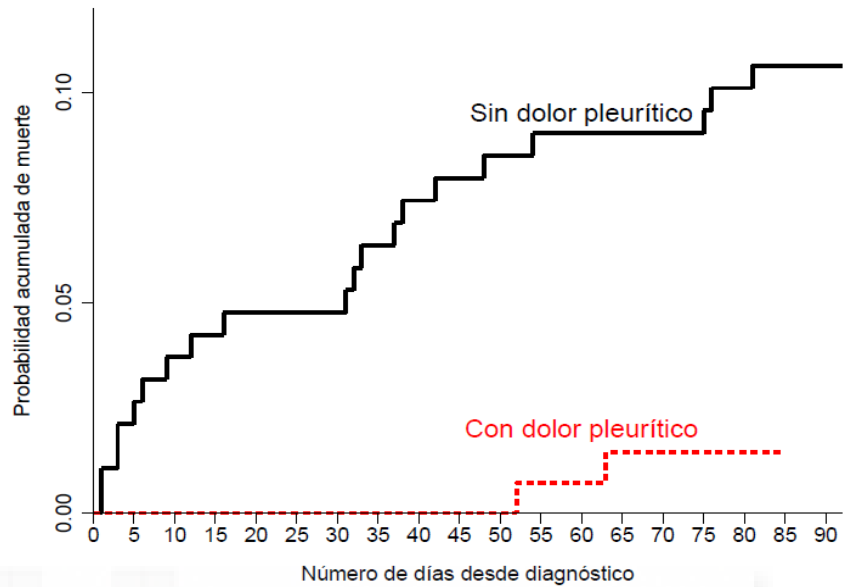
PANEL D: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA HASTA 90 DÍAS



- En referencia al **dolor pleurítico**, las curvas se separan prácticamente desde el inicio como vemos en la Figura 12 al fijarnos en sus Paneles A y B, actuando así como un factor protector al observar que cuando los enfermos con TEP asociaban dicha variable fallecían menos. Así en el Panel C podemos decir que la incidencia de la supervivencia es claramente mayor, logrando un p-valor menor de 0,05 ya desde el mismo día número 6 (Panel D)

FIGURA 12: CURVAS DE MORTALIDAD (KAPLAN-MEIER) DE PACIENTES CON Y SIN DOLOR PLEURÍTICO

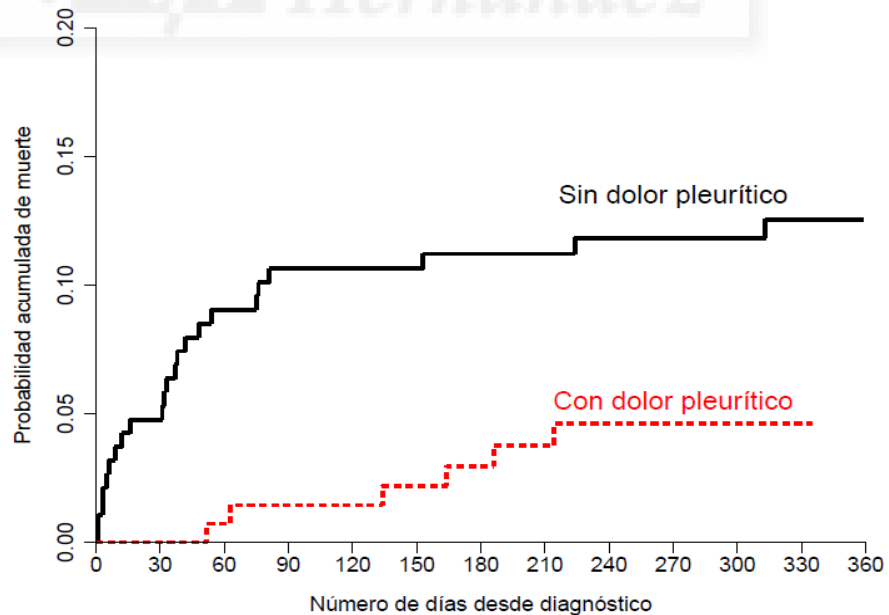
PANEL A: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 90 DÍAS



Personas en riesgo:

Sin dolor pleurítico	189	180	179	172	170	170	166
Con dolor pleurítico	141	141	140	140	138	136	134

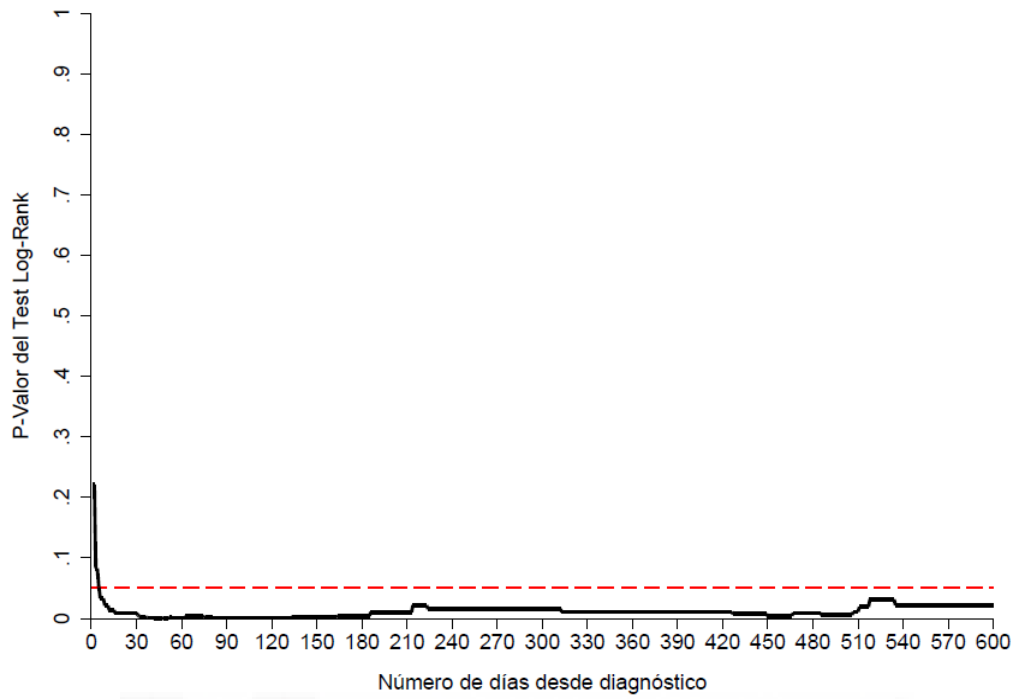
PANEL B: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 1 AÑO



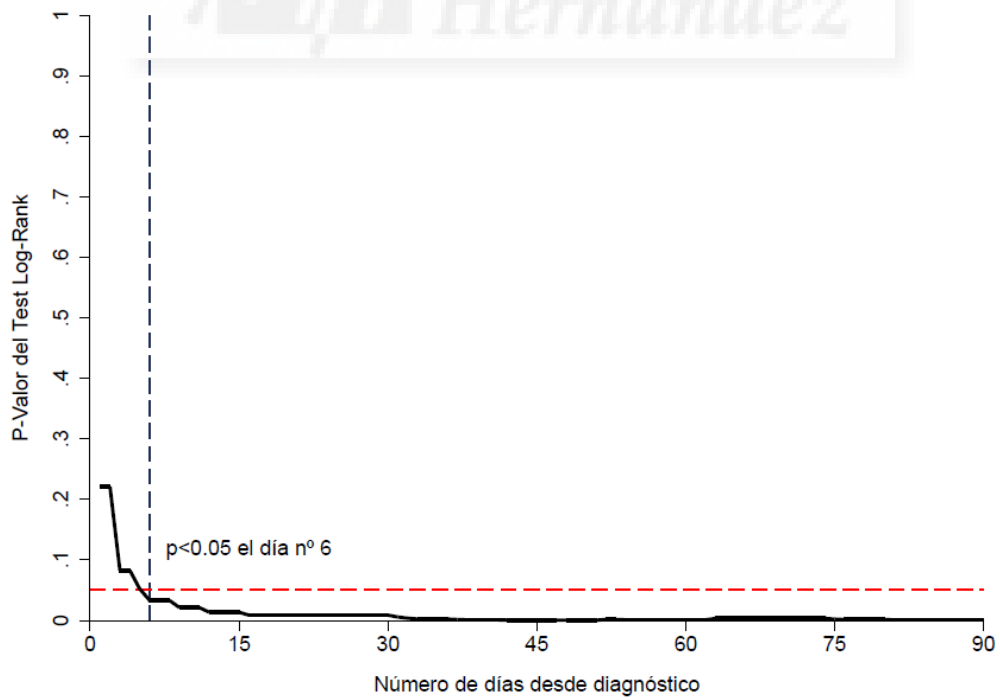
Personas en riesgo:

Sin dolor pleurítico	189	170	162	152	138	125	112
Con dolor pleurítico	141	138	130	125	110	107	101

PANEL C: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA



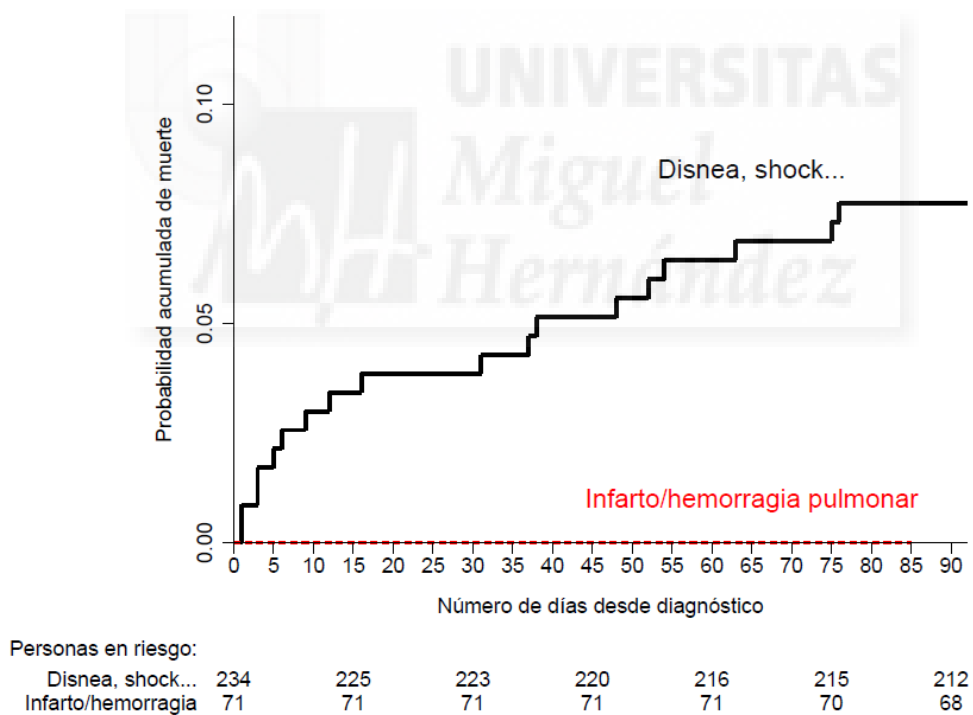
PANEL D: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA HASTA 90 DÍAS



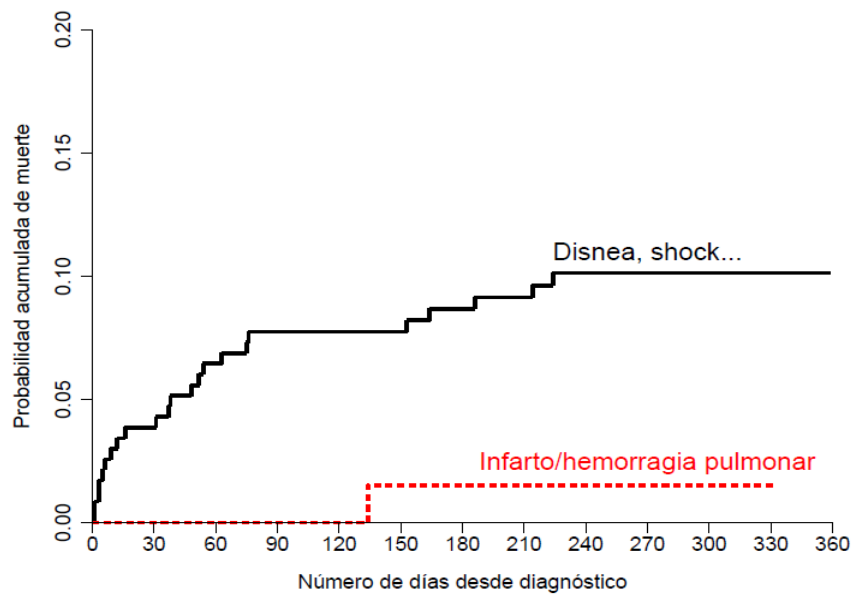
- Y el comentario es muy similar al anterior al fijarnos en lo ocurre con respecto a la presentación de Stein como infarto o hemorragia pulmonar expresado en la Figura 13. Comparamos a este grupo de pacientes contra todas las demás formas de presentación de Stein (shock o colapso circulatorio, disnea aislada, asintomáticos, e infarto/hemorragia sumado a disnea). Solo que en este caso, la significación estadística se obtuvo en el día 48.

FIGURA 13: CURVAS DE MORTALIDAD (KAPLAN-MEIER) DE PACIENTES CON Y SIN INFARTO/HEMORRAGIA PULMONAR

PANEL A: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 90 DÍAS



PANEL B: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 1 AÑO

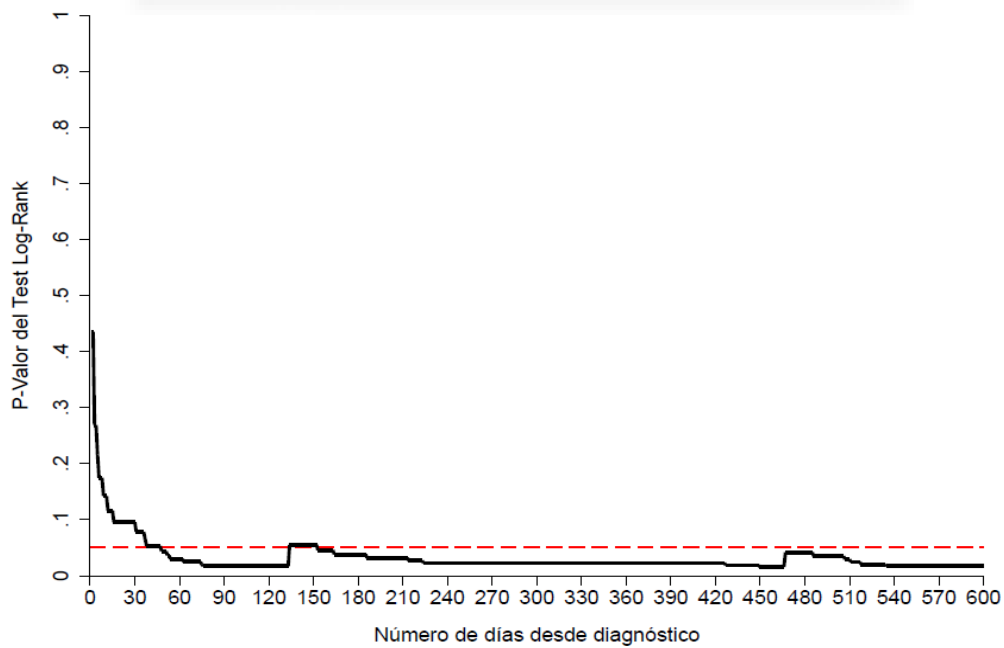


Personas en riesgo:

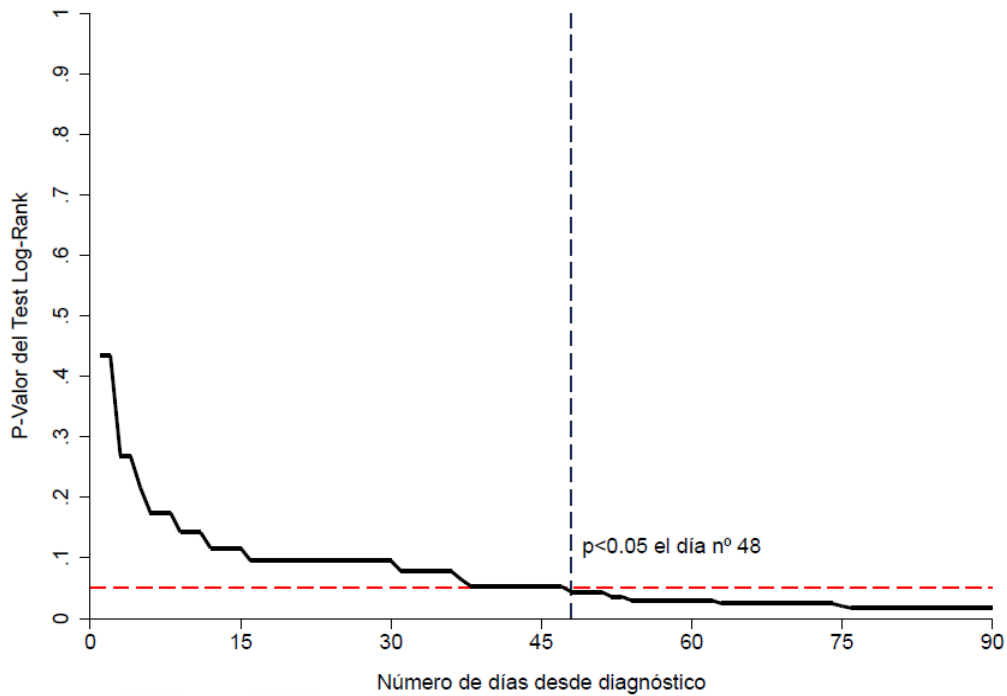
Disnea, shock...	234	216	206	196	176	163	148
Infarto/hemorragia	71	71	66	63	55	52	50



PANEL C: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA



PANEL D: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA HASTA 90 DÍAS



5.9.5.2. Variables categóricas no significativas:

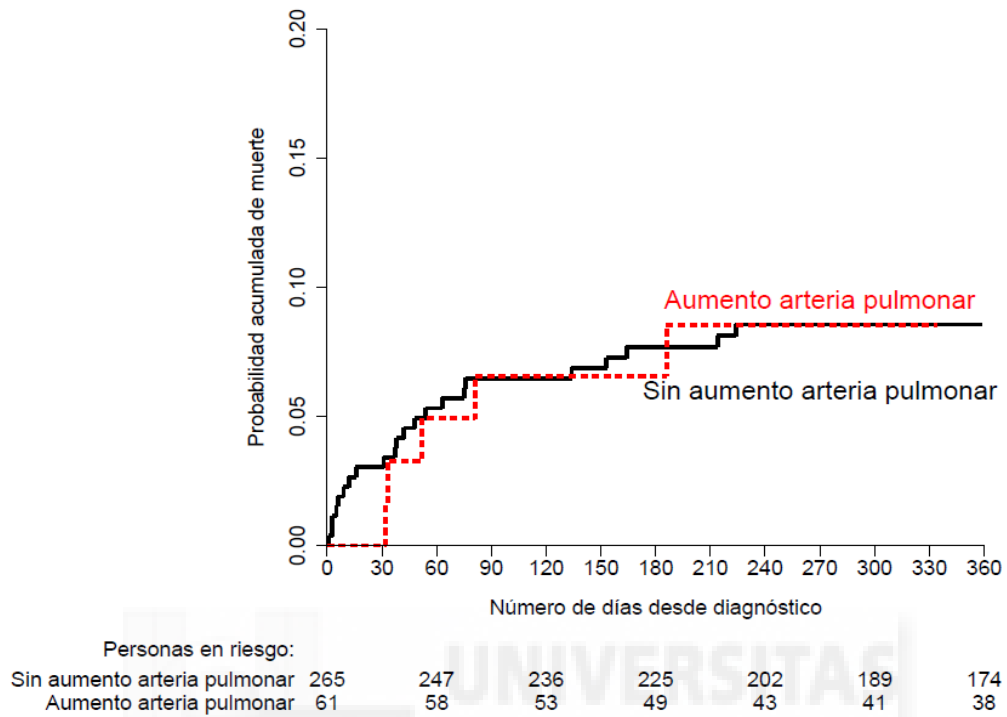
No hay que olvidar que en ellas el p-valor se mantiene siempre por encima de 0,05, lo que se objetivará en todos los Paneles B de cada una de sus figuras.

Podemos ver cómo las curvas de mortalidad son muy parecidas en su recorrido y apenas se distancian cuando nos referiremos a: aumento de la arteria pulmonar descendente en la radiografía de tórax (Figura 14), inicio de la clínica ambulatorio (Figura 15), presentar signos de TVP (Figura 16) y sudoración (Figura 17).

Y por otra parte, como sí que se separan en cierta medida estas mismas curvas aunque realmente no tengan tanto valor al no ser significativas, en las variables de: inmovilización (Figura 18), síncope (Figura 19) y presentación de Stein como shock o colapso circulatorio (Figura 20).

FIGURA 14: CURVAS DE MORTALIDAD DE PACIENTES CON Y SIN AUMENTO DE LA ARTERIA PULMONAR DESCENDENTE

PANEL A: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 1 AÑO



PANEL B: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA

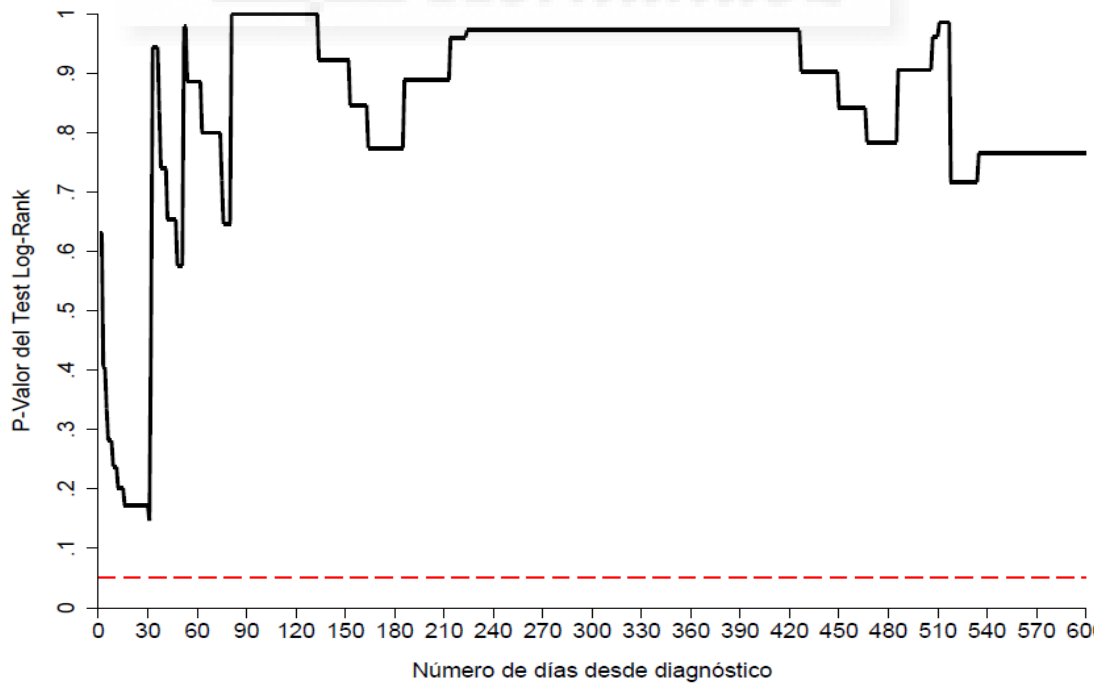
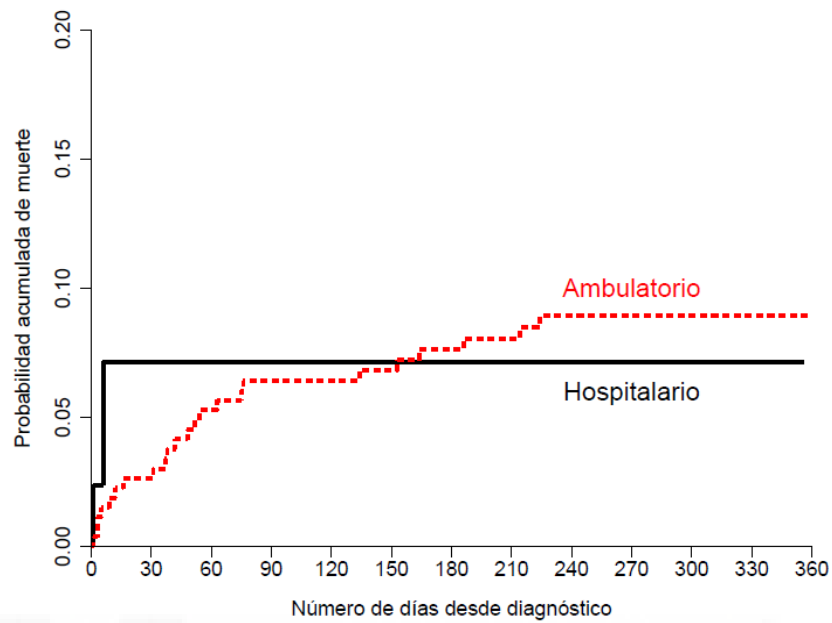


FIGURA 15: CURVAS DE MORTALIDAD (KAPLAN-MEIER) DE PACIENTES CON Y SIN INICIO CLÍNICA AMBULATORIO

PANEL A: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 1 AÑO



Personas en riesgo:

Hospitalario	42	37	36	35	31	28	25
Ambulatorio	266	251	237	225	201	189	175

PANEL B: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA

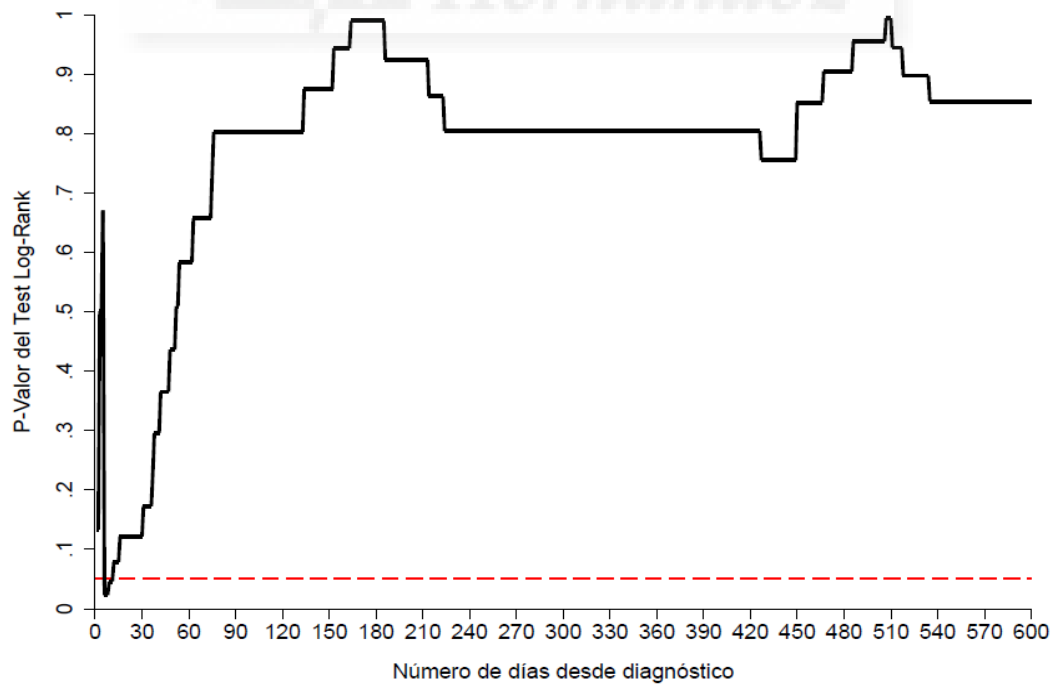
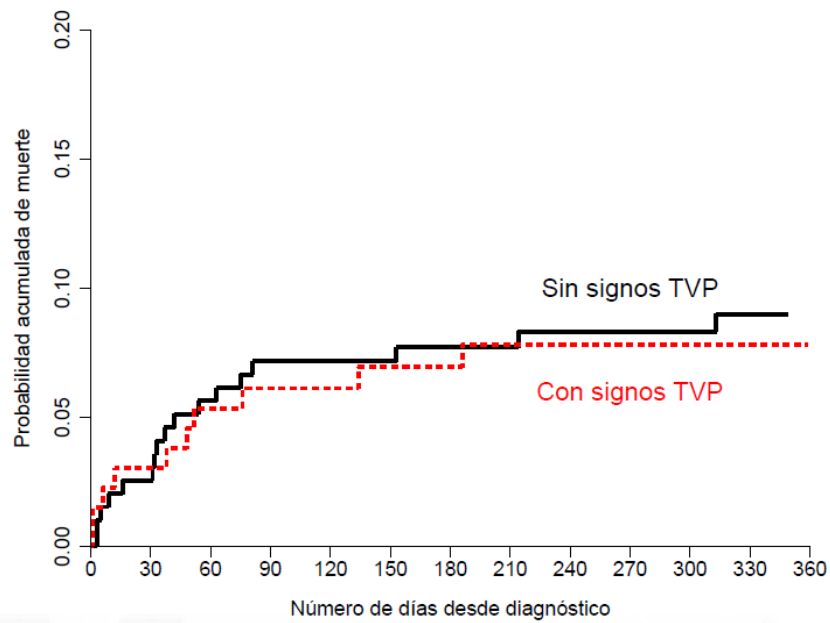


FIGURA 16: CURVAS DE MORTALIDAD (KAPLAN-MEIER) DE PACIENTES CON Y SIN SIGNOS DE TVP

PANEL A: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 1 AÑO



Personas en riesgo:

Sin signos TVP	196	184	175	168	146	138	128
Con signos TVP	132	122	115	108	102	94	85

PANEL B: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA

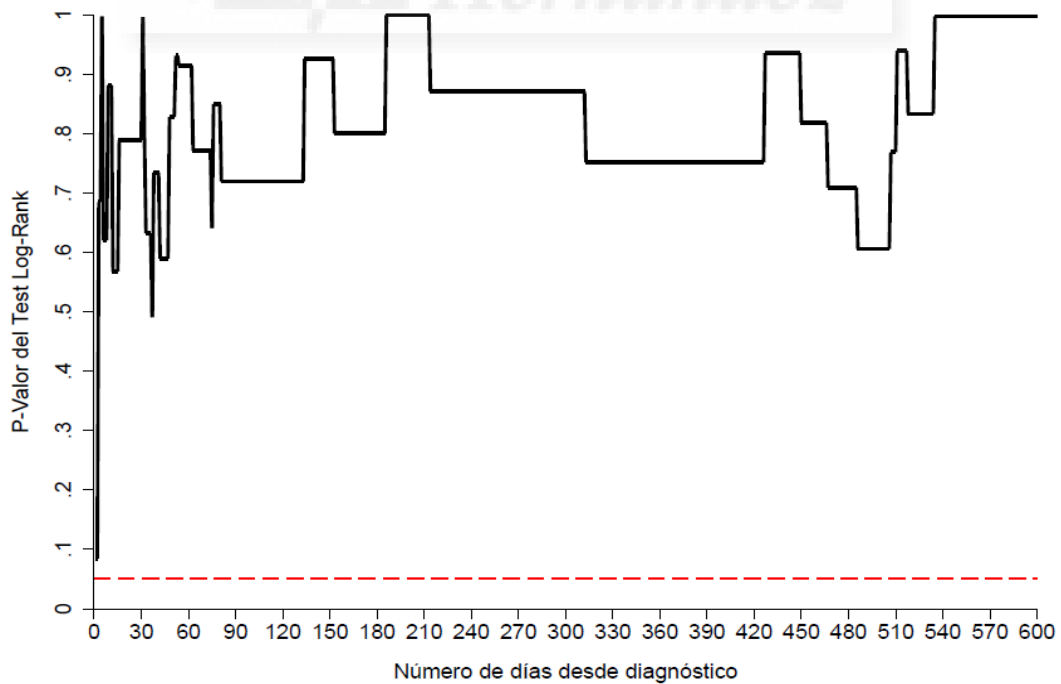
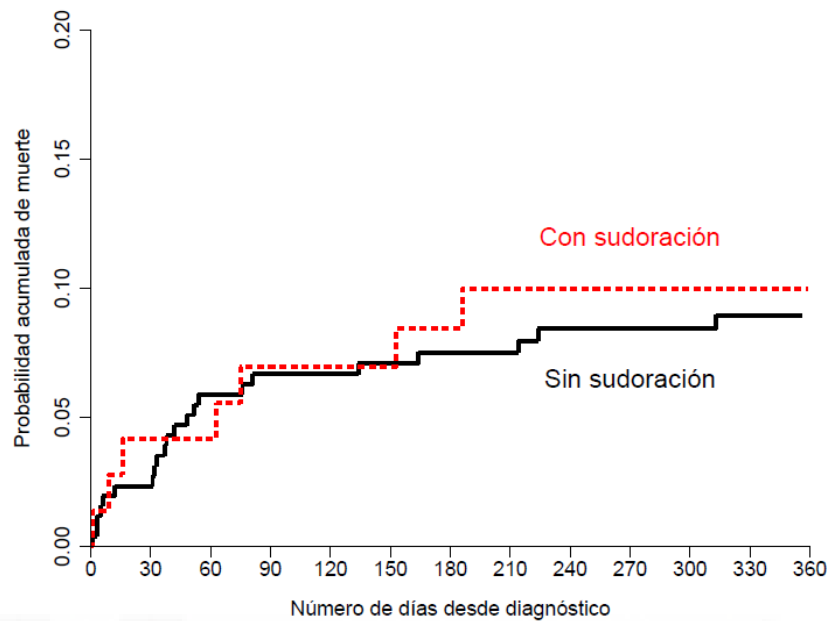


FIGURA 17: CURVAS DE MORTALIDAD (KAPLAN-MEIER) DE PACIENTES CON Y SIN SUDORACIÓN

PANEL A: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 1 AÑO



Personas en riesgo:

Sin sudoración	257	238	229	215	193	182	168
Con sudoración	72	69	62	61	54	49	44

PANEL B: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA

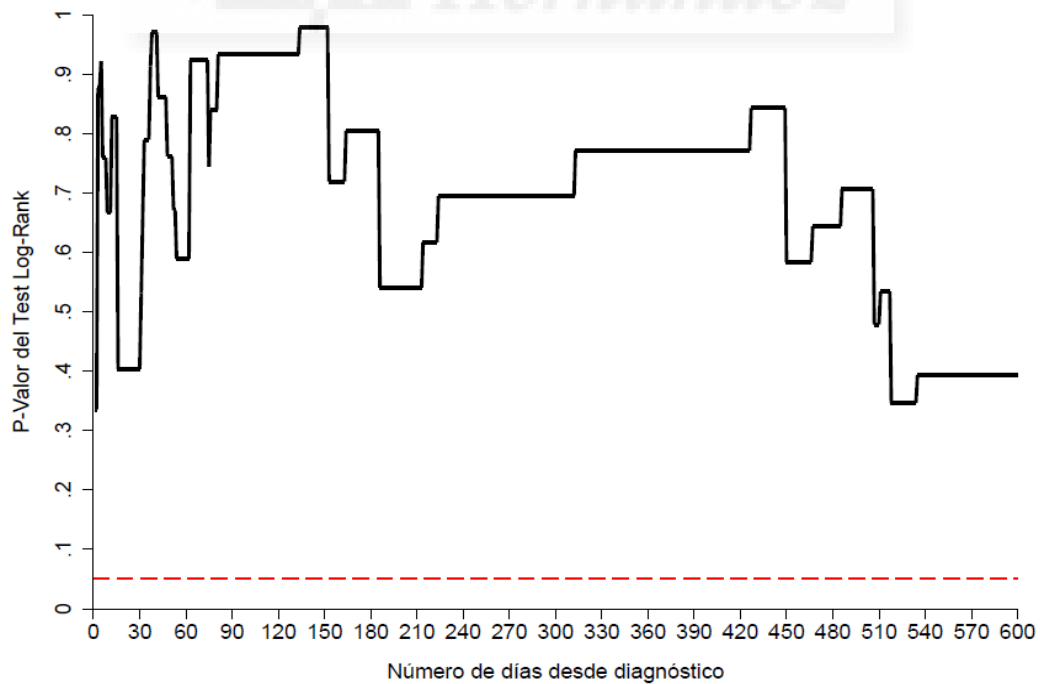
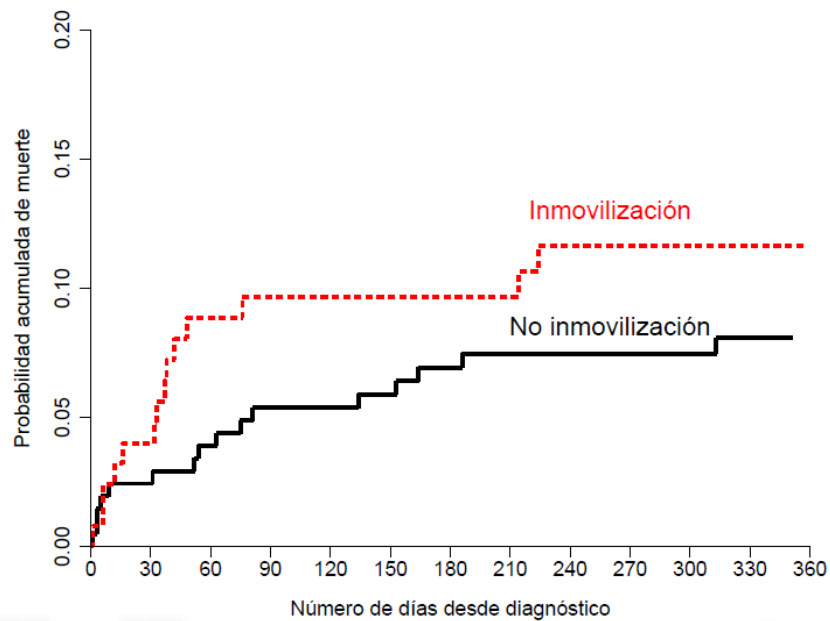


FIGURA 18: CURVAS DE MORTALIDAD (KAPLAN-MEIER) DE PACIENTES CON Y SIN INMOVILIZACIÓN

PANEL A: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 1 AÑO



Personas en riesgo:

No inmovilización	206	196	186	176	160	151	138
Inmovilización	125	112	106	101	88	81	75

PANEL B: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA

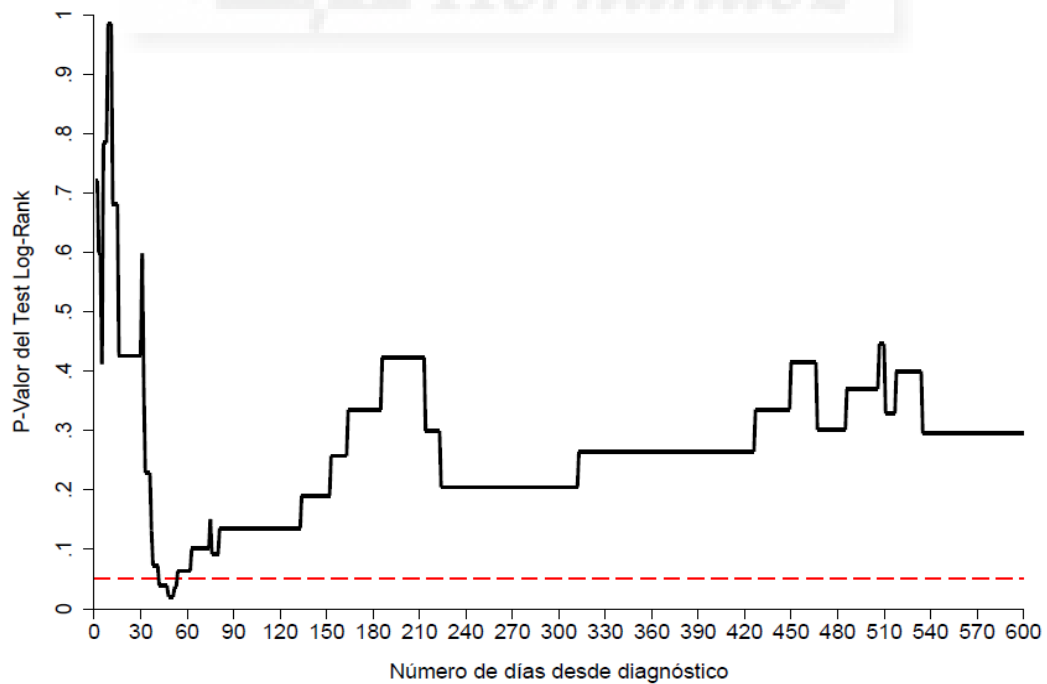
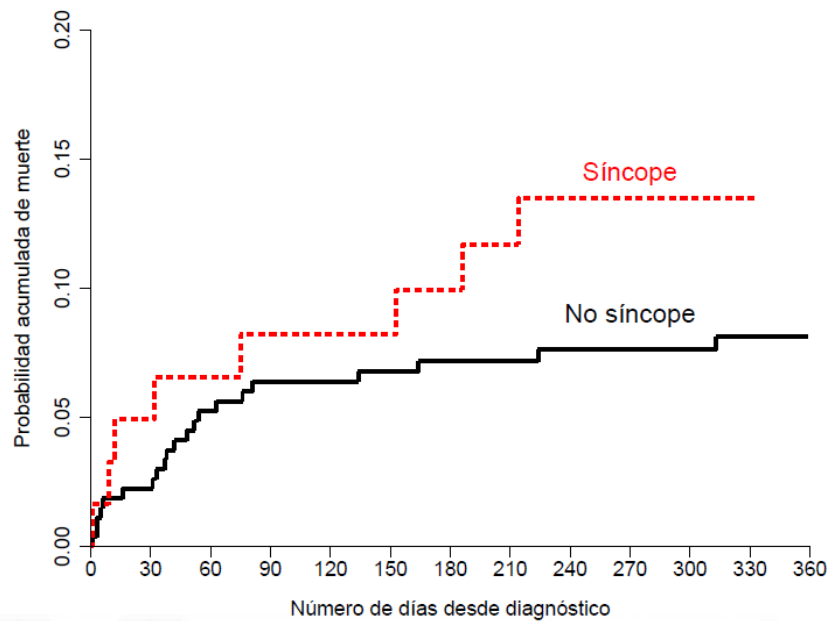


FIGURA 19: CURVAS DE MORTALIDAD (KAPLAN-MEIER) DE PACIENTES CON Y SIN SÍNCOPE

PANEL A: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 1 AÑO



Personas en riesgo:

No síncope	269	251	239	225	203	192	176
Síncope	61	57	53	52	45	40	37

PANEL B: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA

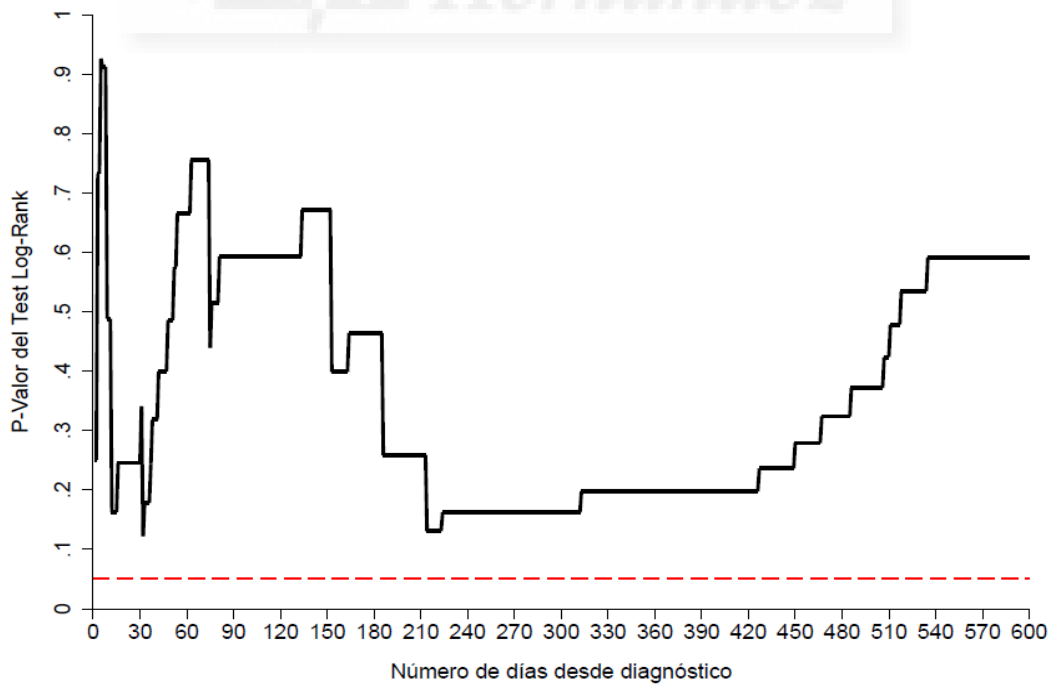
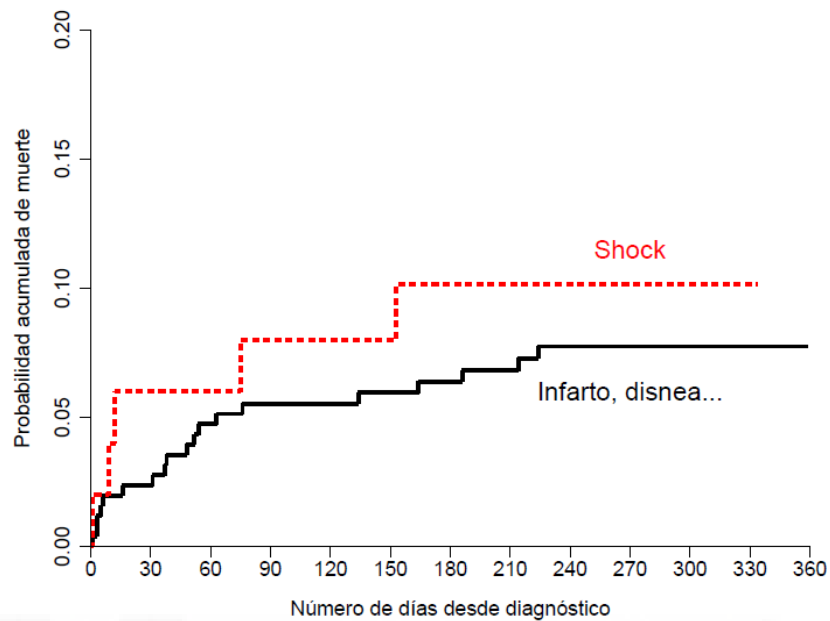


FIGURA 20: CURVAS DE MORTALIDAD (KAPLAN-MEIER) DE PACIENTES CON Y SIN SHOCK O COLAPSO CIRCULATORIO

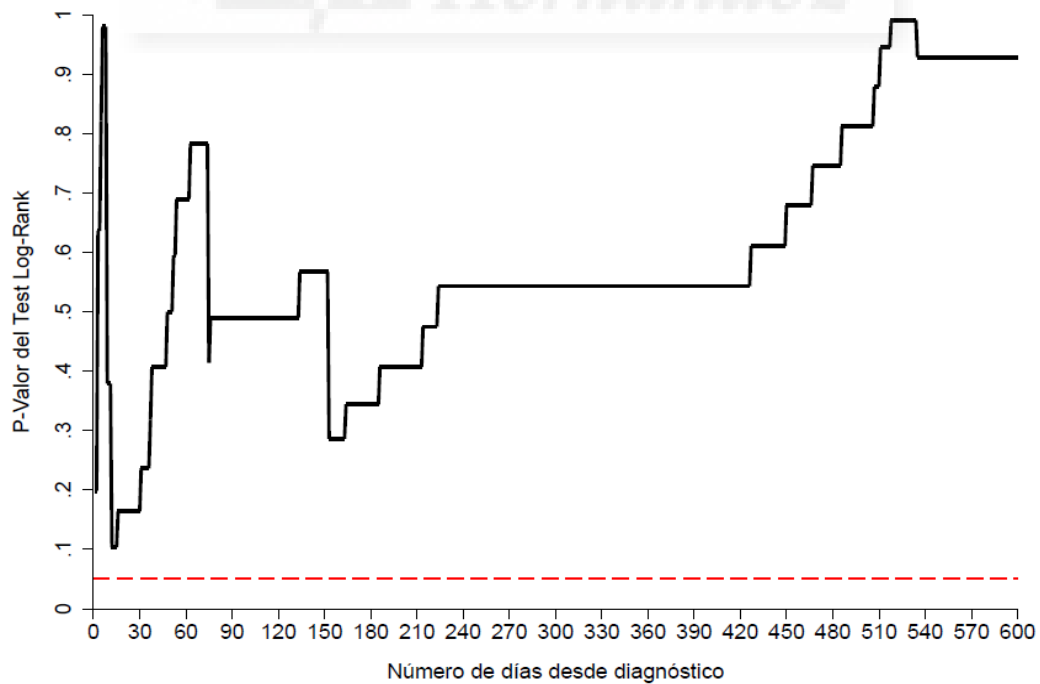
PANEL A: CURVAS DE MORTALIDAD HASTA 1 AÑO



Personas en riesgo:

Infarto, disnea...	255	240	229	217	193	182	167
Shock	50	47	43	42	38	33	31

PANEL B: TEST LOG-RANK DE SUPERVIVENCIA



6. DISCUSIÓN

El TEP es una enfermedad frecuente, de gran morbilidad e importante tasa de mortalidad. Desde un punto de vista práctico, conviene enfocar al TEP como una complicación de la trombosis venosa profunda (TVP) en extremidades inferiores, ya que excepcionalmente (5-8%) se produce la embolización pulmonar desde otros territorios (territorio venoso pelviano, aurícula derecha y extremidades superiores).

Ya que hay múltiples métodos de diagnóstico y tratamiento del TEP, no conocíamos como se aplicaban en la práctica diaria de nuestro Hospital (“a pesar de existir un protocolo y algoritmo de estudio elaborado por la Comisión de trombosis del hospital disponible en la Intranet y sesiones informativas para su difusión, junto con cursos cada año a los residentes de Formación Continuada”).

El objetivo principal de estratificar el pronóstico de los pacientes diagnosticados de TEP es poder elegir el tipo de tratamiento más adecuado para cada uno de ellos. De este modo, el criterio de identificar a los que posean un alto riesgo de desarrollar complicaciones nos orienta a que serían ellos los que se beneficiarían de un tratamiento más agresivo o una vigilancia más intensa. Y cuando tengan un bajo o muy bajo riesgo de complicaciones, se podría contemplar la posibilidad de un alta precoz o hasta de recibir el tratamiento ambulatoriamente incluso, sin llegar a precisar el ingreso hospitalario.

Actualmente hay datos de varios estudios de cohorte así como de un ensayo clínico, que sugieren el tratamiento ambulatorio en los sujetos con TEP de bajo riesgo en vez de su hospitalización. Según sus resultados y conclusiones, la terapia domiciliaria es igual de eficaz y segura respecto a recurrencias tromboembólicas, sangrados y tasa de mortalidad¹²³.

Recomiendan considerar un tratamiento ambulatorio en dichas personas, cuando además se encuentren clínicamente estables y posean una reserva cardiopulmonar aceptable, aparte de que tengan una escala clínica validada de bajo riesgo. Por otro lado para contemplar esta posibilidad, hay que asegurarse también que haya un buen soporte social con rápido acceso a atención médica y que los enfermos estén en situación de poder cumplimentar adecuadamente el tratamiento.

Por ello, de la misma manera proponen el alta precoz en los pacientes con esa condición de TEP de bajo riesgo y unas adecuadas circunstancias domiciliarias, sin

precisar permanecer más de 5 días de ingreso como sería lo apropiado en el modelo convencional.

Todo esto se ha sugerido como recomendación en la décima guía de práctica clínica del American College of Chest Physicians, recientemente publicada, con un grado de evidencia 2B¹²⁴.

Sin embargo, todavía hace falta un mayor número de estudios prospectivos para profundizar más a fondo en la seguridad y la eficacia de instaurar un tratamiento ambulatorio en enfermos con TEP hemodinámicamente estable. Según los resultados de nuestro trabajo, estamos de acuerdo en que sería más adecuado realizarlo si tampoco tienen añadida una TVP.

6.1. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO:

A nivel general, la ETEV es un problema de salud muy importante, siendo la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente con una incidencia anual estimada de 1-2 casos/1.000 habitantes¹²⁵. Se considera que además, esta se incrementa en un 1% por año de edad en los mayores de 75 años¹²⁶.

En cuanto a la población infantil, según los estudios en niños ha sido registrada una incidencia anual de ETEV de 53-57/100.000 pacientes hospitalizados¹²⁷ y de 1,4-4,9/100.000 en la población general^{128, 129}. En ellos, el TEP suele asociarse habitualmente a TVP y raramente no está provocado por algún factor desencadenante, como patologías médicas crónicas graves o vías venosas centrales¹³⁰.

Alrededor de un tercio de los pacientes con ETEV sintomática cursan con TEP, que es su manifestación más grave al producir una mortalidad del 30% si no se trata y del 2% con tratamiento correcto. Además, el TEP está frecuentemente infradiagnosticado y sólo conocemos la tercera parte de los eventos que se producen¹³¹. Esto es debido a su presentación clínica variable e inespecífica, ya que puede comportarse desde una modalidad asintomática o siendo un hallazgo casual, hasta manifestarse con un debut de muerte súbita.

La epidemiología del TEP es muy difícil de determinar. Globalmente, esta enfermedad es una causa importante de mortalidad, morbilidad y hospitalización en Europa.

Según se estimó en el año 2004 con base en un modelo epidemiológico realizado en seis países de la Unión Europea que poseían una población total de 454.000.000 habitantes, más de 317.000 muertes fueron relacionadas con ETEV¹³². Un 34% de los fallecimientos ocurrió por muerte súbita debida a TEP y un 59% como resultado de un TEP que permaneció sin diagnosticar en vida; solamente el 7% de las muertes sucedieron en enfermos correctamente diagnosticados con anterioridad.

En España, se producen cada año alrededor de 150.000 casos de ETEV, que según algunos estudios, supone entre el 1- 2% de los ingresos hospitalarios. La incidencia aproximada de TEP a nivel nacional es estimada anualmente en torno a un caso por cada 1.000 habitantes, aunque en la actualidad se piensa que realmente este número sea mayor y se aproxime a los 60.000 casos de TEP cada año, cuya hospitalización supondría unos gastos mínimos de 20 millones de euros anuales.

Durante el año 2010 y de acuerdo a los datos del Ministerio de Sanidad, en nuestro país se diagnosticaron 22.250 eventos de TEP, con una mortalidad durante el ingreso registrada del 8,9%¹³³. En pacientes con TEP agudo adecuadamente confirmado, las tasas de mortalidad durante los 3 primeros meses de tratamiento son muy variables, con unas diferencias que abarcan desde el 1,4% hasta el 17,4% según los distintos estudios consultados¹³⁴. Esta variabilidad tan grande puede atribuirse a la enorme heterogeneidad demostrada con respecto al curso clínico y el pronóstico de estos enfermos.

Desde el año 2002 hasta el 2011, el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en colaboración con un grupo de expertos en el área de la epidemiología y la circulación pulmonar, realizó un estudio sobre la evolución de la hospitalización por TEP a través de su Servicio de Neumología¹³⁵. Se analizaron 115.671 altas de pacientes ingresados durante dicho periodo de 10 años. De su análisis se observaba como se había doblado el número de ingresos, pasando de 8.468 casos en 2002 a 15.279 en 2011. Así como también el aumento de la tasa de hospitalizaciones, desde 20,4 casos por 100.000 habitantes en el año 2002 hasta 32,7 en el año 2011. Este trabajo también evidenciaba que la complejidad de los pacientes era cada vez mayor, ya que mientras en el año 2002 el 55% de los sujetos tenía al menos una patología asociada, esta cifra crecía hasta llegar al 63,3% en el año 2011. Aun así, en el artículo se muestra un descenso progresivo en la duración de la estancia hospitalaria, que bajaba de 12,73 a 9,99 días de media. Estos datos

concuerdan con nuestro estudio, donde la estancia media en el Servicio de Neumología rondaba los 18 días. Hay que considerar que el periodo de reclutamiento de nuestros pacientes fue anterior (desde 1996) y finalizó en 2005, cuando el protocolo de tratamiento habitual incluía el inicio con heparina no fraccionada i.v. con paso a partir del 5^a día a anticoagulación oral con acenocumarol. Además, dada la complejidad de muchos de los pacientes ingresados con TEP, en ocasiones se demora el paso a la anticoagulación oral por la necesidad de realizar técnicas diagnósticas invasoras.

Con más de 22.000 casos anuales, el perfil del individuo que presentaba un TEP resultó ser el prototipo de una mujer de avanzada edad y con patología asociada. Además, se objetivó una reducción del porcentaje de mortalidad durante el ingreso, desde el 12,93% en el año 2002 hasta el 8,32% de los casos en el año 2011.

A su vez, la prevalencia de la TVP dentro de un contexto de TEP ya confirmado, es variable en función de los estudios que se revisen, oscilando en el rango de una horquilla en la que nuestros hallazgos parecen comparables con lo publicado previamente. A los 356 enfermos que incluimos en total, se les dividió en dos grandes grupos: los que tuvieron un episodio de TVP concomitante al del TEP, en conjunto 200 personas (56,2%). Y los que no, que fueron 156 (43,8%).

Respecto a la forma de presentación según los síndromes de Stein, como asintomáticos se encontró a 13 sujetos (4%), al grupo de TVP pertenecían 10 (76,9%) mientras que 3 (23,1%) estaban en el que sólo se manifestó con TEP. En algunos estudios como el de Girard et al., datan cifras algo inferiores cuando el TEP es asintomático, demostrando TVP en alrededor del 50% de las personas⁶.

Para el resto de los síndromes de Stein, donde ya debutaron con síntomas clínicos diversos, hubo 315 personas (96%) de las que 174 tuvieron TVP (55%) y 141 (45%) no. Este dato de TVP en TEP sintomático es concordante con lo descrito habitualmente¹³⁶, así como hace también Uresandi et al. en el reciente consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar¹³³.

6.2. INFLUENCIA DEL SEXO:

Al evaluar el impacto del sexo de los pacientes de nuestro trabajo, se objetivó que la casuística en ambos era muy similar, con un total de 167 varones (46,9%) frente a 189 mujeres (53,1%).

Cuando se analizaron los eventos de TVP entre hombres y mujeres, pese a que el porcentaje fue discretamente algo superior en los varones, esto no alcanzó significación. Por lo que se corroboró que el análisis por género no presentaba ninguna influencia estadísticamente significativa en el estudio.

Este resultado que obtuvimos va en cierta consonancia con el trabajo de Bauersachs et al¹³⁷. que reportaba que la TVP se diagnosticaba menos en mujeres probablemente debido a la mayor incidencia de síntomas inespecíficos en ellas¹³⁸ y que se obviaría como en nuestros resultados al realizarse el ecodoppler sistemáticamente para el cribado de la muestra.

Aunque no se ha llegado a un consenso acerca de si la incidencia de la ETEV varía o no con el sexo, hay datos muy discordantes según la evidencia consultada¹³⁹.

Según la última actualización ya realizada a la 9ª edición de la guía clínica Chest sobre ETEV, no hay cambios respecto a lo descrito sobre las recurrencias de eventos en cuanto al impacto del género. Por un lado, sugieren con un grado de evidencia 2B que en los sujetos con un primer episodio de ETEV sin un factor de riesgo que haya provocado una TVP proximal o un TEP, y que además tengan un riesgo bajo o moderado de sangrado, se anticoagule al enfermo de un modo indefinido para prevenir recidivas. Y por otra parte, también siguen recomendando con la misma evidencia 1B que si el riesgo de sangrado es alto en estos mismos sujetos, sólo se utilice la terapia anticoagulante durante 3 meses.

Sin embargo, añaden una pequeña modificación con un comentario hacia este último punto. El sexo del paciente y el valor del dímero D que presente la persona (medido tras 1 mes de haber suspendido la anticoagulación), podrían influir en la decisión de suspender por completo o reanudar el tratamiento anticoagulante ampliando su duración en estos enfermos. Al ser muy difícil decidir si se suspende el tratamiento anticoagulante tras un tiempo limitado en este subgrupo de individuos, podríamos apoyarnos en estas 2 variables como orientación para estratificar el riesgo futuro de recurrencias de ETEV¹⁴⁰⁻

¹⁴². Y también hacen referencia a que en todos los que vayan a recibir tratamiento a largo plazo, la continuidad de su pauta debería ser reevaluada a intervalos periódicos, como por ejemplo podría ser una vez al año.

En cuanto a la explicación que aportan para ello, comentan como los hombres tendrían un 75% más de riesgo de recurrencia en comparación con las mujeres, mientras que las personas con un dímero D aún positivo en la medición al mes tras la finalización de la anticoagulación, doblarían el riesgo respecto a los que presentasen este valor negativo. Además de que el valor predictivo de ambas variables parecía que era sumatorio y aumentaba en conjunto.

Sucedía que si una mujer tenía un dímero D posttratamiento negativo, su riesgo de repetición de un nuevo evento de TEP o TVP disminuía a un 15% a los 5 años y perdía fuerza el argumento de mantener la anticoagulación. Así podía sugerirse de este modo que el dímero D influía en esta decisión respecto al sexo femenino. Mientras que si un hombre presentaba un dímero D negativo, su riesgo apenas descendía a un 25% en comparación con el riesgo general estimado en un 30% y en esta ocasión parecía estar bien sustentado el no suspender los anticoagulantes a los 3 meses. Por tanto, aquí el dímero D no se consideraba un factor influyente en el sexo masculino¹²⁴.

Pero a día de hoy, el panel de expertos no incluye estos dos factores en la actualización de la 9ª edición de la guía para basarse en sus recomendaciones. Es todavía incierta la forma en la que usar el test del dímero D a la hora de tomar decisiones respecto a la duración del tratamiento de un primer episodio de ETEV idiopático, así como no ser suficientemente consistente el hecho de si se debería tener en cuenta el género del paciente.

Y como mención aparte, cabe destacar que hay determinados factores de riesgo para volverse más propenso a sufrir un episodio de ETEV que sólo va a presentar con exclusividad el género femenino. Son debidos a los diversos cambios hormonales que pueden ir sufriendo las mujeres a lo largo de las diferentes etapas de su vida.

- En periodo fértil, el factor predisponente a ETEV más frecuente son los anticonceptivos orales.
- Durante la gestación, la ETEV es una importante causa de muerte materna, con el riesgo más alto en el tercer trimestre y durante las primeras 6 semanas posparto.

Hasta 3 meses después del parto, el riesgo es aún unas 60 veces mayor que el de mujeres no gestantes.

- La fertilización *in vitro* incrementa aún más ese riesgo de ETEV asociado al periodo de gestación. En un estudio transversal sobre un registro realizado en Suecia, se comprobó cómo el riesgo global de TEP aumentaba considerablemente al compararse entre mujeres de edad similar cuyo primer hijo nacía o no mediante esta técnica, en especial durante el primer trimestre de la gestación (HR 6,97; IC95% 2,21-21,96). Aunque el número absoluto de mujeres que sufrieron un evento de TEP fue bajo en ambos grupos (3 frente a 0,4 casos/10.000 gestaciones durante el primer trimestre, y 8,1 frente a 6,0/10.000 gestaciones en total)¹⁴³.
- Y tras la menopausia, cuando se utiliza terapia de reemplazo hormonal, varía en gran medida el riesgo de ETEV alcanzado en función de la formulación que se aplique.

En nuestro trabajo sólo se incluyó como variable a analizar la toma de anticonceptivos, resultando no ser significativa en mujeres que presentaban un evento de TEP con o sin TVP asociada.

6.3. VALORES DEL DÍMERO D:

El análisis del dímero D en la coagulación es una prueba eficaz y rentable, fundamental como estrategia no invasiva cuando se combina con la probabilidad clínica, en el diagnóstico de TEP. Su mayor interés consiste en la capacidad para excluir la enfermedad tromboembólica venosa. La utilidad clínica que presenta el DD es relevante por conseguir una importante reducción del número de pruebas necesarias para completar el diagnóstico y disminuir notablemente el coste total que hubiera conllevado dicha investigación.

Aunque cuando su resultado es positivo, nunca se debe olvidar que el dímero D no es un marcador específico de ETEV, puesto que también pueden aumentar sus cifras en muchos estados en los que el sistema de la coagulación está activado. Otras situaciones en las que su valor se eleva pueden ser: cirugías, traumatismos, infecciones, inflamación, embarazo, coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis, hepatopatía, edad avanzada, cáncer y enfermedad arterial (como arteriopatía periférica, enfermedad de las arterias coronarias o ictus).

En nuestro trabajo encontramos que el valor medio del dímero D en los resultados que obtuvimos fue de 4740 ng/ml, el cual logró conseguir significación estadística. Ocurrió igual cuando se filtró esa misma variable pero sólo para un valor de dímero D exclusivamente positivo, considerándose este a partir de ser igual o mayor de 500 ng/l.

Y al realizar el modelo univariante de Cox, el dímero D continuó siendo estadísticamente significativo en el estudio. No obstante, tras el último paso al ser analizado en el multivariante fue descartado finalmente como factor predictor de mortalidad en TEP asociado a TVP. Sin embargo, cuando se hizo este mismo modelo multivariante pero desglosado por periodos, sí que logró significación estadística en algunas de las etapas de tiempo elegidas tras el diagnóstico de TEP. Obtuvo un p-valor inferior a 0'05 a la semana y al mes, aunque al año fue de 0,101.

La sensibilidad para el D-dímero varió en 13 estudios publicados entre 72 a 100%, y la especificidad entre 31 a 100%. Estos resultados dependieron de factores como tipo del método de análisis, nivel de corte, tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas... El tiempo que haya transcurrido desde la formación inicial del coágulo es importante cuando se interpretan los resultados de esta prueba, ya que la cifra del DD va disminuyendo según va pasando el tiempo desde el inicio de los síntomas¹⁴⁴. Algunos autores hablan de una disminución de la sensibilidad del DD a partir de los 4 días tras el comienzo de la clínica, rango que va según otros hasta las 2 semanas posteriores, donde aumentarían por tanto los falsos negativos^{145, 146}.

En el ensayo PROLONG, cuyos resultados han sido confirmados posteriormente en varias revisiones sistemáticas y en metaanálisis, se utilizó la determinación del dímero D tras la suspensión de la terapia anticoagulante como un posible modelo predictivo de recurrencia para pacientes con ETEV no provocada. Objetivaban el valor del DD al mes tras la retirada completa de la anticoagulación oral, la cual habían precisado los enfermos como tratamiento en su primer episodio de TEP, como mínimo durante al menos 3 meses¹⁴⁷. Aunque el DD se posicionó como una buena opción para identificar a quiénes eran sujetos con bajo riesgo de recurrencia respecto a dichos eventos, pese a ello aún no ha sido validada prospectivamente en la actualidad. Es evidente que se precisan más estudios para poder especificar cuando deja de ser fiable en el tiempo el valor del DD para la exclusión del diagnóstico de ETEV, dado que esto no se conoce con exactitud todavía.

6.4. ESTRATEGIA PRONÓSTICA:

Se han desarrollado distintas escalas para intentar aplicar esta idea. Finalmente, decidimos utilizar la de PESI simplificada, que es una excelente herramienta más fácil de llevar a cabo que la original y extensamente validada.

Como ejemplo de ello, hay una cohorte de validación externa de 7.106 pacientes que habían sido incluidos en el Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE). 2569 de los pacientes (el 36,1%), fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala PESIs y presentaron una mortalidad por todas las causas del 1.1% (28 sujetos; IC 95% 0.7-1.5). En el grupo restante, 4537 personas (63,8%) fueron clasificados como de alto riesgo y su mortalidad resultó del 8.9% (40 sujetos; IC 95%, 8.1-9.8).

Aunque también se ha planteado si podría tener el inconveniente de sobreestimar el riesgo en ocasiones, por aludírsele el ser muy restrictiva en cuanto a su punto de corte. A pesar de ello, conserva plenamente su capacidad pronóstica para identificar a pacientes de bajo riesgo.

Hay mucha información sobre cómo los modelos predictivos pueden identificar el riesgo alto o bajo de eventos adversos y mortalidad que tienen las personas con TEP agudo, ya incorporados como un factor que influye en las recomendaciones terapéuticas de guías clínicas y consensos. Estas escalas clínicas predictivas son especialmente útiles en la valoración terapéutica y el plan de manejo del enfermo en el servicio de urgencias.^{148, 149}

Hasta ahora no se sabe bien el valor real de combinar estas escalas clínicas con algunos biomarcadores o pruebas de imagen, como podría ser el ecodoppler, para descartar con mayor seguridad a las personas que no fueran de alto riesgo¹³³.

En los resultados que recogimos sobre los enfermos con TEP de la muestra, hay un elevado porcentaje que se clasifica con el criterio de pronóstico de alto riesgo, pero luego esto no es significativo cuando lo comparamos por grupos con y sin TVP. Sin embargo, el poseer TVP en nuestro estudio sí es un factor de mortalidad que indicaría un mayor riesgo pronóstico, aunque la PESIs no obtuviera significación estadística.

Dichas combinaciones son algo que no ha sido completamente aclarado en la actualidad y precisa mayor evidencia para lograr algún posicionamiento de peso al respecto.

No obstante, apoyándonos en que son suficientemente conocidas desde hace más de 3 décadas las distintas formas de presentación del TEP (según los síndromes clásicos de Stein) y su relación con la severidad y el grado de gravedad del mismo, se decidió filtrarlos como variables independientes en nuestra base. Hallamos que la presentación como infarto o hemorragia pulmonar (que se asocia con episodios de TEP de mayor levedad) era estadísticamente significativa, encontrándose en mayor medida en el grupo sin TVP, mientras que la de shock o colapso circulatorio (en relación con presentaciones de TEP más severas) era significativamente más frecuente con TVP concomitante.

Por otra parte, tras realizar nuestro análisis univariante el síndrome de Stein como shock o colapso circulatorio no alcanzó significación para ser clasificado como un factor de mortalidad, mientras que el infarto o la hemorragia pulmonar, sí que se confirmó como un factor protector. Además, se comprobó a continuación cómo esta última presentación de Stein en el modelo multivariante también resultaba ser factor de confusión entre TVP y probabilidad de muerte en TEP. Con lo que una importante conclusión de nuestro trabajo es que se considera un factor protector de fallecimiento al Stein como hemorragia o infarto pulmonar, ya que disminuía la probabilidad de muerte cuando se asociaba en torno al 67%.

Tradicionalmente, los pacientes con síndrome de infarto o hemorragia pulmonar generalmente se han relacionado con un curso clínico consistente en dolor pleurítico y/o hemoptisis. La localización de sus émbolos suele ser periférica y en este grupo hay una mayor prevalencia de derrame pleural en la radiografía torácica, además de que suele darse con más frecuencia en pacientes jóvenes. Por otro lado, en el síndrome de disnea aislada casi nunca aparece un ECG con patrón de normalidad.

Estos perfiles clínicos ya fueron estudiados en profundidad por Stein et al^{150, 151} en los pacientes del emblemático estudio PIOPED, sin comorbilidad cardiorrespiratoria relevante. En aquella serie, el 65% de los sujetos presentaron un síndrome de infarto o hemorragia, el 22% se manifestó sólo con disnea y únicamente el 8% cursó con un shock o colapso circulatorio. En la década de los años 90, la división de los enfermos por síndromes clínicos según lo descrito por estos autores, fue muy popular.

Dicha clasificación era considerada de gran ayuda para el abordaje de la enfermedad, impulsando su interés pronóstico, al correlacionarse claramente con la gravedad de la obstrucción arterial y la mortalidad a corto plazo. Hoy en día, aún no llegamos a entender por completo los condicionantes fisiopatológicos a los que posiblemente obedece dicha obstrucción.

En referencia a una línea similar a nuestros resultados, Lobo et al. ya comentaban en 2006 que estratificar por síndromes era útil para el abordaje diagnóstico del TEP. Y que además, esto tenía cierto valor pronóstico al identificar a determinados pacientes con un mayor riesgo de muerte, en los que las dosis y la duración del tratamiento deberían ser diferentes. Según ellos, los que cursaban con colapso circulatorio o disnea aislada como formas de presentación clínica inicial, aumentaban su riesgo de muerte y parecían asociar una mayor gravedad clínica de la recurrencia del TEP¹⁵². De hecho, describían como la tasa de mortalidad a los 15 días tras el diagnóstico era más alta en sujetos con una presentación de disnea aislada y colapso circulatorio (con un 6,2% y un 6,5% respectivamente) que las que se halló en pacientes con infarto pulmonar, que resultaba ser sólo de un 2,5%.

Otros grupos de autores también comentaban que la mortalidad de los enfermos diagnosticados de TEP era mayor cuando asociaban como debut la presentación de colapso circulatorio, pero encontraban que la frecuencia de recidivas no era diferente en ellos¹⁵³.

Tras nuestro análisis obtuvimos datos concordantes con la hipótesis principal para la que se planteó el estudio, a favor de que la asociación de un evento de TVP a un episodio de TEP implica mayor gravedad y complicaciones como mayor riesgo de fallecimiento, donde habría que tener en consideración la hemorragia o infarto pulmonar como forma de debut respecto a los síndromes de Stein. Eso iría a favor de ayudar a localizar sujetos con TEP de bajo riesgo, si presentasen un debut así y se descartase en ellos TVP, con lo cual podría plantearse el alta precoz hospitalaria o directamente el alta desde el servicio de urgencias para un plan terapéutico domiciliario.

6.5. TRATAMIENTO NO CONVENCIONAL:

El filtro de vena cava en nuestra muestra fue instaurado para un escaso número de enfermos con TEP, en los que todos tuvieron TVP asociada. Logró ser significativo estadísticamente y convertirse en factor predictor de fallecimiento en el análisis univariante, aunque se descartó como factor de confusión al realizar después el multivariante, por tanto sin influir en la mortalidad al final.

En el modelo multivariante se ha de estimar la relación de varias variables con la probabilidad de muerte de forma simultánea. Dado que el número de casos con filtro no era demasiado elevado, esto podría incidir en una estimación algo menos precisa y afectar a su significación estadística.

A la vista de esos resultados, podría parecer plausible que la colocación de un filtro estuviese asociado con un aumento de la mortalidad. También podría ser interpretado como que el filtro de vena cava es un marcador de severidad del TEP, ya que además está indicado en sujetos con alto riesgo de sangrado por la anticoagulación o haberse producido hemorragias mayores secundarias a ella, así como contraindicaciones absolutas del tratamiento con anticoagulantes o que pese a recibirlo se produzcan recurrencias de ETEV. Pero todo ello probablemente ocurría porque eran muy pocas las observaciones tomadas, lo que nos advierte de que hay que ser muy cautos al interpretar estos datos.

Lo descrito habitualmente es la evidencia de que los filtros disminuyen las recurrencias de TEP, pero hay mucha controversia según lo descrito en la literatura respecto a su comportamiento en función de la supervivencia:

Por ejemplo, en el informe más significativo procedente del registro de ICOPER¹² (*International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*) se recogieron 2562 pacientes en total, 2284 con TEP submasivo y 108 con un TEP masivo. Estos últimos se definieron como sujetos que presentaban una tensión arterial sistólica inferior a 90 mmHg. La disfunción ventricular derecha como hipokinesia y la detección de trombos en el corazón derecho en el ecocardiograma fueron más frecuentes en los sujetos con TEP masivo que en los demás. También tenían mayor insuficiencia cardiaca, una fracción de eyección ventricular más disminuida y mayor insuficiencia renal.

Únicamente 11 (10'2%) de esos 108 con TEP masivo recibieron como tratamiento la inserción del filtro de VCI, pero ninguno presentó enfermedad tromboembólica recurrente. Y de hecho, 10 de las 11 personas sobrevivieron en el seguimiento a los 90 días. No se hizo embolectomía ni quirúrgica ni percutánea en 73 (el 68%) de los enfermos con TEP masivo. Sin embargo, no se observó ningún beneficio de mortalidad a los 90 días en los que fueron tratados mediante trombolisis. Sin filtro de cava solo sobrevivieron a los 90 días el 56.7% de los pacientes, y el 13.4% desarrollaron un TEP recurrente.

Por ello, Kucher et al¹⁵⁴ concluyeron que la colocación del filtro de VCI en individuos con TEP masivo incidía en reducir la mortalidad a 90 días (HR 0.12, IC 95% 0.02-0.85) y que en el TEP masivo se debía considerar seriamente la posibilidad de una intervención mecánica (embolectomía, colocación de un filtro de cava o ambos procedimientos). Actualmente hay incertidumbre sobre el riesgo y el beneficio de insertar un filtro como adyuvante a la anticoagulación o al tratamiento trombolítico en pacientes con TEP e hipotensión. Sin embargo, entre los pacientes con compromiso hemodinámico en el estudio ICOPER fue asociado con una reducción de recidiva precoz de EP y muerte.

Mientras que en otro estudio llamado PREPIC¹²², se aleatorizaron 400 enfermos con TVP proximal. Estos pacientes, que podían o no tener TEP (pero contaban con alto riesgo para este), inicialmente habían sido tratados todos con anticoagulación durante al menos 3 meses. Se llevó a cabo un seguimiento a 8 años en ellos.

Durante el mismo, en las personas a las que se les había sometido a una inserción permanente de filtro en la VCI, disminuyó la frecuencia de TEP durante los primeros 12 días de tratamiento y se detectó una tendencia a un menor número de episodios mortales. A los dos años, no hubo diferencias entre los dos grupos, debido a un incremento de la frecuencia de TVP en el grupo tratado con filtros. Y a largo plazo, se demostraba cómo los sujetos que poseían un filtro tenían un riesgo menor de recurrencia de TEP, aún a expensas de uno mayor de sufrir otra TVP (esta última como complicación tardía más frecuentemente y en alrededor del 20% de los pacientes).

Aparte de que Decousus et al. evaluaron así la utilidad de los filtros de vena cava como complemento a la anticoagulación convencional, dado que estos hallazgos apoyaban indirectamente su uso en pacientes en los que la anticoagulación estuviera contraindicada en fase aguda, también quedaba demostrado que no producían ningún efecto general en la supervivencia de la muestra. Aunque este trabajo sugería que la

utilización de filtros sí disminuía la frecuencia en que la TVP progresaba a un episodio de TEP sintomático y debido a eso podría reducirse la proporción de los TEP mortales. De este modo, el estudio PREPIC demostró que los filtros reducen los TEP, incrementan las TVP y no cambian la frecuencia absoluta de ETEV ni su mortalidad.

Por otra parte, en el artículo de Laporte et al¹⁵⁵, sólo relacionan claramente con mayor mortalidad en TEP algunos factores como embolia de pulmón masiva sintomática, inmovilización mayor de 4 días por enfermedad neurológica, edad mayor de 75 años y antecedentes de cáncer.

No hay ensayos clínicos o cohortes prospectivas hayan evaluado los filtros de VCI como única terapia para el TEP (sin anticoagulación concomitante). Se precisan más estudios intervencionistas para direccionar la eficacia de colocar filtros de vena cava, destacamos con especial interés también el ampliar esta investigación cuando se asocie el diagnóstico de TEP con TVP conjunta.

6.6. FIBRINOLISIS:

En los sujetos de nuestro trabajo en los que se decidió realizar trombolisis siempre había una característica común, la observación de una dilatación de cavidades derechas en el ecocardiograma, en algunos con hipertensión pulmonar añadida. Pero esta variable terapéutica no alcanzó significación estadística al ser analizada individualmente.

Esto coincide con el ensayo clínico de Konstantinides et al., que consistía en una comparación aleatorizada de heparina frente a alteplasa. Incluyeron 256 pacientes con TEP agudo submasivo, todos normotensos. Tenían disfunción ventricular derecha o hipertensión pulmonar, hallazgos que habían sido determinados mediante ecocardiograma o cateterización del corazón derecho, pero eran sujetos hemodinámicamente estables^{133, 156}. El tratamiento trombolítico, aplicado principalmente como trombolisis secundaria, redujo la incidencia de la evolución a tratamiento de urgencia por deterioro clínico (del 24,6 al 10,2%; $p=0,004$), aunque sin afectar a la mortalidad.

En ausencia de deterioro hemodinámico en el momento de la presentación, los beneficios clínicos de la trombolisis han estado en controversia durante muchos años. Hay que tener en cuenta que la inestabilidad hemodinámica es poco frecuente (este grupo

de pacientes supone en general sólo el 5% de los TEP) pero hasta la mitad de los pacientes con TEP sin inestabilidad hemodinámica pueden tener signos clínicos o ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha. A pesar de que no se recomienda de forma rutinaria, la decisión de realizar trombolisis en ellos va a depender de su riesgo de sangrado y de la gravedad del cuadro clínico.

Aunque recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico a doble ciego y aleatorizado llamado PEITHO. En él incluyeron 1005 pacientes con TEP agudo que tuvieran disfunción del VD confirmada mediante ecocardiografía o angio-TC, y lesión miocárdica confirmada por elevación de marcadores séricos con troponina I o T positiva. Se les aplicó trombolisis con un sólo bolo a dosis única intravenoso de tenecteplasa adaptado al peso más heparina, frente a placebo más heparina.

Como resultado primario, la combinación de muerte por cualquier causa y descompensación hemodinámica/colapso a los 7 días tras la aleatorización, se redujo significativamente en el grupo con tenecteplasa (el 2,6 frente al 5,6% del grupo placebo; $p = 0,015$; OR = 0,44; IC95%, 0,23-0,88). El beneficio de la trombolisis tuvo su principal origen en una significativa reducción de la tasa de colapso hemodinámico (el 1,6 frente al 5,0%; $p = 0,002$), ya que la mortalidad por cualquier causa a los 7 días no fue diferente en ambos grupos, encontrándose más baja con un 1,2% en el grupo de tenecteplasa frente a un 1,8% en el de placebo pero sin obtener significación estadística ($p = 0,43$).

Sin embargo, este ensayo mostró una incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico del 2% tras tratamiento trombolítico en los sujetos con TEP de riesgo intermedio-alto, en comparación con el 0,2% del grupo de placebo¹⁵⁷, sin aumento de la mortalidad en el corto plazo. Y el artículo originaba algunas dudas respecto a su protocolo, como encontrar que a 303 enfermos que recibieron trombolítico, no se les aplicó bolo de HNF posterior o fue diferida en el tiempo por haberseles pautaado HBPM o fondaparinux en las 12-24 horas previas. Ni se evaluó centralizadamente la disfunción ventricular en la ecocardiografía, sin considerar la posible variabilidad interobservador consecuente, aparte de que en el 14,5% de las personas sólo se objetivó mediante TAC.

Otras debilidades principales que se encontraron fueron que la variabilidad interpaciente en la respuesta a los fibrinolíticos debida a las diferencias en los antagonistas de activadores de plasminógeno, no se tuvo en cuenta (en ancianos y condiciones de inflamación pueden incrementarse notablemente). Y que no se utilizó una estratificación

clínica para detectar los sujetos con bajo o muy bajo riesgo, en los cuales estaría contraindicada la trombolisis. Tampoco se disminuyó la dosis de tenecteplase en los individuos mayores de 75 años, como se hizo en otros estudios existentes.

En la actualización sobre la novena edición de la guía clínica Chest para el manejo de la ETEV publicada, siguen recomendando que en seleccionados sujetos con TEP agudo que se deterioren clínicamente tras haber iniciado terapia con anticoagulación, pero aún no hayan desarrollado hipotensión y tengan riesgo bajo de sangrado, se inicie tratamiento trombolítico con un grado de evidencia 2C. El pequeño comentario que añaden es que esos pacientes que comiencen con sintomatología severa o marcado deterioro cardiopulmonar (alteración de signos vitales, perfusión tisular, intercambio gaseoso, marcadores séricos cardiacos) deberían ser monitorizados de cerca, ya que podrían ser también ser candidatos a trombolisis en función del balance riesgo-beneficio.

Es desde hace mucho tiempo conocido que en un subgrupo de enfermos del ensayo *Urokinase Pulmonary Embolism Trial* (UPET), se demostró lograr una reducción de los fallecimientos cuando se realizaba trombolisis en pacientes con shock secundario a TEP masivo¹⁵⁸.

Fue el primer estudio sobre terapia fibrinolítica que se realizó en TEP, a doble ciego y aleatorizado, con el propósito de comparar uroquinasa frente a heparina no fraccionada. Se recogieron pacientes con un evento de TEP masivo o submasivo, demostrado previamente por gammagrafía de ventilación/perfusión.

La uroquinasa se administró a 82 sujetos vía intravenosa, con una dosis de carga durante 10-15 minutos, seguida de infusión continua. La heparina no fraccionada también se aplicó intravenosamente con dosis de carga inicial y posterior infusión continuada, en otros 78 enfermos. Ambos esquemas de tratamiento se siguieron de infusión de HNF durante al menos 5 días, y después se continuó con HBPM o anticoagulación oral.

A las 24 horas de haber iniciado el tratamiento, el grupo que recibió fibrinolíticos mostró una significativa mejoría en comparación con el grupo heparina. Al séptimo día esto ya se había igualado y la reperfusión en la gammagrafía pulmonar fue similar en ambos grupos, manteniéndose así hasta el tercer y sexto mes.

También se observó que cuando se analizaban por separado los diferentes subgrupos, en los pacientes con TEP masivo que recibieron uroquinasa se pudo objetivar una mejoría de la disnea más rápidamente. Y el efecto secundario más frecuente fue hemorragia en el sitio de punción, que ocurrió en un 45% de los que recibieron fibrinólisis y en menor medida en un 27% de los que recibieron HNF.

Estos hallazgos respaldaron la indicación del tratamiento trombolítico en individuos con TEP agudo sintomático e inestabilidad hemodinámica, en ausencia de riesgo de sangrado alto.

Tras esto y en base a que la indicación con mayor fuerza en la evidencia existente en la actualidad para realizar dicho tratamiento es la inestabilidad hemodinámica, se estudió su efectividad en el subgrupo especial de personas con shock de la muestra que recogimos para esta tesis. Recordamos lo ya comentado sobre que en la literatura hay descritos diversos postulados con diferentes grados de recomendación para aplicar tratamiento trombolítico, pero todos tienen en cuenta cuál es la extensión de la afectación del TEP, la estabilidad del enfermo y las características del ecocardiograma.

Después de analizar los nuevos resultados para el binomio TEP con TVP, tanto con shock como con dilatación de VD, parecía intuirse que una terapia trombolítica sería más efectiva cuando se realizaba en estas condiciones. Se podría inferir un aumento de la supervivencia en estos sujetos, pero sin afirmarlo al no conseguir ser estadísticamente significativo, de nuevo probablemente debido a que la casuística disponible era demasiado pequeña.

En último lugar comentamos otro artículo donde Jiménez et al. afirman que la presencia de TVP concomitante empeoraba el pronóstico de los individuos con TEP¹⁵⁹, particularmente al asociarse a disfunción del ventrículo derecho e isquemia miocárdica¹¹⁰. Habría que examinar más a fondo la influencia del factor TVP en nuestros hallazgos, pero no hay olvidar que en el estudio que hemos realizado los pacientes que poseían esta característica asociaban mayor riesgo de mortalidad. Este estudio apoyaría que fueran ellos quienes más se beneficiasen de recibir trombolísis, acorde con los datos que obtuvimos nosotros.

6.7. FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD:

En un estudio prospectivo llevado a cabo por Jiménez et al.¹⁵⁹ durante un periodo de algo más de 4 años (desde enero de 2003 a octubre de 2007) en el hospital Ramón y Cajal, se captó a 707 personas con diagnóstico confirmado de primer episodio de TEP desde su servicio de Urgencias. Mediante un protocolo establecido previamente, averiguaban a continuación si esos enfermos asociaban además un episodio de TVP de MMII o no, dividiéndoles posteriormente en 2 grupos según los resultados que obtuvieran. Así evaluaban una serie de objetivos durante los 3 primeros meses tras el diagnóstico de TEP agudo.

Como objetivo primario, valoraron la mortalidad originada por todas las causas. Aquí incluyeron: las muertes ocurridas por un TEP confirmado mediante autopsia, las que sucedían en el momento inicial o cercano a la confirmación de la recurrencia de un nuevo evento de ETEV, los éxitus que se producían en el contexto de un TEP clínicamente severo, los causados por un TEP fatal o achacables con alta probabilidad a este y los fallecimientos debidos a otras causas.

Como objetivos secundarios, midieron las recurrencias sintomáticas de algún evento de ETEV (no fatales) y la mortalidad específica del TEP (a más largo plazo).

Finalmente entre sus conclusiones, apoyaron el concepto que sugería que contar con una TVP concomitante al sufrir un TEP agudo era un factor independiente predictivo de mortalidad secundaria al TEP o por otras causas (sangrados, infección, cáncer...) en los primeros 3 meses después del diagnóstico, además de recurrencia de ETEV. Esos datos obtenidos se lograron con una evidencia fuerte dado el amplio tamaño de su muestra, haber sido ajustados por potenciales factores de confusión encontrando robustez en los hallazgos estadísticos y haberlos validado con otra gran cohorte tomada del registro de RIETE.

La conclusión principal que nosotros obtuvimos y en torno a la que gira toda la hipótesis planteada para la tesis que hemos realizado, concuerda con ese estudio. Comprobamos finalmente que se confirmaba la asociación entre TVP y probabilidad de fallecimiento en pacientes diagnosticados de TEP, resultando 2 veces mayor la posibilidad de éxitus en los casos en los que se confirmaba un evento de TVP en MMII asociado al episodio de TEP. En las curvas de probabilidad acumulada de muerte de Kaplan-Meier, a partir del día 54 desde el diagnóstico inicial de TEP se observaba una

diferencia estadísticamente significativa respecto a ambos grupos de sujetos con y sin TVP.

Pero también hay otros autores que van en contra de esta teoría, descubriendo en sus propios trabajos la relación contraria.

En el estudio de Goldhaber et al., que contaba con una enorme muestra de 2.442 sujetos recogida a través del Registro Cooperativo Internacional de Embolia Pulmonar (ICOPER)¹², no encontraban un peor pronóstico en los individuos que presentaban una TVP concomitante sino que ocurría lo opuesto. Aunque debe decirse que fueron incluidas personas con diagnósticos subjetivos de TEP y sin una clara confirmación objetivada.

En esta ocasión, otra serie de características fueron identificadas como factores pronósticos a corto plazo desfavorables: el poseer una edad mayor de 70 años, tener la TA sistólica por debajo de 90 mmHg, mostrar un ritmo respiratorio superior a 20 rpm, padecer algún tipo de tumor maligno, o contar con comorbilidades como insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Destacaron especialmente cómo el factor pronóstico más importante la situación hemodinámica del paciente en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

Y en el estudio de Girard et al.³⁵, reclutaron a 281 pacientes con diagnosticados de TEP agudo. Se descartaba la asociación entre TVP y mortalidad, con la consecuente aportación por su parte de que no era necesario realizar un screening habitual para caracterizar la TVP como factor pronóstico de riesgo. A pesar de eso, finalizaban concluyendo que era necesario ampliar la investigación antes de que se sugiriese como una recomendación clínica.

Como limitaciones a su trabajo, este no había sido diseñado originalmente para evaluar el impacto pronóstico de la TVP, contaba con muchos criterios de exclusión (como embarazo, TEP severo, esperanza de vida menor de 3 meses, TAC negativo como diagnóstico y tratamiento anticoagulante durante más de 48 horas anteriores a la entrada en el estudio) para enrolar enfermos con TEP que podían hacer que se seleccionasen candidatos más leves y no quedaba suficientemente clara la robustez de los datos estadísticos. Además, resultaba muy sorprendente la baja tasa de mortalidad a los 3 meses, de un 4%.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis¹⁶⁰ para evaluar la estratificación del riesgo en pacientes con TEP en función de la ausencia o de la presencia de TVP de EEII. De entre los 165 artículos cribados al inicio, al final revisó en profundidad un total de 9 estudios que conformaban 10 cohortes, incluyendo a 8859 pacientes. Estos 9 elegidos fueron los que cumplieron los criterios de evaluación del estudio de calidad establecido, y entre ellos se encuentran los 3 que acabamos de describir previamente dentro de este apartado.

Se comprobó una gran discrepancia entre la prevalencia de TVP estimada entre los distintos estudios (lo que podría ser explicado por la heterogeneidad de los criterios diagnósticos) y en varios, sus resultados sugerían que se diagnosticaba de TVP sólo a la mitad de todos los enfermos que presentaban signos o síntomas clínicos compatibles con esta. Como objetivo principal, evaluó la mortalidad por todas las causas a los 30 días del diagnóstico del TEP. Y como secundario, los eventos adversos relacionados con TEP que se produjeron hasta los 90 días.

Este metaanálisis concluía afirmando que sí tiene un significado pronóstico el asociar TVP a TEP, aumentando el riesgo de muerte dentro de los 30 primeros días tras el diagnóstico inicial. Pero a pesar de eso, no significa que asiente la base de una regla efectiva de predicción del pronóstico a nivel individual para cada sujeto, dado que una de sus limitaciones principales es que no se controló por factores de confusión al no haber suficiente información para ello.

En cuanto al factor de padecer cáncer, otra de las conclusiones finales del trabajo que hemos realizado es que se consideraba como factor de confusión entre la asociación de tener una TVP confirmada y la probabilidad de muerte en enfermos que habían sido diagnosticados de TEP.

Es importante distinguir que tras el análisis multivariante, se demostraba que padecer cáncer elevaba la probabilidad de fallecer unas 4 veces en personas con TEP, muy similar a lo que describen también como resultado en el trabajo de Jiménez et al. ya nombrado¹⁵⁹.

Contamos con una extensa evidencia científica en la que se explica detalladamente que el cáncer es un factor de riesgo claro para sufrir recurrencias y mayor mortalidad en la ETEV, como hacen Wicki et al. en el estudio que realizaron en el departamento de urgencias de un hospital universitario de Geneva (Suiza)¹⁶¹, donde recogieron una

pequeña muestra de 296 personas en las que había sido confirmado de un modo objetivo un TEP agudo sintomático.

Este grupo de autores identificó 6 factores independientes predictores de riesgo de eventos adversos (definidos como: muerte, recurrencia tromboembólica y sangrado mayor) durante los primeros tres meses de tratamiento.

Los seis factores pronósticos que evaluaban en el momento de la presentación del TEP eran: cáncer, insuficiencia cardíaca, TVP previa, presión sistólica < 100 mmHg, PaO₂ < 8 kPa, y presencia de TVP mediante ecografía-doppler venosa de miembros inferiores.

A cada paciente le asignaban una puntuación de un modelo que describieron para predecir el riesgo a los 3 meses de eventos adversos. Le aportaron dos puntos a cada sujeto por la presencia de variables como cáncer o hipotensión (4 puntos en total si poseía ambas), y además le sumarían un punto más por la presencia de cada uno de los otros predictores.

Los individuos con una puntuación ≤ 2 fueron asignados a la categoría de bajo riesgo, y los que tenían ≥ 3 puntos, a la categoría de riesgo alto. Así, este modelo clasificó a un 61% de todos los enfermos recogidos como de bajo riesgo y a un 39% de ellos como de alto riesgo. Tras el análisis, concluyeron como resultados que el 2% de las personas de bajo riesgo (IC 95%, 0.1-4.4) y el 26% de las personas de alto riesgo (IC 95%, 17.0-35.3) habían sufrido un evento adverso en los tres primeros meses después del diagnóstico del TEP.

Por tanto, también encontraron que los pacientes con una TVP concomitante tenían un riesgo superior de recurrencia de ETEV y mayor mortalidad en comparación con los sujetos que no asociaban un evento de TVP.

Nuestros resultados en esta tesis son concordantes con lo expuesto en el presente en la literatura sobre el cáncer como factor de mal pronóstico.

6.8. IMPACTO CLÍNICO:

La inespecificidad clínica con la que llega a cursar la TVP puede suponer un problema en la práctica clínica a la hora de su diagnóstico.

Se ha demostrado en numerosos trabajos que una baja sospecha clínica y un Dímero-D negativo pueden excluir una TVP, evitando la necesidad de realizar una

ecografía que lo descartase. Mientras que mediante ecografía, puede demostrarse TVP concomitante hasta en un 30-50% de los pacientes con un evento de TEP.

En el marco de la sospecha de TEP, la exploración puede limitarse a un simple examen de la región inguinal y fosa poplítea. El único criterio diagnóstico validado para la TVP es una compresibilidad incompleta de la vena, que indica la presencia de un coágulo; las mediciones de flujo no son fiables. La probabilidad de que una ecografía en territorio venoso proximal sea positiva cuando se sospeche un TEP, es mayor en pacientes con signos y síntomas relacionados con las venas de las piernas que en los que se encuentren asintomáticos.

Por otro lado, un hallazgo de TVP proximal es considerado suficiente en pacientes con sospecha de TEP para justificar el tratamiento anticoagulante sin realizar más pruebas diagnósticas invasivas y/o caras, ya que un resultado positivo en la ecografía venosa del territorio proximal tiene un gran valor predictivo positivo como diagnóstico de TEP. Esto se confirmaba según los datos de un gran estudio prospectivo realizado, donde se sometió a 524 pacientes no seleccionados con sospecha de TEP, tanto a un angioTAC como un ecodoppler. La sensibilidad de la ecografía respecto al angioTAC que se encontró fue baja, del 39% (IC al 95%: 32-46%), pero su especificidad fue muy alta logrando un 99% (IC:97-100%)¹⁶².

El uso del ecodoppler en referencia con este diagnóstico de TEP queda reservado para casos determinados. Ejemplos de los mismos son: sujetos en los que existe una discordancia entre la probabilidad clínica y el resultado de las pruebas de imagen torácicas, ocasiones en que las pruebas de imagen no son concluyentes y como primera prueba complementaria para embarazadas en el algoritmo diagnóstico.

En el sistema de salud público vigente, dada la situación financiera tan complicada y con numerosos recortes en la que vivimos, es cada vez más importante el ajuste de los costes sanitarios. En este caso, la reducción económica podría propiciarse a expensas de la disminución en la necesidad de ingreso y la estancia hospitalaria de algunos pacientes con TEP, facilitando un alta precoz o el tratamiento domiciliario.

Además, consideramos que el ecodoppler es una exploración sencilla de realizar, aparte de rápida y muy práctica al no ser agresiva. Si los facultativos de los servicios de urgencias estuviesen bien entrenados en el manejo del ecodoppler de MMII (como ya

ocurre en la actualidad en bastantes centros hospitalarios) podría ser un arma muy útil para localizar pacientes de bajo riesgo con una mayor seguridad¹¹⁰ y lograr un ahorro costo-eficiente.

En resumen, según nuestros resultados este trabajo avala la validez de una estrategia diagnóstica integral compuesta por la estimación del pronóstico clínico mediante la realización estandarizada de un ecodoppler venoso de MMII para confirmar o excluir un evento de TVP reglamentado, tras conocerse ya con seguridad el diagnóstico de TEP previamente.

Se sugiere que podría ser muy beneficiosa la implantación de dicho procedimiento diagnóstico, al resultar la TVP relevante como factor predictor independiente de mortalidad en el estudio que hemos efectuado. La realización del ecodoppler aportaría una extraordinaria calidad metodológica sobre todo en los Servicios de Urgencias, especialmente de cara al pronóstico y la estratificación del riesgo para valorar la decisión del manejo respecto al plan terapéutico hospitalario o ambulatorio de cada individuo, con el consecuente ahorro económico que conllevaría.

6.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

La limitación más relevante de todo este trabajo viene condicionada por su tamaño muestral. Los 559 individuos que fueron incluidos en el momento inicial, se acotaron a 356 posteriormente. A pesar de que este es un tamaño aceptable para realizar un estudio seguro, en nuestro caso se encontró limitado en determinados momentos por el hecho de haberse analizado muchas variables dentro de él y que para algunas de ellas, las observaciones registradas fueron escasas.

Debido a eso, hay que considerar que para confirmar de una forma definitiva y consensuada las verdaderas asociaciones producidas en algunos de los supuestos (para los que todavía hay cierta incertidumbre en la literatura hasta el presente, en función de las determinadas características que presenten los pacientes) se precisaría realizar nuevos estudios con una casuística más elevada, por ejemplo en los casos de trombolisis y filtro de vena cava.

Otra salvedad que podemos apreciar es que no se utilizó la escala de PESI sin simplificar, no por su dificultad de realización, sino debido a que no había suficientes casos recogidos sobre la alteración del estado mental que era necesaria para completarla. Por ese motivo aplicamos su variante simplificada igualmente validada, considerando equivalentes una PaO₂ inferior a 60 y una saturación de O₂ por debajo de 90%, con objeto de poder recopilar el mayor número de datos.

También hay que tener en cuenta que se asumió la causa de la muerte de las personas que incluimos y fueron falleciendo desde el comienzo del seguimiento a lo largo de los años, lo que sucede del mismo modo en otros numerosos estudios.

La causa filiada fue considerada muchas veces en función de la historia clínica recogida y las pruebas complementarias realizadas al enfermo durante su estancia, sin que dispusiéramos del testimonio de una autopsia posterior para verificar el origen exacto del fallecimiento.

Las últimas limitaciones podrían ser un compendio de variables en las que quizá habría sido útil indagar más a fondo, como describir la información del ecodoppler para diferenciar entre TVP de MMII distal o proximal. O el haber analizado los hallazgos de las imágenes de la tomografía, permitiéndonos de esta manera cuantificar según su extensión cada TEP (en masivos, submasivos, segmentarios y subsegmentarios). Asimismo, el haber registrado un ecocardiograma durante el seguimiento de todos los pacientes podía haberse empleado para evaluar la corrección o el mantenimiento del grado de hipertensión pulmonar.

Estas anotaciones se pueden considerar como nuevas posibilidades para abrir camino a otros futuros trabajos con los que aportar más luz al amplio campo de la ETEV.

20. CONCLUSIONES

1. Más de la mitad (56%) de nuestros pacientes diagnosticados de TEP presentaron una TVP asociada.
2. Los pacientes con TEP más TVP tienen una mayor mortalidad (que se prolonga hasta después de un año de tratamiento anticoagulante), alcanzándose diferencias estadísticamente significativas a partir de la 8 semana de tratamiento.
3. No hubo diferencias significativas respecto al género en los dos grupos de pacientes analizados en este trabajo.
4. Resulta novedoso valorar dentro de todos los servicios del mismo hospital cómo se completa el estudio de un episodio de TEP. En cuanto a la solicitud de ecodoppler de MMII para filiar TVP asociada, fue en neumología y medicina interna donde más se realizaron.
5. La escala de PESI simplificada fue de alto riesgo pronóstico en el 77% del total de individuos. Por otro lado, casi el 86% de todas las personas incluidas en total no presentaron complicaciones por el tratamiento. Para ninguno de los dos hechos fue significativo el asociar o no un evento de TVP.
6. Todas las variables significativas individualmente fueron más prevalentes en el grupo que presentaba TEP y TVP conjuntamente, exceptuando la tensión arterial sistólica y la presentación como hemorragia/infarto en la clasificación de Stein. Ambas tuvieron una prevalencia mayor en los sujetos con TEP únicamente.
7. Se conoce desde hace tiempo que la presentación de Stein como infarto o hemorragia pulmonar se asocia con episodios de TEP de mayor levedad, lo que resulta significativo en nuestra muestra al destacar en el grupo sin TVP. Sucede lo mismo con la presentación de shock o colapso circulatorio, relacionada con presentaciones de TEP más severas y con mayor gravedad por tanto, siendo más frecuente con TVP concomitante.
Podríamos deducir de este modo que presentar TVP se asocia con un episodio de TEP más grave secundariamente.

8. Es posible inferir como significativa una mayor efectividad respecto a la supervivencia de la trombolisis en cuanto a la asociación con shock como presentación clínica. Todo ello en base a la probable mayor inestabilidad hemodinámica de este debut y la dilatación de cavidades derechas en el ecocardiograma que presentaban todos los sujetos.
Esta indicación terapéutica está ampliamente demostrada en la literatura, pero en nuestro caso la muestra recogida era muy pequeña.
9. El filtro de vena cava se instauró siempre para casos de TEP con TVP asociada, confirmándose como factor predictor de mortalidad en el análisis univariante. Esto obtuvo significación estadística, aunque hay que tomar el dato con cautela ya que había muy pocas observaciones.
10. En el análisis univariante presentaban mayor probabilidad de muerte durante el seguimiento los enfermos de TEP que se asociaban con factores como: presentar carcinoma o una TVP confirmada, y poseer valores más elevados de frecuencia cardíaca o de dímero D.
Sin embargo, el dolor pleurítico y el infarto/hemorragia pulmonar como presentación de Stein, se confirmaron como factores protectores de mortalidad.
11. En el análisis multivariante se concluyó que el carcinoma y la presentación de Stein en forma de infarto o hemorragia pulmonar, fueron ambos factores de confusión entre la asociación de TVP confirmado y probabilidad de muerte en pacientes diagnosticados de TEP.
12. En ese modelo multivariante, padecer carcinoma eleva la probabilidad de fallecer 4 veces en comparación con no tener cáncer tras ser diagnosticados de TEP. También es 2 veces mayor la probabilidad de muerte en los pacientes con una TVP confirmada junto al TEP. Sin embargo, la presentación clínica de Stein como infarto o hemorragia pulmonar puede considerarse un factor protector de fallecimiento, ya que se reduce dicha posibilidad en aproximadamente un 67%.
13. Cuando se enseña la probabilidad acumulada de muerte (Kaplan-Meier) de añadir el diagnóstico de TVP al de TEP, puede observarse la diferencia estadísticamente significativa a partir del día 54.

14. Al desglosar por diferentes periodos de tiempo los modelos uni y multivariante del trabajo, se registraron algunas variaciones entre las variables que resultaban significativas en ambos análisis (tras filtrar a la semana, al mes, a los 3 meses o al año del diagnóstico de TEP).



APÉNDICES

ANEXO 1

Factores de riesgo genéticos o primarios.

- Déficit de Antirombina-III
- Déficit de la proteína C
- Déficit de la proteína S
- Resistencia a la proteína C activada
- Factor V Leiden
- Protrombina 20210A (PT20210A)
- Hiperhomocisteinemia
- Mutación de la enzima metilen-tetrahidro-folatoreductasa (MTHFR)
- Disfibrinogenemia congénita
- Exceso de factor inhibidor plasminógeno
- Trombomodulina
- Déficit de factor XII
- Déficit de plasminógeno
- Displasminogenemia
- Anticuerpos anticardiolipina
- Anticoagulante lúpico

Factores de riesgo adquiridos o secundarios.

- Edad
- Sexo
- Etnia
- Sedentarismo/encamamiento
- Obesidad
- Tabaquismo
- Catéter central
- Tumor maligno
- Cirugía
- Traumatismo
- Embarazo y puerperio
- Contraceptivos orales
- Edad avanzada
- Trombocitosis
- Ictus con paresia MMII
- Síndrome nefrótico
- ETV previa

- Cardiopatía
- Prótesis
- Policitemia
- Viajes de larga distancia
- Sepsis, shock
- Macroglobulinemia
- Enfermedad inflamatoria intestinal



ANEXO 2

Contraindicaciones de los agentes fibrinolíticos.

Contraindicaciones absolutas

1. Hemorragia interna activa
2. Traumatismo craneal reciente con daño o fractura cerebral
3. Ictus isquémico ≤ 3 meses
4. Hemorragia intracraneal previa
5. Intervención reciente cerebral o espinal.
6. Enfermedad intracraneal estructural
7. Diátesis hemorrágica.

Contraindicaciones relativas

1. Cirugía mayor reciente (neurocirugía o cirugía oftálmica en el último mes)
2. Procedimiento invasivo reciente (parto, biopsia de órgano o punción de vasos no compresibles los 10 días previos)
3. Ictus isquémico > 3 meses
4. Sangrado reciente no intracraneal (hemorragia gastrointestinal los 10 días previos)
5. Traumatismo grave los 15 días previos (resucitación cardiopulmonar traumática)
6. Bajo peso corporal (< 60 Kg)
7. Raza negra.
8. Edad > 75 años.
9. Anticoagulación
10. Hipertensión grave no controlada (TAS > 180 mmHg, TAD > 110 mmHg)
11. Género femenino (embarazo)
12. Pericarditis, derrame pericárdico, endocarditis bacteriana
13. Retinopatía diabética hemorrágica

ANEXO 3.

SERVICIO DE NEUMOLOGIA

HOJA DE RECOGIDA DATOS TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

I. IDENTIFICACION (poner etiqueta si posible)

Apellidos nombre:

Edad: Fecha ingreso: Fecha nacimiento:

Sexo: V F N° H^a: Servicio Ingreso:

Servicio Alta: Fecha alta: Teléfono:

Caso detectado por fuente rastreo:

II. CLINICA (Referida al momento de sospecha del TEP)

Inicio clínica: 1. Ambulante 2. Hospitalizado 3. No aclarado

	Dolor pleurítico	Disnea	Tos	Hemoptisis	Dolor retroesternal	Síncope	Otros síntomas	Taquipnea	Taquicardia	Hipotensión	Sudoración	Crepitantes	Fiebre	Signos TVP
NO														
SI														

FR (rpm): FC (lpm): TA: / mmHg Peso (kg): Talla (cm):

Curso clínico: Agudo Subagudo Crónico No referido o imposible de extraer

Fecha inicio clínica:

Clasificación sindrómica Stein: 1) Infarto-hemorragia pulmonar 2) Disnea 3) Shock

III. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

FECHAS:

	D-dímero	Troponina T	LDH	GOT	GPT	GGT	BIL.	LEUCO.	PMN	FiO2	PaO2	PaCO2	A-aO2	VSG
VALOR														

Plaquetas (N°/mm³): T Protombina: seg. (%) Creatinina: (mg/dl)

Rx de tórax: 1. Normal 2. Anormal 3. No valorable

	AUMENTO APD	CARDIOMEGALIA	ELEVACIÓN DIAFRAGMÁTICA	DERRAME PLEURAL	SIGNO WESTERMARK	ATELECTASIAS	JOROBA HAMPTON
NO							
SI							

Diámetro de la arteria pulmonar descendente (APD) (mm):

Comentario de la radiografía (Rx) de tórax:

EKG: 1. Normal 2. Anormal 3. No realizado
 Comentario EKG anormal:

IV. FACTORES DE RIESGO

Factores riesgo: No Sí No comentados en Hª Clínica
 Fumador habitual: No Sí Ex-fumador Fumador de pipa o puros
 Años/paquete:

	Qx RODILLA	QX CADERA	HEMIPLEJIA	ETV PREVIA	QUEMA-DURA	PROSTATECTOMIA	Qx SNC	CÁNCER	SHOCK	HIPERCOAGULABILIDAD
NO										
SI										

	OBESIDAD	INMOVILIDAD	Qx ABDOMINAL	PARTO	ANOVULATORIOS	ANESTESIA PROLONGADA	EPOC	ICC	POLICITEMIA	TROMBOCITOSIS	ANCIANO
NO											
SI											

V. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Si/No/No conocido	ANGIOTAC	GAMMAGRAFÍA V/Q	ARTERIOGRAFÍA PULM.	ECO-DOPPLER	FLEBOGRAFÍA	ECOCARDIOGRAMA
(+)						
(-)						
Dudoso						
FECHA						

COMENTARIOS TECNICAS DIAGNÓSTICAS:

Servicio solicitante AngioTAC:
 Sospecha clínica inicial Urgencias:
 Sospecha clínica inicial del médico de Guardia:
 Comentarios sospecha clínica:

Diagnóstico clínico informe de alta: 1.TEP 2.TVP 3.TEP+TVP 4.Otro
 Comentarios diagnósticos: (anotar otros diagnósticos del paciente)

V. TRATAMIENTO

	HEPARINA	SINTROM	HBPM	PROFILAXIS HBPM (Dosis)	TROMBOLITICOS	FILTRO CAVA
SI/ NO/ NO CONOCIDO						
FECHA INICIO						
FECHA FIN						
COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO						

Fecha de la intervención quirúrgica (si una operación es el factor de riesgo para TEP):
 Complicaciones del tratamiento:

VI. EVOLUCION

Seguimiento: No Sí

Status clínico evolutivo: Vivo Muerto Perdido

Fecha último control:

Estudio de hipercoagulabilidad: No Normal Patológico No referido

Gammagrafia pulmonar evolutiva: No Sí Fecha:

AngioTAC evolutivo: No Sí Fecha:

Otros diagnósticos evolutivos: No Carcinoma Recidiva del TEP Otros

Comentarios diagnósticos evolutivos

Buscar Historia Clínica: Sí No Buscada Hª clínica Buscado informe

Caso: No Si Publicable



ANEXO 4.

DEFINICIONES DE LAS VARIABLES (BASE DE DATOS TEP)

I. IDENTIFICACIÓN

1 = Numero de Orden (uno por paciente. Hasta 4 dígitos)

2 = Apellidos nombre (Longitud de caracteres = 30). En los pacientes cuyo primer apellido vaya precedido de las partículas DE LA, DE,... se consignarán éstas tras el nombre (Ej. Juan José de la Fuente Pérez se pondrá Fuente Pérez Juan J., DE LA). En los pacientes con nombres compuestos se consignará el primer nombre completo y la primera letra del segundo nombre, excepto en el caso de que el primer nombre sea María, donde se pondrá M y el segundo nombre completo (María Jesús, M. Jesús).

3 = Edad (en años)

4 = Fecha de ingreso en el Hospital (Expresada como dd/mm/aa)

5 = Fecha de alta del Hospital (Expresada como dd/mm/aa)

6 = Fecha nacimiento (dd/mm/aa)

7 = Sexo (1. Hombre, 2. Mujer)

8 = Numero de Historia (consignar el número de la Historia Clínica de donde se obtienen los datos).

9 = Servicio de ingreso (1. Neumología, 2. Cardiología, 3. Medicina Interna, 4. UCI, 5. Oncología, 6. Traumatología, 7. C. Vascular, 8. Neurocirugía, 9. Cirugía General, 10. Otros)

10 = S. de Alta (mismos que en punto previo, incluyéndolo incluso si el paciente es exitus).

11 = Caso detectado por una de las fuentes de rastreo: 1. Informe Neumología, 2. Petición de Gammagrafía, 3. Listado GRD de Admisión, 4. Listado AngioTAC, 5. Necropsia, 6. Otros, 7. (1+2), 8. (1+3), 9. (1+4), 10. (2+3), 11. (3+4), 12. (1+2+3), 13. (1+3+4), 14. (2+3+4), 15. (1+2+4), 16. (1+2+3+4), 17. Otras combinaciones, 18. (2+4).

II. CLINICA (Referida al momento de sospecha del TEP)

12 = Inicio clínica: 1. Ambulante 2. Hospitalizado 3. No aclarado

13 = Disnea: 1. Sí 2. No 3. No referido en historia (Hª) Clínica

14 = Dolor pleurítico: 1. Sí 2. No 3. No referido en Hª Clínica

15 = Tos: 1. Sí 2. No 3. No referido en Hª Clínica

16 = Hemoptisis: 1. Sí 2. No 3. No referido en Hª Clínica

17 = Dolor retroesternal: 1. Sí 2. No 3. No referido en Hª Clínica

18 = Síncope: 1. Sí 2. No 3. No referido en Hª Clínica

19 = Otros síntomas: Referidos en la Hª Clínica o descritos por el paciente.

20 = Taquipnea (Frecuencia respiratoria > 20 rpm o descrita como tal en la exploración física del paciente): 1. Sí 2. No 3. No referido en Hª Clínica

21 = Frecuencia respiratoria (rpm): Referida al momento más cercano al episodio de sospecha de TEP.

22 = Frecuencia cardiaca (lpm): Referida al momento más cercano al episodio de sospecha de TEP.

23 = Taquicardia (Frecuencia cardiaca > 100 lpm o descrita como tal en la exploración física del paciente): 1. Sí 2. No 3. No referido en Hª Clínica

24 = Hipotensión (TAS < 100 mmHg o TAD < 50 mmHg, registrada en los momentos siguientes al episodio de sospecha de TEP): 1. Sí 2. No 3. No referido en Hª Clínica

25 = Sudoración: 1. Sí 2. No 3. No referido en Hª Clínica

26 = Crepitantes (descritos como tal en la exploración física del paciente): 1. Sí 2. No 3. No referido en Hª Clínica

27 = Fiebre (Tª > 37.5°C en gráfica de constantes): 1. Sí 2. No 3. No referido en Hª Clínica

28 = Signos de TVP (descritos como tal en la exploración física del paciente, como aumento de la Tª local, aumento del diámetro, dolor a la compresión gemelar...): 1. Sí 2. No 3. No referido en Hª Clínica

29 = Curso clínico: 1. Agudo (< 24 h.) 2. Subagudo (1-7 días) 3. Crónico (> 7 días) 4. No referido o imposible de extraer

30 = Fecha inicio de la clínica (Primer día de inicio de algún síntoma achacable al TEP o la TVP).

III. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

31 = Dímero-D: 1. Positivo ($\geq 0,5$ microgr/ml) 2. Negativo 3. No determinado

32 = VSG: mm 1ª Hora (mm/h) **Troponina-T:**

- 33 = LDH sérica (UI/L)**
- 34 = GOT (ALT) sérica (UI/L)**
- 35 = GPT (ALP) sérica (UI/L)**
- 36 = GGT sérica (UI/L)**
- 37 = Bilirrubina sérica (mg/dl)**
- 38 = Leucocitos séricos (Nº/mm³)**
- 39 = Neutrófilos (Nº/mm³)**
- 40 = PaO₂ (mmHg, preferiblemente en condiciones basales):**
- 40 B) FiO₂: 0.21 si basal; si oxigenoterapia anotarla.**
- 41 = PaCO₂ (mmHg, preferiblemente en condiciones basales):**
- 42 = Gradiente A-aO₂ (PAO₂= (PB-47) x FiO₂ - 1.25 x PaCO₂ (-PaO₂))**
- 42 B) N° Plaquetas:** Si se dispone de ellas en hemograma pre, post y evolutivo tras TEP.
- 43 = Rx de tórax:** 1. Sí 2. No realizada 3. No recuperada
- 44 = Rx de tórax normal:** 1. Sí 2. No 3. No valorable
- 45 = Aumento del diámetro de la arteria pulmonar descendente:**
- 46 = Diámetro de la arteria pulmonar descendente (mm):**
- 47 = Elevación diafragmática:** 1. Sí 2. No 3. No valorable
- 48 = Cardiomegalia (Índice cardiorácico > 0.5):** 1. Sí 2. No 3. No valorable
- 49 = Derrame pleural (en Rx de tórax, ecografía, angioTAC,...):** 1. No 2. Tamaño del derrame pleural pequeño (cuando oblitera el ángulo costofrénico pero sin cubrir todo el diafragma, siendo de tamaño inferior a un tercio del hemitórax) 3. Moderado, cuando su tamaño esta entre un tercio y la mitad del hemitórax 4. Grande, cuando comprende más de medio hemitórax pero aún se ve parénquima pulmonar libre 5. Masivo, cuando ocupa todo el hemitórax.
- 50 = Signo de Westermark (oligoemia localizada):** 1. Sí 2. No 3. No valorable.
- 50 B) Atelectasias (laminares):** 1. Sí 2. No 3. No valorable.
- 51 = Joroba de Hampton:** 1. Sí 2. No 3. No valorable.

52 = Comentario de la Rx de tórax:

53 = EKG: 1. Sí 2. No realizado 3. No recuperado

54 = EKG normal: 1. Sí 2. No 3. No valorable

55 = Comentarios del EKG (enumerar signos: patrón S1Q3T3; taquicardia, descenso ST con T negativas en V1-V2; BCRDHH, P pulmonale; fibrilación auricular, otras alteraciones)

IV. FACTORES DE RIESGO

56 = Factores riesgo: 1. Sí 2. No 3. No comentados en Hª Clínica

57 = Fumador habitual: 1. Sí 2. No 3. Ex-fumador (más de un año) 4. Fumador de pipa o puros

58 = Años/paquete

59 = Servicio del Factor de riesgo: 1. Traumatología 2. Neurocirugía 3. Urología 4. Quemados 5. C. Vascular 6. Cirugía General 7. Ginecología 8. Otras Cirugías 9. Oncología 10. Medicina Interna 11. Cardiología 12. Neumología 13. Neurología 14. Otros servicios

60 = Cirugía de rodilla (en los 6 últimos meses): 1. Sí 2. No

61 = Cirugía de cadera (en los 6 últimos meses): 1. Sí 2. No

62 = Hemiplejía: 1. Sí 2. No 3. No valorable

63 = ETV previa (haber sido diagnosticado previamente de TVP o de TEP): 1. Sí 2. No 3. No valorable

64 = Quemaduras: 1. Sí 2. No 3. No valorable

65 = Prostatectomía (transvesical o transuretral): 1. Sí 2. No 3. No valorable

66 = Cirugía SNC (sistema nervioso central): 1. Sí 2. No 3. No valorable

67 = Carcinoma (diagnosticado previamente o durante el ingreso): 1. Sí 2. No 3. No valorable

68 = Shock: 1. Sí 2. No 3. No valorable

69 = Coagulopatía: 1. Sí 2. No 3. No valorable

70 = Obesidad (valorar índice de masa corporal: $\text{Peso (kg)}/\text{Talla}^2 \text{ (metros)} > 29$ o si es reflejado por el médico en la exploración): 1. Sí 2. No 3. No valorable

71 = Inmovilización (> de 3 días): 1. Sí 2. No 3. No valorable

72 = Cirugía abdominal: 1. Sí 2. No 3. No valorable

73 = Parto-puerperio: 1. Sí 2. No 3. No valorable

74 = Anticonceptivos (o terapia sustitutiva con estrógenos): 1. Sí 2. No 3. No valorable

75 = Anestesia prolongada (mayor de 3 horas): 1. Sí 2. No 3. No valorable

76 = Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: 1. Sí 2. No 3. No valorable

77 = Insuficiencia cardiaca congestiva (si existe algunos de los síntomas siguientes, como: cardiomegalia, edemas periféricos, respuesta al tratamiento diurético... (al menos 2 de ellos asociados) y/o signos Rx de congestión venosa pulmonar (aisladamente)):
1. Sí 2. No 3. No valorable

78 = Policitemia (Hb > 18 g/dl o hematocrito > 60%): 1. Sí 2. No 3. No valorable

79 = Trombocitosis (> de 600.000 plaquetas/mm³): 1. Sí 2. No 3. No valorable

80 = Edad avanzada > de 70 años): 1. Sí 2. No 3. No referida

V. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

81 = AngioTAC: 1. Sí 2. No 3. No referido

82 = Fecha angioTAC (expresada como dd/mm/aa):

83 = Resultado angioTAC: 1. Negativo 2. Positivo 3. No valorable por mala técnica 4. Dudoso o no concluyente 5. Otros

84 = Gammagrafía pulmonar: 1. Sí de Ventilación/Perfusión 2. No 3. Sí de perfusión 4. No referida

85 = Fecha de la gammagrafía (expresada como dd/mm/aa):

86 = Resultado de la gammagrafía (seguir los criterios del estudio PIOPED): 1. Normal 2. Baja probabilidad 3. Intermedia 4. Alta probabilidad 5. Indeterminada

87 = Angiografía pulmonar: 1. Sí angio-digital 2. No 3. Sí arteriografía pulmonar 4. No referida

88 = Fecha angiografía (expresada como dd/mm/aa):

89 = Resultado angiografía pulmonar: 1. Negativa 2. Positiva para TEP 3. No valorable por problemas técnicos o de colaboración del paciente 4. Dudoso o no concluyente 5. No referida

90 = Eco-doppler MMII: 1. Sí 2. No 3. No referido

91 = Fecha Eco-doppler (expresada como dd/mm/aa):

92 = Resultado Ecodoppler: 1. Negativo 2. Positivo 3. No valorable por mala técnica
4. Dudoso o no concluyente 5. Otros

93 = Flebografía Rx MMII: 1. Sí 2. No 3. No referido

94 = Fecha Flebografía Rx (expresada como dd/mm/aa):

95 = Resultado Flebografía: 1. Negativa 2. Positiva para TVP infrapoplítea 3. Positiva para TVP femoral 4. Positiva para TVP ilio-cava 5. No valorable por mala técnica 6. Dudoso o no concluyente 7. Otros

96 = Ecocardiografía: 1. Sí 2. No 3. No referido

97 = Fecha Ecocardiografía (expresada como dd/mm/aa):

98 = Resultado Ecocardiografía: 1. Normal 2. Signos de hipertensión pulmonar 3. Dilatación de cavidades derechas 4. Movimiento paradójico del septo 5. No valorable por mala técnica 6. Dudoso o no concluyente 7. Otros

99 = Complicaciones de las técnicas diagnósticas realizadas: 1. Sí 2. No 3. No valorables

100 = Comentarios de las complicaciones de las técnicas diagnósticas (hematoma, sangrado, reacciones alérgicas, muerte...)

101 = Método diagnóstico (señalar el método más específico de los realizados o en el que se ha basado el médico): 1. Clínica 2. Arteriografía pulmonar 3. AngioTAC 4. Gammagrafía 5. Flebografía 6. Eco-doppler 7. Ecocardiografía 8. Otros)

102 = Sospecha clínica inicial Urgencias (si el paciente no estaba hospitalizado): 1. TEP 2. Otras 3. No especificado

103 = Sospecha clínica inicial del médico de Guardia (si estaba ingresado el paciente): 1. TEP 2. Otras 3. No especificado

104 = Comentarios sospecha clínica:

105 = Diagnóstico clínico informe de alta: 1. TEP 2. TVP 3. TEP y TVP 4. Otro

106 = Comentarios diagnósticos: (anotar otros diagnósticos del paciente)

107 = Servicio solicitante AngioTAC: 1. Urgencias 2. Médico Guardia Medicina Interna 3. Neumología 4. Medicina Interna 5. Cardiología 6. Otros

VI. TRATAMIENTO

108 = Heparina IV (como tratamiento inicial): 1. Sí 2. No 3. No referido

109 = Fecha de inicio del tratamiento con heparina (dd/mm/aa)

110 = Fecha de finalización del tratamiento con heparina IV

111 = Fecha de inicio del tratamiento con Sintrom

112 = Fecha de finalización del tratamiento con Sintrom

113 = Tratamiento con HBPM (heparinas de bajo peso molecular) del TEP: 1. Sí a dosis profilácticas 2. No 3. Sí a dosis anticoagulantes 4. No referido

114 = Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa con HBPM (al ingreso, en periodo pre y postquirúrgico...): 1. Sí 2. No 3. No referido.

115 = Fecha de inicio de la profilaxis:

116 = Fecha de finalización de la profilaxis:

117 = Fecha de la intervención quirúrgica (si una operación es el factor de riesgo para TEP):

118 = Tratamiento trombolítico: 1. Sí 2. No 3. No referido

119 = Fecha de trombolisis:

120 = Comentarios sobre tratamiento trombolítico:

121 = Colocación de filtro de cava: 1. Sí 2. No 3. No referido

122 = Complicaciones del tratamiento: 1. No 2. Hemorragia significativa (disminución en los niveles de Hb > 2 gr/dl; necesidad de transfusión de > 2 unidades de concentrado de hematíes; sangrado a nivel: intracerebral, retroperitoneal, pericárdico, articulación principal, ocular o que requiera intervención quirúrgica para su control) 3. Hemorragia leve (por zonas de venopunción, epistaxis,... que solo requieren medidas locales para su control) 4. Muerte 5. Otras 6. Recidiva del TEP.

VII. EVOLUCIÓN

123 = Seguimiento clínico: 1. Sí 2. No 3. No referido

124 = Status clínico evolutivo: 1. Vivo 2. Muerto 3. Perdido

125 = Fecha último control (coincide con fecha de exitus si el paciente ha fallecido):

126 = Estudio de hipercoagulabilidad: 1. No 2. Normal 3. Patológico 4. No referido

127 = Fecha estudio hipercoagulabilidad: (dd/mm/aa)

128 = Comentarios estudio hipercoagulabilidad

129 = Gammagrafía pulmonar evolutiva: 1. No 2. Normal 3. Mejoría 4. Empeoramiento 5. Estabilidad (sin cambios) 6. No referido

130 = Fecha de la gammagrafía

131 = AngioTAC evolutivo: 1. Sí 2. No 3. No referido

132 = Fecha del angioTAC:

133 = Otros diagnósticos evolutivos: 1. No 2. Carcinoma 3. Recidiva del TEP 4. Otros

134 = Comentarios diagnósticos evolutivos

135 = Buscar Historia Clínica: 1. Sí, cuando falten datos importantes o el diagnóstico 2. No 3. Buscada Hª clínica 4. Buscado informe clínico)

136 = Caso (para presentar en Sesión clínica, fotografiar, publicar...) 1. Sí 2. No 3. Publicable

137 = Clasificación de Stein: 1. Infarto o hemorragia pulmonar 2. Disnea 3. Shock 4. Asintomáticos 5. 1 y 2 6. Otros

BIBLIOGRAFÍA.

1. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93-104.
2. Rahimtoola A, Bergin JD. Acute pulmonary embolism: An update on diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:61-114.
3. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Büller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:941-51.
4. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
5. British Thoracic Society Standards of care committee pulmonary embolism guideline development group. BTS guidelines for management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58:470-484.
6. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999;116:903-8.
7. Monreal M, Ruiz J, Fraile M, Bonet M, Davant E, Muchart J, et al. Prospective study on the usefulness of lung scan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2001;85:771-4.
8. Perrier A. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Haematologia* 1997;82:328-31.
9. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
10. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-18.
11. Van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-81.

12. 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.
13. White R, Zhou H, Romano P. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med* 1998;128:737-40.
14. Lutsey PL, Cushman M, Steffen LM, Green D, Barr RG, Herrington D, et al. Plasma hemostatic factor and endothelial markers in four racial/ethnic groups: the MESA study. *J Thromb Haemost* 2003;4:80-7.
15. Wood KE. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
16. Janata K, Holzer M, Domanovits H, Müllner M, Bankier A, Kurtaran A, et al. Mortality of patients with pulmonary embolism. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114:766-7.
17. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159:445-53.
18. Lilienfeld DE. Decreasing mortality from pulmonary embolism in the United States, 1979-1996. *Int J Epidemiol* 2000;29:465-9.
19. Janke RM, McGovern PG, Folsom AR. Mortality, hospital discharges, and case fatality for pulmonary embolism in the Twin Cities: 1980-1995. *J Clin Epidemiol* 2000;53:103-9.
20. Siddique R.M, Siddique M.I, Rimm A.A. Trends in Pulmonary Embolism Mortality in the US Elderly Population: 1984 through 1991. *Am J Public Health* 1998;88:478-80.
21. Goldhaber SZ. The current role of thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Semin Vasc Surg* 2000;13:217-20.
22. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: Relation to age, sex, and race. *Chest* 1999;116:909-13.
23. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998. *Arch Intern Med* 2003;163:1711-7.

24. Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood* 2004;104:3631-4.
25. Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden thrombophilia study. *J Thromb Haemost* 2004;2:619-22.
26. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
27. Otero Candelera R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubete E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol* 2008;44:160-9.
28. Samara MM, Dahl OE, Quinina DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Hematologica* 2003;88:1410-21.
29. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1998;318:1162-70.
30. Flordal PA, Bergqvist D, Ljungström KG, Törngren S. Clinical relevance of the fibrinogen uptake test in patients undergoing elective general abdominal surgery: relation to major thromboembolism and mortality. *Fragmin Multicentre Study Group. Thromb Res* 1995;80:491-7.
31. Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:694-99.
32. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:62-9.
33. Pérez-Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G, Pérez-Walton I, Luque M, Guillén C, et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch Intern Med* 2003;163:2766-70.
34. Dalen JE. Economy class syndrome: too much flying or too much sitting? *Arch Intern Med* 2003;163:2674-6.
35. Girard P, Sánchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stem JB, et al. Evaluation du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire Study Group. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005;128:1593-600.

36. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
37. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonare disease. *Chest* 1991;100:598-603.
38. Biguzzi E, Mozzi E, Alatri A, Taioli E, Moia M, Manucci P. The post-thrombotic syndrome in young women: Retrospective evaluation of prognostic factors. *Thromb Haemost* 1998;80:575-7.
39. Armon MP, Hopkinson BR. Thrombolysis of acute deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1996;83:580-1.
40. Maris C, Martin B, Creteur J, Rimmelink M, Piagnerelli M, Salmon I, et al. Comparison of clinical and post-mortem findings in intensive care unit patients. *Virchows Arch* 2007;50:329-33.
41. Buron Fernandez MR, Minguéz Garcia P, Nuevo Gonzalez JA, Puche Paniagua JJ, Gomez Sanchez-Biezma C, Aragoncillo Ballesteros P. Pulmonary thromboembolism in hospitalized patients during the period 1994-2000: an autopsy study. *An Med Interna* 2006;23:317-20.
42. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004;363:1295-305.
43. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1043-66.
44. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-9.
45. The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusión scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-59.
46. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Rocco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
47. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller A. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109:78-81.

48. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331:259
49. Moser K. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.
50. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the simpleRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.
51. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. *Radiology* 1993;189:133-6.
52. Palla A, Donnamaria V, Petruzzelli S, Rossi G, Riccetti G, Giuntini C. Enlargement of the right descending pulmonary artery in pulmonary embolism. *Am J Roentgenol* 1983;141:513-17.
53. Muñoz A, Hernández L, Payá C, Amat B, Asensio S, Romero S. Radiografía de tórax en pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004;40:12-3.
54. Elliot CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118:33-8.
55. Páramo JA, Ruiz de Gaona E, García P, Rodríguez P, Lecumberri R. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Rev Med Univ Navarra* 2007;51:13-7.
56. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Hull RD, Pineo GF, editors. *Disorders of thrombosis*. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 239-57.
57. The PIOPED II investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;324:2317-27.
58. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Geftter WB, Gottschalk A, JR M, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2007;245:315-29.
59. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136:691-700.

60. Jimenez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Br J Haematol*. 2010;151:415-24.
61. Goldhaber SZ. Multislice computed tomography for pulmonary embolism: a technological marvel. *N Engl J Med* 2005;352:1812-14.
62. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism in central and subsegmental pulmonary arteries and relation to interpretation of ventilation/perfusion lungs scans. *Chest* 1997;111:1264-8.
63. Uresandi S, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94.
64. Stein PD, Gottschalk A. Critical review of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37:13-24.
65. Perrier A, Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569-77.
66. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation perfusion scan? *Clin Chest Med* 2003;24:29-38.
67. Revel MP, Petrover D, Hernigou A, Lefort C, Meyer G, Frija G. Diagnosing pulmonary embolism with four-detector row helical CT: prospective evaluation of 216 outpatients and inpatients. *Radiology* 2005;234:265-73.
68. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multidetector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;219:629-36.
69. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-22.
70. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004;230:329-37.
71. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109:2160-7.

72. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:1343-52.
73. Zuckerman DA, Sterling KM, Oser RF. Safety of pulmonary angiography in the 1990s. *J Vasc Interv Radiol* 1996;7:199-205.
74. Stein PD, Woodard PK, Hull RD, Kayali F, Weg JG, Olson RE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism: an in-depth review. *Chest* 2003;124:2324-8.
75. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152:434-43
76. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003;49:1783-4.
77. Klock FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of revised Geneva score for assessing clinical probability of Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2008;168:2231-6.
78. Bounameaux H. Contemporary management of Pulmonary embolism: the answer to ten questions. *J Intern Med* 2010;268:218-31.
79. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:227-32.
80. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-95.
81. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-Dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994;71:1-6.
82. De Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A, Reber G. Performances of the Vidas D-Dimer new assay for the exclusion of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;85:185-86.
83. Janssen MC, Heebels AE, de Metz M, Verbruggen H, Wollersheim H, Janssen S, et al. Reliability of five rapid D-Dimer assays compared to ELISA in the exclusion of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77:262-66.

84. Freyburger G, Trillaud H, Labrousche S, Gauthier P, Javorschi S, Bernard P, et al. D-Dimer strategy in thrombosis exclusion. A gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared. *Thromb Haemost* 1998;79:32-7.
85. Ljungqvist M, Soderberg M, Moritz P, Ahlgren A, Larfars G. Evaluation of Wells score and repeated D-dimer in diagnosing venous thromboembolism. *Eur J Intern Med* 2008;19:285-8.
86. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006;295:199-207.
87. Kearon C, Gisberg J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, Crowther MA, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:812-21.
88. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-Dimer for exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
89. Leclercq MG, Lutisan JG, Van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AHJ, Van der Leur JJCM, et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and d-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost* 2003;89:97-103.
90. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
91. Kelly J, Rudd A, Lewis RG, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.
92. Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, Courtney DM. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study. *Ann Emerg Med* 2002;39:144-52.
93. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101:886-92.

94. Schrecengost JE, LeGallo RD, Boyd JC, Moons KGM, Gonias SL, Rose CE Jr, et al. Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Chem* 2003;49:1483-90.
95. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous Thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemos* 2008;6:1059-71.
96. Michiels JJ, Gadisseur A, van der Planken M, Schroyens W, De Maeseneer M, Hermesen JT, et al. Different accuracies of rapid enzyme-linked immuno-absorbent, turbidimetric and agglutination D-dimer assays for thrombosis exclusion: impact on diagnostic work-ups of outpatients with suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Semin Thromb Haemost* 2006;32:678-93
97. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism for the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2008;29:2276-315.
98. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92-6.
99. Kelly J, Hunt BJ. The utility of pretest probability assessment in patients with clinically suspected venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2003;1:1888-96.
100. Van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-79.
101. Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, Miniati M, Panju AA, Simel DL, et al. Does this patients have pulmonary embolism? *JAMA* 2003;290:2849-58.
102. Balloira Villar A, Ruiz Iturriaga L.A. Pulmonary thromboembolism. *Arch Bronconeumol* 2010;46:31-7.
103. Chagnon I, Bounameaux H, Roy PM, Gourdier AL, Cornuz J, Perneger T, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2002;113:269-75.
104. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: sistematic review and metaanalysis. *J Thromb Haemos* 2010;8:957-70.

105. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;114:173-79.
106. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1041-6.
107. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9.
108. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous ThromboEmbolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2011;106:978-84
109. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:2716-24.
110. Jiménez D, Aujesky D, Moores L. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011;66:75-81.
111. Binder L, Pieske B, Olschewski M. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573-9.
112. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:168-73.
113. Agnelli G, Becattini C. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2010;363:266-74.
114. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:7S-47S.
115. Van Es J, Douma RA, Gerdes VE, Kamphuisen PW, Büller HR. Acute pulmonary embolism. Part 2: treatment. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:613-22.

116. Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJB, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1330-52.
117. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. 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;142:1698-704.
118. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation* 2010;122:1124-9.
119. Riera-Mestre A, Jiménez D, Muriel A, Lobo JL, Moores L, Yusen RD, et al. Thrombolytic therapy and outcome of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:751-9.
120. Konstantinides SV, Meyer G, Lang I, Verschuren F, Meyer G, Meneveau N, et al. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J* 2012;163:33-8.
121. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
122. Decousus H, Barral F, Buch-muller A, Charbonnier B, Girard P, Lamer C, et al. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filter in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-22.
123. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. for the AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
124. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.

125. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:370-2.
126. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
127. Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol* 2008;142:808-18.
128. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;145:563-5.
129. Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-81.
130. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev* 2012;13:112-22.
131. Iribarren-Sarrías J, Martínez-Riera A. Tromboembolismo pulmonar. *Medicine* 2001;8:2587-92.
132. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brencht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-64.
133. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2013;49:534-47.
134. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, et al. Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702.
135. de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Jimenez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014;44:942-50.
136. Agarwal R, Varma S. Acute pulmonary embolism. *Eastern Journal of Medicina* 2009;14:57-68.

137. Bauersachs RM, Riess H, Hach-Wunderle V, Gerlach H, Carnarius H, Eberle S, et al. Impact of gender on the clinical presentation and diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2010;103:710-7.
138. Wille-Jorgensen P, Jorgensen T, Andersen M, Kirchhoff M. Postphlebotic syndrome and general surgery: an epidemiologic investigation. *Angiology* 1991;42:397-403.
139. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, Mckusick KA, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in woman and men. *JAMA* 1992;268:1689-96.
140. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level metaanalysis. *BMJ* 2011;342:d813.
141. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, De Micheli V, Ghirarduzzi A, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood* 2014;124:196-203.
142. Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;162:27-34.
143. Henriksson P, Westerlund E, Wallen H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A, et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:e8632.
144. D'Angelo A, D'Allessandro G, Tomassini L, Pittet JL, Dupuy G, Crippa L, et al. Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;75:412-16.
145. Heit JA, Minor TA, Andrews JC, Larson DR, Li H, Nichols WL. Determinans of plasma fibrin D-dimer sensitivity for acute pulmonary embolism as defined by pulmonary angiography. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:235-40.
146. De bastos M, De Bastos MR, Bogutchi T, Carneiro-Proietti AB, Rezende SM. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling out of venous thromboembolism. *J Thromb Heamost* 2006;4:2079-80.
147. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Lorio A, et al. PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.

148. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007;132:24-30.
149. Jiménez D, Yusen RD. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:414-21.
150. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
151. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-9.
152. Lobo J, Zorrilla V, Aizpuru F, Uresandi F, García-Bragado F, Conget F, et al. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *Chest* 2006;130:1817-22.
153. Lobo-Beristain J, Santaolalla CE. Síndromes clínicos de embolia pulmonar. *Semin Fund Esp Reumatol* 2006;7:139-46.
154. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81.
155. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. RIETE investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Circulation* 2008;117:1711-6.
156. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Management strategies and prognosis of pulmonary embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.
157. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
158. The urokinase pulmonary embolism trial: A national cooperative study. *Circulation* 1973;47:III1-108.

159. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, et al. and the RIETE Investigators. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:983-91.
160. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejón B, J T-S, et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT. *Chest* 2016;149:192-200.
161. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;84:548-52.
162. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95:963-6.

