



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Utilidad del péptido natriurético cerebral y de la troponina T como marcadores de disfunción del ventrículo derecho en la embolia pulmonar aguda

Autor:

Marilena Cotugno

Directores:

Dr. Bartolomé García Pérez

Dr. Vladimir Rosa Salazar

Murcia, mayo de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Bartolomé García Pérez y el Dr. D. Vladimir Rosa Salazar como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Utilidad del péptido natriurético cerebral y de la troponina T como marcadores de disfunción del ventrículo derecho en la embolia pulmonar aguda” realizada por D. Marilena Cotugno en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 12 de mayo de 2017

Fdo: Bartolome García

Fdo: Vladimir Rosa

**UTILIDAD DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL
Y DE LA TROPONINA T COMO MARCADORES DE DISFUNCIÓN
DEL VENTRÍCULO DERECHO EN LA EMBOLIA PULMONAR AGUDA**

RESUMEN

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una patología caracterizada por la formación de un trombo o coágulo en el sistema venoso profundo, que puede interrumpir la normal circulación de la sangre causando diversas complicaciones. La ETE se manifiesta en dos terceras parte como trombosis venosa profunda (TVP) y en una tercera parte como embolia pulmonar (EP). La EP representa un importante problema de salud pública, afectando cada año a varios millones de personas en el mundo. La complicación más seria es la mortalidad que hoy en día sigue siendo elevada. En el contexto de la EP uno de los principales parámetros de gravedad es la disfunción del ventrículo derecho (VD). La técnica de elección para su detección es la ecocardiografía que no siempre es disponible en los servicios de urgencias, es decir es un parámetro que, pese a su importancia clínica, no siempre se puede diagnosticar en las primeras horas del contacto hospitalario. De ahí surge la necesidad de valorar la función del VD mediante biomarcadores que se pueden medir fácilmente en una muestra de sangre periférica. Estos biomarcadores son NT-proBNP (N terminal pro BNP) y troponina T, medibles en la mayoría de los laboratorios de los servicios de urgencias hospitalaria.

Objetivos: El objetivo primario es analizar el valor de los biomarcadores NT-proBNP y troponina T como marcadores de disfunción del VD en los pacientes con EP aguda. Como objetivo secundario, valorar la relación entre fallo de VD y diferentes parámetros clínicos relacionados con la EP.

Material y método: Estudio analítico, observacional, transversal y retrospectivo realizado sobre pacientes diagnosticados de EP aguda en el servicio de urgencias del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y que posteriormente fueron ingresados en la Unidad de Trombosis / Corta Estancia. Se han incluido los pacientes en los que se habían medido los niveles de NT-proBNP y troponina T en las primeras horas del contacto hospitalario y que habían sido

sometidos a Ecocardiografía en las primeras 48 horas del ingreso. Se han excluido los pacientes con historia previa de fallo de ventrículo izquierdo, EPOC grave, col pulmonale, insuficiencia renal severa, ausencia de medición de los biomarcadores NT-proBNP y troponina T y de realización de ecocardiografía en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario. Se comparan los valores de NT-proBNP, troponina T y síntomas de presentación de EP entre pacientes con disfunción de VD y sin disfunción diagnosticado según ecocardiografía.

Resultados: Se incluyeron 172 pacientes (52 con fallo de VD, 120 sin fallo de VD). Todos los síntomas se presentaron con similar frecuencia entre ambos grupos, salvo la disnea y el síncope que fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con disfunción de VD. Tanto el NT-proBNP como la troponina T presentaron valores significativamente mayores en el grupo de pacientes con disfunción de VD. Sin embargo, el valor explicativo de fallo de VD fue mayor para el NT-proBNP en el análisis multivariante.

Discusión: La disfunción del VD se asocia a un aumento de biomarcadores cardiacos NT-proBNP y Troponina T, este aumento se ha relacionado con el incremento de eventos adversos graves. Resulta por lo tanto importante estratificar el riesgo en los pacientes con EP desde las primeras horas de contacto con el paciente, para que se pueda decidir el entorno de realización del tratamiento (ambulatorio vs hospitalario) ahorrando día de estancia hospitalaria innecesaria. En nuestro estudio las características basales entre los pacientes con disfunción de VD y sin disfunción eran similares excepto por la edad y el IMC que fueron mayores en el grupo de pacientes con disfunción y el aclaramiento de la creatinina que fue menor en los pacientes con disfunción de VD. Introduciendo estos parámetros en el análisis multivariante, solo el IMC mantuvo significación estadística. En cuanto a los síntomas de presentación se observó que la disnea se presentó de forma más elevada en los pacientes con disfunción de VD con alto VPN; el síncope también se presentó más frecuentemente en los pacientes con disfunción de VD pero con VPP poco útil. En cuanto a los biomarcadores, los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran la existencia de asociación significativa entre los niveles séricos de NT-ProBNP y disfunción de VD confirmada por ecocardiografía con valores superponibles a estudios anteriores. En

el análisis bivariante se ha encontrado una concentración mayor de troponina T en el grupo de pacientes con disfunción de VD respecto a los que no la tenían, alcanzando significación estadística. En el posterior análisis multivariante realizado, se ha encontrado asociación independiente entre la troponina T y disfunción de VD cuando se excluye el NT-proBNP. Sin embargo, la troponina T pierde significación predictiva del fenómeno “disfunción del VD” cuando se incluye en el modelo el NT-proBNP. Por tanto, podemos afirmar que en la EP puede haber alteraciones de la contractilidad del VD (disfunción) sin que exista aún un daño estructural y la troponina T no se encontrará elevada. Es decir que la troponina T será menos sensible, eso explica su pérdida de influencia en el diagnóstico cuando se incorpora el NT-proBNP al modelo multivariante.

Conclusiones: Los síntomas de presentación más comunes en EP aguda son la disnea y el dolor torácico. La disnea y el síncope se presentan más frecuentemente entre los pacientes con disfunción de VD con respecto a los que no tienen disfunción de VD. La disnea presenta un VPN importante de disfunción de VD, mientras que el síncope tiene un VPP de disfunción de VD poco útil. Los biomarcadores NT-proBNP y troponina T presentan un valor significativamente mayor entre los pacientes con disfunción de VD, por lo tanto, está justificado considerar el NT-proBNP y la troponina T como indicadores de disfunción de VD en los pacientes con EP aguda. El NT-proBNP en particular, se muestra como un parámetro diagnóstico de fallo de VD preferible a la troponina T.

PALABRAS CLAVE: Embolia pulmonar aguda, disfunción ventrículo derecho, ecocardiografía, Nt-proBNP, troponina T

UTILITY OF BRAIN NATRIRETIC PEPTIDE AND TROPONIN T AS MARKERS OF RIGHT VENTRICLE DYSFUCTION IN ACUTE PULMONARY EMBOLISM

ABSTRACT

Introduction: Venous thromboembolic disease (VTED) is a condition characterized by the formation of a thrombus or blood clot within the deep venous system, which can interrupt normal blood circulation and cause several complications. VTED appears in two thirds of cases as deep venous thrombosis (DVT) and in a third of cases as pulmonary embolism (PE). PE constitutes a serious public health problem, affecting several million people in the world every year. The most serious complication is mortality, which continues to be high nowadays. Regarding PE, one of the main parameters of severity is right ventricle (RV) dysfunction. The technique selected for its detection is echocardiography, which is not always available in emergency services. This means that it is a parameter which, despite its clinical significance, cannot always be diagnosed within the first few hours of hospital contact. Hence the need to assess the function of the RV by means of biomarkers that can be easily measured in a peripheral blood sample. These biomarkers are NT-proBNP (N terminal pro BNP) and troponin T, measurable in most laboratories of hospital emergency services.

Objectives: The main objective is to analyze the value of NT-proBNP and troponin T biomarkers as markers of RV dysfunction in patients with acute PE. The secondary objective is to assess the relationship between RV failure and different clinical parameters related to PE.

Materials and methods: An analytical, observational, cross-sectional and retrospective study carried out on patients who were diagnosed with acute PE in the emergency service of Virgen de la Arrixaca University Hospital and who were later admitted in the Thrombosis / Short Stay Unit. The study included the patients whose levels of NT-proBNP and troponin T were measured in the first few hours of hospital contact and who had been performed an echocardiography within the first 48 hours of admission. The study excluded the patients with a previous history of left ventricle failure, serious COPD, cor pulmonale, acute kidney failure, and

those who had not been measured NT-proBNP and troponin T biomarkers or had not been performed an echocardiography within the first 24 hours after hospitalization. The values of NT-proBNP, troponin T and PE symptoms were compared for patients with and without RV dysfunction diagnosed by means of echocardiography.

Results: 172 patients were included (52 with RV failure, 120 without RV failure). All the symptoms appeared with a similar frequency in both groups, except for dyspnea and syncope, which appeared more frequently in the group of patients with RV dysfunction. Both NT-proBNP and troponin T showed significantly higher values in the group of patients with RV dysfunction. However, the explanatory value of RV failure was higher for NT-proBNP in multivariate analysis.

Discussion: RV dysfunction is associated with an increase in NT-proBNP and Troponin T heart biomarkers. This increase has been related to an increase in serious adverse events. It is therefore important to stratify the risk in patients with PE within the first few hours of contact with the patients, so that the place where the treatment will be performed can be decided (out-patient vs. in-patient department) saving the patient days of unnecessary hospital stay. In our study, the basal characteristics of patients with and without RV dysfunction were similar, except for age and BMI, which were higher in the group of patients with dysfunction, and creatinine clearance, which was lower in patients with RV dysfunction. After introducing these parameters in the multivariate analysis, only BMI was statistically significant. Regarding the symptoms, it was observed that dyspnea appeared more frequently in patients with RV dysfunction with high NPV; syncope also appeared more frequently in patients with RV dysfunction but with little useful PPV. Regarding biomarkers, the results obtained in our study show the existence of a significant association between serum NT-ProBNP levels and RV dysfunction confirmed by echocardiography, with values similar to previous studies. In the bivariate analysis, the concentration of troponin T was higher in the group of patients with RV dysfunction than in the group without RV dysfunction. In the multivariate analysis performed later, an independent association between troponin T and RV dysfunction was found when NT-proBNP

was excluded. However, troponin T is less important in the prediction of an “RV dysfunction” event when NT-proBNP is included. Therefore, we can state that in PE there may be alterations in the contractility of the RV (dysfunction) without the existence of a structural damage yet and the values of troponin T will not be high. That is to say that troponin T will be less sensitive, which explains its loss of influence on the diagnosis when NT-proBNP is included in the multivariate model.

Conclusions: The most common symptoms of acute PE are dyspnea and chest pain. Dyspnea and syncope appear more frequently in patients with RV dysfunction compared to those without RV dysfunction. Dyspnea presents an important NPV for RV dysfunction, while syncope has a PPV not very useful to RV dysfunction. NT-proBNP and troponin T biomarkers present a significantly higher value in patients with RV dysfunction; therefore, it is justified to consider NT-proBNP and troponin T as RV dysfunction indicators in patients with acute PE. NT-proBNP particularly appears as a diagnostic parameter for RV failure preferable to troponin T.

KEYWORDS: Acute pulmonary embolism, right ventricle dysfunction, echocardiography, Nt-proBNP, troponin T

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Dr. Bartolomé García Pérez y Dr. Vladimir Rosa Salazar por su motivación, dedicación, apoyo y confianza que me han ofrecido a lo largo del desarrollo de la tesis doctoral. Me han estimulado y animado en todo momento transmitiéndome el amor por la investigación y la medicina.

Al servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, que me ha formado durante cinco años como internista enriqueciéndome cada día a nivel profesional y personal.

A mi amiga Leticia, con la que he compartido las experiencias más importantes de estos últimos años, le deseo lo mejor de los éxitos profesionales.

A mi familia, por su apoyo incondicional a mis difíciles decisiones personales y profesionales.

A mi Jacin, pareja, padre y profesional excelente. Sus estímulos y ayudas diarias han hecho que este proyecto se hiciera realidad. Es y seguirá siendo lo mejor que me pudo haber pasado en la vida.

Al pequeño Luca, nuestra razón de vida, al que he “robado” mi tiempo para la realización de este proyecto. Para que este trabajo sea de estímulo para conseguir todas sus metas a pesar de todas las adversidades que pueda encontrar por el camino.

“Memento audere semper”- Gabriele D' Annunzio

“Recuerda siempre arriesgar”.

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES.....	3
RESUMEN Y ABSTRACT.....	5
AGRADECIMIENTOS.....	13
ÍNDICE GENERAL.....	17
SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	21
ÍNDICE DE FIGURAS	23
ÍNDICE DE TABLAS.....	24
ANEXOS.....	25
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	29
1.1 LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA.....	29
1.1.1 Epidemiología.....	29
1.1.2 Etiología.....	34
1.1.2.1 Trombosis venosa profunda.....	34
1.1.2.2 Embolia pulmonar	35
1.1.3 Clasificación de la embolia pulmonar.....	37
1.1.3.1 Clasificación antigua.....	37
1.1.3.2 Clasificación actual.....	38
1.1.4 Manifestaciones clínicas de embolia pulmonar.....	40
1.1.5 Diagnóstico de la embolia pulmonar.....	42
1.1.5.1 Determinación de la probabilidad clínica de embolia pulmonar	42

1.1.5.2. Estudio de dímero D.....	43
1.1.5.3. Diagnóstico por imagen.....	44
1.1.5.3.1 Electrocardiograma.....	44
1.1.5.3.2 Radiografía de tórax.....	45
1.1.5.3.3 Arteriografía pulmonar.....	46
1.1.5.3.4 Gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión.....	47
1.1.5.3.5 Angiografía pulmonar por tomografía computarizada....	48
1.1.5.3.6 Angiografía por resonancia magnética.....	50
1.1.5.3.7 Estrategias diagnósticas	50
1.2 LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN LA EMBOLIA PULMONAR	53
1.2.1 Índice de severidad de la embolia pulmonar (Pulmonary Embolism Severity Index PESI).....	53
1.2.2 Marcadores de daño cardiaco.....	55
1.2.3 Función del ventrículo derecho.....	55
1.3 BIOMARCADORES DE DAÑO CARDIACO	56
1.3.1 Los péptidos natriuréticos.....	56
1.3.2. Las troponinas.....	57
1.4 ECOCARDIOGRAFÍA	58
1.4.1 Ecocardiografía en la embolia pulmonar aguda.....	58
1.4.2 Valoración de los parámetros de disfunción de ventrículo	59

CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	65
2.1. Justificación.....	65
2.2. Objetivos.....	66
2.2.1 Objetivo primario.....	66
2.2.2 Objetivo secundario.....	66
CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODO	69
3.1 Diseño del estudio	69
3.2 Población de referencia	69
3.3 Criterios de inclusión.....	69
3.4 Criterios de exclusión.....	69
3.5 Recogida de datos	70
3.6 Variables analizadas en el estudio.....	70
3.7 Análisis estadístico	72
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	77
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	97
5.1 Características basales y disfunción del ventrículo derecho.....	98
5.2 Síntomas de presentación y disfunción del ventrículo derecho.....	99
5.3. Biomarcadores cardiacos y disfunción del ventrículo derecho.....	100
5.3.1 Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de disfunción de VD.....	100
5.3.2 NT-proBNP y BNP.....	100

5.3.3 Péptidos natriuréticos como valor pronóstico en la embolia pulmonar aguda.....	103
5.3.4 Troponina.....	103
5.3.5 NT-proBNP vs Troponina T.....	104
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES.....	109
CAPÍTULO VII. LIMITACIONES Y FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN.....	113
CAPITULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117
CAPITULO IX. ANEXOS.....	129

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ANP Peptido natriuretico tipo A

ATCMD Tomografía Computarizada Multidetector

BNP Peptido natriuretico tipo B

CNP Peptido natriuretico tipo C

ECLIA Electrochemiluminescence immunoassay

EEII Extremidades inferiores

EESS Extremidades superiores

EP Embolia pulmonar

EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESC European society of cardiology

ETEV Enfermedad tromboembolica venosa

FC Frecuencia cardiaca

FR Frecuencia respiratoria

Gammagrafia V/Q Gammagrafia de ventilación perfusión

IC Intervalo de Confianza

ICOPER International Cooperative Pulmonary Embolism Registry

NPRA Receptor del péptido natriurético atrial tipo A

NPRB Receptor del péptido natriurético atrial tipo B

NT-proBNP N terminal proBNP

PESI Pulmonary Embolism Severity Index

PN Peptidos natriureticos

RIETE Registro informatizado de paciente con enfermedad tromboembólica

SaO₂ Saturación arterial de oxígeno

SEC Sociedad Española de Cardiología

SNS Servicio Nacional de Salud

sPESI Simplified Pulmonary Embolism Severity Index

TAd Tensión arterial diastólica

TAs Tensión arterial sistólica

TVP Trombosis venosa profunda

VD Ventrículo derecho

VI Ventrículo izquierdo

VPN Valor predictivo negativo

VPP Valor predictivo positivo

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de ETEV en España	30
Figura 2. Triada de Virchow	34
Figura 3. Etiología de la embolia pulmonar	35
Figura 4. Principales escalas de predicción de probabilidad de embolia pulmonar.....	42
Figura 5. Anomalías electrocardiográficas en la embolia pulmonar.....	45
Figura 6. Signos radiográficos de embolia pulmonar	46
Figura 7. Arteriografía pulmonar con trombo arterial.....	47
Figura 8. Imagen angioTC de embolia pulmonar bilateral central.....	49
Figura 9. Imagen angioTC de embolia pulmonar bilateral periférica	50
Figura 10. Algoritmo diagnóstico para paciente con posible embolia pulmonar de alto riesgo.....	51
Figura 11. Algoritmo diagnóstico para paciente con posible embolia pulmonar de no alto riesgo.....	52
Figura 12. Signo de Mc Connell	62
Figura 13. Diagrama de cajas que muestra los valores de NT-proBNP y Troponina T en ambos grupos de estudio.....	92
Figura 14. Curva ROC para NT-proBNP parámetro diagnóstico de fallo de ventrículo derecho.....	93
Figura 15. Curva ROC para troponina T como parámetro diagnóstico de fallo de ventrículo derecho.....	94

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia de embolia pulmonar, base de datos Ministerio 2001-2011	31
Tabla 2. Predictores de mortalidad de ETEV.....	33
Tabla 3. Factores predisponentes para ETEV.....	36
Tabla 4. Principales marcadores para la estratificación del riesgo de embolia pulmonar aguda.....	39
Tabla 5. Estratificación del riesgo según la tasa de mortalidad precoz esperada relacionada con la embolia pulmonar.....	40
Tabla 6. Situaciones con dimero D elevado.....	44
Tabla 7. Signos radiográficos de embolia pulmonar.....	45
Tabla 8. Indicaciones gammagrafía V/Q para EP.....	47
Tabla 9. Recomendaciones según resultados de la gammagrafía y clínica.....	48
Tabla 10. Índice de Severidad de Embolia pulmonar PESI y sPESI.....	54
Tabla 11. Signos ecocardiograficos de embolia pulmonar.....	60
Tablas 12. Estadística descriptiva general	78
Tablas 13. Estadística descriptiva de los pacientes con disfunción de ventrículo derecho.....	82
Tablas 14. Estadística descriptiva de los pacientes sin disfunción del ventrículo derecho.....	85
Tabla 15. Datos basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	89
Tabla 16. Valores predictivos de Disnea y Síncope como síntomas de presentación de embolia pulmonar.....	90
Tabla 17. Modelos de regresión logística binaria para disfunción de ventrículo derecho.....	91

ANEXOS

Publicación del presente trabajo en revista científica:

Cotugno M, Orgaz-Molina J, Rosa-Salazar V, Guirado-Torrecillas L, García-Pérez B. Right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: NT-proBNP vs. troponin T. Med Clin 2017 ;148:339-344.

I - INTRODUCCIÓN

I.-INTRODUCCIÓN

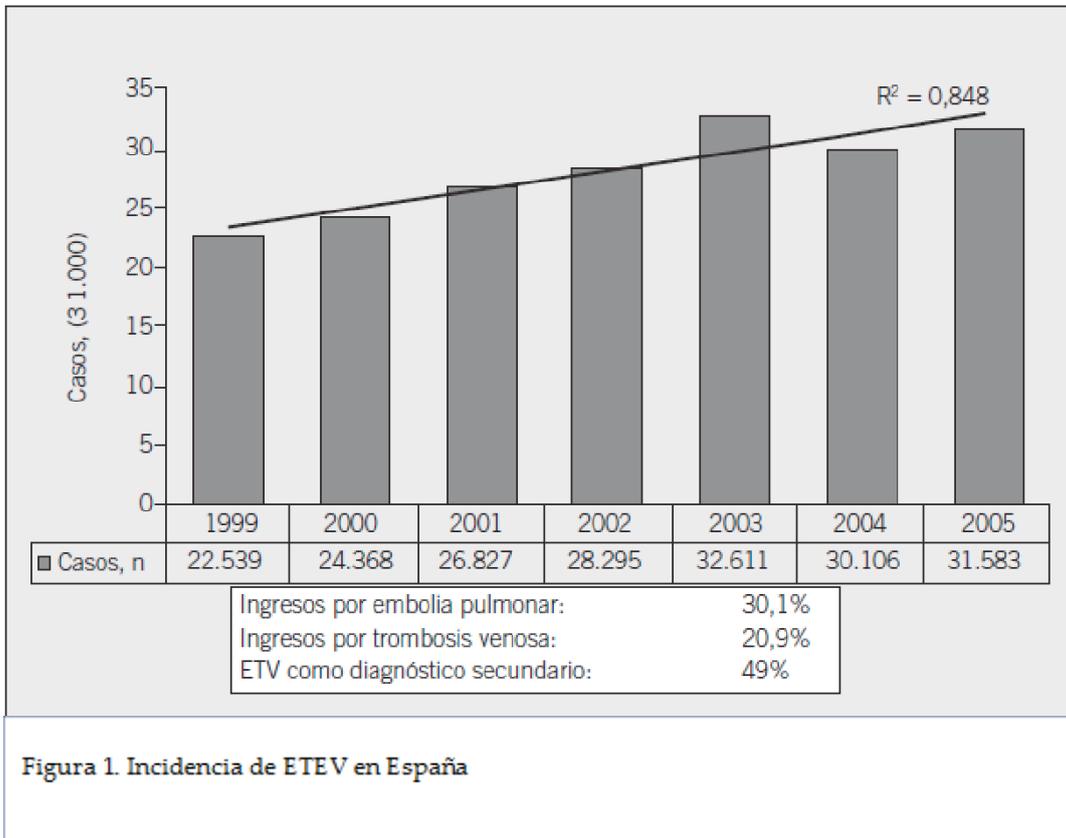
1.1 ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una patología caracterizada por la formación de un trombo o coágulo en el sistema venoso profundo, que puede crecer o fragmentarse interrumpiendo la normal circulación de la sangre y causando diversas complicaciones. Las principales manifestaciones son la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). Estas dos entidades, durante muchos años fueron consideradas como enfermedades diferentes, aunque hoy en día se estudian como una única patología, pudiéndose afirmar que la EP es una complicación de la TVP.

1.1.1 Epidemiología

La ETE se manifiesta en dos terceras parte como TVP y en una tercera parte como EP, representando esta última, la principal causa de mortalidad. La ETE es un importante problema de salud pública, afectando cada año a varios millones de personas en el mundo (1). El análisis sobre TVP/EP en España, basado en los datos del Grupo de Estudio de Tromboembolismo Venoso y del Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembolica (RIETE), indica que la incidencia anual de ETE es de 1-2 casos cada 1000 personas en la población general (2,3). Al menos 100.000 muertes por año en Estados Unidos y una de cada 10 muertes en Europa pueden ser atribuidas a la ETE (4). Sin embargo, la ETE es una enfermedad infradiagnosticada y por lo tanto se debe de asumir que la incidencia real es superior (5). La dificultad en la estimación de la incidencia real se debe a varios factores, como las características de la propia enfermedad, el difícil diagnóstico, ya que es a menudo asintomática y precisa alta sospecha, y la necesidad de medios diagnósticos especializados entre otros. Por todas estas razones los estudios de campo tienen muchas dificultades técnicas en su realización y elevados costes. Por otra parte, los resultados de los estudios epidemiológicos son difícilmente extrapolables a poblaciones distintas de las estudiadas, ya que su incidencia está influida por factores de riesgo externos que varían entre poblaciones; sin duda, el más importante de ellos es la actividad hospitalaria (6).

En un estudio de incidencia de Guijarro y col. realizado sobre las altas hospitalarias codificadas por el Servicio Nacional de Salud (SNS), donde se incluyeron las altas entre el 1999 y el 2005, se observó que la ETEV representa el 0,82% del total de las altas con una tasa de incidencia de 103 casos/100.000 habitantes. Del total de los pacientes estudiados, el 47 % tuvieron diagnóstico de TVP y el 53% de EP. La tasa de incidencia de la ETEV respecto al total de altas por cualquier causa fue 0.69% en el 1999 y 0.89% en el 2005, siendo máxima en 2003 con 0.92%(7) (Figura 1). Asimismo, en este estudio, se estimó que hasta un 35% de los pacientes con ETEV no ingresaban, remitiéndose a la consulta con diagnóstico de TVP. Así, pues introduciendo ese parámetro, se pudo estimar que la incidencia real de ETEV en España podría representar hasta 154 casos/100.000 habitantes (7).



Según los datos del Ministerio de Sanidad, en España durante el año 2010 se diagnosticaron 22,250 casos de EP, con una mortalidad durante el ingreso del 8.9%.

Es importante tener claro los conceptos de diagnóstico primario y de diagnóstico secundario. Por diagnóstico primario se entiende el diagnóstico que justifica el ingreso, es decir que el ingreso es debido a un episodio de ETEV; por diagnóstico secundario se entiende aquel episodio de esta patología que se manifiesta durante el ingreso realizado por otras razones diferente de la trombosis. Para hacernos una idea de la importancia de esta diferenciación, en la tabla 1 se muestra la incidencia de EP, infarto de miocardio e isquemia cerebral, según los datos del Ministerio de Sanidad por altas hospitalarias entre los años 2001-2011. Se observa que en el caso de infarto de miocardio e isquemia cerebral la proporción de diagnósticos primarios es cercana al 90% y el diagnóstico secundario es casi del 9% para el infarto miocárdico y del 13% para la isquémica cerebral. En contra, en el caso de la EP casi el 70% es un diagnóstico primario y hasta un 31% es diagnóstico secundario. Destacamos que la mortalidad por EP es mayor que la provocada por el infarto de miocardio o el ictus isquémico, y es mayor cuando se trata de diagnóstico secundario (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de Embolia pulmonar, base de datos Ministerio 2001-2011

	Datos del CMBD 2001-2010		
	Embolia pulmonar	Infarto miocardio	Isquemia cerebral
Pacientes	165.229	562.837	495.427
Diagnóstico primario	113.763 (69%)	515.460 (92%)	430.728 (87%)
Diagnóstico secundario	51.466 (31%)	47.377 (8,4%)	64.699 (13%)
Muerte	30.645 (19%)	69.022 (12%)	71.804 (14%)
Muerte diagnóstico primario	11.995 (11%)	52.155 (10%)	52.957 (12%)
Muerte diagnóstico secundario	18.659 (36%)	16.867 (36%)	18.847 (29%)

CMBD: conjunto mínimo básico de datos

Según datos ofrecidos recientemente por el Ministerio de Sanidad, en España durante el año 2014 se registraron 23,876 altas con diagnóstico de EP, siendo 15,447 (65%) como diagnóstico primario y 8,439 (35%) como secundario.

La complicación más seria y temida de la ETEV es sin duda la mortalidad. Según los diferentes estudios ésta se produce entre un 10 y un 30% en el primer mes tras el diagnóstico (8-10). La mayor mortalidad ocurre en pacientes con EP, siendo ésta hasta dieciocho veces más alta que en pacientes con sólo una TVP. Hasta un 25% de los pacientes con EP puede manifestarse como muerte súbita (11). En el estudio VITAE (4), realizado en 6 países europeos en el 2004, que incluía a Francia, Alemania, Italia, Suecia, Reino Unido y España, cuyo objetivo fue averiguar la tasa de ETEV total en la Unión Europea (UE), teniendo en cuenta todos los casos de ETEV tanto los casos incidentes como los recurrentes, se observó una tasa de incidencia de TVP de 148/100.000 y la de EP fue de 95/100.000 personas/año. El número estimado de muertes relacionadas con la ETEV fue de 370.012 por año, elevándose hasta 543.454 si se tenía en cuenta al resto de Europa. Tan solo en el 7% la ETEV había sido diagnosticada y tratada inicialmente, un 59% no fue diagnosticada ni tratada, en el 34% de los casos se produjo una muerte súbita por EP fatal y el 75% de las muertes ocurrieron en el hospital. Según estos datos, en Europa 1 de cada 10 muertes son atribuidas a ETEV. En España según los datos oficiales del Ministerio de Sanidad del 2013, la EP presenta importante variabilidad en relación a las diferentes áreas geográficas españolas. La mortalidad media entre los pacientes hospitalizados está situada alrededor del 7% con gran disparidad geográfica entre las diferentes comunidades autónomas españolas (12). Una gran mayoría de los fallecimientos relacionados con EP surgen de la falta de prevención de factores de riesgo y de las dificultades para efectuar su diagnóstico, de aquí la importancia de un diagnóstico precoz y de inicio del tratamiento inmediato.

La mayor mortalidad en pacientes con EP la determina la inestabilidad hemodinámica, se define como tensión arterial sistólica (TAs) menor o igual de 90 mm Hg o una caída de al menos 40 mmHg de su tensión habitual sin causa aparente y mantenida al menos 15 minutos (7). De este modo, la mortalidad puede oscilar en pacientes con EP entre el 15% en pacientes en EP hemodinámicamente estable y un 58% en EP hemodinámicamente inestables (13). Se han descrito unos predictores de gravedad, que pueden verse en la tabla 2, que influyen de forma independiente en la mortalidad temprana en pacientes con ETEV, como son la edad, el sexo, la

raza, el bajo peso, el ingreso hospitalario, los antecedentes de ETEV previa en el paciente y enfermedades concomitantes como la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad neurológica (alteración del estado mental) y la neoplasia maligna activa (8). También existen unos marcadores clínicos y analíticos predictores de mortalidad temprana de estos enfermos, como son el síncope, la hipotensión arterial, la taquicardia mayor de 110 latidos por minuto y la taquipnea mayor de 30 respiraciones por minuto (14) y los marcadores de daño miocárdico como la troponina y el péptido natriuretico cerebral (BNP) (15,16).

Tabla 2. Predictores de mortalidad ETEV (8,14)

Predictores independientes de mortalidad	Predictores clínicos mortalidad
Edad avanzada (> 70 años)	Síncope
Antecedentes de ETEV	Hipotensión arterial
Sexo masculino	Hipoxemia (PaO ₂ < 60 mmHg o SaO ₂ <90%)
Raza negra	Frecuencia cardiaca >100 lpm
Insuficiencia cardiaca crónica	Frecuencia respiratoria > 30 rpm
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Niveles altos de troponina
Enfermedad neurológica	Niveles altos de BNP
Enfermedad maligna activa (cáncer)	

ETEVI: enfermedad troboembólica venosa

Del mismo, se han descrito unas características ecocardiográficas que pueden predecir mal pronóstico en pacientes normotensos con EP sintomática como son los parámetros indicadores de disfunción del ventrículo derecho (VD) (17,18).

La morbilidad de estos pacientes viene marcada por las complicaciones no mortales que provocan limitación funcional crónica o retraso en la recuperación, destacando entre ellas la recurrencia trombótica, el sangrado, la insuficiencia venosa crónica o la hipertensión pulmonar posttrombótica.

En cuanto al gasto sanitario que implica la ETEVI, aspecto tan importante en la situación político-sanitaria en la que nos encontramos actualmente,

sorprendentemente no tenemos apenas datos al respecto. Se calcula que se necesita un gasto de hasta 1300 millones de dólares en Occidente para tratar y prevenir la ETEV.

1.1.2. Etiología

1.1.2.1 Trombosis venosa profunda

La ETEV es causada por un desequilibrio entre los factores plasmáticos (hipercoagulabilidad), de la pared vascular (lesión endotelial) y del mismo flujo sanguíneo, la llamada triada postulada en el 1856 por Rudolph Virchow (19). (Figura 2)

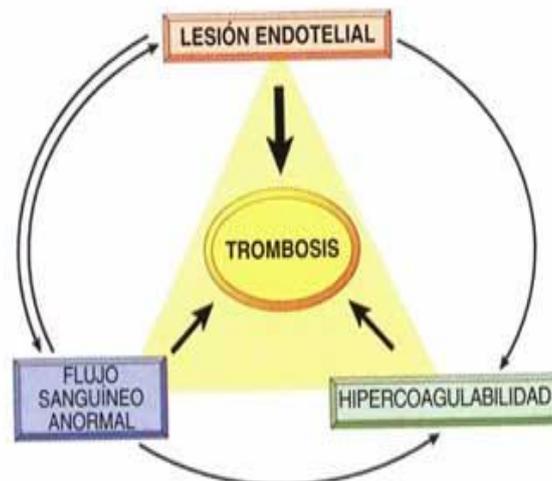


Figura 2. Triada de Virchow

La TVP puede afectar diferentes territorios: las extremidades inferiores (EEII); las extremidades superiores (EESS) y menos frecuentemente las venas abdominales, cerebrales y oftálmicas. Las TVP de las EEII se clasifican según el territorio que afectan en TVP distales y proximales. Las venas profundas distales incluyen: peronea, tibial anterior, tibial posterior y tronco tibioperoneo; las venas profundas proximales incluyen la poplítea, femoral superficial, femoral profunda, femoral común e iliaca. Las TVP de las EEII son las más importantes en cuanto a repercusión clínica y a riesgo de embolismo pulmonar.

1.1.2.2. La embolia pulmonar

La EP se define como una oclusión parcial o completa del lecho vascular pulmonar por trombos que se originan, en más de un 80% de los casos, en el sistema venoso de las EEII o pélvicas y que a través de la vena cava inferior migran a los vasos pulmonares (Figura 3).

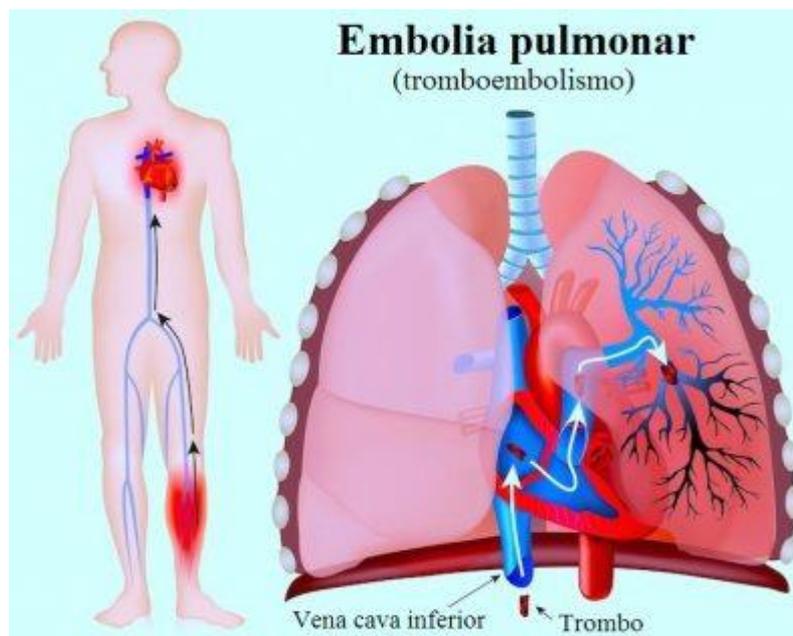


Figura 3. Etiología de la embolia pulmonar

Según las estimaciones de los diferentes estudios, los pacientes con EP aguda tienen en su presentación TVP de MMII de venas proximales en el 50% de los casos (20). Por tanto, la detección de EP conlleva descartar TVP de miembros inferiores. El trombo puede tener también, en ocasiones, otros orígenes, como el corazón (asociado a fibrilación auricular) vena cava inferior, incluso de trombosis de venas de las EESS. La localización del trombo (distal o proximal), su adherencia a la pared vascular, la persistencia del trombo y la capacidad fibrinolítica endógena son factores que contribuyen a determinar el riesgo de desprendimiento y migración de los trombos a las arterias pulmonares (21)

En la predisposición a ETEV existen factores de riesgo asociados al paciente (normalmente permanente) y otros relacionados con el entorno (normalmente temporales). Se considera que la ETEV se manifiesta en presencia de un factor de

riesgo temporal o reversible en los últimos 6 semanas - 3 meses antes del diagnóstico, y que no se produce en su ausencia (22).

Tabla 3. Factores predisponentes a ETEV (22)

Factores de riesgo fuerte
Fractura de extremidad inferior
Hospitalización por insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular (en los 3 meses previos)
Reemplazo de cadera o rodilla
Traumatismo importante
Infarto de miocardio (en los 3 meses previos)
Embolia pulmonar previa
Lesión de médula espinal
Factores de riesgo moderado
Cirugía artroscópica de rodilla
Enfermedades autoinmunes
Trasfusión de sangre
Vía venosa central
Quimioterapia
Insuficiencia cardíaca congestiva o respiratoria
Agentes estimuladores de la eritropoyesis
Infección (específicamente neumonía, infección del tracto urinario, VIH)
Enfermedad inflamatoria intestinal
Cáncer (mayor riesgo en enfermedad metastásica)
Anticonceptivos orales
Terapia de reemplazo hormonal
Fertilización <i>in vitro</i>
Accidente cerebrovascular paralizante
Periodo postparto
Trombosis venosa superficial
Trombofilia
Factores de riesgo débil
Reposo en cama > 3 días
Diabetes mellitus
Hipertensión
Inmovilidad por estar sentado (viajes prolongados en coche o avión)
Edad en aumento
Cirugía laparoscópica
Obesidad
Gestación
Venas varicosas

1.1.3 Clasificación de la embolia pulmonar

1.1.3.1 Clasificación Antigua

La EP durante un tiempo se clasificó según diferentes patrones:

- Patrón temporal de presentación clínica:
 - Aguda: la clínica se presenta inmediatamente después de la obstrucción de los vasos de la circulación pulmonar.
 - Subaguda: la clínica se puede presentar días o semanas después del evento obstructivo.
 - Crónica: la clínica se relaciona con la hipertensión pulmonar postrombótica y se manifiesta lentamente a lo largo de años.

- El patrón radiológico (masivo y no masivo):
 - Masivo: obstrucción de más del 50% de los vasos pulmonares o de dos o más arterias lobares.
 - No masivo: obstrucción inferior al 50% de los vasos pulmonares

- Patrón hemodinámico (inestable, estable):
 - Inestable: Se caracterizaba por la hipotensión arterial entendiéndose por hipotensión arterial las cifras de presión arterial sistólica (TAs) < 90 mmHg o una caída de la presión sistólica ≥ 40 mmHg de la presión basal mantenido por un periodo > 15 minutos o hipotensión que requiere tratamiento vasopresores o inotrópicos que no sea explicada por otras causas: sepsis, arritmias, disfunción de ventrículo izquierdo por infarto de miocardio agudo o hipovolemia.
 - Estable: cuando no se manifestaba la hipotensión arterial

- La función del ventrículo derecho (VD) y el patrón hemodinámico:
 - EP masiva: hipotensión mantenida (TAs < 90 mmHg), con disfunción ventricular derecha o necrosis miocárdica
 - EP submasiva: Sin hipotensión (TAs > 90 mmHg) con disfunción ventricular derecha o necrosis miocárdica (23)

- EP no masiva: Sin hipotensión y sin disfunción ventricular derecha o necrosis miocárdica

- La ubicación anatómica: en silla de montar, lobar, segmentaria, y subsegmentaria. La EP en silla de montar se aloja en la bifurcación de la arteria pulmonar principal, extendiéndose a menudo en las arterias pulmonares principales derecha e izquierda. Aproximadamente del 3 a 6 por ciento de los pacientes con EP se presentan con un trombo de estas características. Tradicionalmente se pensaba que la EP en silla de montar estaba asociada con la inestabilidad hemodinámica y muerte, sin embargo estudios retrospectivos sugieren entre los diagnosticados con un trombo en silla de montar, que sólo el 22% son hemodinámicamente inestables, con una mortalidad asociada del 5% (24,25).

La mayoría de los émbolos se mueve más allá de la bifurcación de la arteria pulmonar principal para alojarse distalmente en las principales ramas lobares, segmentarias o subsegmentarias de una arteria pulmonar. La EP puede ser bilateral o unilateral, dependiendo de si se obstruyen las arterias en la derecha, izquierda o ambos pulmones. Los trombos más pequeños que están localizados en las ramas segmentarias o subsegmentarias periféricas son más propensos a causar infarto pulmonar y pleuritis.

- La presencia o ausencia de síntomas: sintomática o asintomática.

La EP sintomática se refiere a la presencia de síntomas que suelen conducir a la sospecha clínica y la posterior confirmación radiológica. Mientras que la EP asintomática se refiere a la ausencia de síntomas, siendo por tanto un hallazgo incidental en las pruebas de imagen realizadas por otra razón.

1.1.3.2 Clasificación Actual

Durante algún tiempo la condición de gravedad de la EP se asoció a la magnitud del compromiso anatómico. De esta manera, la EP anatómica o radiológicamente masiva, se asumía como un cuadro de similar gravedad a la EP con compromiso hemodinámico. Posteriormente se comprendió que la gravedad de la EP debe entenderse en términos de riesgo individual de mortalidad precoz relacionado con la EP más que como la carga anatómica y la forma o la distribución

de los émbolos intrapulmonares.

Por esta razón, desde el 2008, la sociedad europea de cardiología ha remplazado los términos «masivo», «submasivo» y «no masivo», por el nivel estimado de riesgo de muerte precoz relacionado con la EP. Por lo tanto, actualmente la EP se clasifica según el riesgo de muerte precoz (entendida como mortalidad intrahospitalaria o mortalidad a los 30 días) en función de la presencia de marcadores de riesgo (tabla 4).

Tabla 4. Principales marcadores para la estratificación del riesgo de embolia pulmonar aguda (22)

Marcadores clínicos	Shock Hipotensión ^a
Marcadores de disfunción ventricular derecha	Dilatación del VD, hipocinesia o sobrecarga de presión en la ecocardiografía Dilatación del VD en TC espiral Elevación del BNP o el NT-proBNP Elevación de la presión cardiaca derecha en la cateterización cardiaca
Marcadores de daño miocárdico	Troponina T o I positivas

BNP: péptido natriurético cerebral o de tipo B; NT-proBNP: prohormona N-terminal del BNP; VD: ventrículo derecho; TC: tomografía computarizada.

^aDefinida como una presión arterial sistólica < 90 mmHg o una disminución de presión \geq 40 mmHg durante más de 15 min y no causada por una arritmia de comienzo reciente, hipovolemia o sepsis.

La valoración clínica inmediata del paciente y la de la presencia o ausencia de marcadores clínicos permite la estratificación de la EP en alto riesgo y no alto riesgo (tabla 5). La EP de alto riesgo representa una urgencia médica que pone en peligro la vida del paciente y requiere un diagnóstico y una estrategia terapéutica específica y precoz ya que se asocia a una mortalidad a corto plazo > 15%. Basándose en la presencia de marcadores de disfunción ventricular derecha y/o daño miocárdico, la EP de no alto riesgo puede clasificarse además en EP de riesgo intermedio y bajo. Se diagnostica EP de riesgo intermedio cuando al menos un marcador de disfunción ventricular derecha o un marcador de daño miocárdico es

positivo. Se clasifica en EP de bajo riesgo aquella con todos los marcadores de disfunción ventricular derecha y daño miocárdico negativos y se asocia a una mortalidad a corto plazo < 1% (22)

Tabla 5. Estratificación del riesgo según la tasa de mortalidad precoz esperada relacionada con la embolia pulmonar

Riesgo de mortalidad precoz relacionado con la EP	Marcadores de riesgo			Implicaciones terapéuticas
	Clínicos ^a	Disfunción VD	Daño mioc	
Alto >15%	+	(+) ^b	(+) ^b	Trombolisis o embolectomía
No alto Intermedio 3-15%	- + hospitalario	+	Ingreso	
Bajo < 1%		+	-	Alta precoz o tratamiento en domicilio
		-	+	
	-	-	-	

EP: embolia pulmonar. Daño mioc: daño miocárdico

^a Clínicos: shock o hipotensión

^b En presencia de shock o hipotensión, no es necesario confirmar la disfunción/daño del ventrículo derecho para clasificar alto el riesgo de mortalidad precoz relacionado con la embolia pulmonar

1.1.4 Manifestaciones clínicas de la embolia pulmonar

La EP se puede presentar con una amplia variabilidad clínica que van desde la ausencia de síntomas al shock y la muerte súbita. No existen síntomas y signos clínicos específicos de EP. Los síntomas de presentación más frecuentes son la disnea seguida por el dolor torácico pleurítico y la tos. Sin embargo, muchos pacientes, incluso con grandes embolias pulmonares, tienen síntomas leves o son asintomáticos. En el estudio prospectivo PIOPED II fueron identificados los síntomas clínicos más frecuentes (26):

- Disnea en reposo o con esfuerzo (73%)
- Dolor pleurítico (44%)
- Dolor o edema de pantorrilla o muslo (44%)
- Tos (37%)
- Ortopnea (28%)
- Sibilancias (21%)
- Hemoptisis (13%)

La instauración de la disnea suele ser rápida y va de unos segundos (46%) a minutos (26%). La disnea parece ser menos frecuente en los pacientes mayores sin patología cardiopulmonar previa y es más frecuente en los casos de EP de arteria pulmonares principales o lobares, aunque hay que tener en cuenta que los émbolos centrales son menos comunes que los de localización segmentarios o subsegmentarios (35% versus 65%). El dolor pleurítico, causado por la inflamación de la membrana de la pleura visceral, parece ser más típico en los pacientes que desarrollan infarto pulmonar por émbolos periféricos. También la hemoptisis probablemente es secundaria a la inflamación intensa que causa el infarto pulmonar. Un dato importante a destacar es que los síntomas pueden ser moderados o incluso ausentes, aunque el trombo se localice en las arterias centrales del pulmón (27).

Los signos clínicos de EP más frecuentes descritos también en el estudio PIOPED II fueron (26):

- Taquipnea (54%)
- Hinchazón de pantorrilla o muslo, eritema, edema y cordón palpable (47%)
- Taquicardia (24%)
- Estertores (18%)
- Hipoventilación pulmonar (17%)
- Acentuación de la componente pulmonar del segundo tono cardiaco (15%)
- Distensión venosa yugular (14%)
- Fiebre, imitación de la neumonía (3%)

1.1.5 Diagnóstico de la embolia pulmonar

El diagnóstico clínico puede realizarse empíricamente o mediante escalas de predicción diagnóstica. No existen diferencias entre la anamnesis por profesionales entrenados y la utilización de estas escalas, pero éstas son muy útiles ante la sospecha clínica para profesionales no expertos en el manejo de la ETEV. La escasa sensibilidad y especificidad de los síntomas conduce a la elaboración de unas escalas que facilitan el diagnóstico en profesionales no expertos.

1.1.5.1 Determinación de la probabilidad clínica de embolia pulmonar

Se han propuesto varias escalas que ayudan al clínico en la valoración de la probabilidad de EP antes de la realización de una prueba de imagen diagnóstica. Las tres principales escalas son: Modelo de Wells, Modelo de Pisa y Modelo de Ginebra (28)

MODELOS CLÍNICOS DE PREDICCIÓN DE PROBABILIDAD DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR					
Modelo Wells		Modelo Pisa		Modelo Ginebra	
Factores	Puntos	Factores	Puntos	Factores	Puntos
ETEV previa	1,5	Sexo varón	0,81	ETEV previa	2
Pulso >100	1,5	Edad (años)		Pulso >100	1
Cirugía reciente o inmovilización	1,5	63-72	0,5	Cirugía reciente	3
Signos clínicos de TVP	3	≥ 73	0,92	Edad en años	
Dx alternativo menos probable que TEP	3	Enf. cardiovasc. previa	-0,56	60-79	1
Hemoptisis	1	Enf. pulmonar previa	-0,97	≥ 80	2
Cáncer	1	Historia de TVP	0,69	Gases arteriales	
		Disnea comienzo súbito	1,29	PaCO ₂ mm Hg	
		Hemoptisis	0,89	< 36	2
		Fiebre > 38°C	-1,17	36-38,9	1
		Signos ECG de sobrecarga ventricular dcha	1,53	PaO ₂ mm Hg	
		Rx de tórax		< 48,7	4
		Oligoemia	3,86	48,7-59,9	3
		Arteria hiliar amputada	3,92	60-71,2	2
		Condensación (infarto)	3,55	71,3-82,4	1
		Condensación (no infarto)	-1,23	Rx de tórax	
		Edema pulmonar	-3,26	Atelectasia laminar	1
				Diafragma elevado	1
Probabilidad clínica		Probabilidad clínica (Fig. 1)		Probabilidad clínica	
Alta	6	Alta	> 90%	Alta	9-16
Intermedia	2-6	Intermedia	10-90%	Intermedia	5-8
Baja	< 2	Baja	<10%	Baja	0-4

Figura 4. Principales escalas de predicción de probabilidad de EP

Las escalas más validadas en el diagnóstico de la EP son la escala clásica de Ginebra y la escala simplificada de Wells. Se recomienda el uso de estas escalas en los pacientes con sospecha de EP hemodinámicamente estables. La escala de Ginebra (29) tiene el inconveniente de otorgar a la frecuencia cardíaca una puntuación muy alta siendo un ítem con gran variabilidad dependiendo de cuándo y cómo se determine. En la escala de Wells la puntuación de los ítems es muy subjetiva y estará influida por la experiencia clínica del profesional que lo determine, y por el momento y lugar que se valore al paciente. Ambas escalas han sido validadas y comparadas en varios estudios sin observar diferencias significativas en sus resultados (30). En 2011, Penaloza et al publicó un trabajo en el que observó que la escala de Wells en la población analizada parecía ser más exacta que la escala de Ginebra con diferenciación estadística en sus valores, aunque finalmente se sugirió que sus resultados deberían ser reforzados con otros estudios (32).

1.1.5.2. Estudio de dímero D

El dímero D es un producto de degradación específico de la fibrina que se produce en procesos con excesiva formación de fibrina como los estados inflamatorios y trombóticos. La importancia de la medición del dímero D plasmático, ante sospecha de ETEV, reside en el alto valor predictivo negativo (VPN) de hasta 99-100%. Se puede afirmar que en pacientes con bajo riesgo clínico un valor de dímero D normal hace que sea improbable la existencia de EP o la TVP aguda (33,34). Disponemos de una serie de pruebas para la determinación del dímero D, aunque el método ELISA representa el patrón oro, con una sensibilidad diagnóstica del 95%. En urgencias, un valor de Dímero D negativo con ELISA, en combinación con la probabilidad clínica, puede excluir la ETEV sin necesidad de realizar más pruebas (35,36). Sin embargo no se puede utilizar como único método diagnóstico de ETEV, sino que tiene que combinarse con la sospecha clínica y las pruebas de imagen oportunas. De hecho, se observa aumento del dímero D en una amplia variedad de afecciones, como cáncer, inflamación, hemorragia, traumatismo, cirugía y necrosis, todas situaciones relacionadas a un aumento de producción de fibrina (Tabla 6) Es consecuencia, el valor predictivo positivo (VPP) es bajo y su estudio no es tan útil para la confirmación de ETEV.

Tabla 6. Situaciones con Dimero D elevado

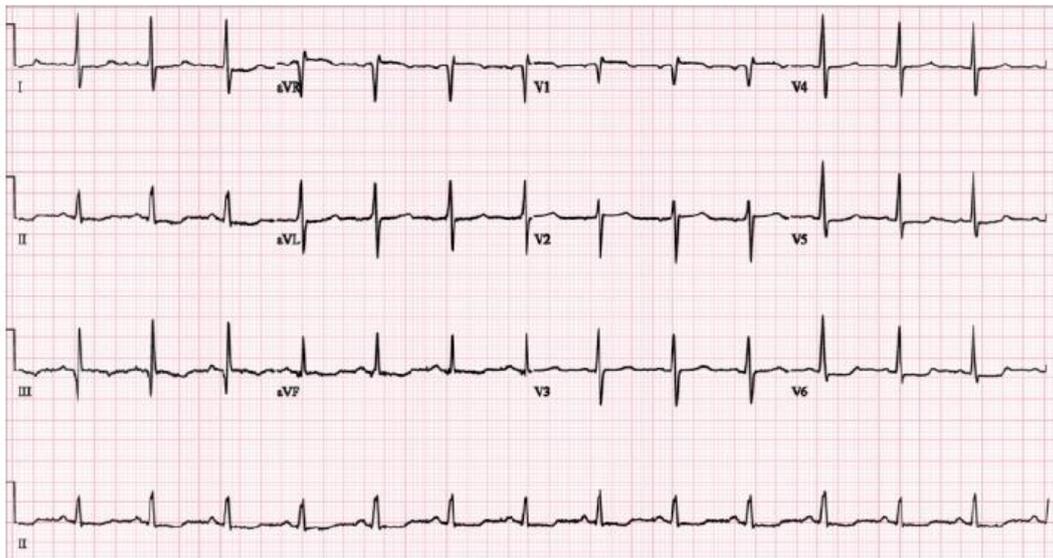
Situaciones con Dimero D alto	
Politraumatizados	Atropatía periférica
Embarazo	Tratamiento fibrinolítico
Ancianos	Recién nacidos
Cirugía	Hapatopatía crónica
Tratamiento anticoagulante	Nefropatía crónica
Inflamación	Insuficiencia cardiaca
Coagulopatía de consumo	Inmovilización prolongada
Neoplasias	
Infección	
Sepsis	

1.1.5.3 Diagnóstico por imagen

1.1.5.3.1. Electrocardiograma.

La mayoría de los pacientes que presentan un episodio de ETEV tienen electrocardiograma (ECG) normal, pero en ocasiones en pacientes con EP se pueden encontrar alteraciones inespecíficas como la taquicardia sinusal, fibrilación auricular, flutter auricular. Ante la sospecha clínica de EP el clínico debe descartar signos indirectos de sobrecarga ventricular derecha como la presencia de onda S en la derivación I con la onda Q en la derivación III y la onda T invertida en la derivación III y otros como la presencia de inversión de la onda T de V1 a V4 (Figura 5).

En estudios recientes realizados se ha llegado a valorar el ECG como una herramienta valiosa no solo para el diagnóstico precoz de EP en paciente con sospecha clínica sino como elemento para estratificar el riesgo; el número de anomalías en el ECG y el grado de hipertrofia ventricular derecha a través del ECG se puede utilizar para valorar la probabilidad de trombosis de tronco o de arteria principal y como predictor de pronóstico en la EP (37,38).



ECG: electrocardiograma Figura 5. Anomalías ECG en la embolia pulmonar

1.1.5.3.2. Radiografía de tórax

La radiografía de tórax suele ser inespecífica en la mayoría de los pacientes con EP, siendo normal hasta en más del 50% de los casos. Se han descrito algunos hallazgos inespecíficos pero que pueden encontrarse en los casos de EP como son la presencia de derrame pleural de pequeño tamaño, opacidades pulmonares, atelectasias laminares, elevación diafragmática, Joroba de Hampton, signo de Westermark, aumento de arterias pulmonares y cardiomegalia. (Tabla 7, Figura 6)

Tabla 7. Signos radiográficos de embolia pulmonar (39)

Signos radiográficos de EP
Signo Westermark
Signo Palla
Signo Fleishner
Signo Knuckle
Joroba Hampton

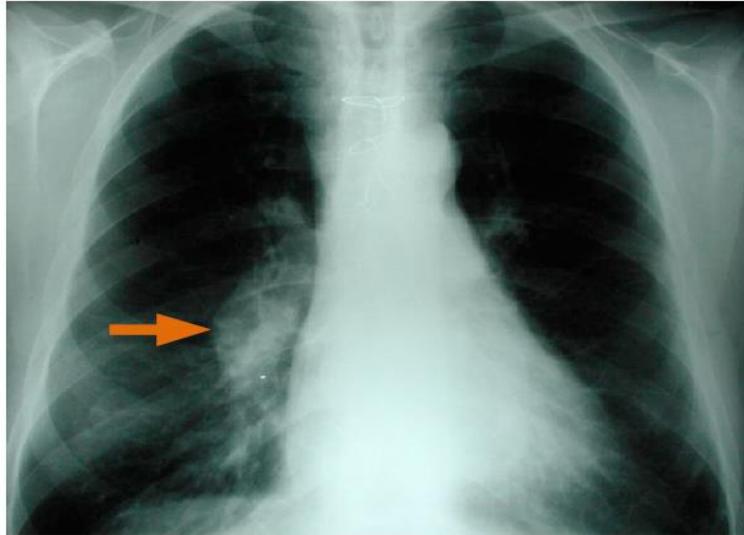


Figura 6. Signo de Westermark: aumento de la claridad del parénquima pulmonar secundario a la oligohemia o hipoperfusión focal distal por trombosis de una arteria pulmonar segmentaria distal

1.1.5.3.3 Arteriografía pulmonar

Durante mucho tiempo la arteriografía pulmonar ha sido la prueba de referencia en el diagnóstico de EP, siendo capaz de localizar émbolos de pequeño tamaño hasta 1-2 mm. Es una técnica que permite localizar un defecto de llenado intraluminal en más de una proyección (41) (Figura 7). Es una prueba invasiva que puede causar complicaciones y que precisa de un equipo especializado para su realización. Por estas razones y por la mejora y evolución del TAC, hoy en día no se considera de primera elección en el diagnóstico de EP.

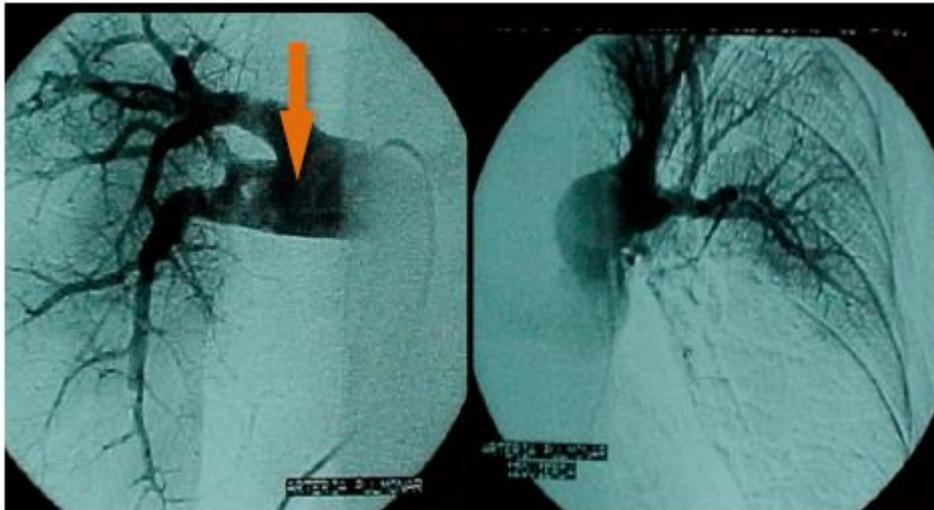


Figura 7. Arteriografía pulmonar con trombo arterial

1.1.5.3.4 Gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión

Durante años la gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión (V/Q) ha sido la prueba de elección en el diagnóstico de la EP. Es un método diagnóstico poco invasivo, menos cruento que la arteriografía, con baja radiación y bajo coste, con alta sensibilidad, pero poca especificidad; (ver indicaciones en la tabla 8). Los patrones de probabilidad obtenidos en la gammagrafía se combinan con la probabilidad clínica del paciente para asegurar valores predictivos y únicamente resulta válida para el diagnóstico de alta probabilidad en la gammagrafía en pacientes con alta probabilidad clínica.

Tabla 8. Indicaciones gammagrafía V/Q para EP

Indicaciones gammagrafía V/Q para EP
Embarazo
Insuficiencia renal
Alergia a contraste

V/Q: ventilación/perfusión

EP: Embolia pulmonar

Ante el resultado del estudio V/Q negativo (no defectos de perfusión), se descarta EP con un VPN casi del 100%; una gammagrafía de alta probabilidad con una clínica compatible es muy específica para el diagnóstico de EP (42). Pero en ambos extremos del diagnóstico sólo encontramos al 13% de los pacientes según se menciona en el estudio PIOPED II (43), el resto tienen un riesgo intermedio, resultando difícil el diagnóstico seguro de EP en este intervalo (Tabla 9).

Tabla 9. Recomendaciones según resultado de la gammagrafía V/Q y de la clínica

Gammagrafía V/Q normal	Descarta EP clínicamente significativa
Gammagrafía V/Q alta probabilidad	Confirma EP en pacientes con alta probabilidad clínica o intermedia
Paciente con sospecha clínica y gammagrafía no concluyente	Se aconseja realizar pruebas complementarias

En la actualidad la angiografía pulmonar por Tomografía Computarizada Multidetector (ATCMD) ha desplazado a la gammagrafía. Ésta sigue siendo la prueba de elección si no se dispone de ATCMD, como alternativa en pacientes con insuficiencia renal o alérgicos a contrastes, mujeres embarazadas con sospecha de EP en las que la ecografía doppler de EEII ha sido negativa, y siempre que la radiografía de tórax sea normal.

1.1.5.3.5 Angiografía pulmonar por tomografía computarizada

Con la tomografía computarizada (TC) helicoidal, la fuente de emisión de rayos X realiza una rotación continua a la vez que se produce un desplazamiento longitudinal de la mesa con el paciente, trazando así el haz de rayos un trayecto helicoidal sobre la región estudiada, permitiendo una adquisición de datos volumétricos y mostrando el árbol arterial pulmonar, sobre todo las ramas principales y lobares. Los nuevos equipos de hasta 64 detectoras nos facilitan la reconstrucción de las imágenes en 3D permitiendo la visualización de las arterias subsegmentarias. Los equipos más novedosos disponen de más canales lo que permite obtener las imágenes en escasos minutos facilitando la realización de

estas pruebas a paciente críticos. Actualmente el ATCMD es la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de EP, emite una dosis de irradiación de 7 miliSievert, suponiendo un riesgo adicional de cáncer por vida bajo. En el estudio multicéntrico PIOPED II (42), se evaluó el angioTC como prueba diagnóstica utilizando angioTCs de 4, 8 o 16 detectores en pacientes con sospecha de EP. Se consiguió alcanzar una sensibilidad global del 83% y una especificidad del 96%, con un VPP del 97% para ramas principales y lobares disminuyendo al 68% y 25% respectivamente en ramas segmentarias y subsegmentarias, encontrando en estos casos falsos positivos y falsos negativos (Figuras 8 y 9). Los valores predictivos del angioTC son altos cuando existe concordancia con la probabilidad clínica pero disminuyen en caso contrario, lo que obligaría a realizar más pruebas para obtener un diagnóstico de seguridad. Podemos concluir que un angioTC multidetector negativo descarta EP, salvo en pacientes con probabilidad clínica alta y angioTC multidetector no concluyente donde se recomienda la realización de otras pruebas diagnósticas (43). Además, el angioTC multidetector, nos puede aportar información pronóstica al detectar signos de repercusión del VD, aumento tamaño tronco y arterias pulmonares principales o desplazamiento del septo interventricular hacia el ventrículo izquierdo.



Figura 8. Imagen angio-Tc de embolia pulmonar bilateral central

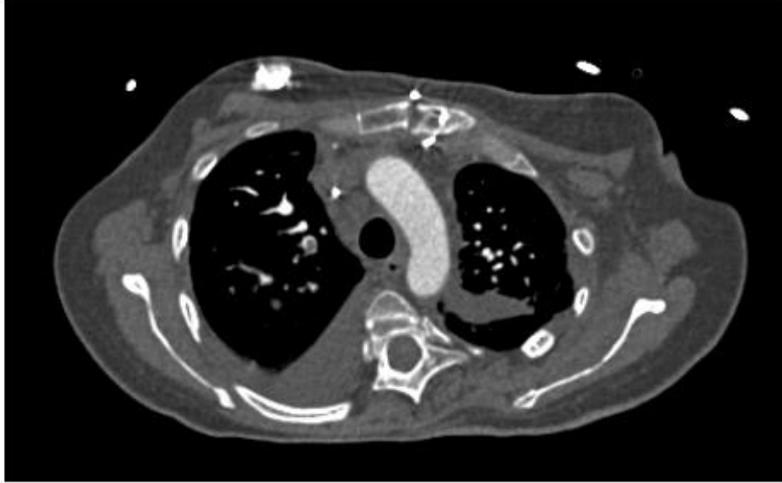


Figura 9. Imagen angio-TC de embolia pulmonar bilateral distal

1.1.5.3.6. Angiografía por resonancia magnética

La resonancia magnética nuclear (RMN) ofrece la ventaja de no usar contraste yodado y evita la radiación del paciente. Los resultados de los últimos estudios sobre la utilización de esta técnica en el diagnóstico de la EP no han sido muy favorables, mostrando baja sensibilidad, alto porcentaje de pruebas no concluyentes y escasa disponibilidad en la mayoría de los servicios de urgencias (44,45). Es por lo tanto una técnica que aún no está lista para su implementación en el diagnóstico de EP.

1.1.5.3.7. Estrategias diagnósticas

Una vez calculada la probabilidad pretest de EP, el clínico debe de confirmar su sospecha diagnóstica con pruebas complementarias. Se han propuesto varios algoritmos diagnósticos de la EP, con el fin de evitar pruebas innecesarias y minimizar el riesgo de ausencia de casos no diagnosticados (46). Los algoritmos diagnósticos más directos para la sospecha de EP con y sin shock o hipotensión según la guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la EP de la ESC del 2014 se presentan en las figuras 10 y 11(22).

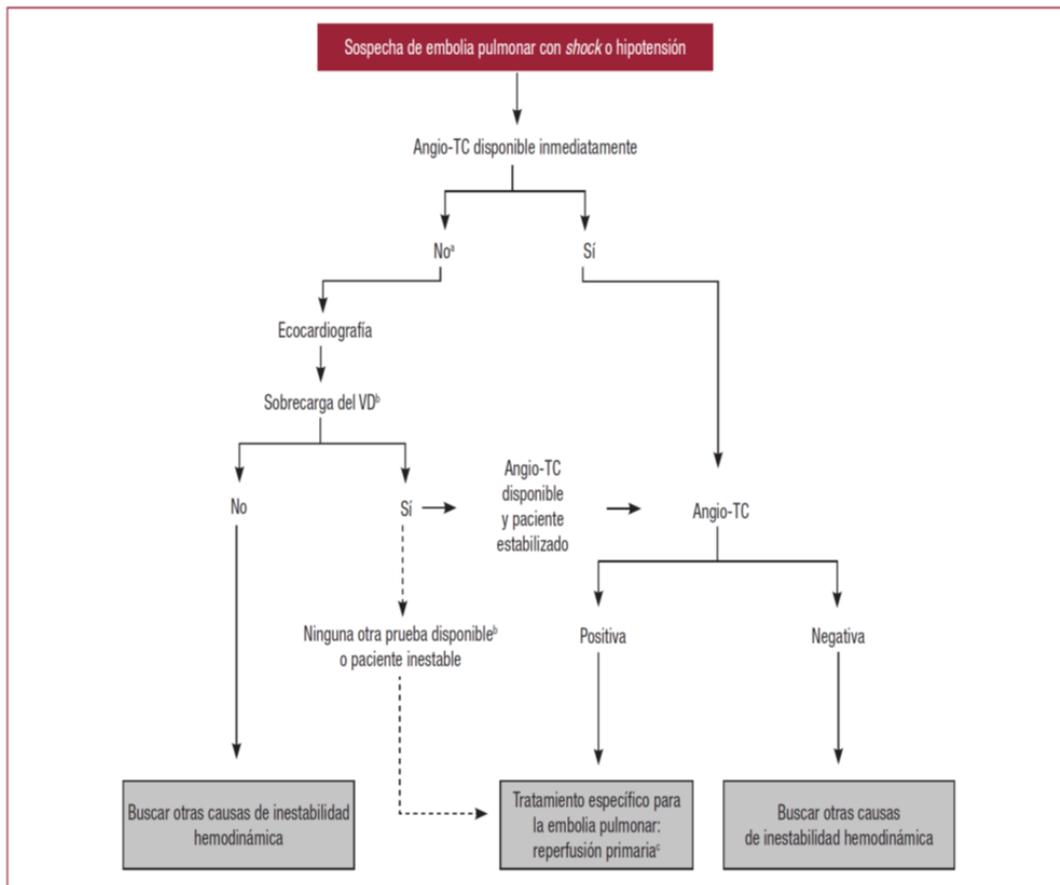


Figura 10. Algoritmo diagnóstico propuesto para pacientes con posible EP de alto riesgo (22)

EP: embolia pulmonar; TC: tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho.

^a Incluye los casos en que la condición del paciente es tan crítica que solo permite pruebas diagnósticas a la cabecera

^b La ecocardiografía transtorácica, a parte diagnosticar disfunción del VD, puede permitir la directa visualización del trombo en cavidades derechas, arteria pulmonar y sus ramas principales

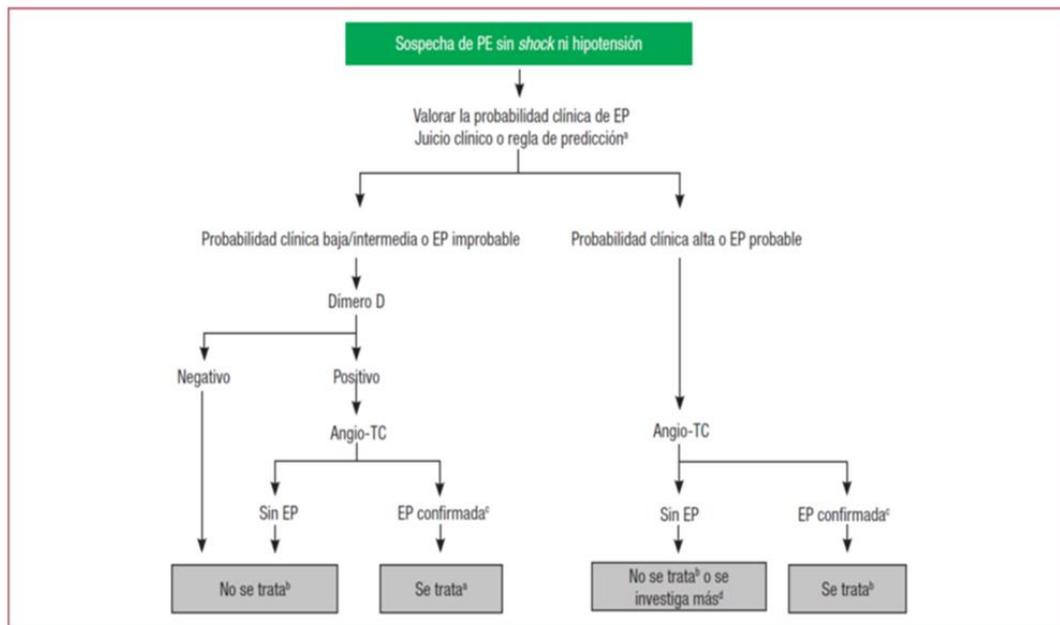


Figura 11. Algoritmo diagnóstico propuesto para pacientes con posible EP no de alto riesgo. EP: embolia pulmonar; TC: tomografía computarizada

^a Se pueden usar dos esquemas de clasificación para la valoración de la probabilidad clínica, es decir un esquema de tres niveles (probabilidad baja, intermedia o alta) o un esquema de dos niveles (EP improbable o probable). La medición del dímero D debería quedar restringida a pacientes con probabilidad clínica baja o una clasificación de EP improbable

^b Se refiere a tratamiento anticoagulante para la EP

^c Se considera que la angio-TC es diagnóstica de EP si muestra EP a nivel segmentario o más proximal

^d En caso de angio-TC negativa en pacientes con alta probabilidad clínica, se puede considerar seguir investigando antes de retirar el tratamiento específico de EP.

1.2 LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN LA EMBOLIA PULMONAR

La estratificación del riesgo en la EP aguda se basa en la actualidad predominantemente en tres pilares (47,48):

1. Índice de severidad de la embolia pulmonar (Pulmonary Embolism Severity Index -PESI)
2. Marcadores de disfunción cardíaca
3. Función del ventrículo derecho.

1.2.1 Índice de severidad de la embolia pulmonar – Pulmonary Embolism Severity Index- (PESI)

Los pacientes con EP deben de ser sometidos a una estratificación según del riesgo de complicaciones y de eventos adversos durante la hospitalización. Esta estratificación del riesgo debe de ser realizada inmediatamente desde el primer contacto con el paciente porque la embolia fatal se manifiesta más frecuentemente en las primeras horas del ingreso hospitalario y porque es de gran importancia plantear la necesidad de hospitalización versus tratamiento ambulatorio cuanto antes (48,49). El Índice de Severidad para el Embolismo Pulmonar, o en su título original, el Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), fue concebido como un instrumento de evaluación rápida para los Servicios de Urgencias y Emergencias, con el fin principal de poder seleccionar aquellos pacientes que inicialmente podrían tener un bajo riesgo. Este instrumento mide la mortalidad prevista a los 30 días basándose en hallazgos clínicos fácilmente determinables. En una validación efectuada en 119 hospitales, que incluyó a 899 pacientes, los pacientes clasificados por esta escala, como de bajo riesgo, los denominados clases I y II, tenían una mortalidad total de 1.2% a los 30 días, y solamente del 0.7% atribuible a la EP, con una sensibilidad de 91% (IC del 95% entre 81 y 97%), y un VPN del 99% (IC 95% entre 97 y 100) para la mortalidad total, una sensibilidad del 86% (IC95% entre 81 y 97%), y un VPN del 99% (IC95% entre 98 y 100) para la mortalidad debida a la EP. El área bajo la curva ROC para la mortalidad total y la debida a la EP, eran respectivamente de 0.80 (IC95% 0.75-0.86) y 0.77 (IC95% 0.68-0.86), por lo que los autores del estudio concluyeron en que era un instrumento que identificaba bien los pacientes con EP de bajo riesgo, que posiblemente eran candidatos a un tratamiento no hospitalario (47). Los propios autores consideraron que el número

de ítems era elevado para un Servicio de Urgencias muy ajetreado, y modificaron el PESI, para simplificarlo. Eliminaron algunos ítems, y agruparon otros, de forma que el nuevo resultara más cómodo de aplicar. Un estudio de evaluación comparando ambos indicó que la nueva escala, denominada sPESI (PESI simplificado) no es inferior en su capacidad de predicción de los pacientes con EP de bajo riesgo, que el sistema de puntuación original. Los pacientes clasificados con riesgo bajo tenían un porcentaje de mortalidad de 1.1%, y 1.5% de posibilidad de recurrencia no fatal de EP (50) (Tabla 10). En la evaluación clínica el estado de shock y la hipotensión arterial (definida como cifras de tensión arterial sistólica inferior a 90 mmHg) determinan alto riesgo de desarrollar eventos adversos. Según el registro internacional de embolia pulmonar (ICOPER), el porcentaje de muerte está cercano al 58% entre los pacientes hemodinámicamente inestables y casi 15% entre los pacientes estables (51). Se ha observado también que la inmovilización por causa neurológica, la edad mayor de 75 años, las enfermedades cardiorrespiratorias y el cáncer, representan factores de riesgo añadidos de mortalidad entre los pacientes con EP aguda (5).

Tabla 10. Índice de severidad de embolia pulmonar original y simplificado

Variable	PESI original ^a	PESI simplificado ^b
Edad >80	Edad en años	1
Sexo masculino	+10	
Historia de cancer	+30	1
Historia de fallo cardiaco	+10	1 ^c
Historia de enfermedad pulmonar cronica	+10	
FC ≥ 110 lpm	+20	1
TAS < 100 mmHg	+30	1
FR ≥ 30 rpm	+20	
Temperatura <36°C	+20	
Alteración estado mental	+60	
SaO ₂ < 90%	+20	

- a) Se obtiene un puntaje total para un paciente determinado sumando la edad del paciente en años y los puntos de cada predictor cuando están presentes. La puntuación se corresponde con las siguientes clases de riesgo: 65 o menos, clase I; 66 a 85, clase II; 86 a 105, clase III; 106 a 125, clase IV; y más de 125 pacientes de Clase V. Las clases de riesgo I y II se definen como de bajo riesgo
- b) Un puntaje total para un paciente dado se obtiene sumando los puntos. La puntuación se corresponde con la siguiente clase de riesgo: 0, bajo riesgo; 1 o más, de alto riesgo. Las celdas vacías indican que la variable no fue incluida
- c) Las variables se combinaron en una sola categoría de enfermedad cardiopulmonar crónica

1.2.2 Marcadores de daño miocárdico

En la valoración pronóstica de los pacientes con EP aguda hemodinámicamente estable, se están estudiando la utilidad de los biomarcadores de daño miocárdico NT-proBNP y troponina. En los últimos años algunos estudios han evidenciado que valores elevados de NT-proBNP se asocian a un aumento del riesgo de sufrir eventos adversos intrahospitalarios; por otra parte, los pacientes hemodinámicamente estable con niveles normales de NT-proBNP tienen un VPN cercano al 100% de sufrir eventos adversos (51).

Un meta análisis publicado en el 2007 ha evaluado el comportamiento de la troponina en pacientes con EP, observando que los pacientes con EP con niveles elevados de troponina presentaban un incremento de la mortalidad a corto plazo del 5,2 (95% CI, 3.3 a 8.4) y un aumento de riesgo de mortalidad por EP con un factor del 9.4 (95% CI, 4.1 a 21.5) (52). Asimismo, la asociación entre los valores elevados de troponina y la disfunción de VD, identifica un subgrupo de pacientes con un elevado riesgo de eventos adversos (53).

1.2.3. Función del ventrículo derecho

Otro parámetro importante para la estratificación pronóstica y que se ha asociado con un aumento de mortalidad es la disfunción del VD. Se ha observado que entre los pacientes estables hemodinámicamente, la hipoquinesia y la dilatación del VD son predictores independiente de mortalidad a los 30 días (54).

Según el Registro Internacional Cooperativo de Embolismo Pulmonar (ICOPER) la hipoquinesia del VD es el predictor independiente más poderoso de muerte intrahospitalaria y a los 90 días del evento (duplica la mortalidad) (51). La estratificación de los pacientes con EP presenta potenciales implicaciones clínicas, así que en ausencia de disfunción de VD y los valores normales de biomarcadores de daño cardíaco pueden identificar pacientes de bajo riesgo que exigen un menor tiempo de permanencia hospitalaria o incluso, en algunos casos, tratamiento ambulatorio; al contrario, pacientes con disfunción de VD deben beneficiarse de tratamiento hospitalario (55,56). La importancia de la función del VD es tal que su valoración por medio de la ecocardiografía ha sido incluida en el algoritmo diagnóstico de la guía de la ESC del 2014 (22). De esa forma, la evaluación del pronóstico se vuelve una herramienta extremadamente útil para guiar la estrategia terapéutica y orientar de mejor modo los demás cuidados (57-59).

1.3 BIOMARCADORES DE DAÑO CARDIACO

1.3.1 Los péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (PN) son péptidos bioactivos que se pueden clasificar en tres tipos : ANP (PN tipo A, atrial), BNP (PN tipo B, brain), CNP (PN tipo C) (54)

Los PN tipo A y B están producidos principalmente en los cardiomiocitos y tienen efectos sistémicos por lo que son los que tienen mayor interés clínico. El CNP se produce fundamentalmente en células endoteliales, actúa como un factor autocrino y paracrino y carece de interés clínico. El ANP debe su nombre a su principal fuente de producción que son las aurículas. El BNP debe su denominación a su identificación inicial a nivel cerebral porcino. Sin embargo, en los humanos se produce principalmente a nivel cardíaco. Debido a la mayor masa de tejido ventricular, la mayor parte de la secreción de BNP proviene de los ventrículos, sobre todo del izquierdo pero una contribución significativa proviene también de las aurículas (60). La escisión de la prohormona proBNP produce la forma biológicamente activa, 32 aminoácidos BNP así como la forma biológicamente inerte, 76 aminoácido N-terminal pro-BNP (NT-proBNP). Estos

péptidos, tienen vida media más larga que el ANP, en el caso específico el BNP tiene vida media dos veces más larga que en el ANP, y la de la NT-proBNP es todavía más larga. Por estas razones el NT-proBNP es un parámetro fácilmente medible en muestras de sangre para la realización de diagnósticos como el fallo cardiaco. La producción de ANP y BNP está regulada de forma mecánica por el aumento de tensión en los cardiomiocitos; cualquier causa orgánica o funcional de sobrecarga de volumen producirá un aumento en la producción de BNP (61). La causa más común de aumento de sobrecarga de volumen es la insuficiencia cardiaca pero también la enfermedad valvular, la fibrilación auricular y en menor medida la hipertensión. Éstas son situaciones que producen una sobrecarga funcional de las aurículas y de los ventrículos, y que por lo tanto se asocian a concentraciones elevadas de BNP (62). Los estudios experimentales han demostrado que el aumento de tensión en la pared del VD, como la causada por la ligadura de la arteria pulmonar principal, induce un aumento significativo en la expresión de RNAm del BNP en el miocardio del VD (63). En consecuencia, cabe esperar que las concentraciones de BNP no solo aumentan en las condiciones clínicas que lleven a disfunción del VI, como la insuficiencia cardiaca congestiva, sino también en varias afecciones que causan tensión del VD como puede observarse en algunos casos de EP. Los efectos de los PN están mediados por su unión a receptores que se expresan en el miocardio, sistema cardiovascular y múltiples órganos (pulmón, riñón, piel y cerebro). Mientras que en el caso del ANP existen depósitos intracelulares, en el BNP la síntesis es rápida tras el estímulo, tras lo cual pasa a ser secretado a la circulación. El BNP se une y activa el receptor del péptido natriurético atrial NPRA, y con menor afinidad al NPRB, de forma similar al ANP, pero con una afinidad diez veces menor. A través de ellos ejercen efectos favorables, entre los que se incluyen: antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y simpático, reducción de las resistencias vasculares periféricas, incremento de la natriuresis y de la diuresis, ejecución de efectos anti-fibróticos y anti-hipertróficos a nivel tisular (60)

1.3.2 Las troponinas

La troponina es una proteína globular de gran tamaño que contiene tres subunidades polipeptídicas: troponina C (fijadora de calcio), troponina I (inhibidora de la interacción actina-miosina) y troponina T (fijadora de

tropomiosina). La troponina C se expresa en células musculares tanto cardíacas como esqueléticas. Sin embargo, la secuencia de amino-ácido de la troponina I y T son únicas del músculo cardíaco. El daño de las membranas de los miocitos causa una liberación de estas troponinas a nivel plasmático tal que la elevación de estas proteínas a nivel sérico, se ha relacionado tradicionalmente a daño miocárdico. Según los últimos estudios, el aumento de este biomarcador es indicativo de lesión miocárdica, aunque no es específico de lesión miocárdica por mecanismo isquémico (64). Las causas de daño miocárdico de origen no isquémicas que pueden determinar un incremento plasmático de la troponina son múltiples: arritmias cardíacas, sepsis, cardiomiopatía hipertrófica, rabdomiolisis asociada a daño cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva aguda y crónica, EP, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, disección aórtica, enfermedades inflamatorias con mio, endo, o pericarditis asociadas, toxicidad por fármacos, enfermedad infiltrativa (amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis), y/o valvulopatías (64,65).

1.4 ECOCARDIOGRAFÍA

1.4.1 La ecocardiografía en la embolia pulmonar aguda

La ecocardiografía es una técnica no invasiva, sensible y confiable que en el contexto de la EP permite (66):

1. reconocer los efectos fisiopatológicos de la EP sobre el VD,
2. evaluar la severidad del mismo,
3. realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías que simulan una EP (útil en pacientes inestables hemodinámicamente con disnea inexplicable, síncope o fallo del VD),
4. estratificar el riesgo y el pronóstico, identificando en forma temprana y segura pacientes de alto riesgo,
5. ayudar en la selección del tratamiento,
6. monitorizar el resultado del mismo mediante la evaluación seriada de la función ventricular derecha y la estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar.

El rol del ecocardiograma consiste por lo tanto en: evaluar la morfología y

función del VD; estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar; visualizar trombos intraluminales e intracavitarios; y descartar la presencia de otras enfermedades cardiovasculares que simulan una EP (shock cardiogénico, infarto de VD, disección aórtica aguda, taponamiento cardíaco, y/o valvulopatía aguda) (67).

1.4.2 Valoración de parámetros de disfunción de ventrículo derecho

La disfunción del VD está presente en casi el 30 % de pacientes con EP y presión arterial normal, por lo que la ecocardiografía es una herramienta importante para evaluar el grado de dilatación del VD y la severidad de la disfunción sistólica del mismo (68). Los hallazgos ecocardiográficos más frecuentes en la EP hemodinámicamente significativa son:

1) Dilatación e hipoquinesia del VD asociado con desplazamiento septal hacia la izquierda. La relación área fin de diástole ventricular derecha / área fin de diástole ventricular izquierda excede el límite superior de lo normal (0,6). Se puede observar dilatación auricular derecha e insuficiencia tricuspídea.

2) Aplanamiento septal y movimiento paradojal septal. La contracción del VD continúa aún después que el VI y comienza a relajarse a fin de sístole, así, el tabique interventricular abomba hacia el VI. Este hallazgo indica sobrecarga de volumen y de presión del VD. El VI tiene la forma de la letra "D", indicando fallo en la relajación. El área del VD cambia muy poco de diástole a sístole.

3) Fallo diastólico del VI. Debido al desplazamiento septal y a la reducida distensibilidad del VI durante la diástole consecuentemente con doppler el flujo diastólico mitral muestra aumento de la onda A, disminución de la relación E/A (la onda E representa el llenado diastólico precoz y la onda A la contracción auricular) con una contribución incrementada de la contracción auricular al llenado del VI.

4) Visualización directa del embolo si la EP es grande y está localizada centralmente.

5) Hipertensión pulmonar: detectada por doppler a través del gradiente transtricuspídeo máximo en presencia de insuficiencia tricuspídea.

6) Hipertrofia del VD. El límite superior de lo normal del espesor de la pared VD es de 4 mm. Un leve incremento del espesor del VD, frecuentemente cerca de 6 mm, con clara visualización de la trabeculación muscular del VD indica EP subaguda. Espesores mayores a 6 mm sugieren una condición cardiopulmonar previa.

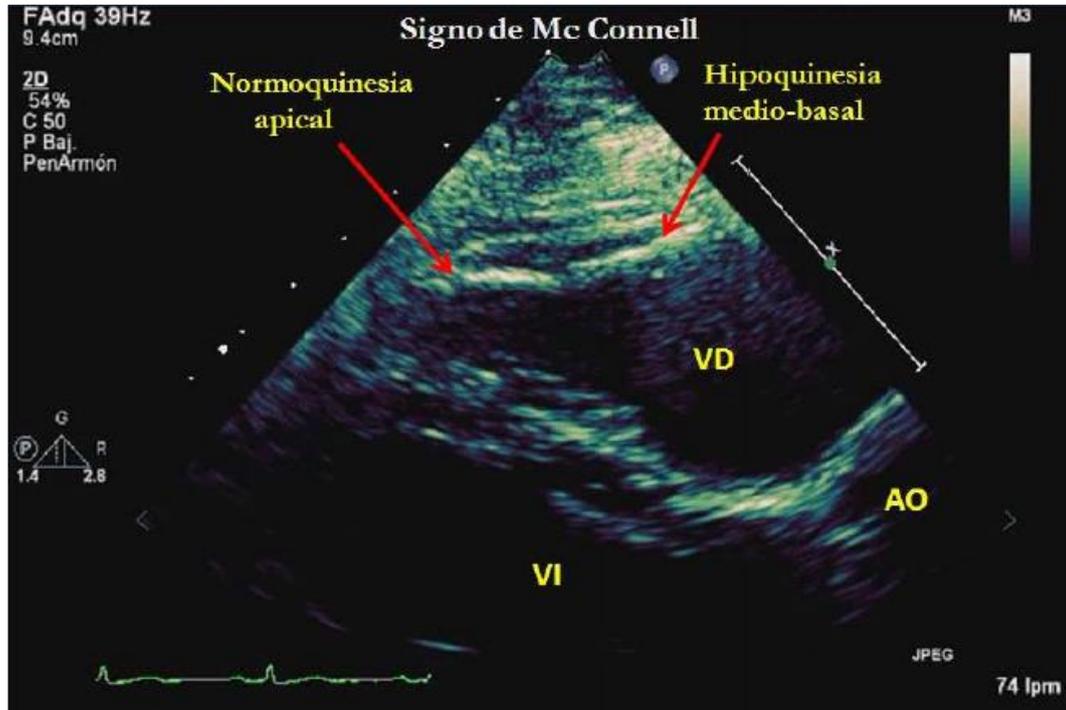
De manera que el ecocardiograma típico de una EP hemodinámicamente significativa se caracteriza por presentar:

- Dilatación e hipoquinesia de VD con aumento de la relación VD/VI > de 0.6
- Movimiento anormal del tabique interventricular.
- Arteria pulmonar proximal dilatada.
- Insuficiencia tricuspídea con una velocidad máxima entre 3 y 3,5 m/seg, a través de la cual se determina la presencia de hipertensión pulmonar aguda.
- Vena cava inferior dilatada sin colapso inspiratorio.
- Signo de Mc Connell (sensibilidad 77 %, especificidad 94 %, VPP 71% , VPN 96 %). Se caracteriza porque a pesar de la moderada o severa hipoquinesia de la pared libre del VD, la contracción del ápex es normal (Tabla 11)

Tabla 11. Signos ecocardiograficos de embolia pulmonar

Signos ecocardiograficos de EP
Dilatación e hipoquinesia de VD con VD/VI > 0,6
Movimiento anormal del tabique interventricular
Arteria pulmonar proximal dilatada
Insuficiencia tricuspídea
Vena cava inferior dilatada sin colapso inspiratorio
Signo de Mc Connell

El signo de Mc Connell parece ser un test de screening útil para ayudar a distinguir entre disfunción de VD por EP y disfunción debida a otras causas como hipertensión pulmonar primaria. Para pacientes con hipoquinesia de VD debida a EP la excursión disminuye marcadamente cuando se mide el tercio medio de la pared libre del VD, sinembargo la excursión mejora progresivamente cuando se miden los segmentos próximos al ápex VD. Esta disfunción regional del VD parece altamente específica para EP aguda. En pacientes con disfunción de VD e hipertensión pulmonar primaria la hipoquinesia del VD no mejora evaluando los segmentos apicales (Figura 12). No está claro cuál es el mecanismo de este signo, quizá se deba a la mayor susceptibilidad de los segmentos medio apicales a las sobrecargas agudas de presión junto a la adherencia del segmento apical al funcionamiento hiperdinámico de los restantes segmentos apicales. En un reciente estudio López Candales et al demostraron una vez más que esta simple ilusión visual se debe al tironamiento que ejerce un ventrículo izquierdo hiperdinámico sobre un VD dilatado y no a una verdadera normocontractilidad del segmento apical (69). Algunos autores insisten en el hecho de que para que este signo tenga valor diagnostico en el contexto de la EP debe acompañarse de otros signos de sobrecarga sistólica del VD (70). La disfunción del VD estudiada con ecocardiografía, junto a la medición de los biomarcadores NT-proBNP y troponina T resulta, como se ha explicado anteriormente, un elemento importante en la estratificación del riesgo de la EP aguda y en el seguimiento de paciente.



VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, AO: raíz aórtica

Figura 12. Signo de Mc Connell: contraste entre la normoquinesia/hiperquinesia del segmento apical y la hipoquinesia/ aquinesia de los segmentos medio-basales de la pared libre del VD

II – JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II – JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

La disfunción del VD es un parámetro de utilidad pronóstica muy importante en el contexto de la EP; de aquí la necesidad de predecirlo mediante técnicas de fácil realización, como una simple extracción de muestra de sangre periférica y la medición de biomarcadores en ella. Los kits de medición de los biomarcadores tienen que ser de fácil acceso para que los laboratorios de los servicios de urgencias puedan garantizar el resultado en las primeras horas de acceso al hospital. La medición de esos biomarcadores nos permite aplazar de unas horas la valoración de la funcionalidad cardíaca mediante otras técnicas de imagen como la ecocardiografía. De hecho, la ecocardiografía es una técnica imprescindible para diagnosticar la disfunción del ventrículo derecho, pero no es siempre accesible para los servicios de urgencias hospitalarios.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la correlación entre los biomarcadores cardíacos NT-proBNP y troponina T (de fácil acceso en los laboratorios de los servicios de urgencias hospitalarias) y la probabilidad de hallar disfunción del ventrículo derecho en el contexto clínico de la EP. El diagnóstico de disfunción del VD, como ya se ha explicado con anterioridad, es de vital importancia en el pronóstico de la EP y condiciona tanto el tipo de tratamiento pautado a estos pacientes como el lugar donde ubicarlos en el hospital, pudiendo plantearse el alta precoz desde el Servicio de Urgencias en los pacientes de bajo riesgo tras la exclusión temprana de disfunción del VD. Este último grupo de pacientes supondría un gran ahorro de días de estancia hospitalaria innecesaria con las implicaciones económicas que conlleva.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo primario:

Analizar el valor de NT-proBNP y de la Troponina T como marcadores de disfunción del ventrículo derecho en los pacientes con EP aguda de nuestro hospital.

2.2.2 Objetivo secundario:

Valorar la relación entre la disfunción del VD y diferentes parámetros clínicos relacionados con la EP aguda (características basales del paciente, signos y síntomas de presentación en urgencias, factores de riesgo de ETEV).

III – MATERIAL Y METODO

III MATERIAL Y MÉTODO

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional transversal-analítico, retrospectivo de los pacientes ingresados por EP en la Unidad de Corta Estancia/Trombosis (UCE/Trombosis) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) durante un período de siete años, entre noviembre 2008 y octubre de 2015.

3.2 POBLACIÓN DE REFERENCIA

La población de referencia es la población de la Región de Murcia del área de Salud I “Murcia Oeste” (padrón a año 2008: 247. 782; padrón a año 2015: 258.234. Fuente: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=154054>; visita 2 de marzo de 2017). La muestra de estudio se corresponde con los pacientes ingresados desde el área de urgencias en la UCE/Trombosis del HCUVA (hospital de referencia de tercer nivel del área de Salud I, con 863 camas) con diagnóstico de EP y que cumplen los criterios de estudio abajo expuestos.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de EP aguda en el servicio de Urgencias mediante angio-TC, ingresados en la Unidad de Corta Estancia/Trombosis del HCUVA y en los que se hayan realizado la medición del NT-proBNP, Troponina T y ecocardiograma en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario en el periodo del 1 de noviembre de 2008 al 31 de octubre de 2015.

3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyen todos los pacientes con:

- Historia previa de fallo de ventrículo izquierdo (VI)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave.

- Cor pulmonale.
- Insuficiencia renal con aclaramiento renal por debajo de 30 ml/min.
- Falta de realización de ecocardiograma en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario.
- Falta de medición de NTpro-BNP o de troponina T en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario.

3.5 RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos fue realizada de manera consecutiva según el orden temporal de ingreso hospitalario durante el periodo desde el 01 de noviembre de 2008 hasta el 31 de octubre de 2015.

3.6. VARIABLES ANALIZADAS EN EL ESTUDIOS

Se recogieron una serie de variables, que se enumeran a continuación:

a) Variables cualitativas:

- Sexo,
- Síntomas de presentación en urgencias: disnea, dolor torácico, hemoptisis, síncope, cianosis
- Factores predisponentes de ETEV: antecedente de TVP o EP, inmovilización, tabaquismo activo, tumor maligno, trombofilia y embarazo
- Presencia de disfunción de VD evaluada ecocardiográficamente: presencia de dilatación de VD [diámetro de VD/diámetro VI \geq 1 en visión subcostal o apical o diámetro telediastólico $>$ 30mm en visión paraesternal] junto con ausencia de colapso inspiratorio de vena cava inferior; o presencia de gradiente sistólico elevado a través de válvula tricuspídea [$>$ 30mmHg] en ausencia de enfermedad de VI o enfermedad mitral).

El estudio ecocardiografico fue realizado con ecógrafo iE33 (*Philips Medical Systems, Andover, MA, USA*) con sonda de banda ancha 5 -1 MHz (*S5-1 trasducer; Philips Medical Systems*). La técnica fue realizada por cardiólogos ecocardiografistas con experiencia. Se realizaron ecocardiogramas con onda Doppler 2D, en color pulsada y continua.

b) Variables cuantitativas:

- Edad (en años)
- Índice de masa corporal (IMC -kg/m²-)
- Tensión arterial sistólica (TAs) (mm Hg)
- Tensión arterial diastólica (TAd) (mm Hg)
- Frecuencia cardiaca (FC) (l/m)
- Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73m²) según fórmula de Cockcroft-Gault
- Valor de los biomarcadores NT-proBNP (pg/ml) y Troponina T (pg/ml).

La determinación del NT-proBNP se realizó mediante inmunoensayo ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay). La primera aplicación tiene una duración total de 18 minutos y es realizada mediante técnica sándwich.

- Primera incubación: El antígeno de la muestra (9µL), un anticuerpo biotinilado monoclonal anti NT-proBNP y un anticuerpo monoclonal anti-NT-proBNP marcado con quelato de rutenio forman un complejo sándwich
- Segunda incubación: Después de incorporar las macropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

La segunda aplicación tiene una duración total de 9 minutos.

- Durante la incubación de 9 minutos, el antígeno de la muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-NT-proBNP y un anticuerpo monoclonal anti-NTproBNP marcado con quelato de rutenio reaccionan con micropartículas recubiertas de estreptavidina para formar un complejo sándwich que se fija a la fase sólida.

Para ambas aplicaciones:

- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva master suministrada a través de cobas link.

La determinación de la troponina T se realizó mediante inmunoensayo ECLIA. Se realizó con técnica sándwich con una duración total del test de 18 minutos.

- Primera incubación: 50µL de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-troponina T cardiaca y un anticuerpo monoclonal anti-troponina T cardiaca marcado con quelato de rutenio forman un complejo sándwich
- Segunda incubación: después de incorporar las microparticulas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura, donde, por magnetismo, las microparticulas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras reactivo.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables basales de los pacientes tanto cualitativas como cuantitativas. En cuanto al análisis bivariante, se evaluó la distribución de las variables cualitativas entre ambos grupos utilizando el test de Chi cuadrado así como las variables cuantitativas utilizando la prueba t de Student. Posteriormente, se realizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar el valor predictor de las variables analizadas en relación con la disfunción de VD. Además, se llevó a cabo un análisis mediante curvas ROC para localizar el punto de corte con mejor poder discriminativo para el test de NT-proBNP y troponina T

en relación con el diagnóstico de disfunción de VD. El valor considerado como estadísticamente significativo fue p-valor $<0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con un paquete estadístico software Social Sciences SPSS (versión IBM statistics 15.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois).

IV – RESULTADOS

IV. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 172 pacientes (tras excluir 29 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión adecuados: 5 pacientes por EPOC y cor pulmonale, 6 pacientes por insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min, 8 pacientes por presentar antecedentes de fallo de VI, 2 pacientes por falta de determinación de NT-proBNP y troponina T en las primeras 24 horas y 8 pacientes por ausencia de realización de ecocardiografía en las primeras 24 horas del ingreso). En las tablas 12, 13, 14 se representan los datos del estudio descriptivo.

De los 172 pacientes, 52 presentaron en el ecocardiograma disfunción de VD (dilatación de VD con disminución de la contractilidad de sus paredes) y 120 no presentaron disfunción de VD. Las variables basales que definen ambos grupos de pacientes se distribuyeron de forma homogénea, salvo la edad y el IMC con un valor mayor y el aclaramiento de creatinina con un valor menor en el grupo con disfunción de VD (tabla 15).

En cuanto a los síntomas de presentación, de manera global, los dos más frecuentes fueron la disnea (75,6%) y el dolor torácico (57,0%); otros síntomas fueron referidos con menor frecuencia: síncope (8,1%), cianosis (6,4%) y hemoptisis (4,1%). La mayoría de los síntomas mostraron una frecuencia similar entre ambos grupos (tabla 15). No obstante, la disnea y el síncope mostraron una frecuencia de presentación significativamente mayor entre los pacientes con disfunción de VD (disnea: 90,4% vs 69,2%, $p=0,003$; síncope: 15,4% vs 5,0%; $p=0,047$). La tabla 16 detalla la frecuencia de presentación de la disnea y el síncope en función de la disfunción de VD. La disnea presenta un VPN de 88,1%, mientras que el síncope muestra un VPP de 57,1%.

Las condiciones predisponentes de EP se distribuyen también de manera homogénea entre ambos grupos, salvo la obesidad que presenta una mayor frecuencia en el grupo con disfunción de VD (67,2% vs 40,0%; $p=0,001$) (Tabla 15).

En cuanto a los biomarcadores cardiacos, los pacientes con disfunción de VD presentaban un valor medio significativamente superior tanto de NT-proBNP

(3073,1 +/- 3594,4 vs 563,5 +/- 1004,5; $p < 0,000$) como de Troponina T (59,0 +/- 108,4 vs 22,1 +/- 35,8; $p < 0,001$) (figura 13).

Las figuras 14 y 15 muestran el gráfico correspondiente a las curvas ROC de NT-proBNP y troponina T para el diagnóstico de disfunción de VD. El área bajo la curva (AUC) calculado para NT-proBNP es de 0,811 (IC95%: 0,740-0,882) mientras que para la Troponina T es de 0,763 (IC 95%: 0,687-0,838). En la presente muestra, un valor de troponina T de 18,5 pg/ml se asocia a una sensibilidad de 73,1% y una especificidad de 71,7% para disfunción de VD; un valor de NT-proBNP de 249,5 pg/ml se asocia a una sensibilidad de 84,6% y una especificidad de 61,7%.

En el análisis multivariante mediante regresión logística binaria se realizó un primer modelo (tabla 17, modelo 1) en el que se incluían como variables independientes la edad, el IMC, el aclaramiento de creatinina, la troponina T y el NT-proBNP. En dicho modelo las variables que mantiene la significación estadística son el NT-proBNP ($p < 0,000$) y el IMC ($p = 0,028$). Así, estas dos variables se mostraron como aquéllas con mayor capacidad explicativa sobre la variable dependiente (disfunción de VD). En este modelo, incluyendo todas las variables comentadas, el valor del R cuadrado de Nagelkerke es de 0,361. En cambio, en un modelo que excluye el NT-proBNP (tabla 17, modelo 2) el valor de la R cuadrado de Nagelkerke desciende a 0,218. Un tercer modelo (tabla 17, modelo 3) que incluía exclusivamente el NT-proBNP e IMC mostraba un valor de la R cuadrado de Nagelkerke de 0,349.

Tablas 12. Estadística descriptiva general

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	172	19,00	91,00	62,7849	17,03780
ALTURA	172	145,00	200,00	166,0581	9,15283
PESO	172	48,00	134,00	82,3779	15,85284
IMC	172	18,69	53,68	29,9013	5,32410
TAS	172	89,00	193,00	130,6802	20,20471
TAD	172	47,00	115,00	76,0233	12,76186
FC	169	46,00	145,00	85,5740	18,33669
CLCR	172	29,99	230,13	96,5499	37,34118
N válido (según lista)	169				

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
NTPROBNP	172	9,00	15957,00	1322,2488	2427,28271
TROPONT	172	,00	730,00	33,2587	68,42893
N válido (según lista)	172				

DISNEA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	42	23,9	24,4	24,4
	SI	130	73,9	75,6	100,0
	Total	172	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	2,3		
Total		176	100,0		

DOLOR TORACICO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	74	42,0	43,0	43,0
	SI	98	55,7	57,0	100,0
	Total	172	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	2,3		
Total		176	100,0		

CIANOSIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	163	92,6	94,8	94,8
	SI	9	5,1	5,2	100,0
	Total	172	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	2,3		
Total		176	100,0		

HEMOPTISIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	165	93,8	95,9	95,9
	SI	7	4,0	4,1	100,0
	Total	172	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	2,3		
Total		176	100,0		

SINCOPE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	158	89,8	91,9	91,9
	SI	14	8,0	8,1	100,0
	Total	172	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	2,3		
Total		176	100,0		

EP/TVP PREVIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	152	86,4	88,4	88,4
	SI	20	11,4	11,6	100,0
	Total	172	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	2,3		
Total		176	100,0		

INMOVILIZACION

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	114	64,8	66,3	66,3
	SI	58	33,0	33,7	100,0
	Total	172	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	2,3		
Total		176	100,0		

TABACO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	132	75,0	76,7	76,7
	SI	40	22,7	23,3	100,0
	Total	172	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	2,3		
Total		176	100,0		

MALIGNIDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	148	84,1	86,0	86,0
	SI	24	13,6	14,0	100,0
	Total	172	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	2,3		
Total		176	100,0		

TROMBOFILIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	166	94,3	96,5	96,5
	SI	6	3,4	3,5	100,0
	Total	172	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	2,3		
Total		176	100,0		

EMBARAZO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	169	96,0	98,3	98,3
	SI	3	1,7	1,7	100,0
	Total	172	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	2,3		
Total		176	100,0		

DISFUNCIÓN VD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	120	68,2	69,8	69,8
	SI	52	29,5	30,2	100,0
	Total	172	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	2,3		
Total		176	100,0		

Tablas 13. Estadística descriptiva de los pacientes con disfunción de ventrículo derecho

SEXO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	VARON	25	44,6	48,1	48,1
	MUJER	27	48,2	51,9	100,0
	Total	52	92,9	100,0	
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

DISNEA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	5	8,9	9,6	9,6
	SI	47	83,9	90,4	100,0
	Total	52	92,9	100,0	
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

DOLOR TORACICO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	26	46,4	50,0	50,0
	SI	26	46,4	50,0	100,0
	Total	52	92,9	100,0	
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

CIANOSIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	48	85,7	92,3	92,3
	SI	4	7,1	7,7	100,0
	Total	52	92,9	100,0	
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

HEMOPTISIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	52	92,9	100,0	100,0
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

SINCOPE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	44	78,6	84,6	84,6
	SI	8	14,3	15,4	100,0
	Total	52	92,9	100,0	
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

EP/TVP PREVIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	46	82,1	88,5	88,5
	SI	6	10,7	11,5	100,0
	Total	52	92,9	100,0	
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

INMOVILIZACION

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	35	62,5	67,3	67,3
	SI	17	30,4	32,7	100,0
	Total	52	92,9	100,0	
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

TABACO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	40	71,4	76,9	76,9
	SI	12	21,4	23,1	100,0
	Total	52	92,9	100,0	
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

MALIGNIDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	44	78,6	84,6	84,6
	SI	8	14,3	15,4	100,0
	Total	52	92,9	100,0	
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

TROMBOFILIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	51	91,1	98,1	98,1
	SI	1	1,8	1,9	100,0
	Total	52	92,9	100,0	
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

EMBARAZO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	51	91,1	98,1	98,1
	SI	1	1,8	1,9	100,0
	Total	52	92,9	100,0	
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

DISFUNCIÓN VD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	52	92,9	100,0	100,0
Perdidos	Sistema	4	7,1		
Total		56	100,0		

Tablas 14. Estadística descriptiva de los pacientes sin disfunción del ventrículo derecho

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	120	19,00	87,00	60,9250	17,33126
ALTURA	120	145,00	200,00	166,7167	9,32980
PESO	120	48,00	120,00	80,8083	15,07811
IMC	120	18,69	41,51	29,0765	4,78288
TAS	120	89,00	193,00	131,7083	20,36119
TAD	120	47,00	113,00	75,7000	12,62557
FC	118	46,00	145,00	84,8644	18,87834
CLCR	120	29,99	230,13	101,3065	36,45453
N válido (según lista)	118				

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
NTPROBNP	120	9,00	5969,00	563,5242	1004,51633
TROPONT	120	,00	244,00	22,0958	35,75067
N válido (según lista)	120				

SEXO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	VARON	55	44,4	45,8	45,8
	MUJER	65	52,4	54,2	100,0
	Total	120	96,8	100,0	
Perdidos	Sistema	4	3,2		
Total		124	100,0		

DISNEA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	37	29,8	30,8	30,8
	SI	83	66,9	69,2	100,0
	Total	120	96,8	100,0	
Perdidos	Sistema	4	3,2		
Total		124	100,0		

DOLOR TORACICO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	48	38,7	40,0	40,0
	SI	72	58,1	60,0	100,0
	Total	120	96,8	100,0	
Perdidos	Sistema	4	3,2		
Total		124	100,0		

CIANOSIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	115	92,7	95,8	95,8
	SI	5	4,0	4,2	100,0
	Total	120	96,8	100,0	
Perdidos	Sistema	4	3,2		
Total		124	100,0		

HEMOPTISIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	113	91,1	94,2	94,2
	SI	7	5,6	5,8	100,0
	Total	120	96,8	100,0	
Perdidos	Sistema	4	3,2		
Total		124	100,0		

SINCOPE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	114	91,9	95,0	95,0
	SI	6	4,8	5,0	100,0
	Total	120	96,8	100,0	
Perdidos	Sistema	4	3,2		
Total		124	100,0		

EP/TVP PREVIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	106	85,5	88,3	88,3
	SI	14	11,3	11,7	100,0
	Total	120	96,8	100,0	
Perdidos	Sistema	4	3,2		
Total		124	100,0		

INMOVILIZACION

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	79	63,7	65,8	65,8
	SI	41	33,1	34,2	100,0
	Total	120	96,8	100,0	
Perdidos	Sistema	4	3,2		
Total		124	100,0		

TABACO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	92	74,2	76,7	76,7
	SI	28	22,6	23,3	100,0
	Total	120	96,8	100,0	
Perdidos	Sistema	4	3,2		
Total		124	100,0		

MALIGNIDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	104	83,9	86,7	86,7
	SI	16	12,9	13,3	100,0
	Total	120	96,8	100,0	
Perdidos	Sistema	4	3,2		
Total		124	100,0		

TROMBOFILIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	115	92,7	95,8	95,8
	SI	5	4,0	4,2	100,0
	Total	120	96,8	100,0	
Perdidos	Sistema	4	3,2		
Total		124	100,0		

EMBARAZO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	118	95,2	98,3	98,3
	SI	2	1,6	1,7	100,0
	Total	120	96,8	100,0	
Perdidos	Sistema	4	3,2		
Total		124	100,0		

Tabla 15. Datos basales de los pacientes incluidos en el estudio.

	No Disfunción VD	Disfunción VD	P
N	120	52	---
Parámetros del examen físico			
Edad (años)	60.93+/-17.3	67.08+/-15.7	0.029
Sexo (M:V)	65:55	25:27	0.786
IMC (Kg/m ²)	29.1+/-4.8	31.8+/-6.0	0.002
TAS (mm Hg)	131.7+/-20.4	128.3+/-19.8	0.312
TAD (mm Hg)	75.7+/-12.6	76.8+/-13.2	0.615
Frecuencia cardiaca (lpm)	84.9+/-18.9	87.2+/-17.1	0.446
Aclaramiento creatinina (ml/min/1.73m ²)	101.3+/-36.5	85.6+/-37.4	0.011
Síntomas/signos clínicos de presentación			
Disnea (%)	69.2	90.4	0.003
Dolor torácico (%)	60.0	50.0	0.224
Hemoptisis (%)	5.8	0	0.075
Síncope(%)	5.0	15.4	0.022
Cianosis (%)	4.2	7.7	0.340
Condiciones predisponentes			
TVP o TEP previos (%)	11.7	11.5	0.981
Inmovilización (%)	34.2	32.7	0.806

Hábito tabáquico (%)	23.3	23.1	0.971
Obesidad (%)	40.0	67.3	0.001
Proceso oncológico (%)	13.3	15.4	0.721
Trombofilia (%)	4.2	1.9	0.449
Embarazo (%)	1.6	1.9	0.906

Tabla 16. Valores predictivos de Disnea y Síncope como síntomas de presentación de embolia pulmonar

DISNEA	DISFUNCIÓN VD	NO DISFUNCIÓN VD
SÍ	47 (VP)	83 (FP)
NO	5 (FN)	37 (VN)
SÍNCOPE	DISFUNCIÓN VD	NO DISFUNCIÓN VD
SÍ	8 (VP)	6 (FP)
NO	44 (FN)	114 (VN)

Disnea VPN= $37/37+5=0.881=88.1\%$

Síncope VPP= $8/8+6=0.571=57.1\%$

Tabla 17. Modelos de regresión logística binaria para disfunción de ventrículo derecho**MODELO 1**

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Edad	0.987	0.951-1.025	0.501
IMC	1.100	1.010-1.198	0.028
Aclaramiento creatinina	0.989	0.971-1.007	0.231
Troponina T	1.002	0.993-1.011	0.667
NT pro-BNP	1.001	1.000-1.001	0.000

R cuadrado de Nagelkerke: 0.361

MODELO 2

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Edad	0.979	0.946-1.013	0.226
IMC	1.140	1.053-1.235	0.001
Aclaramiento creatinina	0.978	0.962-0.995	0.012
Troponina T	1.010	1.001-1.020	0.024
Constante	0.173		

R cuadrado de Nagelkerke: 0.218

MODELO 3

Variable	OR	IC 95%	Valor p
IMC	1.076	0.999-1.160	0.054
NT-proBNP	1.001	1.000-1.001	0.000

Modelo 3: la variable NT-proBNP como único elemento del modelo ofrece una R cuadrado de Nagelkerke de 0,324; la introducción de la segunda variable, IMC, incrementa el valor del R cuadrado de Nagelkerke hasta 0,349.

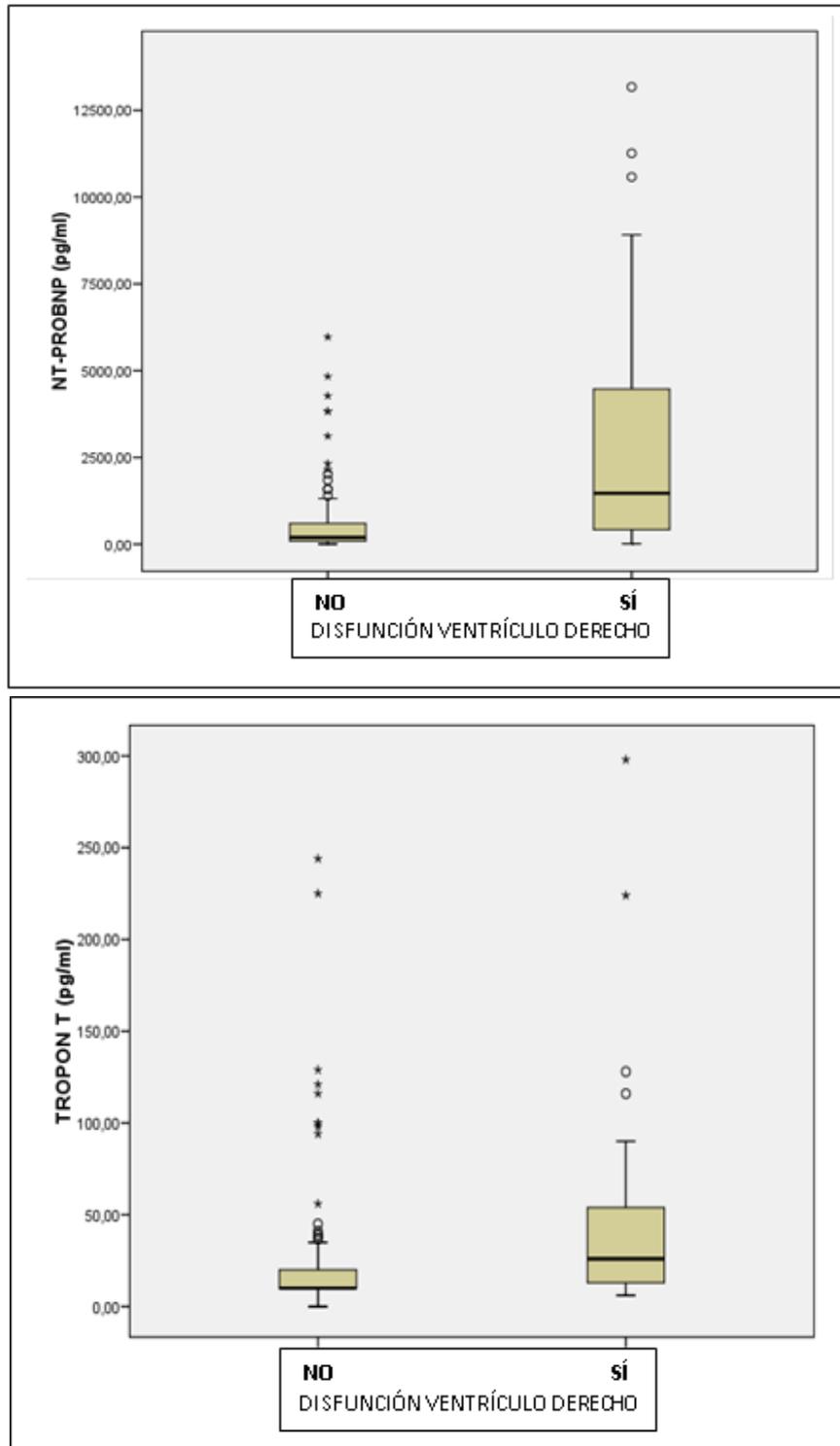


Figura 13. Diagrama de cajas que muestra los valores de NT-proBNP y Troponina T en ambos grupos de estudio.

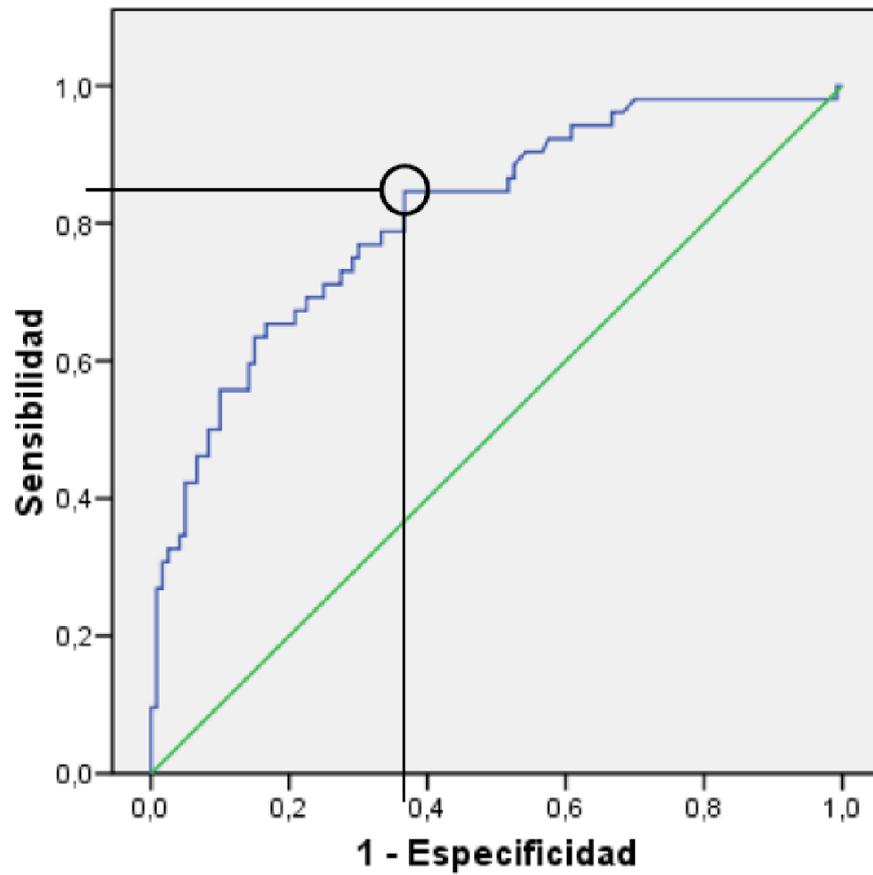


Figura 14. Curva ROC para NT-proBNP parámetro diagnóstico de fallo de ventrículo derecho.

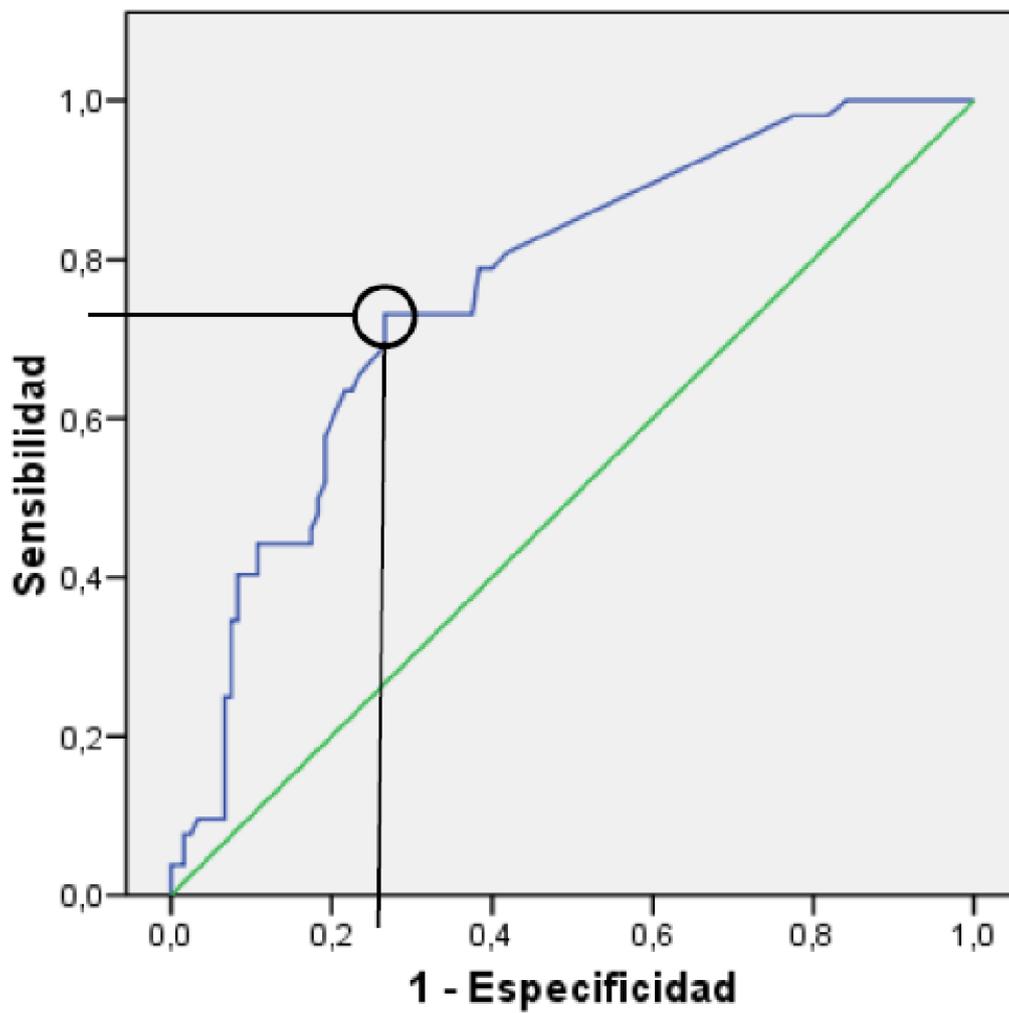


Figura 15. Curva ROC para troponina T como parámetro diagnóstico de fallo de ventrículo derecho.

V – DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

La EP es una situación clínico-patológica que se asocia a obstrucción vascular pulmonar causado por el embolismo y la vasoconstricción. El aumento de las resistencias vasculares pulmonares causa sobrecarga del VD y en algunos casos disfunción del mismo (71). En los pacientes con EP aguda se ha observado que la presencia de disfunción del VD es un importante índice de gravedad (56). Se ha descrito, de hecho, que en este contexto clínico el fallo del VD conlleva una mortalidad de dos a cinco veces más elevada con respecto a los pacientes que no presentan disfunción del VD (48). El hallazgo de disfunción de VD se vuelve, por lo tanto, de especial importancia en la estratificación del riesgo, en la toma de decisiones terapéuticas en el momento del diagnóstico y en el manejo posterior del paciente, ya que puede permitir elegir entre tratamiento ambulatorio versus hospitalario, y dentro de este último, entre una planta de hospitalización convencional o la unidad de cuidados intensivos (56).

La disfunción del VD, como demuestra el metaanálisis de Lega (72), conlleva un aumento de biomarcadores cardíacos (péptidos natriuréticos y troponina) y éste parece relacionarse con una mayor mortalidad y con graves eventos adversos.

La correcta elección del régimen terapéutico y del entorno donde el mismo se vaya a efectuar (domicilio con seguimiento ambulatorio versus ámbito hospitalario) conlleva no solo un impacto psicológico para el paciente, sino también repercute en el gasto sanitario. Se conoce que la carga económica asociada a la EP es muy alta y que esta se incrementa si el paciente es tratado en ambiente hospitalario, donde los costes de enfermería constituyen el mayor componente del gasto económico (73,74).

Según un estudio que ha analizado las tendencias de los pacientes hospitalizados en España con EP entre el 2002 y el 2011, el coste medio por paciente se ha incrementado en los últimos años pasando de 3915 euros en el 2002 a 4372

euros en el 2011(75). En los hospitales estadounidenses se han observado cifras más elevadas con gastos hospitalarios anuales por EP que van desde 884,814 dólares a 1,866,489 dólares (74).

Cabe esperar por lo tanto que, si se pudiera disminuir la estancia media hospitalaria o aún mejor, tratar los casos de EP aguda de bajo riesgo de forma ambulatoria, se ahorrarían recursos económicos. Una posible contribución sería la estratificación del riesgo del paciente con EP aguda desde el primer contacto médico, incluyendo la valoración de los biomarcadores NT-proBNP y troponina T, lo que permitiría adelantar las altas hospitalarias (planificando un adecuado seguimiento ambulatorio) y disminuir el gasto sanitario.

5.1 CARACTERÍSTICAS BASALES Y DISFUNCIÓN DE VD

En nuestro estudio, las características basales analizadas entre el grupo de pacientes con disfunción de VD y el grupo sin disfunción tenían una distribución homogénea, excepto por la edad y el IMC. Estos dos parámetros mostraron valores significativamente mayores en los pacientes con disfunción de VD respecto a los que no la presentaban. Otro valor que mostró diferencia significativa entre los dos grupos fue el aclaramiento de creatinina que de hecho presentó valores más bajos en el grupo de pacientes con disfunción de VD. La significación de estas relaciones es controvertida puesto que, mientras se ha observado relación significativa entre edad y disfunción de VD (76, 77) y entre bajo valor de aclaramiento de la creatinina y disfunción de VD (77), existen otros estudios en los que esta asociación no se refleja (78).

En el presente estudio al incluir las variables edad y aclaramiento de la creatinina en el análisis multivariante no hemos encontrado relación estadísticamente significativa, aportando poca información al modelo de predicción de disfunción de VD. Sin embargo, el IMC en el análisis multivariante mantiene la significación estadística respecto al fallo de VD, variable que no hemos encontrado en la literatura asociada a fallo de VD en el contexto de EP aguda. La significación de esta posible relación podría ser evaluada en futuros estudios.

5.2 SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN Y DISFUNCIÓN DE VD

En el presente estudio se ha observado que el síntoma de presentación más frecuente de la EP aguda fue la disnea seguido por el dolor torácico. Estos datos se corresponden con el estudio prospectivo PIOPED II (41) y con el posterior estudio multicéntrico EMPEROR realizado en pacientes atendidos en el área de urgencias de diferentes centros hospitalarios estadounidenses donde la disnea se observó en el 50% de los pacientes con EP y el dolor torácico en el 39% (79). Otro dato a destacar es que la disnea se presentó de forma significativamente más elevada en los pacientes con disfunción de VD (90,4% vs 69,2%), similar a lo descrito en la literatura (22), mostrando un importante VPN (88,4%). En base a estos datos podemos afirmar que un paciente con EP que no presente disnea tiene una baja probabilidad de tener disfunción de VD. Es decir, son pocos los pacientes que teniendo disfunción de VD en el contexto de EP no presentan disnea. Se trata pues, de un recurso de la anamnesis para cualquier médico que atienda este tipo de patología desde el servicio de urgencias. En cambio, su VPP es bajo, pues tanto los pacientes con disfunción de VD como los que no tienen disfunción presentan disnea en un alto porcentaje de los casos.

Por otra parte, el síncope también se presentó de manera significativamente mayor en los pacientes con disfunción de VD, tal y como ha sido documentado en otros estudios (77). Su valor como síntoma predictivo positivo de EP fue muy poco útil, de manera que la probabilidad de presentar disfunción de VD cuando el paciente presentaba síncope era de un 57,1%.

Como ha sido observado anteriormente, la hemoptisis fue un signo poco frecuente en ambos grupos de pacientes, quizás porque es secundaria a la inflamación causada por el infarto pulmonar, situación que requiere mayor grado de afectación de la circulación pulmonar. Asimismo, la cianosis se observó en una minoría de los pacientes debido a la gran subjetividad de descripción de ese signo por parte de los pacientes y del personal médico.

5.3. BIOMARCADORES CARDIACOS Y DISFUNCIÓN DE VD

5.3.1 Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de disfunción de VD

Desde hace tiempo se conoce el valor del NT-proBNP como marcador de disfunción del VI, sus funciones diuréticas y relajantes de la musculatura de los vasos sanguíneos en respuesta al estiramiento de las fibras miocárdicas (80). En los últimos años diferentes estudios han comprobado la existencia de relación entre el NT-proBNP y las patologías cardiopulmonares que conllevan finalmente la disfunción de VD (80-82). En particular, se ha observado que entre todos los casos de EP aguda, la disfunción del VD (definida ecocardiográficamente como hipoquinesia de las paredes ventriculares) se encuentra presente entre el 40 y el 50% de los pacientes (81,51). En nuestra muestra fue aproximadamente del 30%. Es probable que esta diferencia con los estudios previos sea debida a que en nuestro trabajo la mayoría de los pacientes se encontraban en situación de estabilidad hemodinámica (TAs >90 mmHg), y por lo tanto, cabía esperar que fuera menos probable encontrar disfunción de VD con respecto a los pacientes con inestabilidad hemodinámica.

En la EP aguda, se puede observar dilatación significativa del VD con elevación en la presión telediastólica y en la presión sistólica del mismo ventrículo, lo cual determina un aumento de la tensión de pared. Esto explica como la disfunción del VD puede provocar la liberación de NT-pro BNP en respuesta a su sobrecarga como ocurre en el contexto de hipertensión pulmonar primaria y crónica (82-85)

5.3.2 NT-proBNP y BNP

Diferentes estudios han demostrado la existencia de niveles elevados de NT-proBNP en pacientes con EP aguda y disfunción de VD (85).

De forma semejante a lo que sucede con NT-proBNP, se han encontrado concentraciones séricas de BNP más altas en la EP aguda en pacientes con disfunción del VD respecto a pacientes sin disfunción (78). Pese a la aparente superposición entre BNP y NT-proBNP su comportamiento diagnóstico parece ser distinto. En los datos de la literatura se observa discrepancia en los puntos de corte

y el grado de sensibilidad y especificidad para disfunción de VD mostrado por los estudios de BNP y NT-proBNP. Los estudios que evalúan el BNP muestran un punto de corte menor que los presentados en los estudios de NT-proBNP. Así, con un punto de corte BNP > 90 pg/ml, el estudio de Krüger et al. muestra una sensibilidad del 64% y una especificidad del 94% para disfunción de VD (77); Yordan et al. publicaron valores diagnósticos mejores para el mismo corte de BNP con sensibilidad del 93,8% y especificidad del 91,7% (86). El número de estudios en los que se utiliza el NT-proBNP para evaluar la disfunción de VD es menor (72), no obstante, se presenta como un parámetro diagnóstico menos preciso que el BNP. En el estudio de Choi et al. con un tamaño de muestra mayor que en los 2 estudios previos (n = 84), se presenta un punto de corte para NT-proBNP > 620 pg/ml y sin embargo con valores diagnósticos más modestos (sensibilidad del 90,2% y especificidad del 75%) (87).

Los datos del presente estudio, basado en la medición de NT-proBNP, muestran valores acordes a los de Choi et al o Lega et al con un punto de corte mayor a los estudios con BNP (249,5 pg/ml) y con una clara superioridad de la sensibilidad (84,6%) respecto a la especificidad (61,7%). Se comporta, así como un parámetro más útil como predictor negativo de disfunción de VD que como predictor positivo (a diferencia del BNP). Las diferencias encontradas entre el BNP y NT-proBNP pueden estar relacionadas con distintos procesos fisiopatológicos y con la mayor influencia del filtrado glomerular en los análisis de NT-proBNP que de BNP; por su parte, las diferencias en la definición de disfunción de VD entre estudios también pueden influir como señala el metaanálisis de Lega et al., reduciendo la validez externa de los mismos (72). En nuestro estudio no ha sido posible comparar el comportamiento de NT-proBNP con el del BNP debido a la imposibilidad de medición del biomarcador BNP en nuestro laboratorio.

En un interesante estudio de Pruszyk et al se observó que las concentraciones séricas de NT-proBNP aumentaron en casi todos los casos de EP aguda acompañada de disfunción de VD, mientras que en la mitad de los pacientes sin signos ecocardiográficos de disfunción solo hubo una moderada elevación de NT-proBNP, por lo tanto, las concentraciones de NT-proBNP fueron notablemente más altas en los pacientes con disfunción de VD (mediana de 4650 pg/ml; rango 61-60,958) que en aquellos con función de VD conservada (mediana de 363 pg/ml rango 16-16,329), tal y como se ha observado en nuestro estudio. Estos datos hacen

suponer que el NT-proBNP es probablemente un parámetro más sensible en el diagnóstico de sobrecarga de VD que la ecocardiografía, técnica que está en parte sujeta a la interpretación subjetiva del operador que realiza la prueba (76).

Kostrubiec en su trabajo destacó la existencia de relaciones significativas entre distintos índices ecocardiográficos de disfunción de VD y la concentración sérica de NT-proBNP. En particular, el diámetro telediastólico de VD, su relación con el diámetro telediastólico de VI (VD/VI), el diámetro de la vena cava inferior y el gradiente sistólico máximo de regurgitación tricúspidea se correlacionaron significativamente con las concentraciones séricas de NT-proBNP (88).

En el estudio de Kruger et al realizado mediante medición de BNP, se ha observado que los pacientes sin disfunción del VD tenían concentraciones plasmáticas de BNP significativamente más bajas que los pacientes con disfunción de VD (55 +/- 69 pg/ml frente a 340 +/- 362 pg/ml, $p < 0.001$). Hubo una correlación significativa entre el diámetro telediastólico del VD y BNP plasmático ($r = 0.43$, $p < 0.05$). Los investigadores concluyeron que BNP plasmático en el contexto de la EP aguda es un parámetro que permite diferenciar entre los pacientes con disfunción de VD y sin disfunción (área bajo la curva ROC de 0,78; IC 95%: 0,64-0,92) y que valores de BNP por encima de 90 pg/ml eran altamente predictivos de detección de disfunción de VD (sensibilidad 64% y especificidad 94%) en ausencia de disfunción de VI con un AUC de 0,78 (77). Posteriormente, en la EP aguda hemodinámicamente estable se propusieron valores de BNP por debajo de 100 pg/ml para descartar la disfunción del VD (89). Otros investigadores han comunicado datos similares (90).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran la existencia de asociación significativa entre los niveles séricos de NT-ProBNP y disfunción de VD confirmada por ecocardiografía en los pacientes con EP aguda. Se han obtenido valores superponibles a los estudios anteriores con una AUC para NT-proBNP de 0,811 (IC95%: 0,740-0,882)

5.3.3 Péptidos natriuréticos como valor pronóstico en la embolia pulmonar aguda

Algunos autores han estudiado también el rol pronóstico de los péptidos natriuréticos en el contexto de la EP aguda, observándose que los pacientes con valores más elevados de péptidos natriuréticos, presentaban más complicaciones a corto plazo. El metaanálisis de Lankeit et al evidencia la importancia de la inclusión de la medición del NT-proBNP en el índice de severidad de la EP (PESI o su forma simplificada sPESI) (91). En particular, Kline JA et al exponían que valores de BNP >90 pg/mL estaban asociados a mayor morbimortalidad en relación con la EP (92).

Un estudio similar sobre la asociación de biomarcadores y gravedad clínica se ha realizado recientemente por Dursunoğlu et al (81). Se trata de un estudio prospectivo realizado sobre un número limitado de pacientes con EP masiva, submasiva y no masiva donde se miden biomarcadores como NT-proBNP, KFABP y troponina T. Se observaron valores más elevados en pacientes con EP masiva con una mortalidad más elevada a los 6 meses en pacientes con parámetros más elevados. Se pudo concluir que son parámetros útiles en la estratificación del riesgo a corto plazo. La comprobación de estos datos hubiera sido interesante también en nuestro estudio, pero no se pudo realizar por la falta de registro de algunos parámetros en la historia clínica, importante limitación de este estudio retrospectivo.

5.3.4 Troponina

En la literatura se describen también el comportamiento del biomarcador cardíaco troponina en el contexto de la EP. Giannitsis et al (93) expusieron que la troponina T presenta un valor pronóstico independiente en los pacientes con EP, siendo un marcador sensible y específico de daño miocárdico que ofrece una ayuda para identificar pacientes que precisan terapias más agresivas. En un metaanálisis del 2007 se confirmó que los valores de troponina sérica permiten clasificar los pacientes con EP como de alto riesgo para eventos adversos y mortalidad intrahospitalaria de forma independiente a la función cardíaca valorada por ecocardiografía (53). En los estudios de Lankeit et al también se observó que valores más elevados de troponina T en pacientes con EP aguda, se asociaban a peor pronóstico (94,95).

Uno de los objetivos del presente estudio fue también estudiar la concentración sérica de la troponina T en los pacientes con EP aguda. En el análisis bivalente se ha encontrado una concentración mayor de troponina T en el grupo de pacientes con disfunción de VD respecto a los que no tenían disfunción, alcanzando significación estadística.

5.3.5 NT-proBNP vs Troponina T

En el análisis multivariante de nuestro estudio se ha encontrado asociación independiente entre la troponina T y disfunción de VD cuando se excluye el NT-proBNP (tabla 17: modelo 3). Sin embargo, según los presentes datos, la troponina T pierde significación predictiva del fenómeno “disfunción del VD” cuando se incluye en el modelo el NT-proBNP (tabla 17: modelo multivariante 1). Estos resultados están apoyados por los trabajos de Binder y Granér (54,96) sobre la utilidad de los biomarcadores NT-proBNP y troponina T y de la ecocardiografía en la estratificación de riesgo en pacientes con EP aguda. Se observó que un valor de NT-proBNP > 1000 pg/ml presentaba un alto VPN de complicaciones graves intrahospitalarias y muerte. En los casos de EP aguda con alteraciones en la contractilidad del VD confirmada por ecocardiografía que se asociaban a un elevado valor de NT-proBNP, el riesgo de eventos adversos era mayor que si se presentaban valores elevados del biomarcador sin que hubiera disfunción de VD. En cuanto a la troponina T, los pacientes que tenían disfunción de VD, no presentaron en todos los casos aumento de su concentración sérica, con una correlación moderada entre NT-proBNP y troponina T. Los autores concluyen por lo tanto que la troponina T, a diferencia del NT-proBNP, necesita un apoyo ecocardiográfico para discriminar pacientes de alto y bajo riesgo por lo que su sensibilidad como marcador de disfunción ventricular puede ser limitado. Esto se explicaría porque, mientras el NT-proBNP es un indicador de disfunción de VD, la troponina T es un producto del daño miocárdico. Por ello, el NT-proBNP sería un parámetro más adecuado para la predicción de disfunción de VD en la EP (78) y da sentido al hecho de que la troponina T, con cierto valor diagnóstico (Tabla 17, modelo 3), necesite un daño estructural del miocardio y pierda sensibilidad como parámetro diagnóstico. Como se ve en el modelo 1 del análisis multivariante, la troponina T pierde su significación al incluirse el NT-proBNP. Por tanto, podemos afirmar que en la EP puede haber alteraciones de la contractilidad del VD

(disfunción) sin que exista aún un daño estructural y la troponina T no se encontrará elevada. Será, por tanto, menos sensible y explica su pérdida de influencia en el diagnóstico cuando se incorpora el NT-proBNP al modelo.

VI – CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Los síntomas de presentación más comunes en EP aguda son la disnea y el dolor torácico.
2. En la EP aguda la disnea y el síncope se presentan más frecuentemente entre los pacientes con disfunción de VD con respecto a los que no tienen disfunción de VD.
3. La disnea presenta un VPN importante de disfunción de VD, mientras que el síncope tiene un VPP de disfunción de VD poco útil.
4. Los biomarcadores NT-proBNP y la troponina T presentan un valor significativamente mayor entre los pacientes con disfunción de VD, estando justificado considerarlos indicadores de disfunción de VD en los pacientes con EP aguda.
5. En los pacientes con EP aguda el NT-proBNP se muestra como un parámetro diagnóstico de disfunción de VD preferible a la troponina T.

VII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VII. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La principal limitación de nuestro trabajo es que se trata de un estudio retrospectivo, en los que algunos pacientes fueron excluidos por no presentar alguna de las variables necesarias para el estudio. No obstante, el número de pacientes excluidos por no presentar recogidas variables de interés para el estudio no fue significativo (10 pacientes: 2 por no presentar los marcadores bioquímicos y 8 por no presentar exploración ecocardiográfica en las primeras 24 horas).

Al tratarse de un estudio retrospectivo faltaron algunos parámetros en la historia clínica como el registro de la saturación de oxígeno a aire ambiente a la llegada del paciente al hospital, este parámetro hubiera permitido el cálculo del índice de gravedad de la embolia pulmonar (índice sPESI) y la comparación de este con los valores de los biomarcadores NT-proBNP y troponina T.

El proyecto de nuestra futura investigación es diseñar un estudio prospectivo que nos permita determinar el valor pronóstico de los biomarcadores cardiacos NT-proBNP y Troponina T en el contexto de EP aguda y la relación con los eventos adversos (mortalidad y otras complicaciones). Una relación significativa entre los valores de los biomarcadores y el pronóstico nos permitirían proponer la introducción de la valoración de NT-proBNP y Troponina T en el cálculo del PESI o sPESI.

VIII – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Páramo JA, Lecumberri R. Venous thromboembolism: an urgent call for action. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133:547-51
2. Guijarro R, Montes J, Sanromán C, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Eur J Intern Med*. 2008; 19: 443-6
3. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006; 21:722-7
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007; 98:756-64.
5. Monreal M, Mahé I, Bura-Riviere A, Prandoni P, Verhamme P, Brenner B, et al. Pulmonary embolism: Epidemiology and registries. *Presse Med*. 2015; 44(12 Pt 2): e377-83.
6. Stein PD, Huang HL, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. *Chest*. 1999; 116:909-13.
7. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiology of venous thromboembolic disease in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2008 ;131 Suppl 2:2-9.
8. 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.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001;86:452-63.

10. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis*. 2006; 21:23-9.
11. 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.
12. Montes-Santiago J. et al. T-018 – Hospitalizaciones y mortalidad por embolismo pulmonar en España: variabilidad geográfica e influencia de los factores económicos sanitarios. *Rev Clin Esp*. 2015;215 (Espec Congr):128
13. Masotti L, Righini M, Vuilleumier N, Antonelli F, Landini G, Cappelli R et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: focus on clinical aspects, imaging, and biomarkers. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5:567-75.
14. 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.
15. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003; 107:1576-8.
16. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyzna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003; 123:1947-52.
17. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, 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.
18. 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.
19. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353 :1167-73
20. Kistner RL, Ball JJ, Nordyke RA, Freeman GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *Am J*

- Surg. 1972; 124:169-76
21. J. A. Barberà Mir, R. Rodríguez-Roisín, E. Ballester Rodés. Enfermedades vasculares del pulmón. P. Farreras/C. Rozman/ A. Agustí. Medicina Interna. XVII edición. Barcelona: GEA Consultoría Editorial; 2012.711-722
 22. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. Rev Esp Cardiol. 2015; 68: 64. e1-e45
 23. Soloff LA, Rodman T. Acute pulmonary embolism. II. Clinical. Am Heart J. 1967; 74:829-47.
 24. Ryu JH, Pellikka PA, Froehling DA, Peters SG, Aughenbaugh GL Saddle pulmonary embolism diagnosed by CT angiography: frequency, clinical features and outcome. Respir Med. 2007; 101:1537-42.
 25. Sardi A, Gluskin J, Guttentag A, Kotler MN, Braitman LE, Lippmann M. Saddle pulmonary embolism: is it as bad as it looks? A community hospital experience. Crit Care Med. 2011; 39:2413-8.
 26. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. Am J Med. 2007; 120:871-9
 27. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. Am J Med. 2010; 123:426
 28. Alonso Martínez JL, García Sanchotena JL, Abínzano Guillén ML, M A Urbieto Echezarreta, Anniccherico Sánchez FJ, Fernández Ladrón V. Utility of the clinical models for predicting pulmonary thromboembolism. An Med Interna. 2006; 23:264-8.
 29. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med. 2006; 144:165-71.
 30. 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 SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost. 2000 ;83:416-20.
 31. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, et al.

- Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2008; 6:40-4.
32. Penalzoza A, Melot C, Motte S. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011; 127:81-4
 33. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1999; 82:688-94.
 34. 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.
 35. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004; 116:291-9.
 36. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005;352: 1760-8
 37. Zhang J, Liu G, Wang S, Du W, Lv P, Guo H, et al. The electrocardiographic characteristics of an acute embolism in the pulmonary trunk and the main pulmonary arteries. *Am J Emerg Med.* 2016; 34: 212-7.
 38. Omar HR, Mirsaeidi M, El-Khabiry E, Mangar D, Camporesi EM. The simultaneous recording of right- and left-sided electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2016;34: 1183.e5-7.
 39. Abbas A, St Joseph EV, Mansour OM, Peebles CR. Radiographic features of pulmonary embolism: Westermarck and Palla signs. *Postgrad Med J.* 2014;90:422-3.
 40. Iseron KV. The REEME project: a cooperative model for sharing international medical education materials. *J Emerg Med.* 2008; 35:95-9.
 41. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology.* 2007; 242:15-21.

42. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263 :2753-9.
43. Stein PD, Matta F, Yaekoub AY, Kazerooni EA, Cahill JE, Goodman LR, et al. CT venous phase venography with 64-detector CT angiography in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010; 16:422-9.
44. Revel M, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost*. 2012; 10:743-50.
45. 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 6; 152:434-43.
46. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;163: 701-11
47. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med*. 2007; 261: 597-604.
48. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010; 363:266-74
49. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108: 978-81.
50. 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.
51. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. 1. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386-9.

52. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:425-30
53. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116:427-33.
54. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112:1573-9.
55. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000;1012817-22
56. 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
57. 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: 7-8.
58. Wells PS. Outpatient treatment of patients with deep-vein thrombosis or pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2001; 7: 360-4.
59. Volschan A, Albuquerque D, Rangel Tura B, Knibel M, Péracles Esteves J et al. Predictores de Mortalidad Hospitalaria en Pacientes con Embolia Pulmonar Estables Hemodinámicamente. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93: 132-137
60. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339:321-32
61. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation.* 1994; 90: 195-203.
62. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with

- chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 :742-8.
63. Adachi S, Ito H, Ohta Y, Tanaka M, Ishiyama S, Nagata M et al. Distribution of mRNAs for natriuretic peptides in RV hypertrophy after pulmonary arterial banding. *Am J Physiol.* 1995; 268: 162-9.
 64. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation.* 2000; 102:1216-20.
 65. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010;31: 2197-204.
 66. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2000; 21:1301-36.
 67. Mediratta A, Addetia K, Medvedofsky D, Gomberg-Maitland M, Mor-Avi V, Lang RM. Echocardiographic Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism in Patients with Mc Connell's Sign. *Echocardiography.* 2016; 33:696-702
 68. Nachimuthu S, Ashby K, Humphers G, Balasundaram P, Kerut EK. Utility of echocardiography and serum troponin levels in pulmonary embolism. *Echocardiography.* 2005; 22:151-3
 69. López-Candales A, Edelman K, Candales MD Right ventricular apical contractility in acute pulmonary embolism: the McConnell sign revisited. *Echocardiography.* 2010; 27:614-20.
 70. Torbicki A. Echocardiographic diagnosis of pulmonary embolism: a rise and fall of McConnell sign? *Eur J Echocardiogr.* 2005; 6:2-3
 71. Ribeiro A, Juhlin-Dannfelt A, Brodin LA, Holmgren A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *Am Heart J.* 1998; 135:868-74.
 72. Lega JC, Lacasse Y, Lakhil L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thorax.* 2009; 64:869–75.
 73. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: Suppl. 1, I22–I30.
 74. Fanikos J, Rao A, Seger AC, Carter D, Piazza G, Goldhaber SZ. Hospital costs of acute pulmonary embolism. *Am J Med.* 2013; 126:127-32

75. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez 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.
76. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczyński G, Szulc M, Kurzyna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism *Eur Respir J*. 2003; 649-53
77. Krüger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *American Heart Journal*. 2004 147:60-5
78. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 86:1193-6.
79. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the RealWorld Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 700–706.
80. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998; 351:9-13
81. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Yıldız Aİ, Rota S. Evaluation of cardiac biomarkers and right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Anatol J Cardiol*. 2016; 16: 276-82.
82. Krüger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108: e94;
83. Nagaya N, Ando M, Oya H, Ohkita Y, Kyotani S, Sakamaki F et al. Plasma brain natriuretic peptide as a non invasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:180-4;
84. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000; 102:865-70.
85. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;

- 50:2357-68.
86. Yardan T, Altintop L, Baydin A, Yilmaz O, Guven H. B-type natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Int J Clin Pract.* 2008; 62:1177–82
 87. Choi HS, Kim KH, Yoon HJ, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, et al. Usefulness of cardiac biomarkers in the prediction of right ventricular dysfunction before echocardiography in acute pulmonary embolism. *J Cardiol.* 2012; 60:508–13.
 88. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2005 ;26:2166-72.
 89. Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, Tabet JY, Tartière JM, Chavelas C et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med.* 2007; 33:286-92.
 90. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *American Journal of Cardiology* 2006; 97:1386-90
 91. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014; 43:1669-77
 92. Kline JA, Hernandez-Nino J, Rose GA, Norton HJ, Camargo CA Jr. Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 2006; 34:2773-80.
 93. Giannitis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7
 94. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010; 31: 1836–1844.
 95. 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

96. Granér M, Harjola VP, Selander T, Laiho MK, Pilonen A, Raade M et al. N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, High-sensitivity Troponin and Pulmonary Artery Clot Score as Predictors of Right Ventricular Dysfunction in Echocardiography. *Heart Lung Circ*. 2016; 25:592-9.

IX- ANEXOS



Original

Disfunción del ventrículo derecho en la embolia pulmonar aguda: NT-proBNP frente a troponina T



Marilena Cotugno^{a,b,*}, Jacinto Orgaz-Molina^b, Vladimir Rosa-Salazar^a, Leticia Guirado-Torrecillas^{a,b} y Bartolomé García-Pérez^{a,b}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Universidad Católica San Antonio, Murcia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de julio de 2016

Aceptado el 17 de noviembre de 2016

On-line el 26 de enero de 2017

Palabras clave:

Embolia pulmonar aguda

NT-proBNP

Troponina T

Disfunción de ventrículo derecho

RESUMEN

Introducción y objetivos: La disfunción del ventrículo derecho (VD) es un parámetro de gravedad en la embolia pulmonar (EP) aguda. La valoración ecocardiográfica no siempre es posible en urgencias, de ahí la necesidad de predecir la presencia de disfunción de VD mediante parámetros de fácil medición.

Análisis: Analizar el valor de NT-proBNP y troponina T como marcadores de disfunción del VD en los pacientes con EP aguda. Como objetivo secundario, valorar la relación entre fallo de VD y diferentes parámetros clínicos relacionados con la EP.

Material y método: Estudio analítico, observacional, transversal y retrospectivo que compara los valores de NT-proBNP, troponina T y síntomas de presentación de EP entre pacientes con fallo de VD y sin fallo.

Resultados: Se incluyeron 172 pacientes (52 con fallo de VD, 120 sin fallo de VD). Todos los síntomas se presentaron con similar frecuencia entre ambos grupos, salvo la disnea y el síncope (más frecuentes en el grupo con fallo de VD). Tanto el NT-proBNP como la troponina T presentaron valores significativamente mayores en el grupo de pacientes con fallo de VD. Sin embargo, el valor explicativo de fallo de VD fue mayor para el NT-proBNP en el análisis multivariante.

Conclusión: El NT-proBNP se muestra como un parámetro diagnóstico de fallo de VD con mayor sensibilidad en el contexto de EP aguda.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: NT-proBNP vs. troponin T

ABSTRACT

Background and objective: Dysfunction of the right ventricle (RV) is a parameter of severity in acute pulmonary embolism (PE). Echocardiographic assessment is not always possible in accident and emergency, hence the need to predict the presence of RV dysfunction using easily measurable parameters.

Analysis: To analyse the value of NT-proBNP and troponin T as markers of RV dysfunction in patients with acute PE. Secondly, to assess the relationship between RV failure and clinical parameters related to PE.

Material and method: Analytical, observational, cross-sectional and retrospective study comparing the values NT-proBNP, troponin T and presenting symptoms of PE among patients with and without RV dysfunction.

Keywords:

Acute pulmonary embolism

NT-proBNP

Troponin T

Right ventricular dysfunction

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: marilenacotugno@hotmail.it (M. Cotugno).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.023>

0025-7753/© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Results: One hundred seventy-two patients (52 with RV failure, 120 without) were included. All symptoms occurred with similar frequency between the 2 groups except dyspnea and syncope (more common in the group with RV failure). Both NT-proBNP and troponin T had significantly higher values in the group of patients with RV dysfunction. However, in the multivariate analysis, NT-proBNP had a higher explanatory value for RV failure than troponin T.

Conclusion: NT-proBNP is a diagnostic parameter of RV dysfunction with higher sensitivity in the context of acute PE.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El manejo de la embolia pulmonar (EP) está sujeto a una estratificación pronóstica, en la cual se incluye la disfunción del ventrículo derecho (VD)^{1,2}. La valoración de la función del VD se evalúa clásicamente mediante ecocardiografía, la cual es una prueba no siempre accesible en el área de urgencias en el momento del diagnóstico de EP. Por tanto, surge la necesidad de obtener parámetros predictores de fallo de VD lo más accesibles posibles en la práctica clínica y que nos permitan tomar decisiones de forma rápida. Los biomarcadores cardíacos troponina T y la fracción *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* (NT-proBNP, «aminoterminal del péptido natriurético cerebral») son parámetros útiles no solamente en el diagnóstico, sino también en la estratificación de riesgo de varias enfermedades cardíacas y la EP aguda^{1,2}.

Son pocos los estudios que valoran simultáneamente los biomarcadores NT-proBNP y troponina T en la EP, especialmente en nuestro medio. En el presente estudio analizamos la concentración serológica de ambos biomarcadores como herramientas diagnósticas de fallo de VD en el contexto de EP aguda tomando como prueba de referencia el ecocardiograma transtorácico.

Así, el objetivo primario del estudio fue analizar el valor del NT-proBNP y de la troponina T como marcadores de disfunción del VD en los pacientes con EP aguda. El objetivo secundario consistió en valorar la relación entre el fallo del VD y diferentes parámetros clínicos relacionados con la EP.

Material y método

Se trata de un estudio analítico, observacional, transversal y retrospectivo (período de estudio: noviembre 2008-octubre 2015) en el que se evalúan las diferencias en los valores de los biomarcadores (objetivo primario) y de diferentes parámetros clínicos (objetivo secundario) en el grupo de pacientes con EP con disfunción VD vs. grupo con EP sin disfunción VD.

La población de referencia es la población de la Región de Murcia del área de Salud I «Murcia Oeste». La muestra de estudio se corresponde con los pacientes que acudían al servicio de urgencias que ingresaban posteriormente en la unidad de trombosis con diagnóstico de EP y que cumplían los criterios de estudio abajo expuestos.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EP aguda realizado en el servicio de urgencias por angio-TC en los que se haya llevado a cabo la medición del NT-proBNP, troponina T y ecocardiograma en las primeras 24 h del ingreso hospitalario, ingresados tras el diagnóstico en la unidad de trombosis y consentimiento de los pacientes para utilizar los parámetros clínicos derivados de su asistencia hospitalaria en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron: historia previa de fallo de ventrículo izquierdo (VI), EPOC grave, *cor pulmonale*, insuficiencia renal en estadio terminal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y falta

de realización de ecocardiograma, medición de NT-proBNP o de troponina T en las primeras 24 h del ingreso.

Se recogieron una serie de variables cualitativas: sexo, síntomas de presentación en urgencias (disnea, dolor torácico, hemoptisis, síncope, cianosis), factores predisponentes (antecedente de trombosis venosa profunda o EP, inmovilización, tabaquismo activo, tumor maligno, trombofilia y embarazo) y presencia de disfunción de VD evaluada ecocardiográficamente (presencia de dilatación de VD [diámetro de VD/diámetro VI \geq 1 en visión subcostal o apical o diámetro telediastólico > 30 mm en visión paraesternal] junto con ausencia de colapso inspiratorio de vena cava inferior; o presencia de gradiente sistólico elevado a través de válvula tricuspídea [$>$ 30 mmHg] en ausencia de enfermedad de VI o enfermedad mitral). Otras variables de carácter cuantitativo fueron edad (en años), índice de masa corporal (IMC [kg/m²]), presión arterial sistólica (mm Hg), presión arterial diastólica (mm Hg), frecuencia cardíaca (lpm), aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²) según fórmula de Cockcroft-Gault y valor de los biomarcadores NT-proBNP (pg/ml) y troponina T (ng/ml). La recogida de datos fue realizada en orden temporal de los pacientes ingresados de forma consecutiva desde el 1-11-2008 hasta el 31-10-2015.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables basales de los pacientes tanto cualitativas como cuantitativas. En cuanto al análisis bivariable, se evaluó la distribución de las variables cualitativas entre ambos grupos (test de Chi cuadrado) así como las variables cuantitativas (test de la t de Student). Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar el valor predictor de las variables analizadas en relación con la disfunción de VD. Además, se llevó a cabo un análisis mediante curvas ROC para evaluar el poder discriminativo para el test de NT-proBNP y troponina T en relación con el diagnóstico de disfunción de VD. El valor considerado como estadísticamente significativo fue $p < 0,05$. El cálculo fue realizado con el programa estadístico IBM SPSS statistics 15.0.

El estudio ha cumplido los reglamentos del comité ético de investigación clínica y ha respetado los principios de la declaración de Helsinki.

Resultados

Se han incluido 172 pacientes (tras excluir a 29 pacientes por no cumplir los criterios de selección: 5 pacientes por EPOC y *cor pulmonale*, 6 pacientes por insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, 8 pacientes por presentar antecedentes de fallo de VI, 2 pacientes por falta de determinación de NT-proBNP y troponina T en las primeras 24 h y 8 pacientes por ausencia de realización de ecocardiografía en las primeras 24 h del ingreso). De los 172 pacientes, 52 presentaron en el ecocardiograma disfunción de VD y 120 no. Las variables basales que definen ambos grupos de pacientes se distribuyeron de forma homogénea, salvo la edad y el IMC (mayor valor en el grupo con disfunción de VD) y el aclaramiento de creatinina (menor valor en el grupo con disfunción de VD) (tabla 1).

Tabla 1
Datos basales de los pacientes incluidos en el estudio

	No disfunción VD	Disfunción VD	p
N	120	52	
Parámetros examen físico			
Edad (años)	60,93 ± 17,3	67,08 ± 15,7	0,029
Sexo (M:V)	65:55	25:27	0,786
IMC (kg/m ²)	29,1 ± 4,8	31,8 ± 6	0,002
PAS (mm Hg)	131,7 ± 20,4	128,3 ± 19,8	0,312
PAD (mm Hg)	75,7 ± 12,6	76,8 ± 13,2	0,615
Frecuencia cardíaca (lpm)	84,9 ± 18,9	87,2 ± 17,1	0,446
Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73m ²)	101,3 ± 36,5	85,6 ± 37,4	0,011
Síntomas/signos clínicos			
Disnea (%)	69,2	90,4	0,003
Dolor torácico (%)	60	50	0,224
Hemoptisis (%)	5,8	0	0,075
Síncope (%)	5	15,4	0,022
Cianosis (%)	4,2	7,7	0,340
Condiciones predisponentes			
TVP o TEP previos (%)	11,7	11,5	0,981
Inmovilización (%)	34,2	32,7	0,806
Hábito tabáquico (%)	23,3	23,1	0,971
Obesidad (%)	40,0	67,3	0,001
Proceso oncológico (%)	13,3	15,4	0,721
Trombofilia (%)	4,2	1,9	0,449
Embarazo (%)	1,6	1,9	0,906

IMC: índice de masa corporal; lpm: latidos por minuto; M: mujer; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; V: varón; VD: ventrículo derecho.

Tabla 2
Valores predictivos de disnea y síncope como síntomas de presentación de EP

	Disfunción VD	No disfunción VD
Disnea		
Sí	47	83
No	5	37
Síncope		
Sí	8	6
No	44	114

EP: embolia pulmonar; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Disnea VPN = $37/37 + 5 = 0,881 = 88,1\%$.

Síncope VPP = $8/8 + 6 = 0,571 = 57,1\%$.

De manera global, los 2 síntomas de presentación más frecuentes fueron la disnea (75,6%) y el dolor torácico (57%); otros síntomas fueron referidos con menor frecuencia: síncope (8,1%), cianosis (6,4%) y hemoptisis (4,1%). La mayoría de los síntomas mostraron una frecuencia de presentación similar entre ambos grupos (tabla 1). No obstante, la disnea y el síncope mostraron una frecuencia significativamente mayor entre los pacientes con disfunción de VD (disnea: 90,4 vs. 69,2%, $p = 0,003$; síncope: 15,4 vs. 5%; $p = 0,047$). La tabla 2 detalla la frecuencia de presentación de la disnea y el síncope en función de la disfunción de VD. La disnea presenta un valor predictivo negativo (VPN) del 88,1%, mientras que el síncope muestra un valor predictivo positivo (VPP) del 57,1%.

Las condiciones predisponentes de EP se distribuyen también de manera homogénea entre ambos grupos, salvo la obesidad que presenta una mayor frecuencia en el grupo con disfunción de VD (67,2 vs. 40%; $p = 0,001$) (tabla 1).

En cuanto a los biomarcadores cardíacos, los pacientes con disfunción de VD presentaban un valor medio significativamente superior tanto de NT-proBNP (3073,1 [3594,4] vs. 563,5 [1004,5]; $p < 0,000$) como de troponina T (0,059 [0,108] vs. 0,0221 [0,036]; $p < 0,001$) (fig. 1).

Las figuras 2 y 3 muestran el gráfico correspondiente a las curvas ROC de NT-proBNP y troponina T para el diagnóstico de disfunción de VD. El área bajo la curva calculada para NT-proBNP es de

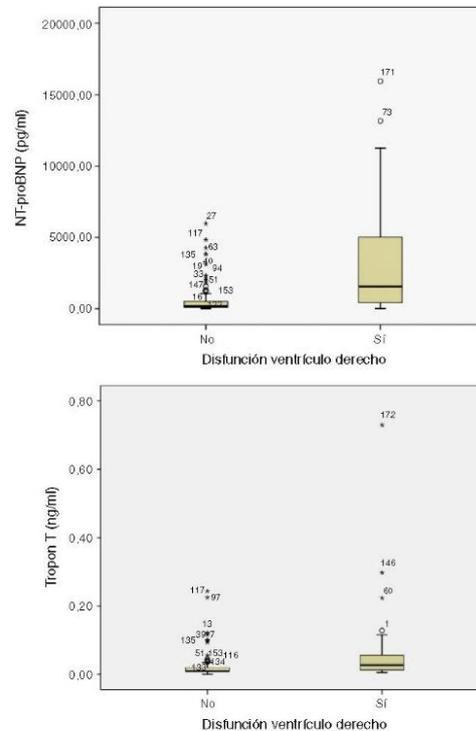


Figura 1. Diagrama de cajas que muestra los valores de proBNP y troponina T en ambos grupos de estudio.

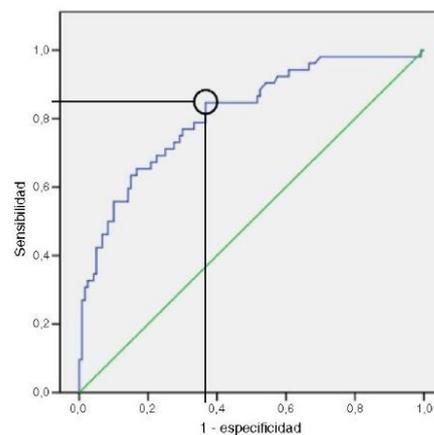


Figura 2. Curva ROC para NT-proBNP como parámetro diagnóstico de fallo de ventrículo derecho.

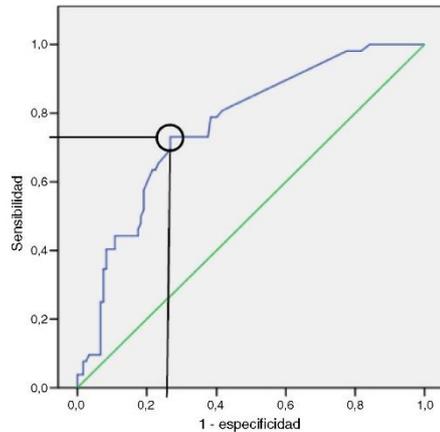


Figura 3. Curva ROC para troponina T como parámetro diagnóstico de fallo de ventrículo derecho.

Tabla 3
Modelo de regresión logística binaria para disfunción de ventrículo derecho

Variable	OR	IC 95%	p
Modelo 1			
Edad	0,987	0,951-1,025	0,501
IMC	1,100	1,010 1,198	0,028
Aclaramiento de creatinina	0,989	0,971 1,007	0,231
Troponina T	1,002	0,993 1,011	0,667
NT-proBNP	1,001	1,000-1,001	0,000
Modelo 2			
IMC	1,076	0,999-1,160	0,054
NT-proBNP	1,001	1,000 1,001	0,000
Modelo 3			
Edad	0,979	0,946-1,013	0,226
IMC	1,140	1,053-1,235	0,001
Aclaramiento de creatinina	0,978	0,962-0,995	0,012
Troponina T	1,010	1,001-1,020	0,024
Constante	0,173		

IC 95: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: N-terminal pro-hormone of brain natriuretic peptide; OR: odd ratio.

Modelo 1: R cuadrado de Nagelkerke: 0,361.

Modelo 2: la variable NT-proBNP como único elemento del modelo ofrece una R cuadrado de Nagelkerke de 0,324; la introducción de la segunda variable, IMC, incrementa el valor de la R cuadrado de Nagelkerke hasta 0,349.

Modelo 3: R cuadrado de Nagelkerke: 0,218.

0,811 (IC 95%: 0,740-0,882) mientras que para la troponina T es de 0,763 (IC 95%: 0,687-0,838). En la presente muestra, el punto de corte orientado por la morfología de la curva ROC de la troponina T (0,0185 ng/ml) posee una sensibilidad del 73,1% y una especificidad del 71,7% para disfunción de VD; para NT-proBNP, un valor de 249,5 pg/ml se asocia a una sensibilidad del 84,6% y una especificidad del 61,7%. Con dicho punto de corte, la troponina T presenta un VPN del 86,3% y un VPP del 54,3% para disfunción de VD. Por su parte, NT-proBNP presenta un VPN del 90,2% y un VPP del 48,8%.

En el análisis multivariante mediante regresión logística binaria se realizó un primer modelo (tabla 3, modelo 1) en el que se incluían como variables independientes la edad, el IMC, el aclaramiento de creatinina, la troponina T y el NT-proBNP. En dicho modelo las variables que mantienen la significación estadística son el NT-proBNP ($p < 0,000$) y el IMC ($p = 0,028$). Así, estas 2 variables se mostraron como aquellas con mayor capacidad explicativa sobre la variable dependiente (disfunción de VD). En este modelo,

incluyendo todas las variables comentadas, el valor del R cuadrado de Nagelkerke es de 0,361. En cambio, en un modelo que excluye el NT-proBNP (tabla 3, modelo 3) el valor de la R cuadrado de Nagelkerke desciende a 0,218. Un tercer modelo (tabla 3, modelo 2) que incluía exclusivamente el NT-proBNP e IMC mostraba un valor de la R cuadrado de Nagelkerke de 0,349.

Discusión

La presencia de disfunción del VD representa un importante índice de gravedad en los pacientes con EP aguda^{3,4}. El fallo del VD en este contexto conlleva una mortalidad de 2-5 veces más elevada que la de los pacientes que no presentan disfunción del VD³. Este dato es de especial importancia en la estratificación del riesgo, en la toma de decisiones terapéuticas en el área de urgencias y en el manejo posterior que puede realizarse en ámbito ambulatorio u hospitalario^{4,5}.

En nuestro estudio la edad y el IMC mostraron valores significativamente mayores en los pacientes con disfunción de VD respecto a los que no la presentaban y el aclaramiento de creatinina indicó valores más bajos en el grupo de pacientes con disfunción de VD. La significación de estas relaciones es controvertida puesto que mientras se ha observado relación significativa entre edad y disfunción de VD^{6,7} y entre bajo valor de aclaramiento de la creatinina y disfunción de VD⁷, también hay estudios en los que esta asociación no se refleja⁸.

En el presente estudio al incluir las variables edad y aclaramiento de la creatinina en el análisis multivariante no hemos encontrado relación estadísticamente significativa, aportando poca información al modelo de predicción de disfunción de VD. Sin embargo, el IMC en el análisis multivariante mantiene la significación estadística respecto al fallo de VD. Es una variable que no hemos encontrado asociada a fallo de VD en el contexto de EP aguda en la literatura médica. La significación de esta posible relación podría ser evaluada en futuros estudios.

En el presente estudio se ha observado que el síntoma de presentación más frecuente era la disnea seguido por el dolor torácico. Estos datos se corresponden con el estudio multicéntrico EMPEROR realizado en pacientes con EP que habían recibido atención en el área de urgencias⁹.

Otro dato a destacar es que la disnea se presentó de forma significativamente más elevada en los pacientes con disfunción de VD de forma similar a estudios anteriores⁵, mostrando un importante VPN (88,1%). En base a estos datos podemos afirmar que un paciente con EP que no presente disnea tiene una baja probabilidad de sufrir fallo de VD. Es decir, son pocos los pacientes que teniendo disfunción de VD en el contexto de EP no presentan disnea. Se trata pues, de un recurso de la anamnesis para cualquier médico que atienda este tipo de enfermedad en el propio servicio de urgencias. En cambio, su VPP es bajo, pues tanto los pacientes con disfunción de VD como los que no la tienen sufren disnea en un alto porcentaje de los casos. Por otra parte, el síncope también se presentó de manera significativamente mayor en los pacientes con disfunción de VD, tal y como ha sido documentado en otros estudios⁷. En la presente muestra su VPN fue del 72,2% mientras que su valor como síntoma predictivo positivo de EP fue del 57,1%.

Es conocido desde hace tiempo el valor del NT-proBNP como marcador de disfunción del VI y sus funciones diuréticas y relajantes de la musculatura de los vasos sanguíneos en respuesta al estiramiento de las fibras miocárdicas. Más recientemente se ha demostrado que también la musculatura del VD es capaz de aumentar la liberación del NT-proBNP en respuesta a su sobrecarga en el contexto de EP¹⁰.

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran una asociación significativa entre los niveles de NT-ProBNP y la

disfunción de VD en los pacientes con EP aguda. Resultados similares se han observado en estudios previos, donde los valores más altos tanto de NT-proBNP como de BNP se han relacionado con una mayor probabilidad de hallar disfunción de VD en la ecocardiografía^{6,8}. No obstante, hay discrepancia en los puntos de corte y el grado de sensibilidad y especificidad para disfunción de VD mostrado por los estudios de BNP y NT-proBNP. Los estudios que evalúan el BNP muestran un punto de corte menor que los presentados en los estudios de NT-proBNP. Así, con un punto de corte BNP > 90 pg/ml, el estudio de Krüger et al. muestra una sensibilidad del 64% y una especificidad del 94% para disfunción de VD⁷; Yardan et al.¹¹ publicaron valores diagnósticos mejores para el mismo corte de BNP (sensibilidad del 93,8% y especificidad del 91,7%). El número de estudios en los que se utiliza el NT-proBNP para evaluar la disfunción de VD es menor¹². No obstante, se presenta como un parámetro diagnóstico menos preciso que el BNP. En el estudio de Choi et al.², con un tamaño de muestra mayor que en los 2 estudios previos (n=84), se presenta un punto de corte para NT-proBNP > 620 pg/ml y sin embargo con valores diagnósticos más modestos (sensibilidad del 90,2% y especificidad del 75%). Los datos del presente estudio, basado en el NT-proBNP, muestran valores más acordes a los de Choi et al. o Lega et al.^{2,12}, con un punto de corte mayor a los estudios con BNP (249,5 pg/ml) y con una clara superioridad de la sensibilidad (84,6%) respecto a la especificidad (61,7%). Se comporta así como un parámetro más útil como predictor negativo de disfunción de VD que como predictor positivo (a diferencia del BNP). Las diferencias encontradas entre el BNP y NT-proBNP pueden estar relacionadas con distintos procesos fisiopatológicos y con la mayor influencia del filtrado glomerular en los análisis de NT-proBNP que de BNP¹²; por su parte, las diferencias en la definición de disfunción de VD entre estudios también pueden influir como señala el metaanálisis de Lega et al.¹², reduciendo la validez externa de los mismos.

En otros estudios realizados en pacientes con EP se ha observado también el comportamiento de otro biomarcador cardíaco: la troponina T. Giannitsis et al.¹³ expusieron que la troponina T presenta un valor pronóstico independiente en los pacientes con EP, siendo un marcador sensible y específico de daño miocárdico que ofrece una ayuda para identificar pacientes que precisan terapias más agresivas. En el metaanálisis realizado por Becattini et al. se confirmó que los valores de troponina sérica permiten clasificar a los pacientes con EP como de alto riesgo para episodios adversos y mortalidad intrahospitalaria de forma independiente a la función cardíaca valorada por ecocardiografía¹⁴. En el estudio de Lankeit et al. también se observó que valores más elevados de troponina T de alta sensibilidad en pacientes con EP aguda se asociaban a peor pronóstico¹⁵.

En el análisis bivalente del presente estudio se ha encontrado una concentración mayor de troponina T en el grupo de pacientes con disfunción de VD respecto a los que no tenían disfunción, alcanzando significación estadística. Igualmente, en el análisis multivariante se ha encontrado asociación independiente entre la troponina T y disfunción de VD cuando se excluye el NT-proBNP (tabla 3: modelo 3). No obstante, según los presentes datos, la troponina T pierde significación predictiva del fenómeno «disfunción de VD» cuando se incluye en el modelo el NT-proBNP (tabla 3: modelo multivariante 1). En relación con estos resultados, Binder et al.¹⁶ observaron que, a pesar de existir alteraciones ecocardiográficas en la contractilidad del VD, no se observaba en todos los casos aumento de los valores de la troponina T, con una correlación moderada entre NT-proBNP y troponina T. Así, se concluye que la troponina T necesita un apoyo ecocardiográfico para discriminar pacientes de alto y bajo riesgo por lo que su sensibilidad como marcador de disfunción ventricular puede ser limitado.

Es decir, mientras que existen trabajos que evalúan el importante valor pronóstico de la troponina T¹³⁻¹⁵, los datos del presente

estudio se corresponden con lo señalado por Binder et al.¹⁶ y Granér et al.¹⁷: la troponina T tiene un menor valor diagnóstico que el NT-proBNP. Esto se explica por la propia naturaleza de ambos marcadores. El NT-proBNP es un indicador de disfunción de VD, mientras que la troponina T es un producto de daño miocárdico. Por tanto, puede haber alteraciones de la contractilidad del VD (disfunción) sin que exista aún un daño estructural y la troponina T no se encontrará elevada. Será, por tanto, menos sensible y explica su pérdida de influencia en el diagnóstico cuando se incorpora el NT-proBNP al modelo.

En cuanto a las limitaciones del estudio, hay que decir que se trata de un estudio retrospectivo, en el que algunos pacientes fueron excluidos por no presentar alguna de las variables necesarias para el estudio. No obstante, el número de pacientes excluidos por no presentar recogidas variables de interés para el estudio no fue significativo (10 pacientes: 2 por no presentar los marcadores bioquímicos y 8 por no presentar exploración ecocardiográfica en las primeras 24 h).

En conclusión, la disnea y el síncope se presentan más frecuentemente entre los pacientes con fallo de VD, mostrando la disnea un VPN importante. Por otra parte, la troponina T y el NT-proBNP representan marcadores bioquímicos de fácil medición y acceso en la mayor parte de los servicios de urgencias. Ambos muestran un valor significativamente mayor en los pacientes con fallo de VD, siendo más probable este hecho conforme mayor es el valor de estos marcadores. No obstante, el NT-proBNP se comporta como un parámetro diagnóstico de fallo de VD más sensible que la troponina T en el contexto de los pacientes con EP aguda. En base a los resultados del estudio y la revisión bibliográfica, está por confirmar el punto de corte óptimo de NT-proBNP para disfunción de VD.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sato Y, Nishi K, Taniguchi R, Miyamoto T, Fukuhara R, Yamane K, et al. In patients with heart failure and non-ischemic heart disease, cardiac troponin T is a reliable predictor of long-term echocardiographic changes and adverse cardiac events. *J Cardiol*. 2009;54:221-30.
- Choi HS, Kim KH, Yoon HJ, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, et al. Usefulness of cardiac biomarkers in the prediction of right ventricular dysfunction before echocardiography in acute pulmonary embolism. *J Cardiol*. 2012;60:508-13.
- Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010;363:266-74.
- Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, 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.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-69.
- Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczyński G, Szulc M, Kurzyńska M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2003;649-53.
- Krüger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2004;147:60-5.
- Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2001;86:1193-6.
- Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPE-ROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the RealWorld Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:700-6.
- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2357-68.
- Yardan T, Altıntop L, Baydin A, Yilmaz O, Guven H. B-type natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1177-82.
- Lega JC, Lacasse Y, Lakhali L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thorax*. 2009;64:869-75.

13. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtman B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000;102:211-7.
14. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Circulation*. 2007;116:427-33.
15. Lankeit M, Jimenez 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;124:2716-27.
16. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:1573-9.
17. Granér M, Harjola VP, Selander T, Laiho MK, Pilonen A, Raade M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, high-sensitivity troponin and pulmonary artery clot score as predictors of right ventricular dysfunction in echocardiography. *Heart Lung Circ*. 2016;25:592-9.

