



FIBRINOLISIS INTRAARTERIAL LOCAL PARA EL TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO CON ESTABILIDAD HEMODINÁMICA Y DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA.



Doctorando:

Sara Alcántara Carmona.

Departamento de Cirugía.

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Directores:

Dr. Juan José Rubio Muñoz.

Dr. Raúl Burgos Lázaro.

Madrid, 2012

AGRADECIMIENTOS:

A Juanjo Rubio, mentor, compañero y amigo, por haberme introducido en el mundo de los cuidados intensivos y haberme ayudado a convertirme en el médico que soy. Sin su orientación y dirección esta tesis no habría visto nunca la luz.

Al Dr. Raúl Burgos, incansable colaborador en esta aventura.

Al Servicio de Radiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro, en particular a la Sección de Radiología Intervencionista, y en especial al Dr. Picouto, a Rocío, Santiago y Agustín, pioneros de la fibrinólisis intraarterial local en el embolismo pulmonar, por su colaboración, paciencia e ilusión puesta en el tratamiento de los pacientes estudiados.

A todo el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro sin cuya ayuda este proyecto no habría sido posible, y en concreto a Luis Nombela por ser uno de los precursores del mismo y por haberme ayudado a entender el ventrículo derecho y sus peculiaridades ecocardiográficas.

A Isabel Millán por su inestimable colaboración en el estudio estadístico y en la interpretación de los datos.

A Pedro, por creer en mí y brindarme la oportunidad de llevar a cabo esta tesis.

A Miguel, Bárbara, Alfonso, Héctor, Miguel Ángel, Maribel y Víctor, por estar ahí, por su apoyo y contribución en este proyecto.

A Leticia, Gloria, Inés, Inma, Nuria y Beatriz, mis residentes “pequeñas”, por ser mi ejemplo de superación, constancia y trabajo.

A todo el personal del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Puerta de Hierro cuyo trabajo diario hace posible que muchas historias tengan un desenlace feliz.

A Marina, Ana y Guille, por su amistad y por ayudarme a mantener la cordura.

A mis padres, por inculcarme la pasión por la enseñanza.

A Alberto, por su paciencia.

A mi familia y amigos.

Por último, a Eugenio, corrector incansable de estas páginas y al que nunca podré agradecer lo suficiente las tardes de sábado en El Escorial, el tiempo y la dedicación invertidos en este proyecto.

Boston (MA), febrero de 2010,
Boadilla del Monte, abril de 2012.

A mis padres. A Toto. A Alberto.

Índice:	pag.
ÍNDICE DE ABREVIATURAS POR ORDEN ALFABÉTICO -----	7
INTRODUCCIÓN -----	11
1. Epidemiología -----	11
2. Factores de riesgo -----	12
3. Fisiopatogenia -----	16
4. Manifestaciones clínicas -----	19
5. Pruebas diagnósticas -----	23
5.1 Pruebas analíticas -----	23
5.2 Pruebas de imagen -----	29
5.3 Algoritmo diagnóstico -----	44
5.4 Diagnóstico del TEP en situaciones especiales -----	46
6. Factores pronósticos -----	55
7. Tratamiento del TEP -----	59
7.1 Medidas generales -----	59
7.2 Medidas específicas -----	62
7.3 Algoritmos de tratamiento del TEP -----	75
8. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica -----	79
9. Profilaxis del TEP -----	81
OBJETIVOS -----	85
PACIENTES Y MÉTODOS -----	89
Protocolo de Asistencia Clínica -----	89
Recogida de datos -----	97
Estudio estadístico -----	98
Aspectos éticos -----	99
RESULTADOS -----	103
A. Selección de enfermos -----	103
B. Datos demográficos -----	104
C. Exploración inicial en el Servicio de Urgencias -----	106
D. Pruebas complementarias -----	107
E. Arteriografía y FIL -----	111
F. Evolución durante la FIL -----	112
G. Seguimiento posterior a la FIL -----	120
DISCUSIÓN -----	127
1. Justificación de esta tesis doctoral -----	127
2. Valoración de los resultados del estudio -----	128
3. Limitaciones del estudio y futuras líneas de investigación -----	144
CONCLUSIONES -----	147
ANEXOS -----	151
BIBLIOGRAFÍA -----	159

ÍNDICE DE ABREVIATURAS POR ORDEN ALFABÉTICO:

• anti-Xa	-----	Antifactor X activado.
• APACHE II	-----	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II.</i>
• APTT	-----	Tiempo de tromboplastina parcial activado.
• ARM	-----	Angiografía por resonancia magnética.
• ANP	-----	Péptido auricular natriurético.
• BNP	-----	Péptido natriurético cerebral.
• CFA	-----	Cambio fraccional del área.
• Cr	-----	Creatinina sérica.
• CVC	-----	Catéter venoso central.
• DD	-----	Dímero D.
• DE	-----	Desviación estándar.
• ECG	-----	Electrocardiograma.
• EEII	-----	Extremidades inferiores.
• ELISA	-----	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.
• ETV	-----	Enfermedad tromboembólica venosa.
• FC	-----	Frecuencia cardíaca.
• FIL	-----	Fibrinólisis intraarterial local.
• FiO ₂	-----	Fracción inspirada de O ₂ .
• FSIV	-----	Fibrinólisis sistémica intravenosa.
• FVCI	-----	Filtro de vena cava inferior.
• GC	-----	Gasto cardíaco.
• Hb	-----	Hemoglobina.
• HBPM	-----	Heparina de bajo peso molecular.
• HTP	-----	Hipertensión pulmonar.
• HTPTC	-----	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
• HUPH	-----	Hospital Universitario Puerta de Hierro.
• IC95	-----	Intervalo de confianza del 95%.
• INE	-----	Instituto Nacional de Estadística.
• INR	-----	<i>International normalized ratio.</i>
• IT	-----	Insuficiencia tricuspídea.
• NO	-----	Óxido nítrico.
• OR	-----	Odds Ratio.
• P25	-----	Percentil 25.
• P75	-----	Percentil 75.
• P _a CO ₂	-----	Presión arterial de CO ₂ .
• P _a O ₂	-----	Presión arterial de O ₂ .
• PAM	-----	Presión arterial media.
• PAP	-----	Presión arterial pulmonar.
• PAS	-----	Presión arterial sistólica.
• PAD	-----	Presión arterial diastólica.
• PCR	-----	Parada cardiorrespiratoria.
• PDAP	-----	Presión diastólica en la arteria pulmonar.
• PEEP	-----	Presión positiva al final de la espiración.
• PMAP	-----	Presión media en la arteria pulmonar.
• PPC	-----	Presión de perfusión coronaria.

• PSAP	-----	Presión sistólica en la arteria pulmonar.
• PSVD	-----	Presión sistólica del ventrículo derecho.
• PVC	-----	Presión venosa central.
• rt-PA	-----	Activador tisular recombinante del plasminógeno/alteplasa.
• ROI	-----	<i>Region of interest.</i>
• RVP	-----	Resistencias vasculares pulmonares.
• RxT	-----	Radiografía de tórax.
• S´	-----	Velocidad longitudinal de desplazamiento.
• SatO ₂	-----	Saturación de O ₂ .
• SC	-----	Subcutáneo.
• SK	-----	Estreptoquinasa.
• SPECT	-----	Tomografía de emisión de fotones individuales.
• t-PA	-----	Activador del plasminógeno tisular.
• TAPSE	-----	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion.</i>
• TC	-----	Tomografía computarizada.
• TEP	-----	Tromboembolismo pulmonar.
• TIH	-----	Trombocitopenia inducida por heparina.
• TVP	-----	Trombosis venosa profunda.
• UCI	-----	Unidad de Cuidados Intensivos.
• UK	-----	Uroquinasa.
• V/Q	-----	Ventilación – perfusión.
• VCI	-----	Vena cava inferior.
• VD	-----	Ventrículo derecho.
• VI	-----	Ventrículo izquierdo.
• Xa	-----	Factor X activado.

INTRODUCCIÓN:

INTRODUCCIÓN:

El término enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba dos entidades bien definidas, la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). La embolización del material trombótico, habitualmente desde las extremidades inferiores hasta el árbol vascular pulmonar, pone en íntima relación a ambas entidades y causa una sobrecarga aguda a nivel del ventrículo derecho (VD) que puede resultar mortal¹⁻³.

1. EPIDEMIOLOGÍA:

A pesar de que las consecuencias de la ETV pueden ser fatales, la epidemiología de la misma sigue siendo incierta. La variabilidad de su presentación clínica, así como la elevada frecuencia de casos asintomáticos (se estima que un 50% de los pacientes con TVP han sufrido un TEP asintomático) hace probable que su incidencia esté subestimada. De hecho, las series derivadas de autopsias, demuestran que hasta dos tercios de los TEP son diagnosticados postmortem⁴.

Las guías elaboradas por la *European Society of Cardiology*³ para el diagnóstico y manejo del TEP agudo hacen referencia a esta dificultad para estimar su incidencia. Según los datos publicados, la incidencia del TEP en Estados Unidos ronda los 600.000 casos/año y afecta a un 0,4% de los pacientes hospitalizados³. Los datos correspondientes a Europa no son bien conocidos. El estudio VITAE llevado a cabo por la Federación Europea de Medicina Interna estima que se producen más de 1,5 millones de casos/año de ETV y unos 435.000 casos/año de TEP⁵.

El Grupo Multidisciplinar para el estudio de la ETV en España (www.fesemi.org), estima que su incidencia oscila entre 1,6-3 casos/1000 habitantes lo que indicaría que podrían existir aproximadamente unos 60.000 casos/año, de los que 23.000 corresponderían a su manifestación en forma de TEP.

De lo que sí se tiene certeza, sin embargo, es de que la raza actúa como factor modificador de la incidencia de ETV. Mientras que las poblaciones asiática y latina parecen encontrarse más protegidas frente a la ETV, las poblaciones caucásica y afroamericana tienen un mayor riesgo de sufrirla⁴. Estas diferencias nunca han sido bien explicadas, pero parecen relacionarse con factores genéticos como la baja incidencia del factor V de Leiden entre la población asiática^{4, 6}.

La mortalidad de la ETV se asocia fundamentalmente a la aparición de un TEP y, al igual que su incidencia, no es bien conocida. Se calcula que la mortalidad aproximada del TEP agudo es de un 17%, elevándose al 31% si se asocia a inestabilidad hemodinámica según los datos del Registro Internacional de Tromboembolismo Pulmonar (ICOPER) llevado a cabo en Europa y EEUU⁷. Además, en la actualidad, representa la tercera causa de muerte intrahospitalaria tras el ictus y la cardiopatía isquémica⁸.

En España, según los datos correspondientes al Instituto Nacional de Estadística (INE, www.ine.es), en el año 2008 se produjeron un total de 2.318 fallecimientos por TEP lo que supone un 2% de las muertes por causa cardiovascular y un 0,6% sobre la mortalidad total. Un 60% de los casos se dieron en mujeres y un 85% de los enfermos tenía más de 65 años de edad.

Son factores de riesgo para una mayor mortalidad la presencia de enfermedad tumoral maligna, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de insuficiencia cardiaca congestiva y la edad superior a los 70 años^{4, 7, 9}.

Aunque los datos publicados por el INE demuestran una mayor mortalidad entre la población femenina, los estudios revelan que el sexo del paciente no actúa como facto predictor de mortalidad. A pesar de que la terapia hormonal sustitutiva y los anticonceptivos orales se asocian a la aparición de ETV, los datos publicados no demuestran una diferencia consistente en la mortalidad ni en la incidencia, entre ambos sexos^{4, 10}.

Otros factores predictores de mortalidad y que podemos encontrar en la exploración clínica son la hipotensión arterial sistólica, definida como una presión arterial sistólica (PAS) menor de 90 mmHg, la taquipnea y la hipoquinesia del VD en el momento del diagnóstico^{3, 7, 11-14}.

2. FACTORES DE RIESGO:

Aunque el TEP puede producirse en individuos sin factores de riesgo aparentes (TEP idiopático), en la mayoría de las ocasiones se pueden identificar uno o varios factores que favorecen su aparición.

La aparición de la ETV suele deberse a la combinación de una predisposición individual (congénita) junto con un contexto especial (adquirido). Mientras que la predisposición individual es una constante a lo largo del tiempo, el contexto cambia y suele ser el detonante de la enfermedad³.

Hace más de 150 años R. Virchow describió la conocida “Tríada de Virchow” que hace referencia a los factores que influyen en la formación de un trombo (Tabla 1):

Tríada de Virchow
Hipercoagulabilidad.
Estasis venoso.
Lesión endotelial.

Tabla 1. Tríada de Virchow. En Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: A question of attribution. *Br J Haematol* 2008;143(2):180-90.

Prácticamente todos los factores que favorecen la aparición de la ETV pueden derivarse de la existencia de al menos uno de los ítems de dicha tríada.

Los estados de *hipercoagulabilidad* pueden ser congénitos o adquiridos. En la actualidad un 5 - 15% de los TEP se asocian con trastornos congénitos de la coagulación^{2, 15}. Entre ellos, el defecto trombofílico aislado más frecuente es el de la existencia de una resistencia a la proteína C activada debido a la presencia del factor V de Leiden. Los portadores de dicha mutación tienen entre siete y ochenta veces (heterocigotos y homocigotos respectivamente) más probabilidad de sufrir un evento trombótico que la población no portadora^{16, 17}.

Aparte del factor V de Leiden, existen otros estados de hipercoagulabilidad congénitos que puede favorecer la aparición de ETV (Tabla 2):

Estados de hipercoagulabilidad congénitos:
Factor V de Leiden.
Déficit de Proteína S.
Déficit de Proteína C.
Mutación del gen protrombina 20210.
Déficit de Antitrombina III.
Disfibrinogenemia.
Hiperhomocisteinemia.
Alteración del plasminógeno.

Tabla 2. Estados de hipercoagulabilidad congénitos^{2, 18}.

Se recomienda investigar la existencia de un estado de hipercoagulabilidad congénita en aquellas personas menores de 40 años con un episodio de ETV sin clara causa desencadenante, en individuos con episodios de TVP o TEP de repetición, y en aquellos con antecedentes familiares de alteraciones de la coagulación.

La hipercoagulabilidad adquirida puede asociarse con situaciones u otras patologías que justificarían la aparición de una tendencia protrombótica (Tabla 3):

Estados de hipercoagulabilidad adquiridos
Embarazo: el mayor riesgo de desarrollar una ETV se sitúa en el puerperio. La incidencia de TEP es de 1 por cada 1.000 nacimientos, siendo mortal en 1 de cada 100.000 ¹⁹ .
Inmovilidad: fundamentalmente la superior a 72h. Síndrome de la "clase turista" ^{20, 21} .
Grandes traumatizados: incluidas las lesiones medulares.
Postoperatorio de cirugía abdominal, cardiotorácica, ginecológica y neurocirugía con tiempo de anestesia superior a 30 min.
Postoperatorio de cirugía ortopédica de extremidades inferiores así como fracturas de huesos largos, cadera y pelvis
Fármacos: anticonceptivos orales, estrógenos, tamoxifeno, olanzapina.
Enfermedad tumoral maligna.
Síndrome nefrótico.
Hemoglobinuria paroxística nocturna.
Síndrome de Behçet.
Síndrome antifosfolípido.
Insuficiencia cardíaca congestiva: sobre todo los grados III y IV de la <i>New York Heart Association</i> .

Tabla 3. Estados de hipercoagulabilidad adquiridos^{2, 22}.

El *estasis venoso* se ve favorecido por la presencia de obesidad, el embarazo, la enfermedad venosa periférica y por situaciones que alteran la movilidad del individuo dificultando el retorno venoso. Se incluyen en este grupo los enfermos que han sufrido un accidente cerebrovascular y otras patologías que favorecen la inmovilización.

Por último, las *lesiones endoteliales* venosas actúan también como precursoras de la formación del trombo. Éstas pueden originarse a partir de traumatismos indirectos, como ocurre en el caso de las fracturas o durante distintos procedimientos quirúrgicos, o a partir de traumatismos directos sobre el endotelio como los causados por los catéteres venosos, sobre todo los de localización central (CVC). Tanto su colocación como su presencia intravascular, favorecen la lesión endotelial y posterior formación del trombo. Se estima que hasta un 67% de enfermos portadores de un CVC sufren un episodio trombótico que, en la mayor parte de las ocasiones es asintomático. La localización femoral del CVC, su permanencia superior a 6 días y la presencia de múltiples luces se asocian a una mayor frecuencia de trombosis^{23,24}.

Junto con la “Tríada de Virchow” podemos encontrar otros factores de riesgo que pueden favorecer la aparición de trombos como son la edad y la existencia de un episodio previo de ETV.

- Edad: distintos estudios han demostrado que la probabilidad de sufrir un primer episodio de ETV, y por lo tanto de TEP, aumenta de forma exponencial con la edad, siendo este aumento dramático por encima de los 60 años, algo que se corresponde con los datos obtenidos por el INE (Fig. 1).

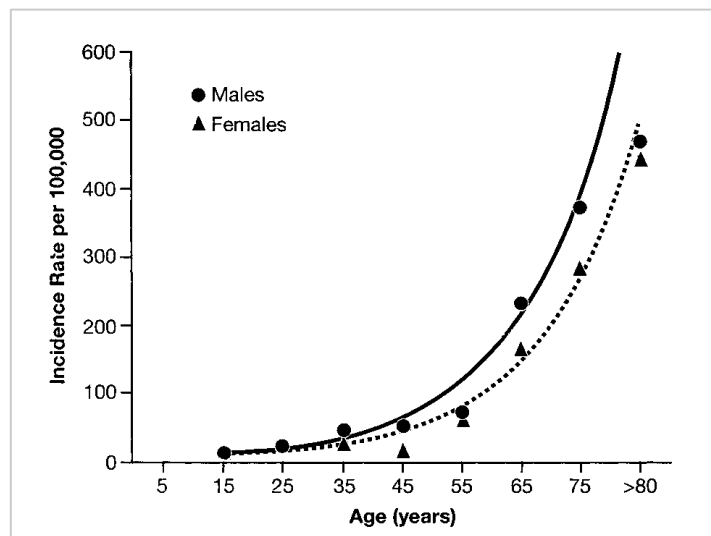


Fig. 1. Incidencia del TEP según la edad. En Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Worcester DVT study. Arch Intern Med* 1991;151(5):933-8.

- **Episodio previo de ETV:** la presencia de un episodio previo de ETV se asocia con una mayor probabilidad de recurrencia, sobre todo si coexiste con otros factores de riesgo. Algunas series de caso-control han demostrado que los enfermos con un cuadro previo de ETV tienen una probabilidad quince veces mayor de sufrir un nuevo evento que los pacientes que nunca han tenido un episodio trombótico²⁵.

Tras haber expuesto estos factores de riesgo, es importante tener en cuenta que los odds ratios de los mismos no son equivalentes, de manera que el riesgo no será igual si uno sufre una fractura de cadera que si se somete a una cirugía laparoscópica (Tabla 4). Además, existen estudios que avalan la idea de que la probabilidad de sufrir un episodio de ETV aumenta conforme se multiplican los factores de riesgo^{2, 25, 26}.

Por lo tanto, a la hora de evaluar al enfermo deberemos tener en cuenta, no sólo los factores individuales que éste puede presentar, sino también el peso que supone la acumulación de los mismos.

Factores de riesgo para el TEP según su Odds Ratio (OR)	
Factores de riesgo alto (OR > 10)	<ul style="list-style-type: none"> • Fractura (cadera o rodilla). • Cirugía de prótesis de cadera o rodilla. • Cirugía mayor. • Grandes traumatizados. • Lesión medular.
Factores de riesgo medio (OR 2-9)	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía artroscópica de la rodilla. • CVC. • Quimioterapia. • Insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia respiratoria. • Terapia hormonal sustitutiva. • Enfermedad tumoral. • Anticonceptivos orales. • Accidente cerebrovascular agudo. • Embarazo/Postparto. • ETV previa. • Trombofilias.
Factores de riesgo bajo (OR <2)	<ul style="list-style-type: none"> • Reposo en cama > 72h. • Aumento de la edad. • Cirugía laparoscópica. • Obesidad. • Embarazo/Preparto. • Enfermedad varicosa.

Tabla 4. Factores de riesgo para el TEP según su Odds Ratio. Traducido del inglés de: Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):19-16.

3. FISIOPATOGENIA:

La embolización de material trombótico procedente de una TVP supone el inicio de la cascada de eventos que caracterizan al TEP.

En el TEP, la relación ventilación/perfusión (V/Q) se altera por un aumento de zonas ventiladas pero no perfundidas (espacio muerto) y de zonas perfundidas pero no ventiladas (*shunt*), contribuyendo ambos mecanismos a la aparición de hipoxemia. El aumento del espacio muerto alveolar es fácil de entender, la obstrucción vascular favorece la aparición de regiones pulmonares ventiladas pero no perfundidas debido a la presencia de una “obstrucción mecánica”. Más difícil de entender es la presencia del *shunt*, ya que los alveolos de estos enfermos se encuentran libres, y por lo tanto, el mecanismo de aparición del mismo no está relacionado con una ocupación alveolar²⁷. La aparición del *shunt* es multifactorial y los mecanismos implicados en el mismo son diversos (Tabla 5):

Causas de <i>shunt</i> intrapulmonar en el TEP
Presencia de una alteración del intercambio gaseoso causado por la existencia de áreas con flujo elevado y por tanto con tiempo de tránsito reducido.
Apertura de anastomosis arteriovenosas latentes.
Paso de flujo sanguíneo a través de áreas infartadas.

Tabla 5. Causas de *shunt* intrapulmonar en el TEP²⁷.

Por lo tanto, los enfermos que sufren un TEP tendrán un aumento del gradiente alveolo-arterial de O₂ e hipoxemia^{27, 28}.

A pesar de la presencia de esta alteración en la V/Q, los valores de la presión arterial de CO₂ (P_aCO₂) permanecen normales e incluso disminuidos. La mayor facilidad de difusión del CO₂, acompañada de un aumento del volumen minuto desencadenado por la presencia de hipoxemia, mantiene la P_aCO₂ en el límite bajo de la normalidad o incluso en valores inferiores a los 35 mmHg. Por dicha razón la presencia de hipocapnia es considerada en muchas ocasiones como indicadora de TEP²⁸.

Desde el punto de vista hemodinámico, el primer evento es un incremento brusco en las resistencias vasculares pulmonares (RVP). La magnitud de este aumento está íntimamente relacionada con el tamaño y la localización del trombo en la circulación vascular pulmonar, y con la respuesta de ésta ante la obstrucción. La circulación pulmonar se caracteriza por su gran capacitancia, por lo que suele ser necesaria una obstrucción superior al 50% de la misma para causar un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP)¹⁴.

Si por su gran tamaño el trombo queda alojado en las arterias pulmonares principales, puede asociarse a graves consecuencias hemodinámicas, mientras que si, por el contrario, el TEP es debido a trombos de pequeño volumen, éstos alcanzarán ramas segmentarias y subsegmentarias favoreciendo la aparición de dolor pleurítico y de infartos pulmonares, pero causando pocas alteraciones hemodinámicas.

El aumento de las RVP es debido, no sólo a la obstrucción mecánica producida por el trombo, sino también a un proceso de vasoconstricción. Hoy en día sabemos que la liberación de distintas sustancias como el tromboxano A2 y la serotonina, secretados por las plaquetas activadas en la superficie del trombo, favorecen la vasoconstricción pulmonar¹⁴.

Este incremento de las RVP conlleva el desarrollo brusco de hipertensión pulmonar (HTP). Los mecanismos de compensación que el VD es capaz de desarrollar ante este ascenso de presión fallan cuando la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) supera los 40 mmHg y, ese entonces cuando se produce un aumento de la postcarga que el delgado miocardio del VD no puede superar. Este incremento en la postcarga se transmite a la pared del VD favoreciendo su dilatación y la alteración de su contractilidad, causando un aumento del volumen telediastólico y de la presión del VD que, analíticamente, se pueden traducir en un ascenso de las cifras de NT-proBNP^{3, 14, 29-31}.

La sobrecarga de presión y de volumen a las que se ve sometido el VD se propagan de manera retrógrada, a través del anillo tricuspídeo, dando lugar a la aparición en algunos casos de una insuficiencia tricuspídea que puede repercutir gravemente en la precarga del VD. La disminución de la precarga y el aumento de la postcarga del VD se traducen en una disminución del gasto cardíaco (GC) derecho que afectará a la precarga del ventrículo izquierdo (VI)¹¹ y por lo tanto al GC izquierdo.

Otro de los mecanismos que influyen en la disminución del GC izquierdo es el que hace referencia al concepto de interdependencia biventricular. El corazón se encuentra rodeado por un pericardio poco distensible. Cuando el VD se ve sometido a una sobrecarga aguda importante comienza a distenderse. Sin embargo, su pared libre se encuentra con el pericardio que limita dicha distensión. En ese momento el incremento de volumen y de presión busca la zona de menor resistencia que resulta ser el tabique interventricular. Este tabique sufre un desplazamiento hacia el interior del VI limitando su volumen telediastólico y disminuyendo el GC^{3, 11, 14, 30}.

La repercusión final, por lo tanto, de esta serie de eventos, es la aparición de un shock cardiogénico con hipotensión arterial e hipoperfusión sistémica. La hipoperfusión puede ser especialmente grave a nivel del árbol coronario y sobre todo en el ventrículo derecho. A diferencia de lo que ocurre en la arteria coronaria izquierda, donde la perfusión es exclusiva en diástole, la arteria coronaria derecha, responsable en gran parte de la perfusión de VD, recibe flujo tanto en sístole como en diástole, y éste depende del gradiente existente entre la presión arterial media (PAM) y la presión subendocárdica del VD^{14, 32}. En el caso del TEP, el aumento de la presión sobre la pared muscular y la caída de la PAM favorecen un descenso en la presión de perfusión coronaria (PPC) con la consecuente limitación del flujo coronario derecho a la diástole y la aparición de isquemia (Fig. 2), lo que a su vez justifica el ascenso en los valores de CPK y de troponina I y T que se ve en ocasiones en estos enfermos^{11, 33-35}.

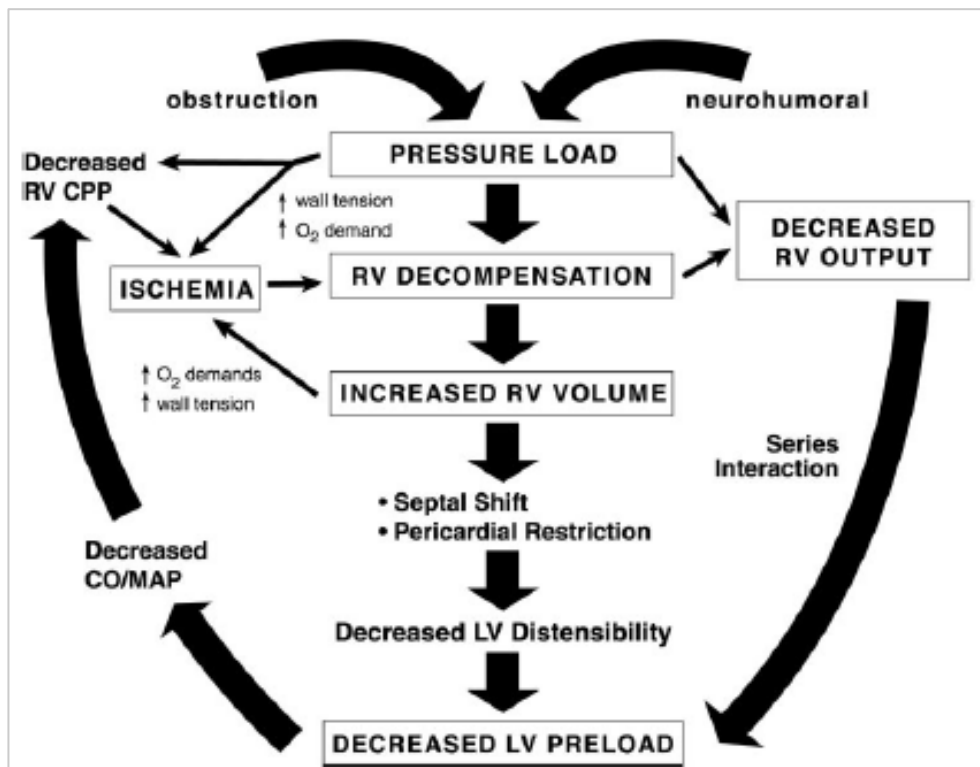


Fig. 2. Cascada de eventos que ocurren tras el TEP. En: Wood KE. *Major Pulmonary embolism: Review of pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest 2002;121(3):877-905.*

La aparición de una HTP brusca, en algunos pacientes, puede poner de manifiesto la existencia de un foramen oval permeable. En estos enfermos el incremento de presiones en el lado derecho del corazón favorecería la aparición de un shunt derecha-izquierda que agravaría la hipoxemia y en ocasiones podría dar lugar a la aparición de embolismos paradójicos.

Por lo tanto, la gravedad de las consecuencias hemodinámicas que produce el TEP dependerá del tamaño del trombo embolizado, del grado de incremento de las RVP, de los mecanismos compensatorios y, lógicamente, de la presencia previa de patología cardíaca y/o pulmonar¹¹.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La presentación clínica del TEP es extremadamente variable y muchos de sus hallazgos característicos son comunes a otras patologías. Los individuos jóvenes, con una buena reserva cardiopulmonar, pueden tolerar embolias de gran entidad con mínima repercusión clínica, mientras que, por el contrario, enfermos con patología previa pueden verse gravemente afectados por insultos de pequeño tamaño⁸.

Las manifestaciones clínicas del TEP están relacionadas con las diversas alteraciones fisiopatológicas que éste produce y, en un alto porcentaje de casos, dichas manifestaciones orientan al médico hacia un probable diagnóstico de TEP. En ocasiones el cuadro clínico puede estar precedido por una TVP, por lo que el enfermo referirá la existencia previa de dolor, edema y rubor a nivel de las extremidades inferiores (EEII).

Sin embargo, probablemente el síntoma que con más frecuencia refieren estos pacientes es la disnea, que suele aparecer de forma brusca y se debe a un descenso en los valores de la presión arterial de O₂ (P_aO₂) secundario a la presencia de una alteración de la relación V/Q. Este descenso de los valores de la P_aO₂ se manifiesta como una disminución de la saturación de O₂ (SatO₂) que, en los casos más graves, puede no mejorar tras la administración de O₂ suplementario por la existencia de una importante alteración de la relación V/Q de tipo *shunt*^{3, 36-38}.

La asociación de disnea con semiología compatible con TVP (dolor, rubor e hinchazón) que afecta unilateralmente a una de las EEII o con factores de riesgo, como la inmovilización prolongada, facilita la orientación diagnóstica.

Además de la disnea, el enfermo puede referir una amplia constelación de síntomas donde destaca la presencia de dolor torácico de tipo pleurítico, que puede acompañarse de hemoptisis, y suele asociarse con embolias periféricas causantes de infartos pulmonares. También puede aparecer tos y en ocasiones, aunque no con mucha frecuencia, el síntoma de inicio puede ser un síncope. La existencia de un síncope debe poner siempre en alerta al médico que evalúa al enfermo, ya que indica una reducción brusca e importante del GC que puede poner en peligro la vida del paciente³⁹. En aquellas situaciones en las que la perfusión sistémica se ve comprometida, puede aparecer dolor retroesternal de características anginosas relacionado con una disminución del flujo sanguíneo coronario y con la aparición de una isquemia miocárdica^{36, 38, 40}.

En la exploración física, los signos que con más frecuencia encontramos son la taquipnea y la taquicardia. La taquipnea suele ser secundaria a la presencia de hipoxia y en ocasiones puede relacionarse también con la existencia de dolor pleurítico. Su aparición es responsable del descenso de los valores de la P_aCO₂¹⁸. En los casos más graves, la importancia de la hipoxemia puede manifestarse como una cianosis significativa⁴¹. La taquicardia suele ser también una constante en estos enfermos, y se origina como mecanismo reflejo ante la disminución de la precarga ventricular con el fin de mantener un GC adecuado^{37, 40}.

Además de la taquicardia, según la gravedad del TEP, pueden aparecer distintas alteraciones hemodinámicas. Podemos encontrar signos compatibles con una insuficiencia cardiaca derecha como el aumento de la presión venosa central (PVC) que, puede ser sutil o, por el contrario, puede suponer una marcada ingurgitación yugular. En los casos que conllevan un mayor compromiso de la hemodinamia del VD puede aparecer hipotensión arterial, que se define como una PAS < de 90 mmHg o una caída en los sus valores habituales ≥ 40 mmHg durante más de 15 minutos, o incluso shock cardiogénico con un grave compromiso de la perfusión sanguínea^{3, 30, 42}.

Las alteraciones en la postcarga y la contractilidad del VD favorecen la aparición de manifestaciones clásicas como el pulso paradójico o el signo de Kussmaul. El pulso paradójico se caracteriza por una disminución de más de 10 mmHg de la PAS con la inspiración profunda y constituye la exageración de un fenómeno fisiológico secundario al abombamiento del septo interventricular hacia el ventrículo izquierdo al aumentar el llenado del VD cuya pared lateral no puede distenderse. El signo de Kussmaul consiste en un aumento de la PVC con la inspiración y refleja, al igual que el pulso paradójico, una disfunción del VD⁴³. En la auscultación cardiaca podemos encontrar la existencia de un soplo sistólico compatible con insuficiencia tricuspídea, desdoblamiento del segundo ruido e incluso la presencia de un tercer ruido. El desdoblamiento del segundo ruido reflejará el cierre tardío de la válvula pulmonar con respecto a la aórtica por la presencia de HTP, mientras que el tercer ruido se asociará a un llenado ventricular rápido^{39, 43}.

Claro está que una buena y detallada historia clínica orientará hacia el diagnóstico de TEP, pero, tal y como se ha mencionado anteriormente, los signos y síntomas del TEP en ocasiones son vagos y pueden no estar asociados a un factor de riesgo (hasta un 30% de los episodios no se asocian con un claro factor de riesgo) por lo que su diagnóstico puede resultar complejo³. Para hacer frente a este problema, se han creado múltiples modelos de probabilidad diagnóstica que otorgan una puntuación individualizada a cada una de las manifestaciones clínicas que sufre el enfermo para, a través del sumatorio de las mismas, intentar estimar la probabilidad que tiene el paciente de sufrir un TEP previa a la realización de pruebas complementarias (probabilidad pretest)⁴⁴⁻⁴⁷.

Las escalas modificadas de Wells y de Génova (Tablas 6 y 7) son las más usadas actualmente³. Existe una tercera escala, la de Pisa (Tabla 8), más compleja en su elaboración, que ha demostrado, en un estudio que compara los tres modelos clínicos⁴⁸, un mayor valor predictivo positivo para los individuos con alta probabilidad de TEP según la escala, y un mayor valor predictivo negativo para los individuos con baja probabilidad de TEP. En este mismo estudio, la escala de Pisa relaciona de forma significativa ($p < 0,001$) el grado de probabilidad de TEP con la gravedad de la obstrucción vascular pulmonar, de manera que grados altos de sospecha se asocian con obstrucciones mayores, ocurriendo lo contrario para los enfermos con baja probabilidad pretest⁴⁸. La complejidad de su elaboración, y la necesidad de una adecuada valoración de la radiografía de tórax (RxT) y del electrocardiograma (ECG), hacen que la escala de Pisa no se considere como una herramienta de trabajo habitual a la hora de estimar la probabilidad pretest del enfermo.

Escala modificada de Wells	Puntuación
- Factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • TVP o TEP previos. • Cirugía reciente o inmovilización. • Cáncer. 	+ 1,5 + 1,5
- Síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoptisis. 	+ 1
- Signos: <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardiaca (FC) > 100 lpm. • Signos clínicos de TVP. 	+ 1 + 1,5
- Juicio clínico: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico alternativo al TEP poco probable. 	+ 3 + 3
Probabilidad clínica (2 niveles):	Sumatorio
- TEP poco probable.	0 - 4
- TEP probable.	≥ 4
Probabilidad clínica (3 niveles):	Sumatorio
- Baja.	0 - 1
- Media.	2 - 6
- Alta.	≥ 7

Tabla 6. Escala modificada de Wells. Traducido del inglés de: 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 simplified d-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83(3):416-20.

Escala modificada de Génova	Puntuación
- Factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Edad > 65 años. • TVP o TEP previos. • Cirugía o fractura en el último mes. • Enfermedad tumoral maligna activa. 	+ 1 + 3 + 2
- Síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor unilateral en EEII. • Hemoptisis. 	+ 2 + 3
- Signos: <ul style="list-style-type: none"> • FC: <ul style="list-style-type: none"> 75 - 94 lpm. ≥ 95 lpm. • Dolor a la palpación profunda de EEII o edema unilateral. 	+ 2 + 3 + 5
Probabilidad clínica:	Sumatorio
- Baja.	0 - 3
- Media.	4 - 10
- Alta.	≥ 11

Tabla 7. Escala modificada de Génova. Traducido del inglés de: Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sánchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised Geneva Score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165-71.

Escala de Pisa	Coefficiente de regresión
Sexo: varón.	0,81
Edad:	
• 63 – 72.	0,59
• ≥ 73.	0,92
Enfermedades previas:	
• Cardiovascular.	-0,56
• Respiratoria.	-0,97
Antecedentes de tromboflebitis.	0,69
Síntomas:	
• Disnea de inicio brusco.	1,29
• Dolor torácico.	0,64
• Hemoptisis.	0,89
Fiebre > 38°C	-1,17
ECG sugestivo de sobrecarga aguda del VD.	1,53
Radiografía de tórax:	
• Oligohemia.	3,86
• Amputación hilar.	3,92
• Consolidación (infarto).	3,55
• Consolidación (no infarto).	-1,23
• Edema pulmonar.	-2,83
Constante.	-3,26
<p>Para el cálculo de probabilidad sumar todos los coeficientes de regresión a la constante y aplicar el resultado a la fórmula: $1 / [1 + e (- \text{sumatorio})]$. Donde e equivale a 2,71. El resultado se expresará en %.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probabilidad baja: ≤ 10%. • Probabilidad intermedia > 10% ≤ 90%. • Probabilidad alta: > 90%. 	

Tabla 8. Escala de Pisa. Traducido del inglés de: *Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. Am J Med 2003;114(3):173-9*

Ninguno de los síntomas o signos que podemos encontrar en un individuo con un TEP, ni ninguna de las escalas existentes, son lo suficientemente sensibles o específicos como para afirmar la presencia del mismo. Por esa razón, siempre será necesaria la obtención de pruebas complementarias para realizar un diagnóstico de certeza.

5. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

5.1 Pruebas analíticas:

- **Gasometría arterial:** es una forma rápida de poder averiguar el estado del intercambio gaseoso en una persona que acude por disnea. A pesar de que el TEP se relaciona con la presencia de hipoxemia, hasta un 15% de los individuos que lo sufren tienen valores de P_{aO_2} y un gradiente alveolo-arterial normales^{38, 40}. Por otra parte, la presencia de hipoxemia, al ser común en una amplia variedad de patologías, no orienta por sí sola al diagnóstico de TEP^{28, 43}.

Debido al aumento de la ventilación, es frecuente que estos enfermos tengan valores bajos de P_{aCO_2} y su presencia ayuda a sospechar en algunos enfermos un TEP subyacente²⁸. Sin embargo, la aparición de hipercapnia no debe ser usada como un factor para descartar su existencia⁴³.

El pH puede ser muy variable. En situaciones de estabilidad hemodinámica es frecuente que predomine una alcalosis respiratoria. Sin embargo, la presencia de inestabilidad hemodinámica e hipoperfusión pueden conllevar la aparición de una lactacidemia que cause una acidosis metabólica. La combinación en el tiempo de valores bajos de P_{aCO_2} junto con valores altos de ácido láctico puede originar situaciones de trastorno mixto del ácido-base con niveles de pH en el rango de la normalidad¹⁸.

- **Dímero D (DD):** es una de las determinaciones analíticas más solicitadas ante la sospecha de ETV.

El DD es un marcador de generación y destrucción de la fibrina. En el proceso de coagulación, la vía intrínseca y extrínseca convergen en la activación del factor X, que pasa a factor X activado (Xa). El factor Xa, a su vez, convierte la protrombina en trombina. La trombina actúa sobre el fibrinógeno favoreciendo el paso de éste a monómeros de fibrina. Una vez formados y estimulados por la trombina, los monómeros de fibrina comienzan un proceso de polimerización. Se ha demostrado que el DD se encuentra presente ya en estas formas poliméricas⁴⁹.

Los polímeros de fibrina, en unión con la trombina, activan el factor XIII, que en su forma XIII activado favorece la formación de un gel insoluble de fibrina que dará lugar al trombo. Se estima que es necesario que se produzca una activación de un 25 - 30% del fibrinógeno plasmático para que se produzca el trombo.

Una adecuada hemostasia debe asegurar la existencia de un equilibrio entre la formación y la destrucción del trombo, y en la consecución de dicho equilibrio juega un papel fundamental la fibrinólisis. Al igual que la cascada de la coagulación, la fibrinólisis es un proceso complejo que culmina con la degradación del polímero de fibrina. Para que ésta tenga lugar es fundamental que se lleve a cabo la activación del plasminógeno, algo que se consigue gracias al activador tisular del plasminógeno (t-PA) que lo convierte en plasmina. Una vez formada, la plasmina actúa sobre el gel de fibrina favoreciendo su destrucción y dando lugar al DD y al fragmento E, que son los productos finales de la fibrinólisis⁴⁹.

Por lo tanto la medición del DD no sólo detectará la existencia de fragmentos liberados del trombo de fibrina, sino que, al encontrarse ya presente en los polímeros de fibrina previa a su incorporación al gel insoluble que formará el coágulo, se puede considerar como un marcador no sólo de fibrinólisis sino del inicio de la coagulación⁵⁰.

Existen distintos métodos para medir el DD y éstos varían en sensibilidad y especificidad. Todos ellos usan anticuerpos monoclonales que identifican un epítipo y este epítipo es el responsable de la identificación del DD. Entre los test más usados están^{3, 49-51}:

- ELISA: el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) es un proceso mediado por una reacción antígeno-anticuerpo. Como se ha mencionado anteriormente se hace uso de anticuerpos que reaccionan con un epítipo presente en el DD. Este método, aunque extremadamente sensible, es complejo de realizar y requiere de personal especializado. En los últimos años distintos avances tecnológicos, en cuanto al formato y a los instrumentos necesarios para su realización, han permitido la introducción de técnicas de ELISA modificados que mantienen una sensibilidad en torno al 95% y una especificidad del 40%, mientras que incorporan una mayor rapidez y sencillez no presente en el ELISA clásico, a la vez que permiten obtener resultados cuantitativos.
- Aglutinación con látex: este tipo de test determina la tasa de anticuerpos recubiertos que se unen al antígeno del DD. Su sensibilidad es algo menor que la del ELISA modificado y ronda el 85 - 90%³. Existen técnicas cualitativas y cuantitativas, y para su realización es necesario un equipamiento especial no disponible en todos los centros hospitalarios.
- Técnicas de aglutinación de sangre completa (SimpliRed): este tipo de técnica no precisa de un material de difícil manejo. Este test usa un complejo formado por un anticuerpo monoclonal frente al DD y un anticuerpo monoclonal que se une a los glóbulos rojos. Al añadirse a la muestra de sangre del enfermo, se producirá la aglutinación de los glóbulos rojos si el DD está presente en la misma. Este tipo de test es menos sensible, y no detecta valores bajos de DD.

De los distintos test existentes en el mercado, el grupo del ELISA modificado es el más solicitado debido a su alta sensibilidad. Para poder hacer un diagnóstico de certeza de TEP, sería preciso que la sensibilidad del test fuese del 100%, algo que no se alcanza con ninguna de las pruebas mencionadas. Arbitrariamente, se considera que el DD es negativo cuando su valor es inferior a 0,5 µg/ml. Hay que tener en cuenta que los resultados de los distintos test no son superponibles y que pueden variar según la marca comercial y la persona que realice la técnica. Es por ello que los centros hospitalarios han de validar el método en uso para así poder concederle una adecuada fiabilidad^{52, 53}.

La importancia del DD como prueba diagnóstica del TEP radica en su alto valor predictivo negativo, que es superior al 96%³. Distintos estudios han demostrado que la probabilidad de TEP en enfermos con valores de DD inferiores a 0,5 µg/ml durante los siguientes tres meses desde su determinación, es inferior al 0,5%⁴⁷. Así mismo, está demostrado que valores altos de DD se asocian con TEP de mayor extensión.

Por el contrario, hay que recordar que la especificidad de los tres test es baja y esto es debido a que, el DD, al ser un producto derivado de la fibrina, se eleva en una gran variedad de situaciones distintas al TEP⁵³⁻⁵⁵. El envejecimiento y el embarazo son dos situaciones fisiológicas en las que se puede apreciar un ascenso del DD. La especificidad del DD en pacientes mayores de los 80 años se cree inferior al 10%⁴⁷. Por otra parte, en las mujeres embarazadas, se produce un ascenso progresivo de los niveles de DD que alcanza su valor máximo en el tercer trimestre¹⁹. Distintos procesos patológicos se han asociado con niveles altos de DD destacando la enfermedad tumoral, los procesos proinflamatorios, la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares y la patología aórtica como la disección aórtica.

Es lógico pensar, por lo tanto, que el enfermo hospitalizado tiene valores de DD por encima de los apreciados en la población sana. Numerosos autores defienden la idea de que el DD para el diagnóstico de TEP en la población hospitalizada resulta inútil porque se asociaría a un gran número de falsos positivos^{28, 56}. Brotman et al, en un estudio llevado a cabo en pacientes hospitalizados con sospecha de TEP, encontraron que el DD como herramienta diagnóstica de TEP tenía una utilidad muy limitada sobre todo en pacientes con más de tres días de ingreso y entre la población anciana. Así mismo llevaron a cabo una determinación paralela de los niveles de Proteína C reactiva y encontraron una relación con los niveles de DD, de manera que a mayor valor de Proteína C, mayor valor de DD. Este hallazgo corrobora la relación entre el proceso inflamatorio y la puesta en marcha de la cascada de coagulación⁵⁷.

Se podría argumentar, sin embargo, que el valor predictivo negativo del DD podría mantenerse presente en los enfermos hospitalizados. Brotman et al, en el mismo estudio, demuestran que el porcentaje de población hospitalizada con un valor de DD normal es escaso, por lo tanto sería poco frecuente el poder descartar la presencia del mismo basándonos en el DD como única prueba complementaria⁵⁷.

A pesar de que siempre se ha buscado una determinación analítica que permita hacer el diagnóstico de TEP y evite al enfermo toda una serie de pruebas complementarias adicionales, el DD no ha conseguido este objetivo. En la actualidad su alto valor predictivo negativo nos permite descartar el TEP tan solo en aquellos pacientes con baja sospecha diagnóstica. En aquellos enfermos con valores negativos pero con probabilidad diagnóstica intermedia o alta, podremos obviar la realización de esta determinación y pasar directamente a la realización de pruebas de imagen. Por el contrario, en aquellos con valores positivos, no deberemos asumir el diagnóstico de TEP sin pruebas de imagen adicionales ya que, como se ha mencionado previamente, existen múltiples razones de elevación del mismo^{3, 58}.

• Troponina I y T: la determinación de los valores de troponina forma parte en la actualidad del diagnóstico del síndrome coronario agudo. Dada su elevada especificidad como marcador de daño miocárdico, la existencia de unos valores de troponina por encima de los límites establecidos nos ayudan, junto con la clínica y los hallazgos en el ECG, al diagnóstico de procesos miocárdicos^{59, 60}.

La troponina es un complejo proteínico que forma parte de las miofibrillas e interviene en la regulación de la contracción muscular cardíaca. Este complejo está constituida a su vez por 3 subunidades (Fig.3):

- Troponina C: se encarga de ligar el calcio.
- Troponina I: inhibe la actomiosina ATPasa.
- Troponina T: se une a la tropomiosina.

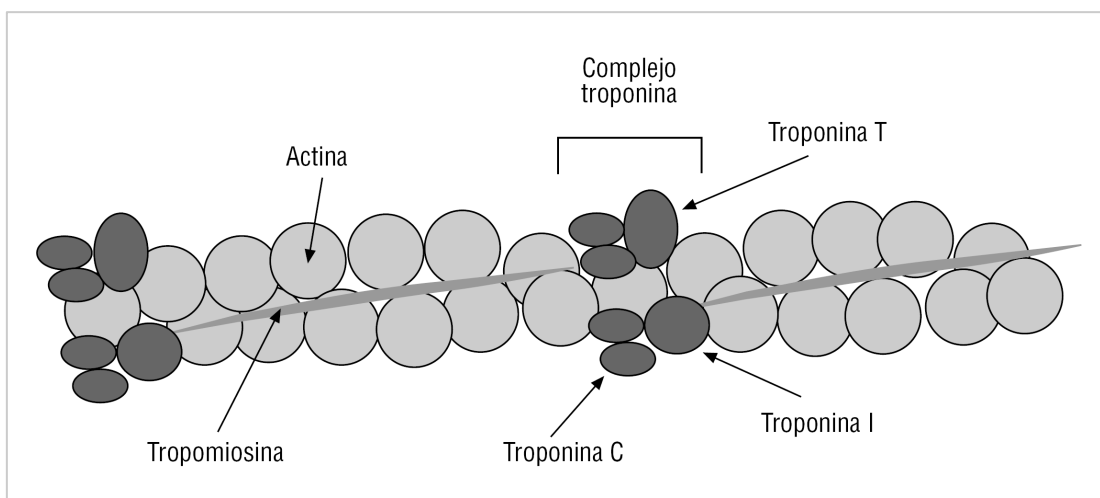


Fig. 3. Complejo troponina. En: Bardají A. *El papel de las troponinas en el diagnóstico y el pronóstico de los síndromes coronarios agudos*. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5:19-25.

Mientras que la isoenzima C puede encontrarse en el miocardio y en el músculo esquelético, las isoenzimas I y T son exclusivas del miocardio, por lo que su determinación en plasma nos da información sobre el estado del mismo. La troponina I y la T tienen una utilidad diagnóstica equiparable, y se caracterizan por tener una secuencia única de aminoácidos N terminales que pueden ser identificados por anticuerpos específicos⁶¹.

En la actualidad existen distintos test de tipo inmunoanálisis que emplean anticuerpos mono o policlonales y que permiten la determinación de estas dos subunidades. Sin embargo, la existencia de distintos anticuerpos dificulta la estandarización en las mediciones de los valores de la troponina I y T⁶². Tanto la *European Society of Cardiology* como el *American College of Cardiology* recomendaron, en vista de estas dificultades, que el punto de corte del valor de las troponinas correspondiese al valor situado por encima del percentil 99 para la población sana de la zona demográfica de aplicación del test. Este punto de corte suele situarse alrededor de los 0,05 ng/ml para la troponina I en los hospitales españoles⁶¹.

La determinación de la troponina, ya sea I o T, en enfermos con sospecha de TEP tiene sentido, desde el punto de vista diagnóstico, como marcador de daño miocárdico. En series de autopsias realizadas en enfermos cuya causa de muerte fue el TEP masivo, se ha demostrado la existencia de infartos transmurales del VD a pesar de tener un árbol coronario sin evidencia de arterioesclerosis. La existencia de estas zonas de necrosis puede verse justificada por: 1) un aumento rápido de presión a nivel de la pared del VD que comprometa la microcirculación de dicha región; 2) un aumento de las demandas de oxígeno y 3) una disminución del flujo sanguíneo coronario asociado a una caída de la presión arterial diastólica. La presencia de estas alteraciones favorece el ascenso en plasma de los niveles de troponina y ayuda a la identificación de individuos con disfunción del VD^{14, 30, 63}.

Por lo tanto, su correlación con la existencia de un sufrimiento miocárdico, hace que se esté considerando su importancia sobre todo como marcador pronóstico^{12, 33, 34, 64, 65}. Mientras que el manejo del TEP con inestabilidad hemodinámica está claro, el tratamiento de aquellos enfermos con estabilidad hemodinámica y disfunción del VD es controvertido. Esta situación ha favorecido el uso de distintas herramientas que nos permitan conocer el grado de disfunción y sufrimiento del VD en los enfermos afectados por un TEP, ya que, la existencia de alteraciones a nivel del VD podrían conllevar la adopción de medidas más agresivas a la hora de su tratamiento^{3, 58}.

Por estas razones, varios de estos estudios se han centrado en la determinación de la troponina como marcador de daño miocárdico en el TEP^{12, 33, 65}. Un metaanálisis publicado en 2007 por Becattini et al³³ encontró que un valor elevado de troponina (tanto I como T) se asocia con un mayor riesgo de muerte secundaria a TEP, con un mayor riesgo de muerte a corto plazo (< 30 días) y con un mayor riesgo de eventos adversos como son la aparición de shock, la necesidad de intubación orotraqueal o la necesidad de reanimación cardiopulmonar. Así mismo, este metaanálisis corroboró que la existencia de disfunción del VD es más frecuente en enfermos con niveles elevados de troponina³³. Sin embargo, los resultados obtenidos por Becattini et al no han podido ser reproducidos por Sánchez et al, que en un estudio publicado a principios del año 2010 determinan que los valores de troponina I no se relacionan de forma independiente con un mayor riesgo de eventos adversos¹².

De esta forma, se puede concluir que la existencia de valores de troponina indetectables (< 0,05 ng/ml) en pacientes con TEP, tienen un alto valor predictivo negativo para la mortalidad intrahospitalaria, mientras que la presencia de una elevación de los mismos puede ayudarnos a seleccionar a aquellos enfermos con un mayor riesgo de disfunción ventricular derecha, algo fundamental, porque dicho grupo tiene un peor pronóstico que el de los pacientes con ventrículo derecho normal y puede requerir tratamientos más agresivos^{39, 66}.

- BNP y NT-proBNP: desde hace aproximadamente dos décadas se sabe que el corazón no sólo actúa a modo de bomba, sino que desempeña también funciones como órgano endocrino y que, junto con el riñón, interviene en la regulación de la sobrecarga de volumen⁶⁷. Esto es posible gracias a la síntesis de dos péptidos natriuréticos, el péptido auricular natriurético (ANP) sintetizado a nivel de la aurícula derecha y el péptido natriurético cerebral (BNP) sintetizado a nivel del ventrículo izquierdo, que son liberados a la sangre en situaciones de sobrecarga de volumen favoreciendo la vasodilatación, la excreción de sodio y el aumento de la diuresis, con el fin de conseguir una reducción del volumen y una disminución de la presión arterial^{34, 68}.

El BNP ha demostrado ser superior al ANP como marcador de insuficiencia cardiaca y de disfunción del ventrículo izquierdo. Las razones de esta superioridad las encontramos en que el BNP tiene una vida media más larga y se produce de forma más rápida y en mayor cantidad que el ANP, de manera que, en condiciones patológicas, su concentración sufre una elevación mayor. Así mismo, es superior en su poder natriurético e hipotensor^{68, 69}. Estas razones han hecho que, en la práctica clínica diaria, la determinación del BNP sea más frecuente que la del ANP y que la mayoría de los estudios publicados hagan referencia sólo al BNP. La medición de sus niveles puede realizarse mediante la aplicación de un test de ensayo inmunométrico en plasma o en sangre completa⁶⁸.

EL BNP es sintetizado como una hormona inactiva, el proBNP, compuesta por un total de 134 aminoácidos. Una vez liberada, se rompe en dos fragmentos, uno activo, el BNP, y otro inactivo, el NT-proBNP. Tanto el BNP como el NT-proBNP se pueden determinar en sangre, ambos actúan como marcadores de sobredistensión miocárdica, y han sido usados para el diagnóstico y valoración de la insuficiencia cardiaca. El NT-proBNP ha demostrado tener ventajas como marcador bioquímico frente al BNP por su mayor vida media, estabilidad in vitro, menor fluctuación intraindividual y mayor concentración circulante^{68, 70}.

En el caso del TEP, la sobrecarga aguda de las cavidades derechas favorece la sobredistensión del miocardio y la secreción del BNP y del NT-proBNP³⁰. Múltiples estudios han valorado el papel de estos péptidos como marcadores de disfunción ventricular derecha y de pronóstico en enfermos afectados por un TEP y, existe acuerdo, en que la elevación de los mismos coincide con el diagnóstico de disfunción ventricular y se relaciona con una mayor probabilidad de eventos adversos durante el ingreso hospitalario y una mayor mortalidad^{31, 71, 72}.

Por el contrario, la probabilidad de eventos adversos en sujetos con determinaciones de NT-pro-BNP menores de 300 pg/ml es prácticamente nula, llegando a otorgarle un valor predictivo negativo cercano al 100% lo que podría usarse como marcador de tratamiento ambulatorio⁷¹.

La capacidad para predecir las complicaciones y la mortalidad, así como su alto valor predictivo negativo han hecho que el análisis de estos péptidos haya pasado a formar parte de las determinaciones analíticas rutinarias el TEP^{3, 30, 39}.

5.2 Pruebas de imagen:

Son varias las pruebas de imagen en las que nos podemos apoyar para realizar el diagnóstico de TEP. Algunas de ellas son sencillas y pueden realizarse en la cabecera del enfermo, mientras que otras precisan de material más pesado y son de interpretación más compleja.

Entre las más habituales a realizar podemos encontrar las siguientes:

- Electrocardiograma (ECG): dada la alta prevalencia de dolor torácico que presentan estos enfermos, con frecuencia, es una de las primeras exploraciones que se realiza buscando la existencia de un síndrome coronario agudo⁷³.

El ECG es una prueba rápida y sencilla de realizar, barata, accesible en cualquier centro hospitalario y fácilmente analizable^{74, 75}. Las alteraciones que se producen en el ECG en los enfermos afectados por un TEP están relacionadas con los cambios hemodinámicos, autonómicos y miocárdicos que se producen tras el mismo, y pueden actuar como indicadores de sobrecarga aguda del VD^{3, 75}.

Las manifestaciones electrocardiográficas más frecuentes son^{3, 40, 74, 75}:

- Taquicardia sinusal.
- Bloqueo de rama derecha (completo o incompleto).
- Inversión de la onda T en derivaciones precordiales (V₁-V₃) y de los miembros (III).
- Alteraciones en el segmento ST.
- Patrón S₁Q₃T₃.
- Desviación del eje a la derecha o a la izquierda.

Por todo ello, lo más habitual es que, en el TEP, el ECG sea anormal, aunque la existencia de un ECG sin alteraciones es también posible, con un porcentaje de casos que varía entre un 30 - 60% según las series publicadas^{74, 75}. De todas las alteraciones posibles, el hallazgo que con más frecuencia encontramos es la presencia de una taquicardia sinusal, seguida de las alteraciones de la onda T y del segmento ST^{14, 40}.

El patrón S₁Q₃T₃ fue descrito en el año 1935 por McGinn y White⁷⁶ y desde entonces se ha considerado como un patrón típico de TEP, sin embargo los diferentes estudios existentes indican que este patrón está presente en tan solo un 10 - 15% de los enfermos afectados por el mismo^{75, 77}.

Por lo tanto la variabilidad que podemos encontrar es amplia y en general la sensibilidad y especificidad de los hallazgos es baja^{38, 78}. Probablemente el ECG sea útil como herramienta de sospecha de sobrecarga del VD y puede ayudarnos a la hora de la estratificación de pacientes normotensos para optimizar el uso de la ecocardiografía. Se sabe que determinados patrones, como la inversión de la onda T en derivaciones precordiales o el S₁Q₃T₃, son altamente indicativos de disfunción del VD y que la presencia de ésta se asocia a una mayor incidencia de eventos adversos a corto plazo^{3, 73}.

La inversión de la onda T es uno de los hallazgos que más atención está atrayendo. El mecanismo de inversión de la misma es controvertido, y en su génesis parecen influir la aparición de un *cor pulmonale* agudo junto con otros factores como la isquemia miocárdica que puede derivar de éste, la hipoxemia o la liberación de algunos mediadores químicos como catecolaminas, serotonina o histamina. Existen estudios que defienden la idea de que el número de derivaciones con inversión de la onda T se asocia a una mayor probabilidad de complicaciones, y que por lo tanto este hallazgo en el ECG debería ponernos en alerta para identificar a aquellos enfermos candidatos a un tratamiento más agresivo^{73, 77}.

A pesar de todo lo dicho anteriormente existe una importante limitación del ECG que no podemos olvidar, y es que, hasta un 10% de la población sana, tiene signos de sobrecarga derecha en el ECG en especial el bloqueo de rama derecha (completo o incompleto). Por todo ello, el papel del ECG en el diagnóstico o en la exclusión de TEP ha de relacionarse siempre con la clínica del paciente y los marcadores de daño miocárdico^{3, 74, 78}.

- Radiografía de tórax (RxT): al igual que el ECG, la RxT es una de las primeras exploraciones realizadas en un enfermo con disnea o dolor torácico, y suele ser el primer examen radiológico al que son sometidos estos pacientes. Muchos han sido los esfuerzos destinados a la interpretación de la RxT como herramienta para el diagnóstico del TEP. Sin embargo, en la actualidad, se puede asegurar que la RxT por sí misma es un instrumento insuficiente para realizar el diagnóstico de enfermedad embólica pulmonar, y que su mayor utilidad radica en actuar como elemento indispensable para la identificación de distintas patologías que pueden asemejarse en la clínica al TEP, como son los procesos infecciosos, el edema agudo de pulmón o la patología tumoral⁷⁹.

Lo más frecuente es que la RxT en un enfermo con un embolismo pulmonar sea anormal^{3, 40, 80, 81}. El *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry* (ICOPER)⁷ y el *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism* (PIOPED)⁸² hacen referencia a los hallazgos radiológicos encontrados en los pacientes afectados de un TEP, y estiman que la anormalidad de la RxT oscila entre un 76% y un 88%, respectivamente.

Los hallazgos más comunes varían. Mientras que en el registro ICOPER^{7, 81} la cardiomegalia es el más habitual, seguida del derrame pleural y el ascenso diafragmático, en el registro PIOPED⁸² lo más frecuente son la presencia de atelectasias y de regiones hiperclaras por ausencia de vasculatura. En ocasiones pueden apreciarse patrones minuciosamente descritos en la literatura^{80, 83}:

- Joroba de Hampton⁸⁴: representa una zona de infarto. Generalmente tiene aspecto cuneiforme y suele localizarse en la periferia pulmonar.
- Signo de Westmark⁸⁵: zona de oligohemia distal a una obstrucción vascular.
- Signo de Fleischner⁸⁶: aumento en la prominencia de una arteria pulmonar central. Puede ser causado por la distensión vascular que origina un gran trombo, por la hipertensión pulmonar que se origina secundaria a la embolización periférica, o por la vasoconstricción asociada a la hipoxia que se produce en el campo pulmonar afecto.

Por lo tanto, las alteraciones que podemos encontrar en la RxT de un TEP son muy variadas e insuficientes para establecer o descartar su diagnóstico. Actualmente, se estima que su sensibilidad y especificidad rondan el 33% y el 59% respectivamente⁸⁰. Se ha podido observar que la existencia de cardiomegalia o de dilatación arterial pulmonar sirven como factores predictores de fracaso de VD, pero no ayudan en la identificación de aquellos enfermos con mayor riesgo de morbimortalidad⁸¹.

La RxT en estos enfermos es, por lo tanto, un método de diagnóstico fundamental para diferenciar entre el TEP y entidades con clínica similar, dado que por sí misma no es suficiente para afirmar o descartar su diagnóstico.

- Ecografía doppler de EEII: como ya se ha mencionado en el inicio de esta introducción, la relación existente entre la TVP y el TEP es muy estrecha, de forma que hasta un 90% de los eventos embólicos pulmonares tienen su origen en el sistema venoso profundo de las EEII. El 10% restante se crean en focos menos frecuentes como pueden ser las venas pélvicas e iliacas y los sistemas venosos de las extremidades superiores^{23, 80, 87, 88}.

La ecografía doppler o ecodoppler de las EEII es una técnica sencilla de realizar, barata y asequible en la mayoría de los centros hospitalarios, segura y no invasiva, motivo por el cual ha atraído una gran atención a la hora de ser usada como herramienta diagnóstica en el TEP. La técnica implica la realización de un ecodoppler del sistema venoso profundo que va desde el ligamento inguinal hasta la trifurcación poplítea incluyendo, por lo tanto, los territorios venosos pertenecientes a: vena femoral común, vena femoral superficial, vena safena en su unión con la vena femoral común y vena poplítea⁸⁰.

El diagnóstico de TVP se puede realizar en ocasiones mediante ecografía directa en escala de grises tras la visualización del trombo. Sin embargo, dado que el trombo puede tener una ecogenicidad variable, este método no es el más recomendable. En la actualidad la ecografía con compresión es la técnica más apropiada para el diagnóstico de la TVP⁸⁹. Esta técnica parte de la idea de que la presencia intraluminal de un trombo evitará la compresión del sistema venoso estudiado indicando así la presencia de una TVP. Tiene una sensibilidad en torno al 93%, una especificidad del 98% en localizaciones femoropoplíteas, y su valor predictivo negativo es alto^{3, 80}.

En el caso de trombosis a nivel de la extremidad superior, la ecografía con compresión puede usarse sólo en el sistema venoso yugular y en el braquial. Las regiones más mediales de las venas braquiocefálicas, así como la vena cava superior, son inaccesibles a esta técnica, y para su valoración, debemos hacer uso del sistema doppler-color. En estos casos, la TVP se demostrará por la ausencia de color, que se corresponde con una ausencia de flujo intravascular. Es importante tener en cuenta esta posibilidad ya que uno de los factores de riesgo para la misma son los CVC permanentes, cada vez más usados para distintos tratamientos como la nutrición parenteral total prolongada o la quimioterapia^{23, 80}. El sistema doppler-color puede usarse también como complemento a la técnica de compresión a la hora de valorar la presencia de TVP en EEII.

La importancia de la demostración de la existencia de una TVP en un enfermo con clínica de TEP radica en que, en ocasiones, puede ser suficiente, para justificar el inicio de un tratamiento anticoagulante⁵⁸. Distintos estudios han demostrado la relación existente entre la presencia de una tomografía computarizada (TC) positiva para TEP, con un ecodoppler de EEII positivo para TVP, sobre todo en aquellos individuos con clínica de TVP⁸⁷. Por lo tanto, la realización de esta técnica puede sustituir a la TC en enfermos cuyo uso puede estar contraindicado, como es el caso de la insuficiencia renal, de la alergia a contrastes iodados, o en aquellos en los que, por su gravedad, el traslado a la TC no puede ser realizado^{36, 53}. En aquellos pacientes con TEP confirmado mediante TC, la presencia de TVP proximal en las EEII se ha asociado con una mayor mortalidad y con la aparición de fenómenos embólicos pulmonares más importantes⁹⁰.

A pesar de sus ventajas, el ecodoppler tiene dos problemas que han suscitado bastante debate a lo largo de los años.

El primero de ellos hace referencia al territorio venoso a estudiar. Clásicamente se ha considerado que la probabilidad de embolización de los trombos formados a nivel de las venas de la pantorrilla es bajo, de manera que las Guías para el Tratamiento Antitrombótico de la Enfermedad Tromboembólica no recomiendan la anticoagulación en estos casos⁹¹. Sin embargo, existe un estudio⁹² que ha demostrado que en un 32% de los pacientes diagnosticados de TEP el trombo se localiza distalmente a los vasos poplíteos. Así se abre el debate sobre el territorio a explorar con la ecografía, ya que este estudio concluye que la realización de una ecografía completa mejora la sensibilidad de la prueba⁹².

El segundo de los problemas existentes hace referencia a la baja sensibilidad de la prueba sobre todo en individuos con TEP demostrado mediante TC, pero asintomáticos para TVP, que se sitúa en torno al 30%⁸⁸. La explicación de esta baja sensibilidad ha sido difícil de justificar, y parece que la hipótesis más plausible es aquella que señala las diferencias en las características del trombo entre individuos con TVP sintomática y asintomática. Así en individuos asintomáticos el trombo sería más blando y, probablemente, en un alto número de ocasiones podría estar situado a nivel de la pantorrilla. Tanto las características del trombo como su localización, podrían favorecer su desprendimiento parcial o total del sistema venoso resultando, por lo tanto, en una exploración ecográfica negativa para TVP en el momento del diagnóstico de TEP⁸⁹.

De esta forma, podemos concluir que la ecodoppler de EEII puede ayudarnos al diagnóstico del TEP en aquellos pacientes en los que la TC está contraindicada sobre todo si presentan clínica de TVP. No queda claro si en un futuro la exploración del territorio venoso de la pantorrilla pasará a formar parte de la evaluación rutinaria de las EEII en estos enfermos, ni si el hallazgo de trombos a dicho nivel conllevará la instauración de un tratamiento anticoagulante.

• Gammagrafía de V/Q: junto con la arteriografía pulmonar, la gammagrafía de V/Q ha constituido uno de los pilares diagnósticos del TEP. A pesar de ser un método seguro, que somete al individuo a una baja radioactividad (1,1 mSv de media frente a los 2-6 mSv de la TC o los 0,05 mSv de una RxT), de no usar contrastes iodados que pueden resultar nefrotóxicos y, de estar asociada de forma excepcional a reacciones alérgicas, la llegada de la TC multicorte la ha desplazado a un segundo plano, de forma que su uso para el diagnóstico del TEP ha quedado limitado a aquellos individuos con contraindicaciones para ser sometidos a una TC^{3, 80, 93} (Fig.4).

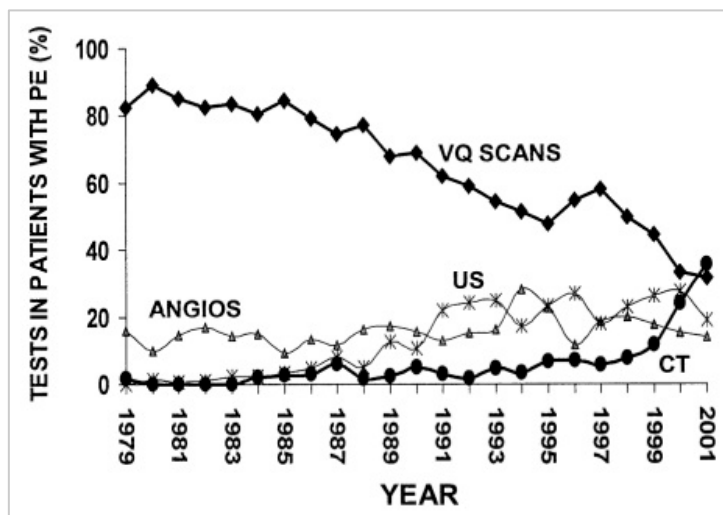


Fig. 4. Evolución de las técnicas diagnósticas en el TEP. ANGIOS: arteriografía; US: ecografía de EEII; VQ scans: gammagrafía de V/Q y CT: tomografía computarizada. En: Stein PD, Kayali F, Olson RE. Trends in the use of diagnostic imaging in patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2004;93(10):1316-7.

La utilidad de la gammagrafía como herramienta diagnóstica del TEP reside en su capacidad para detectar alteraciones de la relación V/Q. Como ya se ha mencionado previamente, el TEP se caracteriza por la existencia de zonas ventiladas con ausencia de perfusión debido a la presencia de un trombo intraarterial, y es esta alteración, la que proporciona la base para su diagnóstico gammagráfico²⁷.

La gammagrafía de V/Q engloba un estudio isotópico de la ventilación y otro de la perfusión, y se inicia siempre por la ventilación para evitar interferencias.

El estudio isotópico de la ventilación se realiza mediante una gammagrafía de ventilación en la que se emplea Xenón-133, un gas inerte, disponible generalmente, y de bajo coste. Las imágenes se obtienen con el individuo en bipedestación, desde una posición posterior, y a lo largo de tres periodos:

- Estático: se obtiene tras 15-30 segundos de apnea y tras la inhalación del Xenón-133.
- Equilibrio: durante 3-5 minutos mientras el paciente inhala una mezcla de aire e isótopo.
- Lavado: mientras el paciente inhala exclusivamente aire.

Una gammagrafía de ventilación normal es aquella en la que la distribución del isótopo es homogénea y se va aclarando de forma progresiva durante la fase de lavado.

El estudio isotópico de perfusión se realiza mediante una gammagrafía de perfusión en la que se emplea albúmina macroagregada marcada con Tecnecio-99. Las partículas de albúmina macroagregada tienen un tamaño lo suficientemente grande como para quedar atrapadas a nivel de las arteriolas precapilares optimizando la calidad de la imagen. El efecto de este bloqueo a nivel de la circulación pulmonar es insignificante dado que menos de 0,1% de las arteriolas pulmonares quedan ocluidas, y además la vida media de la misma es de tan sólo 6-8 horas⁸⁰.

La albúmina marcada se administra por vía intravenosa con el paciente en decúbito supino para minimizar así el gradiente de perfusión existente entre las bases y los vértices pulmonares⁹⁴. Una vez administrado el contraste, la imagen se realiza en bipedestación para conseguir una mayor expansión pulmonar.

Una gammagrafía de perfusión normal es aquella en la que la distribución del isótopo es homogénea. En el caso del TEP, los defectos de perfusión suelen tener forma de cuña, casi siempre contactan con la superficie pleural, no suelen ser defectos únicos y su localización suele ser lobar, segmentaria o subsegmentaria. En cuanto a su tamaño, éste se pone en relación con el porcentaje del segmento pulmonar ocupado de forma que defectos pequeños ocupan menos del 25%, los moderados entre el 25% y el 75%, y los grandes superan el 75%.

Una vez realizada la gammagrafía de V/Q hay que llevar a cabo una adecuada interpretación de los datos obtenidos, algo que puede ser complejo, porque la identificación de regiones con disminución o ausencia de perfusión, y con ventilación conservada, no resulta fácil.

Esta dificultad en su interpretación ha llevado a la implantación de distintas herramientas adicionales para facilitar una correcta valoración de esta exploración. En primer lugar tenemos la RxT. No podemos olvidar que la presencia de alteraciones regionales de la ventilación condiciona, en ocasiones, la aparición de hipoxia local que puede desencadenar una vasoconstricción secundaria creando, por lo tanto, un defecto de perfusión. Por esta razón, es fundamental realizar una adecuada valoración de la ventilación, no sólo mediante la gammagrafía, sino con la RxT que permite descartar otras causas de vasoconstricción local como pueden ser los procesos infecciosos^{80, 82}.

La segunda de las herramientas utilizadas para la interpretación de la gammagrafía de V/Q, y que sigue usándose en la actualidad, fue publicada en el año 1990 por los investigadores del grupo PIOPED (*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*)⁸². Este equipo fue uno de los primeros en determinar la especificidad y sensibilidad de la gammagrafía de V/Q para el diagnóstico de TEP, y en establecer grupos de probabilidad diagnóstica según los hallazgos gammagráficos.

Estos grupos están basados en una evaluación de la forma, número, localización y tamaño de los defectos de perfusión existentes, y su relación con las alteraciones en la gammagrafía de ventilación y en la RxT. La gammagrafía de perfusión se compara siempre con la de ventilación y con los hallazgos de la RxT, de manera que los defectos de perfusión mayores que los correspondientes a anomalías en la RxT suelen sugerir TEP, mientras que los que son menores generalmente no están asociados a TEP.

El equipo del estudio PIOPED definió un total de cuatro grupos que surgen a partir de las alteraciones gammagráficas y su relación con la probabilidad de TEP: gammagrafía de alta probabilidad (más de un 80% de probabilidad de TEP), gammagrafía de probabilidad intermedia (entre el 20% y el 79% de probabilidad de TEP), gammagrafía de baja probabilidad (probabilidad de TEP menor del 20%), y gammagrafía normal (Tabla 9).

El estudio PIOPED fue pionero, no sólo a la hora de establecer los grupos de probabilidad diagnóstica según los hallazgos gammagráficos en el TEP, sino que fue uno de los primeros en valorar la utilidad de la gammagrafía de V/Q para el diagnóstico del mismo. Este estudio estableció una conclusión que se ha mantenido a lo largo del tiempo en los distintos trabajos publicados, y es que, la integración de la probabilidad pretest del TEP junto con la interpretación de la gammagrafía mejora la exactitud diagnóstica. De esta manera la combinación de una alta sospecha clínica con una gammagrafía de alta probabilidad resultará en un valor predictivo positivo de la prueba del 96%, y la combinación de una baja sospecha clínica con una gammagrafía normal resultará en un valor predictivo negativo de la prueba del 98%^{82, 95}.

El principal problema de esta exploración radica en que, como regla general, la mayor parte de los pacientes sometidos a ella quedan dentro del grupo de probabilidad baja o intermedia, y suelen tener manifestaciones clínicas que sugieren TEP pero que son a su vez compatibles con otros cuadros, dando lugar a una caída de los valores predictivos y dificultando en gran medida el diagnóstico con esta técnica. Así mismo, la presencia de eventos pulmonares embólicos previos, a pesar de la existencia de una clínica compatible, disminuye también la posibilidades diagnósticas de la prueba⁸⁰.

Por lo tanto, con respecto a la gammagrafía de V/Q para el diagnóstico del TEP podemos concluir que su uso está recomendado en individuos con contraindicaciones para ser sometidos a una TC, que su interpretación debe correlacionarse siempre con la clínica, y que gammagrafías de alta probabilidad y gammagrafías normales diagnostican o excluyen respectivamente la presencia de TEP, mientras que la existencia de gammagrafías de baja o intermedia probabilidad obligan a la realización de nuevas pruebas complementarias para establecer o descartar el diagnóstico de TEP de forma definitiva³.

Probabilidad de TEP según los hallazgos en la gammagrafía de V/Q	
Alta (≥ 80%)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 o más defectos de perfusión segmentarios grandes (>75% del segmento) sin alteraciones correspondientes en la gammagrafía de ventilación o en la RxT, o substancialmente mayores que los defectos de ventilación concordantes o de las alteraciones en la RxT. • 2 o más defectos de perfusión segmentarios moderados (≥ 25% y ≤ 75% del segmento) que no asocien defectos de ventilación ni alteraciones en la RxT, y asociados a un defecto segmentario grande de la perfusión. • Más de 4 defectos de perfusión moderados sin alteraciones en la gammagrafía de ventilación o en la RxT.
Intermedia (79%-20%)	<ul style="list-style-type: none"> • Que no forme parte del resto de categorías. • Difícil de clasificar como de alta o de baja probabilidad. • Que se encuentre en el límite de alta probabilidad o de baja probabilidad.
Baja (< 20%)	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos de perfusión menores que los segmentarios. • Presencia de una única región con alteración segmentaria de la perfusión y con gammagrafía de ventilación y RxT normales. • Cualquier defecto de perfusión asociado con una alteración mayor en la RxT. • Defectos de perfusión segmentarios moderados o grandes que no afectan a más de 4 segmentos en un pulmón, y no más de 3 segmentos en una región pulmonar, con defectos de ventilación parejos que sean iguales o mayores en tamaño y con RxT normal o con defectos menores que las alteraciones de perfusión. • 3 defectos pequeños segmentarios (<25% del segmento) con RxT normal.
Normal	No existen defectos de perfusión. La perfusión delimita exactamente los campos pulmonares.

Tabla 9. Probabilidad de TEP según la gammagrafía de V/Q. Traducido del inglés, en: *Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED investigators. JAMA 1990;263(20):2753-9.*

- Tomografía de emisión de fotones individuales (SPECT): se trata de una técnica muy similar a la gammagrafía de V/Q en cuanto a que hace uso de isótopos para estudiar la ventilación y la perfusión, pero, a diferencia de ella, se realiza en gammacámaras con varias cabezas (normalmente dos o tres) lo que permite la adquisición de imágenes en 3D y la visualización de defectos que en una imagen bidimensional pueden quedar ocultos⁹⁶. Además, incorpora un procesamiento informático de los datos que favorece la integración de las imágenes, permitiendo una rápida interpretación de los mismas y mejorando la detección de los defectos de ventilación-perfusión^{97, 98}.

La SPECT salva así las limitaciones de una imagen bidimensional y permite la visualización de defectos no visibles mediante la gammagrafía convencional. Aunque existe un estudio que ha igualado la precisión diagnóstica de la SPECT con la de la TC multicorte con contraste intravenoso⁹⁹, la evidencia científica sobre su papel como herramienta diagnóstica en el TEP es escasa y sólo se recomienda su uso por encima de la gammagrafía de V/Q en aquellos centros de reconocida experiencia en SPECT.

- TC torácica: la TC helicoidal multicorte con contraste intravenoso es, hoy en día, la técnica de elección para el diagnóstico del TEP, ya que permite una óptima evaluación de la vasculatura pulmonar^{3, 41}. El TEP agudo se diagnostica mediante TC al visualizar un defecto de repleción intraluminal, que puede ser parcial o completo, y que suele aparecer en la zona central del vaso, mientras que el TEP crónico se caracteriza por la presencia de defectos de repleción a modo de trombos excéntricos adheridos a la pared⁸⁰. Junto con el hallazgo típico de obstrucción vascular, pueden apreciarse distintos signos auxiliares que nos orientan hacia el diagnóstico, como son⁸⁰:

- Perfusión en mosaico: secundaria a una alteración del flujo sanguíneo.
- Consolidaciones periféricas: pueden representar una hemorragia o un infarto pulmonar, tienen forma de cuña y son lesiones de localización subpleural.
- Derrame pleural: es un signo muy frecuente en el TEP pero no existen características que lo puedan diferenciar de otros derrames pleurales.

Recorrido histórico y técnico de la TC: el recorrido histórico de la TC como prueba diagnóstica del TEP, y la evolución de su técnica, ha sido largo y complejo. Los primeros trabajos que describen la adquisición de imágenes mediante cortes axiales y su integración en un sistema de computación fueron descritos por Ambrose y Hounsfield en 1973¹⁰⁰, y desde entonces, la evolución de la TC ha sido rápida y constante a lo largo del tiempo.

En el año 1980, Godwin et al, publican el primer trabajo que usa la TC axial para el diagnóstico del TEP, y entre sus conclusiones hacen referencia a la necesidad de introducir herramientas menos agresivas que la arteriografía pulmonar para su diagnóstico. En su artículo defienden la realización de la TC axial en tres supuestos: 1) enfermos con contraindicaciones para someterse a arteriografía; 2) como método de seguimiento de la evolución del trombo; y 3) como parte del estudio previo a la trombectomía en enfermos con hipertensión pulmonar secundaria a TEP crónico. Sin embargo, en él ya plantean los principales problemas a los que posteriormente se enfrentó la TC axial: la lentitud de la técnica, la limitación de las imágenes al plano axial y el gran grosor de los cortes que permitía la visualización del trombo sólo en las ramas arteriales más centrales, dejando al clínico ciego ante las embolias más periféricas¹⁰¹.

A finales de los años 80 la TC axial se vio sustituida por la TC helicoidal monocorte que permitía una mayor rapidez en la realización de la exploración, la reconstrucción en dos o tres dimensiones de pequeñas regiones escaneadas, el diagnóstico de complicaciones asociadas al TEP como el infarto pulmonar, y el diagnóstico de patología pulmonar o mediastínica que pudiesen semejarse al TEP. Sin embargo, a pesar de ser tecnológicamente más avanzada que la TC axial y de tener una especificidad del 90%, su sensibilidad era de tan solo el 70%. Además, se asociaba a un error de diagnóstico en casi el 30% de los enfermos por una mala o una ausencia de visualización de los defectos periféricos, motivos por los cuales muchos centros decidieron complementar esta exploración radiológica con un doppler de miembros inferiores¹⁰².

Este hecho ha sido rebatido posteriormente por distintos estudios retrospectivos y prospectivos, que han demostrado que el valor predictivo negativo de la TC monocorte se aproxima al 98% y que es seguro no anticoagular a aquellos enfermos con un TC monocorte informado como normal¹⁰³. A pesar de ello, las dudas existentes en la década de los ochenta sobre la capacidad diagnóstica de la TC monocorte, unidas al importante calentamiento al que eran sometidos los tubos de rayos X durante la exploración, hicieron que, a lo largo de los años 90, la TC helicoidal monocorte fuese sustituida por la TC helicoidal multicorte¹⁰⁴.

La TC helicoidal multicorte permite una mejor visualización de las ramas segmentarias y subsegmentarias de la vascularización pulmonar, y la realización de reconstrucciones bi y tridimensionales para optimizar el diagnóstico de TEP. Esta técnica tiene como principal ventaja la incorporación de múltiples filas de detectores de manera que se puede obtener información de más de un corte por cada disparo (Fig. 5). Según el número de filas que incorpore el receptor podemos hablar de TC de 4, 8, 16, 32 o 64 canales. De esta manera se consigue disminuir el calor generado por el tubo de rayos X, aumentar el número de cortes obtenidos y facilitar las reconstrucciones bi y tridimensionales¹⁰⁵.

Los estudios realizados con la tecnología multicorte apoyan el alto valor predictivo negativo de la misma en el TEP, ya presente con los aparatos monocorte, y determinan que la probabilidad de sufrir una TVP con un TC negativo para TEP es inferior al 1%¹⁰².

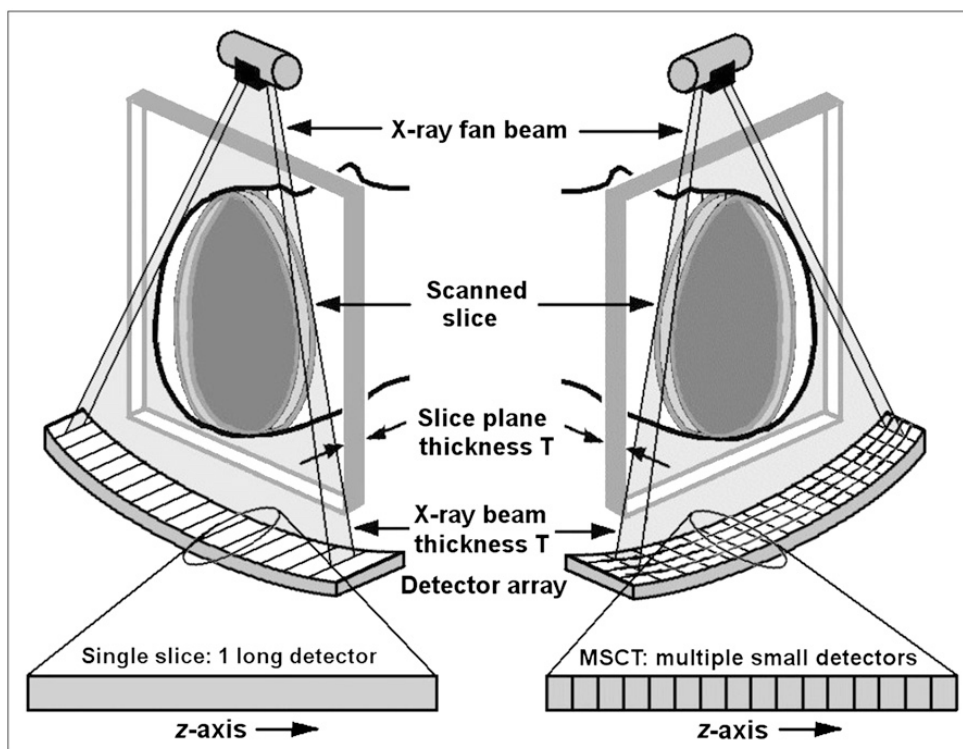


Fig. 5. A la izquierda el detector de una TC monocorte y a la derecha el detector de una TC multicorte. En: Goldman LW. *Principles of CT: Multislice CT*. *J Nucl Med Technol* 2008;36(2):57-68.

De los distintos estudios, el más citado es el PIOPED II (*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II*)¹⁰⁶ cuyo principal objetivo fue evaluar la capacidad del TC multicorte para el diagnóstico del TEP. En él se demostró una mejoría en la sensibilidad y especificidad de la TC multicorte en el diagnóstico del TEP con respecto al monocorte, siendo ambas del 83% y el 96% respectivamente. También confirmó el alto valor predictivo negativo de la TC multicorte, de manera que aquellos individuos con una probabilidad clínica pretest baja y una TC normal tienen un 96% de probabilidades de no tener un TEP, y el alto valor predictivo positivo de la misma, de forma que aquellos pacientes con una probabilidad clínica pretest alta y una TC anormal tienen un 96% de probabilidades de tener un TEP¹⁰⁶.

Además de la realización del diagnóstico del TEP, la TC puede complementar la valoración de los enfermos mediante la detección de TVP en regiones que no pueden ser bien estudiadas con el doppler (venografía con TC) y la identificación de pacientes de alto riesgo de mortalidad mediante un estudio del VD.

Venografía con TC: la ETV engloba dos entidades íntimamente relacionadas como son la TVP y el TEP. Por esta razón, el estudio PIOPED II¹⁰⁶ completó su análisis con la adición de un segundo objetivo que fue determinar si la realización de una exploración del sistema venoso pélvico y de ambas extremidades inferiores mediante TC aumentaría la sensibilidad de la prueba. Los resultados obtenidos demostraron un ascenso en la sensibilidad del 83% al 90%¹⁰⁶.

A raíz de este estudio surgieron dos preguntas, si sería necesario valorar la presencia de TVP en enfermos con TEP, y cuál sería la mejor técnica para hacerlo.

En lo que respecta a la necesidad de descartar la presencia de TVP en un paciente con TEP, el estudio ICOPER⁷ demostró, que la existencia simultánea de TEP y TVP no se asocia a un incremento de la mortalidad, mientras en un estudio realizado posteriormente, sí que encontró un aumento de la mortalidad en este grupo de pacientes⁹⁰. Por esta razón, parece justificado un estudio del territorio venoso de las EEII y de las venas pélvicas sólo en aquellos enfermos en los que se esté planteando un tratamiento ambulatorio precoz para poder garantizar un alta hospitalaria más segura.

Sin embargo existen grandes discrepancias sobre la técnica ideal para su estudio¹⁰⁷. El doppler nos permite una adecuada visualización del sistema venoso de las EEII, pero a diferencia de la venografía por TC, no consigue una correcta evaluación de las venas pélvicas por razones anatómicas. Así, la TC consigue un estudio más completo que el doppler. A pesar de ello, no podemos olvidar, que la prevalencia de la TVP pélvica en enfermos con un TEP es baja (entre un 0,1 - 0,7%)¹⁰⁸, que el estudio pélvico supone un aumento de radiación a nivel gonadal que es de 500-2000 veces superior al estudio aislado para el diagnóstico del TEP¹⁰⁹, y que el aumento de sensibilidad absoluta en el diagnóstico del TEP es de tan sólo el 7%¹⁰⁶. Así, en la actualidad se desaconseja el uso de la venografía por TC para el diagnóstico de la TVP a favor del uso del doppler, ya que ésta no aporta una mayor información al diagnóstico de la TVP que el doppler y se asocia a un aumento en la dosis de radiación sin grandes aumentos en la sensibilidad^{3, 108}.

Estudio del VD: la causa de muerte en el TEP suele ser la inestabilidad hemodinámica secundaria al fracaso del VD y el shock obstructivo que produce el trombo. Por esa razón, la disfunción del VD y su repercusión hemodinámica, deben ser diagnosticadas de forma rápida para permitir una correcta identificación de estos enfermos en riesgo que podrían mejorar con tratamientos más agresivos.

A pesar de que, como se verá más adelante, la ecocardiografía es el método más adecuado para el estudio de esta disfunción, el hecho de que la TC se haya convertido en la técnica de elección para el diagnóstico TEP, y de estar disponible 24 horas al día, ha permitido, además de la valoración detallada de la afectación de la vasculatura pulmonar, conocer, a través de la opacificación de las cavidades cardíacas, la situación del VI y del VD. Para esta evaluación radiológica de la repercusión hemodinámica del TEP se tienen en cuenta varios parámetros¹¹⁰:

1. Índices de obstrucción vascular: existen varios índices que pretenden cuantificar el grado de obstrucción de la vasculatura pulmonar¹¹¹⁻¹¹³. La correlación encontrada entre ellos es alta, pero en la actualidad no se han encontrado diferencias significativas en el valor de estas escalas entre los supervivientes y los fallecidos, por lo que su uso en la práctica clínica habitual es poco frecuente¹¹⁴.
2. Índice VD/VI: se calcula a partir de una TC multicorte realizando una reconstrucción bidimensional de un plano de cuatro cámaras a nivel de las válvulas auriculoventriculares. Los diámetros se identifican tras medir la distancia máxima entre el endocardio y el septo interventricular en una línea perpendicular al eje largo de ambos ventrículos en diástole¹¹⁵.

La presencia de un índice VD/VI mayor de 0,9-1 es indicativo de dilatación del VD, se asocia con una mayor probabilidad de mortalidad intrahospitalaria o deterioro clínico, y tiene una buena correlación con los hallazgos ecocardiográficos^{116, 117}. La existencia de un índice inferior a 1 se asocia con mortalidades en torno al 5%, similares al TEP sin disfunción ventricular, mientras que índices superiores a 1,7 conllevan mortalidades superiores al 20%¹¹⁴.

Idealmente, la valoración de las cavidades ventriculares ha de realizarse en diástole, por lo que muchos autores se han planteado la utilidad de la TC sincronizada con la señal electrocardiográfica. El uso de este tipo de sincronización minimizaría los artefactos causados por el movimiento cardíaco y permitiría un mejor estudio de la diástole. Actualmente existen dos modalidades de TC sincronizada con ECG, la prospectiva y la retrospectiva¹¹⁸.

- Prospectiva: usa la señal de ECG para disparar la TC de manera que sólo se obtienen cortes en diástole. Es una técnica que requiere de mayor tiempo de realización que una TC rutinaria y que puede verse limitada por la taquicardia (FC superiores a 90 latidos por minuto), arritmias y los artefactos del ECG.

- Retrospectiva: en esta técnica hay una grabación simultánea del ECG a la vez que se realiza la TC. A partir del uso de distintos algoritmos se seleccionan las imágenes que corresponden a la diástole que serán posteriormente evaluadas.

La principal ventaja de la sincronización de la TC con la señal de ECG es que permite realizar una medición del tamaño ventricular eliminando los movimientos cardiacos. Sin embargo, esta mayor precisión en las mediciones requiere el uso de una exploración que no es rutinaria en los servicios de Radiología de Urgencias, supone un aumento de los costes, una mayor duración de la prueba, y dosis más altas de radiación, por lo que su utilidad en el TEP ha sido cuestionada¹¹⁷. Estos aspectos, junto con la evidencia existente en la literatura que demuestra que las mediciones obtenidas por TC con sincronización con ECG en comparación con las conseguidas mediante TC convencional son equiparables, en especial el índice VD/VI, hacen que la realización de este tipo de TC no sea recomendable de manera rutinaria en estos enfermos¹¹⁹.

3. Diámetro transversal del tronco de la arteria pulmonar: la relación entre el diámetro transversal del tronco de la arteria pulmonar y las presiones en la arteria pulmonar ha sido bien estudiado, de manera que, diámetros superiores a los 30 mm pueden considerarse como indicadores indirectos de una presión media en la arteria pulmonar (PMAP) superior a los 20 mmHg¹²⁰. La medición del diámetro transversal del tronco de la arteria pulmonar ha de realizarse justo antes de su división en las arterias pulmonares derecha e izquierda y en un plano axial. El ascenso de la PMAP por encima de los 20 mmHg suele relacionarse con obstrucción de un cuarto a un tercio de las ramas pulmonares de mayor calibre¹¹⁰.
4. Diámetro de la vena ácigos: diámetro perpendicular al eje largo, a nivel de la pared lateral derecha de la tráquea. Al igual que ocurre con el índice VD/VI, el diámetro de la vena ácigos ha demostrado ser un predictor de mortalidad. Valores superiores a 10 mm se asocian con una mayor probabilidad de muerte, mientras que valores iguales o inferiores a 7 mm pueden considerarse como normales¹¹⁴.

Podemos concluir que, en la actualidad, la TC multicorte con contraste intravenoso es la técnica de elección para el diagnóstico del TEP y que ha reemplazado a otras como la gammagrafía o la arteriografía pulmonar. Sin embargo, parece que el papel de la TC no va a quedar limitado a un mero diagnóstico del cuadro, sino que va a actuar como una herramienta importante a la hora de estratificar el riesgo de estos enfermos. La evaluación de estos pacientes no debe restringirse exclusivamente al diagnóstico del TEP, y ha de incorporar, de forma rutinaria, un estudio cardiaco con especial atención al VD. A pesar de que la ecografía sigue siendo el método preferido para conocer la función del VD, la TC evalúa la morfología del mismo y permite estimar su funcionalidad sirviendo no sólo como técnica diagnóstica sino como herramienta pronóstica^{114, 117, 121}.

• **Arteriografía pulmonar:** la primera descripción de la arteriografía pulmonar como herramienta diagnóstica del TEP fue publicada en el año 1956¹²². A pesar de que durante décadas ha sido la técnica de elección para el diagnóstico del TEP, la llegada de la TC ha limitado su papel de manera que, en la actualidad, se recomienda exclusivamente en las siguientes situaciones¹²³:

- Sospecha de TEP cuando otros métodos diagnósticos son no concluyentes o no coinciden con la clínica. Es el caso de:
 - ✓ Gammagrafía de V/Q con resultado indeterminado o de baja probabilidad en enfermos con alta sospecha clínica de TEP que no pueden ser sometidos a TC.
 - ✓ TC no concluyente o cuando existen contraindicaciones para su realización.
- Sospecha de TEP crónico.
- Previa a la realización de intervencionismo vascular pulmonar.

El diagnóstico arteriográfico se basa en la detección de un defecto de llenado o de una obstrucción abrupta en la vasculatura arterial pulmonar¹²⁴. La presencia de uno de estos dos hallazgos otorga a la prueba una especificidad del 100%. El diagnóstico puede apoyarse además en otra serie de hallazgos indirectos como el retorno venoso retardado, la vascularización tortuosa o la disminución del flujo pulmonar⁸⁰. La existencia de una arteriografía negativa excluye el diagnóstico de TEP de manera razonable tal y como demostró el estudio PIOPED, en el que la incidencia de TEP en autopsia en enfermos con arteriografía negativa fue del 0,5%⁸².

La arteriografía pulmonar diagnóstica es una técnica que se asocia a pocas complicaciones. La evolución experimentada por los equipos de radiodiagnóstico ha hecho posible la realización de arteriografías con sustracción digital que eliminan o sustraen distintos elementos que dificultan la visualización de los vasos con contraste, a la vez que permiten disminuir la dosis de contraste y el tiempo de realización de la exploración. Este hecho, junto con la aplicación de una monitorización cardiaca continua y el uso de catéteres modernos hacen de la arteriografía una técnica segura.

Las complicaciones asociadas a la arteriografía pulmonar se pueden dividir en tres grandes grupos¹²³:

- Asociadas al punto de punción: la más frecuente es el hematoma. La incidencia de hematomas leves roza el 10%, mientras que la de hematomas graves, definidos como aquellos que producen una anemia que precisa de transfusión, o bien de evacuación quirúrgica o que son los responsables de una demora del alta hospitalaria, se sitúa entre el 0,5 - 1,5%. Pueden encontrarse otras complicaciones menos frecuentes como la disección de la pared arterial, la fístula arteriovenosa o los pseudoaneurismas cuya frecuencia individual es inferior al 1%.

- Complicaciones sistémicas: afectan a menos del 5% de los enfermos y suelen ser leves. Las más frecuentes son las náuseas, vómitos y las reacciones alérgicas o la nefropatía asociada a contraste. Se estima que menos de un 1% de estos enfermos precisarán ingreso hospitalario por estas causas.
- Asociadas al catéter y a su manipulación: incluyen disecciones y fenómenos embólicos asociados con el catéter. Su frecuencia es de un 0,15 - 2%.

No existen contraindicaciones absolutas para la realización de esta técnica. Se consideran contraindicaciones relativas⁸⁰:

- La alergia documentada al contraste.
- Bloqueo de la rama izquierda del haz de His. Puede asociarse a un mayor riesgo de bloqueo cardiaco.
- Insuficiencia renal.
- Diátesis hemorrágica.
- Presión arterial pulmonar elevada (> 70 mmHg) o presión diastólica del ventrículo derecho elevada (> 20 mmHg).

En la actualidad, el papel del radiólogo intervencionista en el TEP está cambiando. La arteriografía pulmonar ha dejado de ser el *gold standard* para el diagnóstico del TEP dando paso a la TC, que es una técnica más rápida y accesible que la arteriografía. Por lo tanto, más que un método de diagnóstico, la arteriografía pulmonar se está convirtiendo en una herramienta de tratamiento en constante evolución, que no sólo nos permite evaluar las presiones arteriales pulmonares, sino abordar y tratar el trombo con distintos métodos que serán discutidos más adelante¹²⁵.

- Angiografía por resonancia magnética (ARM): la ARM presenta varias ventajas teóricas con respecto a la TC con contraste intravenoso como técnica de imagen, ya que, a diferencia de esta última no emite una radiación ionizante y para su realización no es preciso la administración de contrastes iodados claramente más anafilactoides y nefrotóxicos que aquellos empleados para la elaboración de la angio-RMN⁸⁰.

Los tres métodos más usados para el diagnóstico del TEP mediante ARM en la actualidad son⁹⁶:

- ARM-gadolinio: es la técnica más común. Hace uso del gadolinio como medio de contraste.
- Resonancia magnética en tiempo real: la adquisición de imágenes está sincronizada con el ciclo respiratorio, minimizando de esta manera los artefactos secundarios al movimiento, y a diferencia del resto de técnicas no precisa contraste.
- ARM-perfusión: consigue un estudio óptimo sin necesidad de apnea. Precisa contraste y, en ocasiones, se realiza inmediatamente después de la ARM-gadolinio.

Los hallazgos más frecuentemente encontrados y sugestivos de TEP se pueden clasificar en¹²⁶:

- Signos arteriales pulmonares: disminución del calibre arterial, cese del flujo distal o una obstrucción o defecto parcial de llenado de la luz vascular (signo del polo de menta o del rail de tren).
- Signos de hipertensión pulmonar: dilatación de las arterias pulmonares principales, movimiento paradójico del septo.
- Signos intraparenquimatosos: defectos de perfusión triangulares con base pleural.

A pesar de sus teóricas ventajas, la complejidad en su realización y su interpretación, así como la necesidad de un mayor tiempo de exploración y, en el caso de la ARM-gadolinio, de mantener un cierta inmovilidad torácica, junto con la imposibilidad de ser realizada en enfermos con implantes metálicos, ha hecho que fuese una técnica rara vez considerada para el diagnóstico del TEP¹²⁷. Por estas razones, se puso en marcha el estudio PIOPED III que pretendió conocer la precisión diagnóstica de la ARM-gadolinio y cuyos resultados fueron publicados en abril de 2010. En él, los autores demuestran que la principal limitación de la técnica radica en la obtención de imágenes que resulten adecuadas para la interpretación, ya que un 25% de los enfermos sometidos a ARM-gadolinio se obtuvieron imágenes de calidad subóptima y que no pudieron ser interpretadas de forma adecuada. Además, la sensibilidad de la técnica se situó sólo en un 79% mientras que su especificidad alcanzó el 99%^{128, 129}.

Se puede concluir que la ARM no es una técnica idónea para el diagnóstico del TEP y que quizás, su realización pueda ser planteable en aquellos centros con amplia experiencia en resonancia magnética y en pacientes con contraindicaciones para ser sometidos al resto de pruebas expuestas previamente.

5.3 Algoritmo diagnóstico:

Existen múltiples algoritmos destinados al diagnóstico del TEP, y su principal razón de existencia reside en conseguir diferenciar al 25% de los pacientes afectos y que necesitan un tratamiento anticoagulante de forma rápida, del 75% restante^{82, 130}. Todos ellos tienen en común la aplicación, en un primer momento, de modelos de probabilidad diagnóstica pretest a enfermos hemodinámicamente estables (PAS > 90 mmHg), que pretenden, a través de la historia clínica y la exploración física, clasificar al paciente como de probabilidad baja, intermedia o alta de TEP.

Dentro de estos modelos de probabilidad pretest, algunos de ellos están ampliamente validados, como es el caso de las escalas de Pisa⁴⁶, Génova⁴⁵ y Wells⁴⁴, mientras que otros han demostrado su validez en distintas publicaciones científicas^{130, 131}. Hay modelos que han sido validados para el diagnóstico de TEP en pacientes hospitalizados, como la escala de Wells⁵², otros son más adecuados para su aplicación en pacientes extrahospitalarios con pocos factores de riesgo y comorbilidades, como es la escala de Génova⁴⁸, y otros modelos implican la realización de pruebas diagnósticas básicas como la RxT o el ECG, modelo de Pisa⁴⁸.

Por lo tanto, independientemente del modelo que decidamos usar, será la clínica y la exploración física las que marquen inicialmente el camino a seguir⁵⁸. En los pacientes con baja o intermedia probabilidad pretest (pacientes de bajo riesgo) la valoración se comenzará por el DD, mientras que en aquellos enfermos con alta probabilidad pretest (pacientes de alto riesgo) iniciaremos la valoración por la TC torácica con contraste intravenoso^{3, 58, 132}. Tan sólo en aquellos enfermos con clínica sugestiva de TVP se comenzará la exploración con un ecodoppler de EEII¹³³.

En la siguiente figura (Fig. 6) se resume el algoritmo diagnóstico a seguir en enfermos con TEP y estabilidad hemodinámica. El diagnóstico del TEP con inestabilidad hemodinámica será discutido a continuación.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA EL TEP CON ESTABILIDAD HEMODINÁMICA

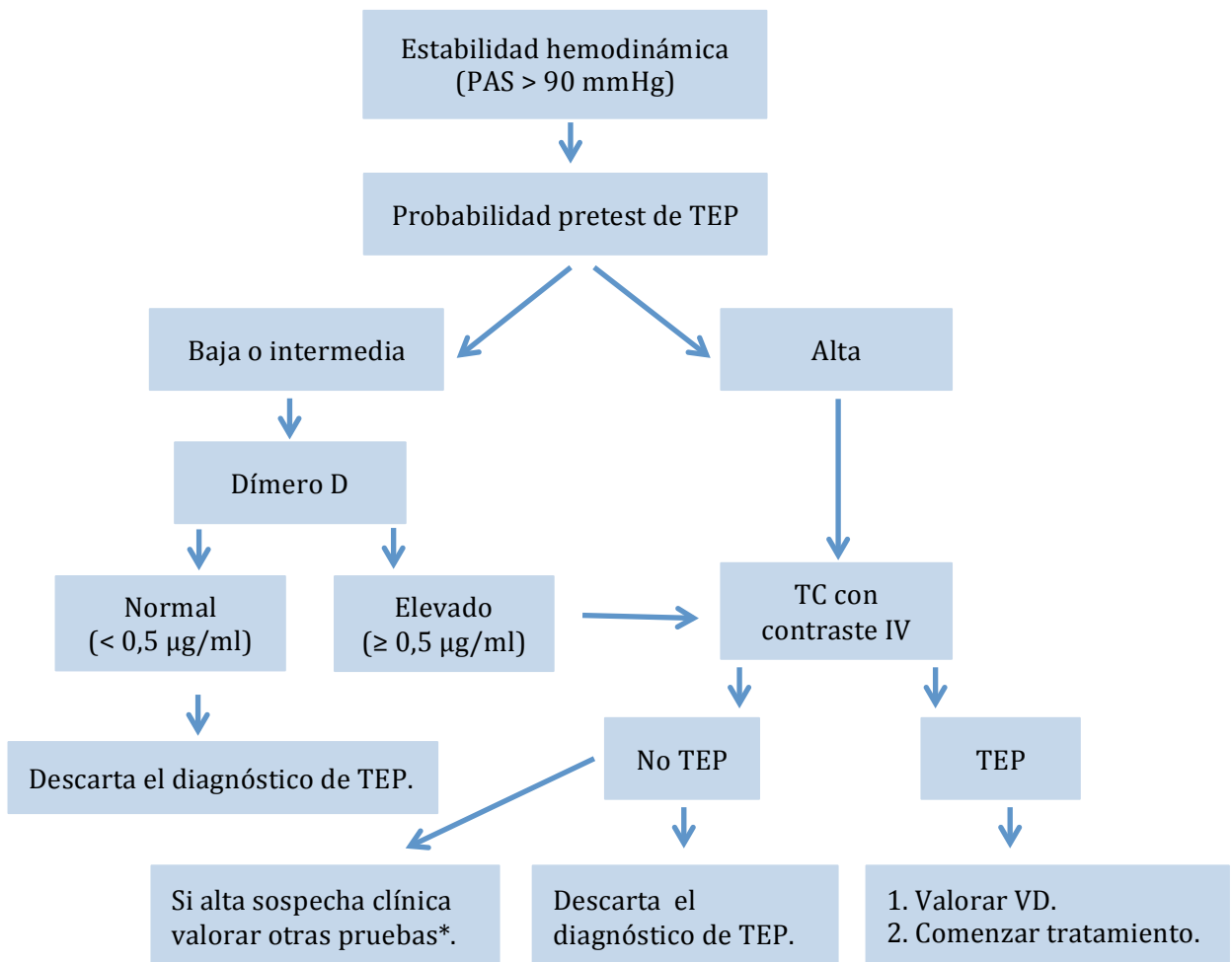


Fig. 6. Algoritmo diagnóstico para el TEP con estabilidad hemodinámica^{3, 58, 132, 133}. * Si existe una probabilidad pretest alta y la TC resulta negativa para TEP, valorar arteriografía o ARM.

5.4 Diagnóstico del TEP en situaciones especiales:

- Inestabilidad hemodinámica: la inestabilidad hemodinámica en los enfermos que sufren un TEP se relaciona directamente con la presencia de un aumento brusco de la postcarga del VD. La aparición de presiones en la arteria pulmonar por encima de los 40 mmHg, debido a las características anatómicas del VD, llevan a un fracaso del mismo, que se sigue de hipotensión arterial y en ocasiones de un shock de tipo obstructivo²⁹.

La existencia de inestabilidad hemodinámica, definida como una PAS < 90 mmHg o una caída de la PAS habitual del paciente superior a 40 mmHg durante más de 15 minutos³, dificulta el diagnóstico, porque la gravedad del cuadro imposibilita el traslado del enfermo y obliga a la realización de un diagnóstico a pie de cama para garantizar su seguridad.

La herramienta ideal para hacer el diagnóstico de TEP en esta situación es, por lo tanto, el ecocardiograma transtorácico, que nos permita valorar la existencia de una disfunción ventricular derecha sin movilizar al paciente^{3, 14, 35, 58, 132}.

Sin embargo la valoración ecocardiográfica del VD es compleja, fundamentalmente, por razones anatómicas, como son su localización inmediatamente debajo del esternón y su morfología de pirámide con base triangular. Es por ello que se recomienda que dicha valoración sea realizada haciendo uso de parámetros cualitativos y cuantitativos^{134, 135}.

Dentro de los parámetros cualitativos los más importantes son la valoración visual de la contractilidad del VD, que permite saber de forma rápida si la funcionalidad del VD es correcta o no, y el movimiento paradójico del septo. En condiciones normales, el septo interventricular se comporta como parte del VI, de manera que en sístole se desplaza hacia el centro del mismo y en diástole hacia el VD. Esto es lo que se conoce como movimiento interventricular septal tipo I y conlleva el mantenimiento de la forma circular del VI en sístole y diástole. En el TEP, el aumento de presión y de volumen que sufre el VD distorsiona su geometría causando un desplazamiento hacia la izquierda del septo interventricular que puede llegar a invadir la cavidad ventricular izquierda y repercutir en el llenado del VI y en el GC¹³⁶. Se habla de movimiento paradójico del septo o de septo paradójico, en aquellas ocasiones en las que el movimiento del mismo no se iguala al del resto del VI. El movimiento paradójico del septo engloba los movimientos interventriculares septales de tipo II y tipo III. El tipo II es aquella situación en la que durante la sístole el septo interventricular se encuentra aplanado y en el tipo III, el septo se desplaza hacia el interior del VI durante la diástole, dificultando el llenado ventricular y pudiendo causar una disminución del GC.

En el grupo de los parámetros cuantitativos podemos encontrar una variedad muy amplia de mediciones, pero si queremos que la valoración sea óptima estos parámetros deben incluir el tamaño del VD (al menos uno de los diámetros), la valoración de la función sistólica, y el cálculo estimado de la PSAP¹³⁴. Estos se detallan de manera pormenorizada a continuación^{134, 137, 138}:

A. *Tamaño del VD*^{139, 140}: el aumento de presión y/o el aumento de volumen a nivel del VD favorecen su dilatación. Para una correcta valoración de las dimensiones del VD se recomienda hacer uso de una visión en un plano de cuatro cámaras en diástole. Si en dicho plano el VD es mayor que el VI, al igual que puede ocurrir en la TC, es razonable sospechar una sobrecarga del mismo. Para determinar las dimensiones del VD podemos hacer referencia a tres diámetros (Fig. 7):

1. El diámetro basal del VD: se define como la distancia máxima entre las paredes ventriculares en el tercio basal en un plano de cuatro cámaras. Se considera anormal cuando éste supera los 42 mm.
2. El diámetro del tercio medio del VD: la medición se realiza en el tercio medio del VD, a nivel de los músculos papilares del VI. Se considera anormal un diámetro superior a los 35 mm.
3. El diámetro longitudinal del VD: desde el anillo tricuspídeo hasta el ápex del VD. Se considera anormal un diámetro > 86 mm.

La presencia de un aumento en uno de los mismos es indicativo de dilatación del VD.

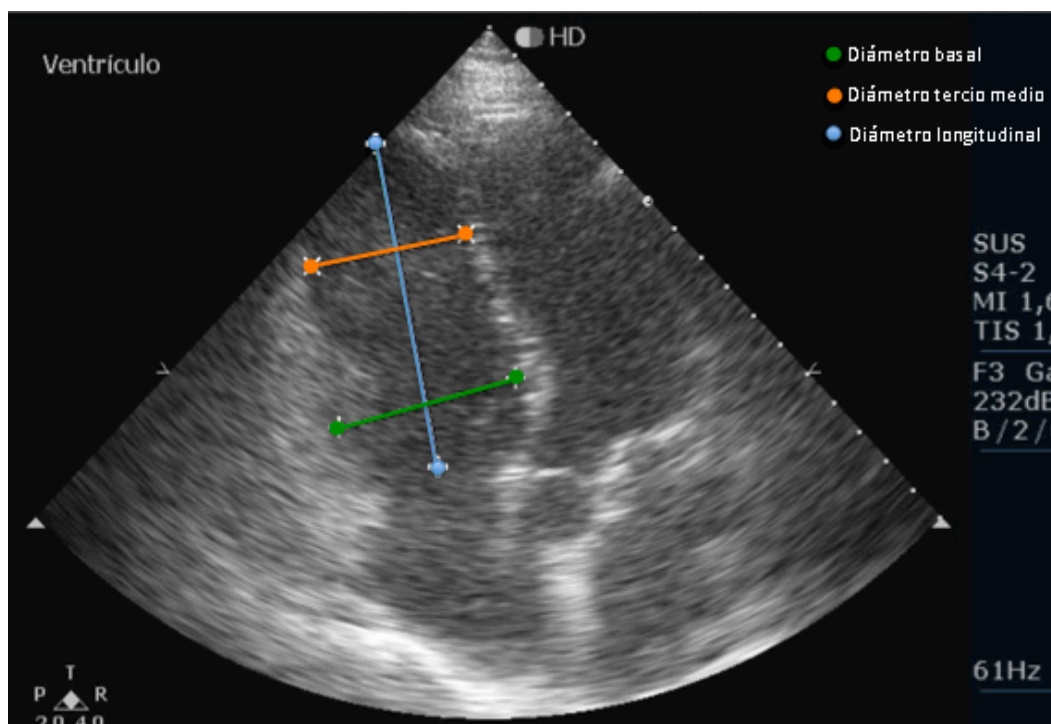


Fig. 7. Diámetros del VD medidos en un plano de cuatro cámaras.

B. *Función sistólica del VD*: puede ser valorada por, al menos, uno de los siguientes indicadores:

1. Cambio fraccional del área (CFA) del VD: el cálculo del CFA del VD puede obtenerse mediante la siguiente fórmula matemática:

$$\frac{\text{Área al final de la diástole (cm}^2\text{)} - \text{Área al final de la sístole (cm}^2\text{)}}{\text{Área al final de la diástole (cm}^2\text{)}} \times 100$$

Las áreas se obtienen en un plano de cuatro cámaras realizando un trazado del endocardio en sístole y en diástole, desde el anillo tricuspídeo, por la pared libre hasta el ápex y por el tabique interventricular de nuevo hasta el anillo (Fig. 8 y Fig. 9). Valores inferiores al 35% son considerados como patológicos.

El CFA del VD actúa como predictor independiente de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular agudo, muerte súbita y mortalidad en paciente afecto de TEP o infarto agudo de miocardio, pero para su realización es preciso una correcta visualización del endocardio¹³⁴.

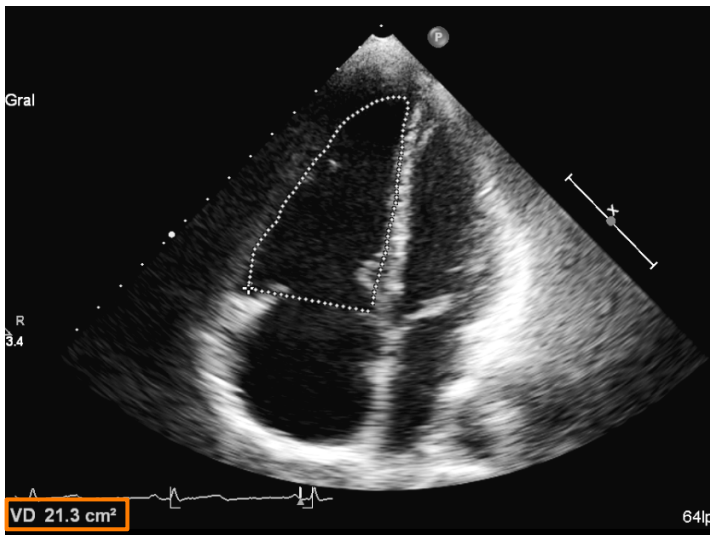
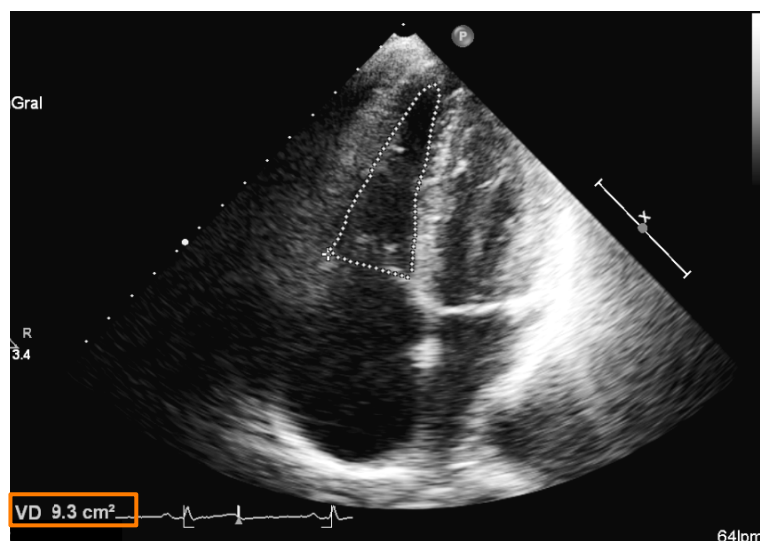


Fig. 8. Cálculo del área del VD al final de la diástole (punteado) cuyo valor es de 21,3 cm² (recuadrado naranja).

Fig. 9. Cálculo del área del VD al final de la sístole (punteado) cuyo valor es de 9,3 cm² (recuadro naranja).

Cálculo del CFA:

$$\text{CFA: } \frac{21,3 - 9,3}{9,3} \times 100 = 56,3\%$$



2. TAPSE: el acrónimo TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) hace referencia a la excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo. Para obtenerlo es necesario realizar un corte en el modo M a nivel del anillo tricuspídeo captado en un plano de cuatro cámaras y medir el desplazamiento del mismo durante la sístole (Fig. 10). Un desplazamiento ≤ 15 mm es considerado como anormal^{134, 136, 141}.

El TAPSE es una forma simple de medir la función ventricular derecha y no requiere el uso de un sistema sofisticado ni de un análisis prolongado de la imagen. Sin embargo, como factor limitante, analiza de forma aislada el movimiento de un solo segmento ventricular y extrapola el mismo a todo el VD por lo que, en alteraciones segmentarias de la contractilidad, puede llevar a error¹³⁴.

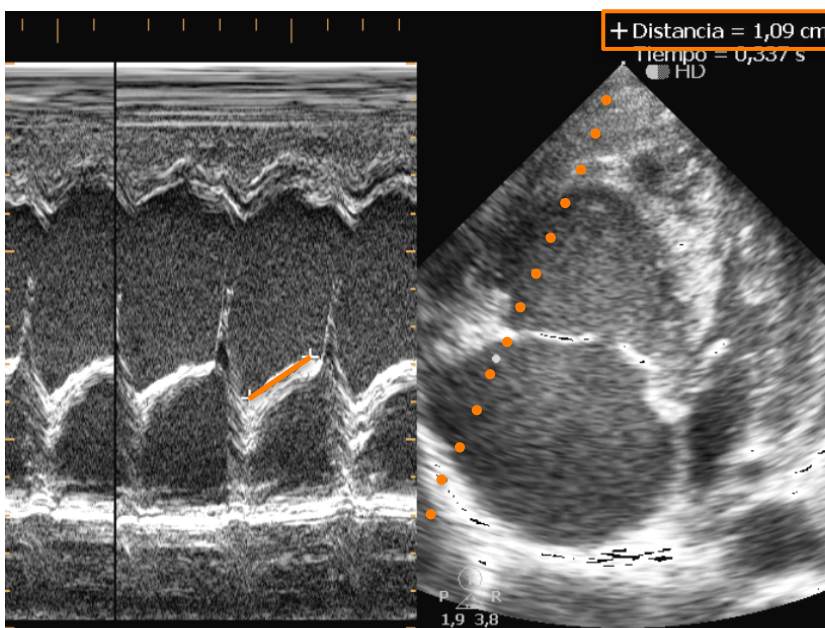


Fig. 10. Medición del TAPSE. A la izquierda, corte en modo M, la línea naranja es el desplazamiento del anillo entre sístole y diástole. A la derecha, cursor (punteado naranja) atravesando el anillo tricuspídeo. El valor del TAPSE es de 1,09 cm (recuadro naranja).

3. Doppler tisular¹³⁴: es una herramienta que permite aplicar la tecnología doppler (pulsado o continuo) al análisis de tejidos, y que tiene su origen en la primera mitad de la década de los noventa.

En el corazón encontramos dos elementos reflectores de ultrasonido:

- La sangre: se caracteriza por su señal de baja intensidad y sus velocidades altas (0,5-1,5 m/seg).
- El miocardio: genera una señal de alta intensidad y velocidad baja (15 cm/seg) que será usada para valorar la función ventricular.

En el caso del VD las regiones miocárdicas que resultan más fiables y reproducibles son el anillo tricuspídeo y el segmento basal de la pared libre donde se va a analizar la velocidad longitudinal de desplazamiento (S') que será correspondiente a la mayor velocidad sistólica y reflejará la funcionalidad del VD.

Para hacer una correcta medición de S' hay que situarse en un plano de cuatro cámaras a nivel del anillo tricuspídeo o del segmento basal de la pared libre. Se desaconseja la evaluación de las regiones medial y apical de la pared libre por la baja probabilidad de obtener una señal adecuada y la gran disparidad existente en sus valores de referencia.

Se reconoce como patológico la existencia de una $S' < 10$ cm/seg a nivel del segmento basal y del anillo tricuspídeo.

El principal inconveniente de este método es que, al igual que en la valoración del TAPSE, se ha de asumir que la funcionalidad de un único segmento representa a todo el VD lo que puede llevar a error en caso de alteraciones regionales de la contractilidad.

C. *PSAP*¹⁴²: la PSAP puede ser determinada de manera indirecta mediante ecocardiografía. Para la medición de la misma es necesario que se cumplan dos condiciones:

- La existencia de una insuficiencia tricuspídea (IT).
- La ausencia de gradiente a través de la válvula pulmonar o de obstrucción al tracto de salida del VD, ya que, en estas circunstancias, la PSAP es igual a la presión sistólica del VD (PSVD).

Para el cálculo de la PSAP se hace uso de la ecuación simplificada de Bernouille donde $PSVD = 4V^2 +$ presión en la aurícula derecha, donde V es la velocidad pico (en metros por segundo) del jet de la IT, y la presión en la aurícula derecha aquella derivada ecocardiográficamente a partir del diámetro de la vena cava inferior. Se considera como patológica la existencia de una PSAP mayor de 30-35 mmHg.

Por otra parte, el ecocardiograma nos servirá para hacer un rápido diagnóstico diferencial con otras causas de hipotensión arterial como el taponamiento pericárdico, la disección aórtica o el infarto agudo de miocardio¹⁴³.

Por lo tanto, en aquellos individuos con hipotensión arterial y sospecha de TEP, la ecocardiografía representa una herramienta básica para su diagnóstico. Se puede asegurar que la existencia de un VD normal en el contexto de un cuadro de hipotensión arterial descarta la existencia de TEP, mientras que la presencia de signos que indiquen su disfunción, junto con un cuadro clínico compatible, es suficiente para iniciar una trombolisis sistémica^{3, 132}.

- Embarazo: el TEP constituye la causa más frecuente de mortalidad materna en el embarazo en los países desarrollados^{3, 133}. La incidencia estimada de la ETV en este grupo es de 0,76 – 1,72 por 1000 embarazos, lo que supone una incidencia cuatro veces mayor que en el resto de la población (Fig. 11)¹⁴⁴. Esta tendencia se justifica por la aparición de una hipercoagulabilidad fisiológica junto con un aumento del estasis venoso¹⁴⁵.

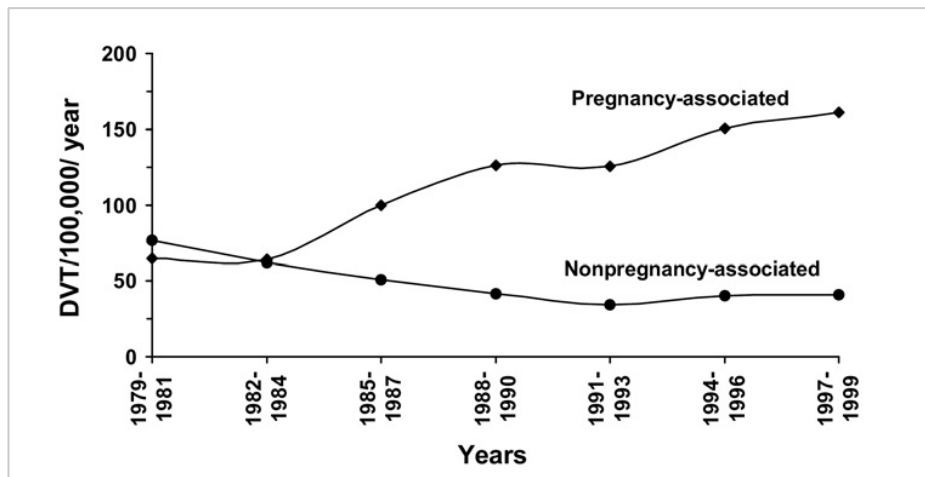


Fig. 11. Incidencia de TVP en mujeres embarazadas con respecto a mujeres no embarazadas. En Stein PD, Hull RD, Kayali F, Olson RE, Alshab AK, Meyers FA, et al. Venous thromboembolism in pregnancy: 21-Year trends. *Am J Med* 2004;117(2):121-5.

El diagnóstico del TEP en esta población es complejo y controvertido. Al igual que en el resto de enfermos, éste puede realizarse haciendo uso de:

- Valoración clínica: las manifestaciones clínicas asociadas al TEP pueden ser confundidas en ocasiones con fenómenos fisiológicos relacionados con la gestación, lo que puede dificultar la evaluación inicial.
- Dímero D: la situación de hipercoagulabilidad que aparece en esta población conlleva un ascenso de las cifras de DD de manera que no existe un valor límite a partir del cual podamos sospechar el diagnóstico^{19, 143, 146}, sin embargo, la presencia de un DD negativo descarta razonablemente la existencia de TEP¹³².
- Pruebas de imagen: la mayor preocupación, tanto por el feto como por la madre, radica en la exposición a la radiación y a contrastes iodados. Los efectos de la radiación a nivel fetal dependen tanto de la edad gestacional como de la dosis, mientras que a nivel materno, la radiación afectará fundamentalmente al tejido mamario particularmente sensible a ésta durante su desarrollo gestacional¹⁹. En lo que respecta a los contrastes iodados, aunque son considerados FDA B y no se han evidenciado efectos teratogénicos relacionados con los mismos, su efecto puede aparecer como una supresión de la función tiroidea en el neonato⁵³.

En la actualidad existe consenso en que las pruebas de imagen no se deben demorar en el caso de sospecha de TEP en la gestante, debido a que si no se administra un adecuado tratamiento para éste, el riesgo fetal de muerte, es mayor^{58, 133}. Las pruebas de imagen usadas son:

- a. RxT: muchos autores recomiendan empezar por esta exploración, ya que ayuda a descartar otros procesos pulmonares que puedan asemejarse a un TEP como la neumonía o el neumotórax^{19, 146}.

- b. Doppler de EEII: los ultrasonidos son una técnica segura para la embarazada y el feto. El hallazgo de una TVP es suficiente para iniciar un tratamiento anticoagulante, mientras que la existencia de un doppler negativo obliga a la realización de otras pruebas de imagen para descartar el TEP^{53, 146}.
- c. TC con contraste intravenoso: es la prueba de elección para el diagnóstico del TEP después de un doppler negativo^{19, 133}. Durante los dos primeros trimestres de desarrollo fetal la dosis de radiación que recibe el feto con una TC es menor que la que recibiría con una gammagrafía de V/Q, aunque la dosis que recibe la madre es mayor con la TC. Durante el tercer trimestre la dosis se iguala con las dos técnicas por la elevación fetal a nivel abdominal. En la actualidad se recomienda ajustar la realización de la TC para minimizar la radiación y la exposición a contraste yodado.
- d. Gammagrafía de V/Q: de elección en aquellas pacientes alérgicas a contrastes yodados o con insuficiencia renal.
- e. ARM: es segura en la embarazada, pero tiene las mismas desventajas que en el resto de la población, por lo que no se recomienda su uso rutinario.
- f. Arteriografía pulmonar: ha sido ampliamente sustituida por la TC y no se recomienda en el embarazo.

Ante la posibilidad de no diagnosticar una condición que puede ser potencialmente fatal, o de someter a la enferma a una anticoagulación innecesaria, el médico debe intentar obtener siempre un diagnóstico de certeza, por ello el miedo a los efectos de una radiación sobre el feto y la madre debe quedar siempre en un segundo plano^{3, 58} (Tabla 10).

Dosis estimada de radiación fetal para las distintas pruebas de imagen	
Prueba	Dosis (μGy)
Rx de tórax	< 10
TC de tórax con contraste intravenoso	<ul style="list-style-type: none"> • Primer trimestre: 3-20 • Segundo trimestre: 8-77 • Tercer trimestre: 51-130
Gammagrafía de V/Q	60-120
Arteriografía pulmonar con acceso braquial	< 500

Tabla 10. Dosis estimada de radiación para las distintas pruebas de imagen. Se considera como límite superior de seguridad los 50.000 μGy ¹⁴⁷. En: *Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008;29(18):2276-315.*

- Alérgicos a contrastes yodados e insuficiencia renal previa: los contrastes yodados, a pesar de ser una herramienta muy utilizada en radiología, se asocian a distintas complicaciones como son las reacciones alérgicas, y la aparición o empeoramiento, de una insuficiencia renal (nefropatía asociada a contraste), lo que en ocasiones limita el uso de la TC como herramienta diagnóstica^{53, 132}.

Los fenómenos alérgicos asociados a contrastes iodados tienen una frecuencia variable que va del 0,2 al 8% dependiendo del tipo de contraste usado. En ocasiones estas reacciones pueden aparecer a modo de fenómenos alérgicos graves o incluso de shock anafiláctico. En este grupo de pacientes no se ha visto una clara asociación con un tipo determinado de contraste lo que hace su aparición impredecible¹⁴⁸. En el caso de enfermos con historia de reacciones alérgicas leves o moderadas al contraste iodado, se puede plantear el uso de la TC previa administración de un tratamiento profiláctico con esteroides, mientras que, en pacientes con reacciones previas graves puede valorarse la realización de TC con contrastes no iodados como el gadolinio, o de una ARM¹³².

La nefropatía por contraste se define como la aparición de un ascenso de las cifras de creatinina sérica (Cr) de 0,5 mg/dl o un aumento del 25% con respecto al valor previo a la administración de contraste^{149, 150}. Su incidencia es muy variable según las series, pero el estudio PIOPED II la sitúa en torno al 0,1% para contrastes iodados no iónicos y de baja osmolaridad¹³². En aquellos enfermos con mayor predisposición a la nefropatía asociada a contraste (Tabla 11) o con fracaso renal previo, en los que sea inevitable la realización de la TC, existen múltiples estrategias profilácticas que tienen en común la necesidad de una correcta expansión de volumen con soluciones como el suero salino fisiológico 0,9% o el bicarbonato¹⁵¹⁻¹⁵⁴ y el uso de la N - Acetilcisteína^{155, 156}.

Factores predisponentes de la nefropatía por contraste
Insuficiencia renal crónica.
Diabetes mellitus.
Deshidratación.
Edad avanzada.
Uso de otras drogas nefrotóxicas.
Inestabilidad hemodinámica.

Tabla 11. Factores predisponentes de la nefropatía por contraste. En *Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: Updated ESUR contrast media safety committee guidelines. Eur Radiol 2011;21(12):2527-41.*

En estos grupos de enfermos es mejor evitar, siempre que sea posible, la realización de la TC. Para ello se debe apoyar el diagnóstico del TEP en la valoración clínica, el DD, el doppler de EEII y la gammagrafía de V/Q^{53, 132}. Si a pesar de ello es preciso realizar una TC se recomienda hacer una buena profilaxis con esteroides en el caso de los alérgicos o una correcta expansión de volumen junto con la administración de N - Acetilcisteína en el caso de riesgo o presencia de insuficiencia renal.

- Enfermos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): la incidencia de ETV en los pacientes ingresados en UCI es mayor que en el resto de la población. Se estima que durante la primera semana de ingreso en UCI puede llegar a ser hasta del 30% si no se administra una adecuada profilaxis, y que la mortalidad es un 40% mayor que en el resto de los enfermos afectados por ella¹⁵⁷.

A pesar de su elevada incidencia, el diagnóstico puede ser complejo, dado que es frecuente que los enfermos ingresados en UCI presenten múltiples alteraciones tanto en la exploración física como en la analítica, que pueden dificultar el diagnóstico de TEP. En este grupo de pacientes no se hace uso de las escalas de probabilidad clínica (Wells, Génova o Pisa) ya que habitualmente presentan, simplemente por su condición de gravedad, varios factores de riesgo, ni tampoco del DD, porque, en la mayoría de estos enfermos se encuentra elevado por diversas razones (infección, enfermedad tumoral, enfermos postquirúrgicos...). Gasométricamente la hipoxemia no es útil, debido a que su origen puede ser múltiple, mientras que la aparición súbita de hipocapnia sí puede orientar hacia el diagnóstico de TEP²⁸.

Por lo tanto, la mejor forma de diagnosticar el TEP en el paciente crítico son las pruebas de imagen. Se recomienda empezar con un doppler de EEII y la presencia de TVP en el mismo sería suficiente para anticoagular, mientras que su negatividad obligaría a la realización de otras exploraciones. Idealmente, si el enfermo se encuentra hemodinámicamente estable y si su situación permite el traslado, el *gold standard* para el diagnóstico continúa siendo la TC con contraste intravenoso, que además, nos permite hacer un diagnóstico diferencial con otros procesos. Otras técnicas diagnósticas tienen un papel limitado. La gammagrafía de V/Q se recomienda sólo en aquellos con alergias graves a contraste yodado porque, la obtención de imágenes de ventilación adecuadas, suele ser técnicamente compleja, y la arteriografía queda limitada exclusivamente para enfermos en los que además se vaya a realizar algún tipo de intervencionismo vascular. En el caso de los pacientes hemodinámicamente inestables, el ecocardiograma es crucial para realizar un diagnóstico rápido y a pie de cama^{28, 53}.

Así pues el diagnóstico del TEP en el enfermo crítico es similar al del resto de enfermos siempre que se pueda garantizar la seguridad del enfermo durante la realización de las distintas pruebas.

6. FACTORES PRONÓSTICOS:

Los dos factores más determinantes en la morbimortalidad de los enfermos con un TEP y, por lo tanto, en su pronóstico, son la presencia de hipotensión arterial y la existencia de disfunción del VD^{3, 12, 14, 28, 58, 158}.

Se sabe que el mejor predictor de muerte en el momento del diagnóstico del TEP es la hipotensión arterial. Ésta puede manifestarse en forma de síncope, acompañarse de shock cardiogénico de tipo obstructivo o, en los casos más graves, de parada cardiorrespiratoria (PCR)^{14, 28, 39}(Fig. 12). La presencia de una PAS < 90 mmHg se asocia, según el estudio ICOPER⁷, a una mortalidad del 58,3%, lo que supone cuadruplicar la mortalidad encontrada en los enfermos con estabilidad hemodinámica (15,1%) en ese mismo estudio. Estas cifras de mortalidad han sido ampliamente corroboradas y, en la actualidad, se estima que la presencia de hipotensión arterial se asocia a un incremento de la mortalidad de tres a siete veces con respecto a pacientes hemodinámicamente estables^{14, 42, 159}. Es por esta razón que, este grupo de enfermos, es considerado de alto riesgo, y en él se defiende el uso de un tratamiento más agresivo como es la fibrinólisis sistémica intravenosa (FSIV) de cara a conseguir una pronta disolución del trombo^{3, 58}.

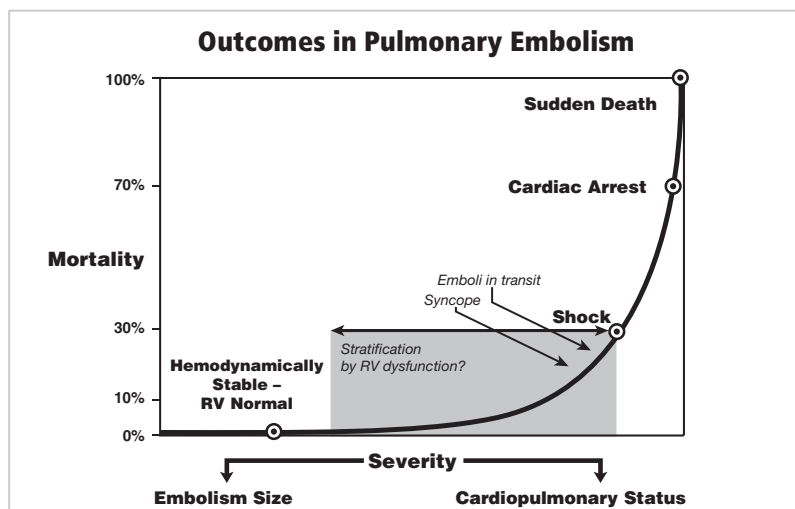


Fig. 12. Mortalidad del TEP según la situación hemodinámica. En Wood KE. *Major pulmonary embolism. Chest 2002;121(3):877-905.*

El segundo factor pronóstico es la presencia de disfunción del VD^{12, 160}. El estudio ICOPER demostró que la presencia de disfunción ventricular derecha se asociaba a un ascenso de la mortalidad ya valorable a las dos semanas, y que éste se mantenía hasta los tres meses (Fig. 13)⁷. Al igual que ocurre con la hipotensión arterial, este hallazgo del estudio ICOPER ha sido confirmado a posteriori por diversas publicaciones (Fig.14)^{11-13, 34, 160, 161} y ha suscitado dos grandes cuestiones que, aún hoy en día, no se encuentran bien resueltas, y son uno de los motivos principales de realización de esta tesis.

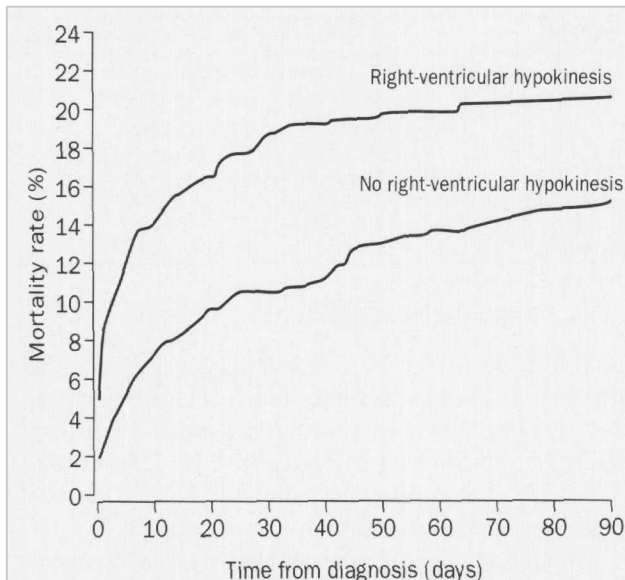
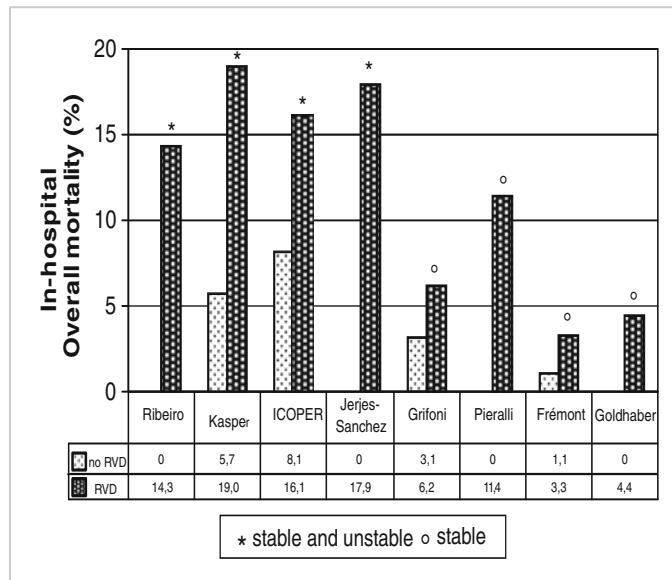


Fig. 13. Mortalidad acumulada en relación con la situación del VD en el momento del diagnóstico del TEP. En: Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPEr). *Lancet* 1999;353(9162):1386-9.

Fig. 14. Mortalidad intrahospitalaria encontrada en distintos estudios en pacientes diagnosticados de TEP con (punteado negro) y sin (punteado gris) disfunción del VD en el ecocardiograma. En: Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Right ventricle dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2010;5(5):453-5.



La primera cuestión se centra en la necesidad de definir en qué enfermos hay que hacer una adecuada valoración del VD y cómo debe llevarse a cabo. Se estima que, entre un 40 - 70% de los enfermos con TEP presentan una disfunción del VD en el momento del diagnóstico, y que, la gran mayoría de ellos, se encuentran hemodinámicamente estables, haciendo aún más difícil su identificación^{7, 162}. Debido a su alta frecuencia y a su importancia como marcador de mortalidad, la disfunción ventricular derecha debería ser descartada en todos los enfermos con el diagnóstico de TEP, especialmente en aquellos en los que el síntoma inicial haya sido un síncope, ya que éste suele indicar una caída brusca del GC por una obstrucción importante del árbol vascular pulmonar³⁹.

Para valorar la disfunción del VD se recomienda hacer uso de distintas pruebas complementarias:

- Determinaciones de laboratorio: la troponina I y el NT-proBNP actúan como marcadores de daño miocárdico, y su ascenso se relaciona con la presencia de sobrecarga a nivel del VD³. Su papel en el TEP reside fundamentalmente en identificar pacientes con un riesgo bajo de mortalidad asociada a disfunción miocárdica, ya que ambos tienen un alto valor predictivo negativo³⁹. Determinaciones de troponina I inferiores a 0,07 ng/ml tiene un valor predictivo negativo para mortalidad intrahospitalaria del 98%¹⁶³, mientras que valores de NT-proBNP inferiores a 300 pg/ml sirven para identificar a pacientes de bajo riesgo de complicaciones^{28,71}. La presencia de una troponina I o de un NT-proBNP elevado obligará a la realización de una ecocardiografía para descartar la presencia de disfunción ventricular derecha. En la actualidad ninguno ha demostrado ser superior al otro³⁹.

- Pruebas de imagen:

- ECG: la presencia de un patrón S1Q3T3 y de ondas T invertidas en V1-V3 es muy sugestiva de sobrecarga de cavidades derechas^{28,73,77}.
- TC: la presencia en la TC de un índice VD/VI > 1 indica una dilatación del VD, y es muy sugestiva de disfunción del mismo^{114,115}. La existencia de una amplia carga trombótica, de un embolismo en silla de montar¹⁶⁴ y de otros factores como el aumento del diámetro de la vena ácigos o de la arteria pulmonar, son sugestivos de una sobrecarga del VD^{110,114}.
- Ecocardiografía: es, sin duda alguna, la mejor manera de valorar la contractilidad del VD^{158,161}. No existe un único parámetro ecocardiográfico que por sí sólo sea suficiente para realizar una correcta valoración del VD. Se recomienda hacer uso de parámetros cuantitativos y cualitativos para que la valoración sea lo más completa posible^{29,134}. Los inconvenientes asociados a esta técnica hacen referencia a su disponibilidad a lo largo de las 24 horas del día y a la necesidad de obtener una buena ventana acústica para realizar una valoración adecuada.

Probablemente, lo más sencillo es iniciar la valoración del VD con el ECG, los datos bioquímicos y los hallazgos de la TC. Si éstos sugieren sobrecarga del VD habría que realizar una valoración más completa del mismo mediante ecocardiografía³⁹.

Tan importante es la funcionalidad del VD que ha marcado los cambios en la clasificación del TEP. Tradicionalmente, ésta se realizaba según la existencia de inestabilidad hemodinámica definida mediante los valores de presión arterial sistólica. Sin embargo, la evidencia acumulada a lo largo de los últimos años, sugiere que esta clasificación, aunque sencilla, no es adecuada para definir el pronóstico y guiar el tratamiento.

Es por ello que en la actualidad se ha recurrido a una estratificación en tres grupos^{3, 39}:

- Riesgo alto: definido por la presencia de hipoperfusión o shock. Se asocia a una mortalidad hospitalaria del 30%.
- Riesgo bajo: estabilidad hemodinámica y VD normofuncionante. Mortalidad intrahospitalaria inferior al 4%.
- Riesgo intermedio: estabilidad hemodinámica, pero con evidencia de disfunción de VD o lesión miocárdica. Mortalidad intrahospitalaria del 5-10%.

La segunda de estas cuestiones hace referencia a qué tipo de tratamiento dar a estos pacientes. La presencia de disfunción ventricular derecha no entraña, en la mayor parte de las ocasiones, la existencia de inestabilidad hemodinámica aunque sí una mayor mortalidad. Por esta razón, este grupo es considerado de riesgo intermedio, y en él existe una gran controversia respecto a cuál es el tratamiento más adecuado a aplicar. Mientras que unos autores defienden un tratamiento conservador con anticoagulantes, otros apoyan un manejo más agresivo con la realización de técnicas intravasculares o la aplicación de una fibrinólisis sistémica^{3, 7, 11, 13, 162, 165-167}. Las distintas opciones de tratamiento serán revisadas a continuación.

Otros factores de riesgo que se han asociado a una mala evolución son la edad > 75 años, la existencia de una limitación de la movilidad de origen neurológico y la presencia de enfermedades cardiopulmonares previas¹⁵⁹.

7. TRATAMIENTO DEL TEP:

En el tratamiento del TEP podemos distinguir entre medidas generales y medidas específicas.

7.1. Medidas generales:

Este grupo está constituido por aquellas medidas destinadas al soporte respiratorio y hemodinámico del paciente con un TEP.

- Soporte respiratorio:

Al igual que ocurre con otras patologías, uno de los primeros puntos del tratamiento se centra en realizar una valoración de la permeabilidad de la vía aérea y asegurar una adecuada oxigenación. Inicialmente, la gran mayoría de estos enfermos necesitan de la administración suplementaria de O₂ a altas concentraciones y en ocasiones, la gravedad de la hipoxemia obliga incluso a la instauración de una ventilación mecánica invasiva para garantizar una fracción inspirada de O₂ (FiO₂) alta³.

La administración de O₂ puede ayudar a disminuir la hipoxemia revirtiendo la vasoconstricción pulmonar reactiva a la misma y reduciendo la postcarga del VD. Sin embargo, la aplicación de una ventilación mecánica invasiva buscando una optimización de la oxigenación se asocia, en ocasiones, a efectos deletéreos. En primer lugar, la intubación orotraqueal puede poner en riesgo la vida del enfermo, ya que la aplicación de fármacos sedantes para posibilitar la misma disminuye la respuesta adrenérgica del individuo y favorece el colapso hemodinámico. La ventilación mecánica invasiva puede aumentar, por otro lado, las resistencias pulmonares, especialmente, si hacemos uso de una presión positiva al final de la espiración (PEEP) alta, porque la sobredistensión alveolar dificulta el flujo sanguíneo pulmonar, aumentando la postcarga. Así mismo, el uso de la PEEP junto con la aplicación de una ventilación con presión positiva, disminuyen el retorno venoso, favoreciendo una caída de la precarga del VD lo que puede agravar la situación hemodinámica³².

Aunque no existe acuerdo sobre qué ventilación se considera más idónea en este grupo de pacientes, se recomienda valorar los riesgos y beneficios de la intubación orotraqueal y hacer uso de una estrategia de ventilación con volúmenes corrientes aproximados de 6 ml/kg, aplicar la menor PEEP posible y evitar presiones meseta que superen los 30 cm/H₂O^{3, 28}.

A pesar de todas estas medidas, es frecuente que en pacientes con TEP e inestabilidad hemodinámica, incluso la administración de una FiO₂ de 1 mediante ventilación mecánica invasiva no consiga una adecuada oxigenación, debido a la presencia de un *shunt* masivo que dificulta el intercambio gaseoso, y que sólo consigamos niveles aceptables de oxigenación tras la lisis del trombo.

- Soporte hemodinámico:

Mientras se inicia el tratamiento destinado a lisar el trombo, el objetivo del soporte hemodinámico radica en conseguir un GC que garantice un adecuado aporte de O₂ a los tejidos, en especial al miocardio³². Para ello, es fundamental mantener una presión de perfusión coronaria por encima de los 50 mmHg, que depende, como ya se ha visto, del valor de la PAM y de la presión subendocárdica del VD^{14, 32, 168}.

El valor del GC surge del producto de la FC por el volumen sistólico, y éste depende de la precarga, la postcarga y la contractilidad. Para conseguir un adecuado GC tendremos que mantener una buena precarga y una adecuada contractilidad, a la vez que disminuimos la postcarga³².

- Precarga: constituye el grado de tensión del miocardio cuando éste empieza a contraerse, y está íntimamente relacionada con el volumen telediastólico, que a su vez depende de la volemia y el retorno venoso¹⁶⁹.

Para optimizar la precarga, en el caso del TEP, debemos asegurar una adecuada volemia y retorno venoso mediante el aporte de volumen. Sin embargo, de acuerdo con la Ley de Frank Starling, cuando la precarga aumenta por encima de un determinado punto de estiramiento de los miocitos, se produce una caída del GC^{32, 169}. Por ello, la administración de fluidos ha de realizarse con gran precaución, dado que éstos pueden exacerbar la dilatación del VD, aumentar la tensión de la pared ventricular originando una mayor isquemia miocárdica, y causar un mayor desplazamiento del septo interventricular hacia la izquierda lo que da lugar a una caída global de GC^{14, 28, 34, 170}. Se recomienda realizar una sobrecarga inicial de volumen con unos 250-500 cc de cristaloides o coloides^{3, 28} y realizar una monitorización cuidadosa del estado de volemia haciendo uso de la PVC y de la ecocardiografía³².

- Contractilidad: es la capacidad intrínseca de miocardio para generar fuerza en una longitud dada de la fibra¹⁶⁹, y el aumento de la misma se consigue mediante la administración intravenosa de distintas drogas vasoactivas.

En el caso del TEP la principal droga vasoactiva a considerar es la noradrenalina¹⁴. Ésta tiene actividad tanto inotrópica, a través de receptores β -1, como vasoconstrictora, a través de receptores α -1, de manera que no sólo mejora la contractilidad, sino que actúa como vasopresora aumentando la PAM y, por lo tanto, la PPC^{14, 32, 170}. Esta acción α -1 es responsable, así mismo, de una vasoconstricción a nivel de la vasculatura pulmonar que puede generar un aumento de la postcarga, pero este fenómeno sólo se ha descrito con dosis elevadas³².

La dobutamina comparte con la noradrenalina su capacidad inotrópica al actuar sobre los receptores β -1 mejorando el GC y el transporte de O₂¹⁴. Su acción sobre los receptores β -2 favorece la disminución de las resistencias vasculares, no sólo pulmonares sino también sistémicas, lo que puede conllevar la aparición de hipotensión arterial³².

Por esta razón, se recomienda que el uso de la dobutamina se realice previo control de la PA con otras drogas vasoactivas como la noradrenalina³⁰. Se aconseja evitar dosis superiores a 5 µg/kg/min, porque éstas se asocian con un aumento de la FC sin aumentar la disminución de las resistencias vasculares pulmonares, por lo que su efecto puede resultar deletéreo¹⁷¹.

El uso de la dopamina no se aconseja en los pacientes con TEP. A pesar de que ésta aumenta el GC, puede conllevar la aparición de taquicardia, y distintas arritmias que pueden comprometer el llenado ventricular disminuyendo la precarga³². Un estudio reciente demuestra que su uso en pacientes con shock cardiogénico se relaciona con un aumento de los efectos adversos y con un aumento de la mortalidad en pacientes con shock¹⁷².

El levosimendan es un fármaco que produce una sensibilización de la troponina C al calcio, mejorando de esta manera la contracción miocárdica, a la vez que inhibe la fosfodiesterasa III consiguiendo un efecto vasodilatador tanto pulmonar como sistémico³². Aunque la experiencia como fármaco inotrópico en el TEP es escasa, parece que su administración mejora la contractilidad del VD al compararlo con placebo¹⁷³. Sin embargo, el efecto vasodilatador que ejerce puede empeorar la hipotensión existente, por lo que su uso no se recomienda de rutina en este grupo de enfermos³².

La milrinona es un fármaco de perfil similar a la dobutamina y al levosimendan en cuanto a que su mecanismo de acción es dual, ya que no sólo actúa como inotrópico positivo a nivel del VD, sino que produce una vasodilatación pulmonar y sistémica¹⁷¹. Su mecanismo de acción es mediante una inhibición de la fosfodiesterasa III, y aunque su uso en el TEP está recomendado, la frecuente aparición de hipotensión arterial obliga a su asociación con drogas vasopresoras como la noradrenalina³².

Otros fármacos como la fenilefrina o el isoproterenol no se recomiendan en este tipo de pacientes dado que su uso puede llevar a reacciones hipertensivas que aumenten la postcarga (fenilefrina) o a taquiarritmias (isoproterenol) o bradiarritmias reflejas (fenilefrina). No existen, en la actualidad, suficientes estudios que defiendan el uso de la efedrina o la vasopresina en este grupo de pacientes¹⁷¹.

- Postcarga: es la fuerza contra la que se contrae el corazón, y su aumento se opone a la eyección cardiaca¹⁶⁹. En el caso del VD, ésta depende de la PAP que en el TEP está aumentada por la presencia de material embólico intravascular, la vasoconstricción secundaria a la hipoxia y la liberación por el trombo de distintas sustancias vasoactivas.

La mejor forma de disminuir la postcarga es lisar el trombo, pero hasta que esto se consiga, podemos hacer uso de distintos vasodilatadores pulmonares. Como ya se ha visto, la dobutamina, el levosimendan y la milrinona no sólo mejoran la contractilidad sino que actúan como vasodilatadores pulmonares, sin embargo su uso está en parte limitado por su efecto como vasodilatadores sistémicos que puede empeorar la situación hemodinámica.

Necesitamos por lo tanto un vasodilatador selectivo pulmonar, y de los existentes, el más usado en el TEP es el óxido nítrico (NO) administrado por vía inhalatoria³⁴. El NO activa la guanilato ciclasa, dando lugar a una relajación de las células musculares lisas, lo que se traduce en una vasodilatación, que será efectiva sólo a nivel local, debido a que la vida media del NO es de segundos y a que éste es rápidamente eliminado por la hemoglobina (Hb)^{158, 174}. Esta vasodilatación pulmonar, origina una disminución de la postcarga y aumenta el GC, a la vez que consigue atenuar la alteración de la relación V/Q al mejorarla sólo en aquellas zonas con una adecuada ventilación^{3, 14, 30}.

Existen otros vasodilatadores pulmonares selectivos como las prostaciclina (alprostadil o iloprost), los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil) o los antagonistas de la endotelina (bosentan) cuyo uso está extendido para el manejo de la HTP crónica de distinta etiología, pero su papel en la HTP aguda secundaria al TEP está aún por concretar^{3, 30, 34}.

En resumen, en el soporte hemodinámico del paciente con TEP el primer objetivo ha de ser conseguir una PAM que garantice una adecuada PPC, para posteriormente centrarnos en el GC²⁸. Como regla general para asegurar un adecuado aporte de O₂ es necesario mantener una PAM por encima de los 65 mmHg y esta cifra se presenta como un objetivo razonable¹⁶⁸. Para ello, en primer lugar, deberemos optimizar la precarga con un aporte cuidadoso de volumen y si tras el mismo, no conseguimos una PAM adecuada, no se deberá demorar la administración de drogas vasoactivas, donde la noradrenalina ocupa el principal puesto^{14, 30, 170}.

Cuando la PAM se aproxime a la cifra objetivo y podamos garantizar una PPC apropiada, podremos iniciar la infusión de fármacos inotrópicos positivos y vasodilatadores como la dobutamina, el levosimendan o la milrinona, siempre teniendo en cuenta que su administración puede venir acompañada de una caída de la PA^{30, 32}. El NO, al tener acción local, no se asocia a hipotensión arterial sistémica, y a diferencia de los fármacos mencionados previamente, no sólo reducirá la postcarga, sino que, su capacidad para mejorar la relación V/Q ayudará a mejorar la hipoxemia existente^{3, 32, 174}.

7.2. Medidas específicas:

Son aquellas destinadas a la lisis del trombo, a prevenir su propagación y a evitar la aparición de recurrencias¹⁴. Podemos encontrar varias:

- Fibrinólisis sistémica intravenosa (FSIV):

La FSIV pretende acelerar la disolución del trombo mediante una activación del plasminógeno, consiguiendo así la formación de plasmina, y causando una lisis tanto de la fibrina como del fibrinógeno¹⁷⁵. Aquellos fármacos que activan el plasminógeno situado en la superficie del coágulo, como es el caso del activador tisular recombinante del plasminógeno o alteplasa (rt-PA), se conocen como fibrina-específicos, mientras que, aquellos que no guardan una determinada afinidad por un tipo de plasminógeno concreto, estreptoquinasa (SK) y uroquinasa

(UK), se les conoce como agentes no selectivos. Aunque esta diferencia pueda parecer importante, en la práctica no se ha conseguido demostrar la existencia de un beneficio clínico de un grupo sobre otro^{166, 176}.

Múltiples estudios publicados entre las décadas de los 70 y los 90 han demostrado que la FSIV disminuye la obstrucción causada por el trombo más rápidamente que la fibrinólisis fisiológica o la heparina Na⁺, a la vez que consigue una pronta mejoría de los parámetros hemodinámicos y de la función del VD^{37, 177-180}. Sin embargo, a pesar de la evidencia existente, no se ha conseguido convencer a la comunidad científica en pleno de su utilidad, ya que se trata de estudios de pequeño tamaño, que no han demostrado un beneficio a corto o largo plazo, y que tienen resultados dispares en lo que se refiere al aumento de la supervivencia^{7, 37, 176, 181, 182}. Esta situación se ve reforzada por la existencia de trabajos que comparan la FSIV con la anticoagulación con heparina Na⁺ y que demuestran que, aunque la evolución es más rápida con la FSIV, a la semana del inicio del tratamiento el grado de obstrucción vascular y la mejoría de la disfunción ventricular derecha son equiparables para los dos tratamientos^{37, 181, 183-185}.

Por estas razones, la FSIV ha quedado reservada para casos extremos, como es el TEP con inestabilidad hemodinámica, siempre que no existan contraindicaciones para su administración. La alta mortalidad asociada a este cuadro obliga al uso de un tratamiento que disuelva rápidamente el trombo para conseguir una pronta mejoría de la situación hemodinámica^{3, 14, 58, 170, 180, 181}. Distintos estudios han demostrado, en este grupo de pacientes, que la FSIV se asocia a una disminución de la mortalidad o de la recurrencia del TEP, siendo ésta próxima al 55%^{37, 170, 179, 180}. Hasta un 96% de los pacientes pueden responder de forma favorable a su administración, comprobado por su mejoría clínica o ecocardiográfica, a las 36 h del tratamiento¹⁸⁶. El mayor beneficio de la FSIV se obtiene cuando el tratamiento se inicia en las primeras 48 h tras el comienzo de los síntomas, aunque se puede obtener mejoría cuando éste se aplica hasta 14 días tras la aparición de los mismos^{3, 28, 186, 187}.

El uso de la FSIV para el manejo del TEP con disfunción ventricular derecha y estabilidad hemodinámica es un tema de debate en la actualidad, que se encuentra aún sin resolver, y será abordado en las siguientes páginas^{3, 161, 167, 188-190}. La FSIV puede considerarse también en aquellos enfermos con hipoxemia grave y refractaria al tratamiento anticoagulante^{166, 175}.

Hoy en día hay tres fibrinolíticos aprobados para la FSIV: SK, UK y rt-PA^{3, 176} (Tabla 12), y pese a que ninguno de ellos ha demostrado superioridad sobre los otros¹⁴, las Guías del Manejo del TEP³ defienden el uso del rt-PA como fibrinolítico de primera elección. Existen algunos datos preliminares que defienden la seguridad y eficacia de la tenecteplasa en el TEP^{190, 191}, pero su uso aún no está aprobado en esta patología y queda pendiente de la resolución de algunos estudios que se encuentran en marcha^{166, 192}.

Fármacos y dosis usados para la FSIV	
Estreptoquinasa	Bolo de 250.000 UI en 30 min, seguido de una infusión de 100.000 UI/h durante 12-24 h.
	Pauta rápida: 1.500.000 UI durante 2 h.
Uroquinasa	Bolo de 4400 UI/kg durante 10 min, seguido de una infusión de 4400 UI/kg/h durante 12-24 h.
	Pauta rápida: 3.000.000 UI durante 2 h.
rt-PA	100 mg durante 2 h (se puede considerar administrar 10 mg en bolo y después 90 mg en 2 h) ^{166, 193} .
	50 mg durante 2h ^{194, 195} .
	0,6 mg/kg (máx. 50 mg) durante 15 min ^{196, 197} .

Tabla 12. Fármacos usados en la FSIV y sus dosis. Adaptado de: Lankeit M, Konstantinides S. *Mortality risk assessment and the role of thrombolysis in pulmonary embolism. Crit Care Clin* 2011;27(4):953-67.

Aunque ha quedado demostrado que la SK y la UK tienen una eficacia similar¹⁹⁸, y a pesar de que la SK es el más barato de los tres, su potencial antigénico, ante exposiciones previas a estreptococos o a SK, limita de gran manera su uso¹⁶⁶.

Al comparar la UK con el rt-PA, dos estudios^{193, 199} demostraron que tras 2 h de una infusión de 100 mg de rt-PA se conseguía una mejoría hemodinámica y una mayor disolución del trombo que tras 2 h de una infusión de UK a un ritmo de 4400 UI/h. Algunos autores argumentan que estos estudios no son suficientes para hacer una recomendación a favor del rt-PA, ya que el número de pacientes incluidos en ellos es bajo¹⁰⁸, y que los datos no reflejan los resultados obtenidos al final de la infusión de UK, que tuvo una duración de 12 h, y tras la cual la mejoría hemodinámica y del trombo no difirió del tratamiento con rt-PA^{181, 194}. Las razones para favorecer el uso del rt-PA, que es el fibrinolítico recomendado por las Guías del Manejo del TEP³, probablemente tienen más que ver con el hecho de que infusiones prolongadas conllevan una mayor frecuencia de hemorragia, mientras que infusiones más cortas, como es la del rt-PA (≤ 2 h) se asocian con una lisis rápida del trombo, y una rápida mejoría hemodinámica^{28, 58, 184}.

A pesar de que la dosis recomendada de rt-PA es de 100 mg durante 2 h^{183, 193, 199}, existe un amplio debate sobre la dosis idónea¹⁷⁶. Partiendo de la idea de que dosis menores de rt-PA se asocian a una menor tasa de sangrado, un reciente estudio ha demostrado que una dosis de 50 mg administrada durante 2 h se asocia a una misma mortalidad y tasa de recurrencias de TEP, mientras que conlleva un menor riesgo de hemorragia, fundamentalmente en pacientes de menos de 65 kg^{194, 195}.

En casos en los que el compromiso hemodinámico obligue a la aplicación de un tratamiento rápido, se puede hacer uso de una pauta de administración corta con una dosis de 0,6 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg) administrados durante 15 min. Esta pauta rápida ha demostrado causar menos fibrinogenolisis que la pauta de 100 mg durante 2 h, asociarse a una evolución clínica levemente mejor, y a un grado de complicaciones hemorrágicas similares^{175, 196, 197}. Por lo tanto se puede defender que la dosis de rt-PA a usar ha de ser elegida de manera individualizada teniendo en cuenta la gravedad del cuadro, el peso del paciente y la probabilidad de sangrado.

Existen dudas sobre la dosis de rt-PA en caso de PCR, aunque la dosis más defendida es la de 50 mg administrados en bolo^{14, 200, 201}.

Finalmente tenemos que tener en cuenta que el éxito o fracaso de la trombolisis dependerá del balance entre la destrucción y la formación del trombo más que de la intensidad de la fibrinólisis por sí misma¹⁸⁴. Por esa razón la FSIV deberá asociarse a un tratamiento anticoagulante que se recomienda que sea con heparina Na⁺ ¹⁸⁴. En el caso de pacientes con alta probabilidad de TEP se aconseja iniciar el tratamiento anticoagulante incluso antes de llegar al diagnóstico definitivo. Si es necesario llevar a cabo una FSIV se detendrá la perfusión de heparina Na⁺ mientras dure la administración de rt-PA, para volver a iniciarla una vez el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT), al finalizar la FSIV, alcance valores inferiores a 80 seg^{58, 170}.

La FSIV es el tratamiento de elección en los pacientes con inestabilidad hemodinámica grave pero no porque haya demostrado de forma clara una disminución de la mortalidad, sino porque el beneficio hemodinámico que obtenemos con ella supera el riesgo de las complicaciones hemorrágicas^{3, 180}. Los estudios randomizados que han comparado la FSIV con el tratamiento exclusivo con heparina Na⁺, han demostrado que la FSIV tiene un mayor riesgo de hemorragia, y que ésta afecta al 15 - 20% de los pacientes^{37, 170, 178, 179, 181, 182}, siendo la más temida la hemorragia intracraneal cuya frecuencia se sitúa en torno al 1 - 3%^{7, 182}. Un estudio reciente ha sugerido que dosis menores de rt-PA pueden asociarse a una disminución de la frecuencia de hemorragias con la misma eficacia¹⁹⁵.

El riesgo de hemorragia limita, por lo tanto, la administración de la FSIV, de manera que existe un grupo de contraindicaciones absolutas que obligará a plantear otras alternativas terapéuticas, y un grupo de contraindicaciones relativas que hará al clínico sopesar el riesgo-beneficio del tratamiento (Tabla 13).

Contraindicaciones de la FSIV	
Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Antecedentes de hemorragia intracraneal. Ictus isquémico en los últimos 6 meses. Traumatismo craneoencefálico o de otra localización y/o intervención quirúrgica en las últimas tres semanas. Neoplasias del SNC. Hemorragia activa. Sangrado gastrointestinal o urinario en el último mes.	Edad > 75 años. Punción a nivel arterial/venoso en una localización no compresible. Resucitación traumática. Hipertensión arterial no controlada (PAS > 180 mmHg). Accidente isquémico transitorio cerebral en los últimos seis meses. Anticoagulación oral. Embarazo o primera semana de puerperio. Úlcera péptica activa. Enfermedad hepática avanzada. Tratamiento con anticoagulantes orales. Endocarditis infecciosa. Retinopatía diabética.

Tabla 13. Contraindicaciones de la FSIV^{3, 28, 166}.

- Anticoagulación:

A pesar de que los anticoagulantes no causan una lisis directa del trombo, son los responsables de prevenir la extensión y formación de nuevos trombos, disminuyendo de forma indirecta la carga trombótica, y de permitir que la fibrinolisis, tanto fisiológica como farmacológica, se desarrollen sin resistencia alguna^{175, 202}. Dado que la recurrencia y extensión del trombo tienen su máxima expresión en los estadios iniciales del TEP, se recomienda no demorar el inicio de la anticoagulación a menos que existan contraindicaciones absolutas, lo que supone que en ocasiones ésta esté justificada incluso antes de llegar a un diagnóstico de certeza^{3, 14, 28, 58}. El uso de la anticoagulación en esta patología tiene su origen en una publicación del año 1960, en la que se demuestran los beneficios de la administración de heparina Na⁺ frente al tratamiento con placebo en el TEP²⁰³.

En la fase aguda del TEP los anticoagulantes a tener en cuenta son la heparina Na⁺, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) representadas fundamentalmente por la enoxaparina, y los pentasacáridos sintéticos donde se encuentra la fondaparina.

La heparina Na⁺ es una heparina no fraccionada cuya acción anticoagulante se debe a su unión con la antitrombina III. Esta unión provoca un cambio conformacional en la misma y da lugar a un aumento en su actividad, que consiste en inhibir la trombina y distintos factores de la coagulación, fundamentalmente el Xa^{204, 205} (Fig. 15). También se atribuye a la heparina Na⁺ una capacidad para bloquear la unión de nuevas moléculas de fibrina al trombo, facilitando de esta manera su lisis por distintos agentes antitrombóticos y reduciendo el riesgo de reaparición del mismo tras la trombolisis¹⁸⁴.

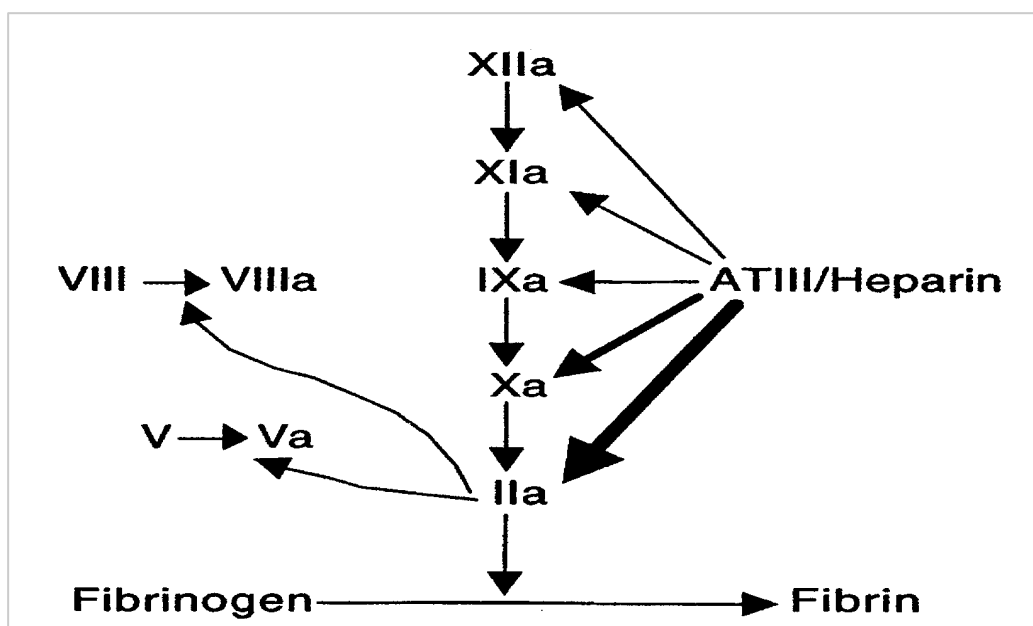


Fig. 15. Mecanismo de acción de la heparina Na⁺. En Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(1 Suppl):64S-94S.

A pesar de que la heparina Na⁺ puede ser administrada por vía subcutánea (SC), en el tratamiento del TEP se recomienda que ésta se administre por vía intravenosa y mediante una infusión continua⁵². El tratamiento se ha de iniciar con un bolo (aproximadamente 80 UI/kg) y ha de continuarse con una perfusión de 18 UI/kg a la hora^{206, 207}. Tras comenzar su administración, la dosis deberá ser ajustada cada 4-6 h, según los niveles del APTT que han de mantenerse de 1,5 a 2 veces los valores de control del mismo^{3, 28, 175}. Aquellos pacientes que, a pesar de recibir dosis de heparina Na⁺ superiores a 35.000 UI/día, no consiguen niveles adecuados de APTT, se consideran resistentes a la heparina. En estos casos, podemos hacer uso de la medición de la actividad del antifactor-Xa (anti-Xa) para determinar su eficacia, y si sus valores son superiores a 0,35 UI/ml podremos considerar que no existe tal resistencia²⁰⁸, pero si éstos no se alcanzan será necesario hacer uso de otros fármacos anticoagulantes como la lepirudina²⁰⁹.

Las HBPM y la fondaparina han demostrado ser tan seguras y efectivas como la heparina Na⁺ en el tratamiento del TEP y, además, han supuesto una revolución en el tratamiento anticoagulante, ya que a diferencia de los inhibidores de la vitamina K, el inicio de su acción es inmediato, y a diferencia de la heparina Na⁺ su administración es SC y no precisa de controles para el ajuste de su dosis^{28, 58, 175}. Las HBPM y la fondaparina también actúan mediante una unión con la antitrombina III y producen una inhibición del factor Xa, pero a diferencia de la heparina Na⁺, no consiguen una inhibición tan potente de la trombina, motivo por el cual no prolongan el APTT^{204, 210}.

Podemos realizar una monitorización de la eficacia de las HBPM y de la fondaparina mediante la medición del anti-Xa. En el caso de las HBPM, los niveles de anti-Xa se determinan en sangre cuatro horas después de su administración, y se consideran adecuados cuando se encuentra entre 0,6 – 1 UI/ml en pacientes tratados con dos dosis al día, y entre 1 - 2 UI/ml en aquellos que reciben una única dosis diaria. En el caso de la fondaparina, los niveles óptimos de antiXa no son bien conocidos, se recomienda que para dosis de 7,5 mg al día éstos sean monitorizados 3 horas tras su administración y sus valores deben encontrarse entre 1,2-1,3 UI/ml²¹¹. Como regla general no se recomienda su monitorización menos en aquellas situaciones en las que la dosis a administrar pueda requerir un ajuste, como ocurre en la insuficiencia renal, el embarazo y en pacientes obesos o con un peso inferior a los 40 kg, donde las HBPM pueden tener un efecto infra o supraterapéutico^{3, 205}. Esta es la razón por la que, en pacientes con insuficiencia renal, fundamentalmente aquellos con un aclaramiento de creatinina inferior al 30%, se recomienda hacer uso de la heparina Na⁺ como anticoagulante, en vez de las HBPM o la fondaparina⁵². Las dosis recomendadas para la principal HBPM, la enoxaparina, y para la fondaparina se encuentran detalladas en la Tabla 14.

Dosis anticoagulante para la enoxaparina y fondaparina		
Enoxaparina	1mg/kg	Cada 12h
	1,5 mg/kg	Cada 24 h
Fondaparina	5 mg (peso < 50kg)	Cada 24h
	7,5 mg (peso 50-100 kg)	
	10 mg (peso > 100 kg)	

Tabla 14. Dosis anticoagulantes para la enoxaparina y la fondaparina.

Los pacientes con TEP deberán, por lo tanto, recibir de forma temprana un tratamiento anticoagulante bien con heparina Na⁺, con una HBPM o con fondaparina, y en aquellos pacientes con una probabilidad alta de TEP, éste se deberá iniciar antes incluso de llegar a un diagnóstico de certeza²¹². Este tratamiento anticoagulante se deberá mantener mientras dure la inestabilidad hemodinámica, hasta finalizar los procedimientos invasivos y durante un mínimo de cinco días. Posteriormente, tendrá que ser continuado con un tratamiento anticoagulante oral con inhibidores de la vitamina K cuya duración mínima será de tres meses^{3, 28, 58}.

Los inhibidores de la vitamina K (acenocumarol) bloquean la síntesis de los factores de coagulación de origen hepático (II, VII, IX y X) consiguiendo así su efecto anticoagulante. Tienen un inicio de acción que oscila entre 12 - 24 h tras su administración, y su control se realiza mediante la determinación del *international normalized ratio* (INR)²⁰⁴. En los pacientes con TEP se recomienda que se inicien lo antes posible, y la administración de heparina Na⁺, HBPM o fondaparina sólo podrá ser interrumpida cuando el INR se mantenga entre 2 -3 durante, por lo menos, dos días consecutivos²¹³. La duración del tratamiento es variable y va desde un mínimo de tres meses a una terapia de por vida (Tabla 15).

Recomendaciones para la duración de la anticoagulación en el TEP	
TEP secundario a un factor de riesgo transitorio.	3 meses.
TEP sin un claro desencadenante.	Al menos 3 meses. Aquellos pacientes con un riesgo bajo de sangrado en los que se puede conseguir un grado de anticoagulación estable se puede plantear un tratamiento de por vida.
Segundo episodio de TEP sin un claro desencadenante.	Tratamiento de por vida.
TEP en un paciente con cáncer.	Tratamiento de por vida. Se recomienda que en los 3-6 primeros meses la anticoagulación se realice con HBPM ²¹⁴ .

Tabla 15. Recomendaciones para la duración de la anticoagulación en pacientes con TEP. En: Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J* 2008;29(18):2276-315.

No se recomienda el uso de inhibidores de la vitamina K durante el embarazo por su potencial teratogénico, por lo que estas mujeres deberán ser anticoaguladas con HBPM^{3, 58}.

El papel de los nuevos anticoagulantes, como son el dabigatran, inhibidor directo de la trombina, o el rivaroxaban, inhibidor directo del factor Xa, en el TEP, está aún poco estudiado, y a día de hoy no se recomiendan para la anticoagulación a largo plazo^{52, 175}.

Hay que tener en cuenta que el tratamiento anticoagulante no es inocuo y que puede asociarse a complicaciones, fundamentalmente en forma de hemorragias o de trombocitopenia. Los pacientes con mayor riesgo de sangrado son aquellos que presentan otras comorbilidades como insuficiencia renal y/o hepática, úlceras de estrés, o que han sido sometidos a una intervención quirúrgica recientemente²⁸. Se estima que aproximadamente un 1,9% de los pacientes sufrirá un evento hemorrágico mayor durante el tratamiento con heparina Na⁺ o con HBPM, mientras que un 0,2% sufrirá una hemorragia fatal¹⁷⁵. Por ello, es importante conocer la manera de revertir el efecto de este grupo de fármacos. Mientras que la heparina Na⁺ y los inhibidores de la vitamina K tienen cada uno un antídoto bien definido, la protamina en el primer caso y la vitamina K y los complejos protrombóticos en el segundo, y el plasma fresco congelado para ambas, las HBPM y la fondaparina no tienen un antídoto capaz de revertir al completo su efecto ya que la protamina y el plasma lo consiguen sólo de forma parcial^{175, 205}. Este hecho hace que debamos sopesar de manera individual la terapia anticoagulante a aplicar, y justifica que la presencia de un sangrado activo o de una intervención quirúrgica reciente puedan obligar, en algunos casos, al uso de terapias distintas a la anticoagulación para el manejo de estos pacientes, y que serán discutidas más adelante.

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es otra complicación grave a tener en cuenta en el tratamiento anticoagulante con heparinas. Es un cuadro mediado por anticuerpos de tipo IgG antiheparina, que se caracteriza por una caída de la cifra de plaquetas por debajo de 100×10^3 cel/mm³ o por una reducción de su cifra mayor del 50% con respecto a su valor basal³. Estos anticuerpos IgG antiheparina están dirigidos contra el complejo formado por la heparina y el factor plaquetario 4 y, paradójicamente, causan una activación plaquetaria, favoreciendo su agregación y la aparición de trombosis tanto arterial como venosa²¹⁵. La mortalidad de la THI es cercana al 15% y se asocia a una frecuencia de amputaciones del 6%^{34, 175}. La aparición de este fenómeno inmunológico es más frecuente en pacientes mujeres, postquirúrgicos y tratados con heparina Na⁺, que en varones, en la patología no quirúrgica y en los tratados con HBPM³. La THI es muy poco frecuente en pacientes que reciben tratamiento con fondaparina, a pesar de que ésta sí que puede inducir la formación de anticuerpos antiheparina^{3, 34, 215}.

Normalmente, la THI aparece tras 5 - 10 días de administración de heparina Na⁺ o de HBPM, aunque puede hacerlo antes si el paciente ha sido tratado previamente con alguna de las heparinas mencionadas^{175, 216}. Su diagnóstico de sospecha es mediante la caída en el valor de plaquetas, y se confirma con la determinación de los anticuerpos en sangre^{215, 216}. En aquellos pacientes en los que se sospecha una THI habrá que suspender la HBPM o la heparina Na⁺ y valorar un tratamiento con inhibidores directos de la trombina como el argatroban, la lepirudina o la bivalidurina^{28, 34, 215}. El uso de fondaparina en estos casos está descrito, pero aún no ha sido aprobada para tal fin^{34, 215, 216}.

- Intervenciones asociadas a catéter:

Las intervenciones asociadas a catéter se caracterizan por ser capaces de disminuir el trombo intrapulmonar de forma rápida, asociando una mínima invasividad y una baja frecuencia de complicaciones hemorrágicas, lo que las convierte en técnicas idóneas para el tratamiento del 30 - 50% de los pacientes que no pueden recibir una FSIV por la existencia de contraindicaciones absolutas para la misma^{170, 175, 217-219}. Dentro de este grupo encontramos la lisis mecánica del trombo y la fibrinólisis intraarteria local (FIL).

Las intervenciones asociadas a catéter son, por lo tanto, la alternativa a la FSIV cuando existen contraindicaciones para la misma, una opción distinta a la embolectomía quirúrgica cuando la técnica no es accesible y, forman parte del tratamiento coadyuvante en aquellos casos en los que la FSIV fracasa a la hora de lisar el trombo y mejorar la situación hemodinámica^{3, 175}. Este último punto es importante ya que se ha observado que, cuando es necesario repetir la FSIV por mala respuesta al tratamiento, la mortalidad aumenta hasta el 38% y la probabilidad de una hemorragia importante asciende al 15%, por lo que las técnicas percutáneas podrían disminuir las posibles complicaciones²⁸. Estas intervenciones también pueden estar indicadas en situaciones de disfunción del VD, o en aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica y trombos centrales accesibles a las técnicas percutáneas^{28, 34, 212, 220}. En este grupo de pacientes con inestabilidad hemodinámica, se recomienda optimizar la situación lo máximo posible previo a su traslado a la sala de radiología intervencionista²¹⁹.

El objetivo fundamental de este grupo de técnicas es conseguir una mejoría de la situación hemodinámica y de la hipoxia, sin tener en cuenta el grado de resolución del trombo demostrado mediante una mejora radiológica^{3, 28, 218}. Para conseguir esto, y que los resultados sean adecuados, es fundamental que los procedimientos se realicen en centros con una amplia experiencia en intervencionismo percutáneo para el tratamiento del TEP^{28, 212}. Un reciente metaanálisis ha demostrado que los pacientes con TEP sometidos a intervenciones asociadas a catéter, presentan en un 86,5% una mejoría clínica que se define como mejoría hemodinámica, de la hipoxia y/o supervivencia al alta hospitalaria²²¹. Este porcentaje es algo mayor que el 70 - 83% de supervivencia de los pacientes con TEP masivo tratados con FSIV^{28, 220}.

Existen varios tipos de intervenciones asociadas a catéter que podemos aplicar para el tratamiento del TEP: la lisis mecánica, la FIL y la combinación de ambas.

La lisis mecánica pretende romper el trombo situado en las arterias principales o lobares, con idea de generar fragmentos de menor tamaño que migren hacia zonas vasculares distales, disminuyendo así la hipertensión pulmonar (Fig. 16). Esta técnica se basa en el hecho de que el área seccional de las arterias pulmonares más distales es cuatro veces mayor que el área seccional de la vasculatura central pulmonar de manera que, estas arterias distales podrán asumir las nuevas obstrucciones sin una gran repercusión hemodinámica^{8, 202, 218, 222} (Tabla 16).

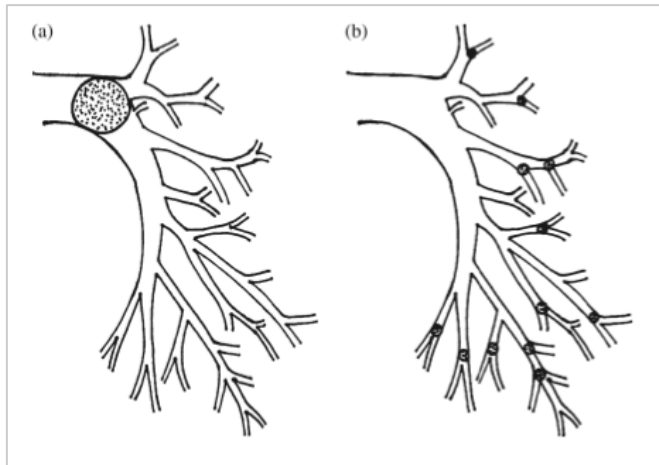


Fig. 16. Dibujo esquemático que representa la lisis mecánica del trombo. a) antes de la lisis y b) tras la lisis. Hay que apreciar que mientras que en a) toda la vasculatura estaba obstruida, en b) quedan vasos libres de trombo que permiten la circulación sanguínea. En Hamilton-Craig CR, McNeil K, Dunning J, Walters DL, Slaughter R, Kermeen F. Treatment options and strategies for acute severe pulmonary embolism. Intern Med J 2008, Aug;38(8):657-67.

Vasculatura pulmonar en un modelo canino.			
Vaso pulmonar	Número	Diámetro (mm)	Área seccional (mm ²)
Tronco pulmonar	1	15,5	181
Arteria pulmonar	2	11,5	208
Arterias lobares	8	5,96	223
Arterias de 3 ^{er} orden	1021	1,0	801
Capilares	600.000.000	0,007	23.000
Venas de 3 ^{er} orden	1021	1,22	1194
Venas lobares	8	6,12	290
Venas pulmonares	4	13,75	156

Tabla 16. Diámetro y área seccional de la vasculatura pulmonar canino. En Comroe JH. The pulmonary circulation. In: Physiology of respiration. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1965. p. 129-38.

Dentro de la lisis mecánica, además de la fragmentación del trombo, pueden realizarse intervenciones como la aspiración o la trombectomía reolítica. La primera pretende succionar pequeños fragmentos de trombo surgidos tras la fragmentación mecánica a través del catéter situado en la arteria pulmonar, y la segunda se basa en el uso de un catéter de doble luz que a la vez que inyecta suero salino a alta presión para la rotura del trombo, aspira el contenido lisado^{202, 218, 220}. Existen múltiples tipos de catéteres patentados en el mercado para llevar a cabo la fragmentación, aspiración y trombectomía reolítica en estos pacientes, pero ninguno ha demostrado su superioridad frente a los otros²¹⁸.

La FIL consiste en la infusión *in situ* de un fibrinolítico para conseguir una alta concentración local, pero usando una dosis más baja, de forma que aumenta la eficacia, con una teórica disminución de la incidencia hemorrágica^{218, 222-224}. A pesar de que la teoría parece lógica, en el año 1988 Verstraete et al publicaron un estudio realizado en 34 pacientes, que concluía que la administración de una dosis de 50 mg de rt-PA durante 2 h por vía intrapulmonar o sistémica no difería en el resultado final, y que la vía intrapulmonar se asociaba con un mayor riesgo de hemorragias en el punto de inserción del catéter pulmonar²²⁵. Basándose en este estudio, las Guías de manejo del TEP³ y otras publicaciones⁵⁸, desaconsejan la utilización de la FIL.

Sin embargo, desde la publicación de este artículo han surgido varios estudios que han demostrado un buen resultado clínico de la FIL con una baja tasa de complicaciones^{223, 226-231}. Alguno de ellos, han rebatido incluso los hallazgos de Verstraete et al²²⁵, asegurando que la fibrinólisis parece más efectiva cuando se administra a nivel local que a nivel sistémico¹⁶⁶.

En el año 2009 Kuo et al publican un metaanálisis con 35 estudios, en el que pretendieron conocer la eficacia y seguridad de las intervenciones asociadas a catéter para el tratamiento del TEP²²¹. Uno de sus hallazgos fue que en la FIL, la inyección del fibrinolítico ha de realizarse intratrombo, ya que estudios de flujo anteriores²³² habían demostrado que cuando existe una obstrucción vascular de origen embólico se genera un torbellino que dificulta la llegada del fibrinolítico (Fig. 17), motivo por el cual podemos no encontrar diferencia entre el tratamiento local y el sistémico como le ocurrió a Verstraete et al. Esta afirmación ha sido posteriormente respaldada y, hoy en día, la FIL se considera como una técnica efectiva y alternativa a la FSIV en aquellos casos en los que está contraindicada^{125, 175, 202, 224}. Por lo tanto la FIL ha de realizarse con el catéter pulmonar situado intratrombo, y la dosis recomendada de fibrinolítico es de un 10 - 20% la dosis sistémica^{175, 202}. No se recomienda el uso de un fibrinolítico por encima de otro, aunque el rt-PA se asocia a tiempos más cortos de infusión²³³.

La última de las intervenciones asociadas a catéter combina la lisis mecánica con la FIL. La base para esta asociación es exponer una mayor superficie de coágulo al fibrinolítico tras su fragmentación, para facilitar así su mayor disolución^{125, 170, 212, 220}. De las tres intervenciones expuestas, esta es la más recomendada por los expertos por su mecanismo de acción dual^{202, 220}.

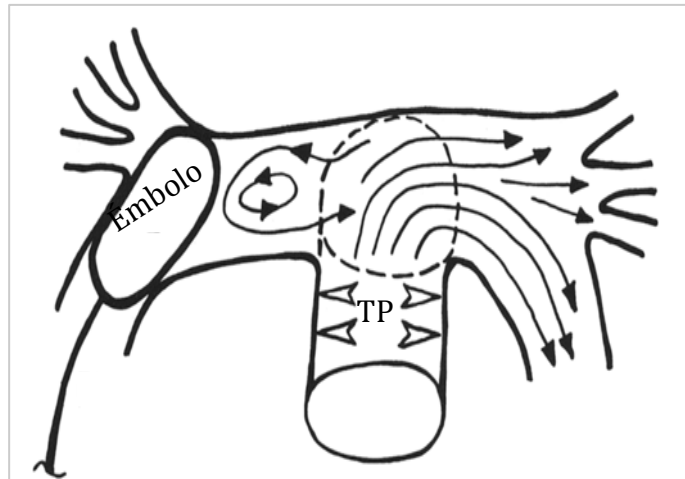


Fig. 17. Émbolo ocluyendo la arteria pulmonar derecha, TP: tronco de la pulmonar. Simulación de flujo turbulento ante la presencia de un émbolo. En Schmitz-Rode T, Kilbinger M, Günther RW. *Simulated flow pattern in massive pulmonary embolism: Significance for selective intrapulmonary thrombolysis. Cardiovasc Intervent Radiol 1998;21(3):199-204.*

Las complicaciones asociadas a estas técnicas son muy parecidas a las que aparecen en la arteriografía diagnóstica descrita previamente y, para intentar evitar su aparición, es importante limitar la manipulación endovascular a las arterias pulmonares principales y lobares¹⁷⁰. Fundamentalmente se pueden encontrar las siguientes complicaciones: perforación y disección vascular, taponamiento cardiaco, hemorragia pulmonar, embolización de material distal, arritmias, nefropatía asociada a contraste, reacciones alérgicas y complicaciones en el punto de punción (hematoma, fístulas arteriovenosas, pseudoaneurismas). Su tasa se sitúa en torno al 10 - 15%, ligeramente por debajo de la tasa de complicaciones asociadas a la FSIV, siendo muy poco habitual (< 2 %) la aparición de hemorragias intracraneales^{175, 221, 222, 227}.

Hoy en día, la evidencia que avala el uso de intervenciones asociadas a catéter es limitada. No existen guías de práctica clínica que indiquen qué pacientes se benefician de terapias endovasculares más agresivas, ni tampoco están estandarizados los procedimientos, y se desconoce la eficacia de esta técnica en el tratamiento de pacientes con TEP, disfunción del VD y estabilidad hemodinámica^{125, 217, 220, 229}. Por esta razón, hacen falta más estudios que determinen el papel de estos procedimientos. En la actualidad están en marcha dos: el estudio *ULtrasound Accelerated Thrombolysis of Pulmonary Embolism* (ULTIMA, NCT01166997) que se desarrolla entre Suiza y Alemania y que pretende conocer si la combinación de FIL y fragmentación mecánica con ultrasonidos es superior a la anticoagulación en enfermos con dilatación del VD; y el *Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, & Catheter Thrombolysis* (PERFECT, NCT01097928) en desarrollo en EEUU, que quiere evaluar la eficacia y seguridad de estas técnicas en el TEP.

- Embolectomía quirúrgica:

Históricamente, la mortalidad de la embolectomía quirúrgica ha sido alta, cercana al 30%, por lo que era una técnica de aplicación limitada²³⁴. Sin embargo, las últimas series publicadas han demostrado que ésta puede disminuir al 5 - 10% si se realiza en centros con amplia experiencia^{34, 235}. Este hecho, unido a la capacidad de realizar la intervención quirúrgica sin necesidad de instaurar una circulación extracorpórea, ha vuelto a levantar el interés por este procedimiento terapéutico en el TEP.

La embolectomía quirúrgica está reservada para aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica secundaria a TEP, con mala o nula respuesta a la FSIV, o con contraindicaciones para la aplicación de la misma^{34, 58}. No se conoce el papel de esta cirugía en los pacientes con TEP, estabilidad hemodinámica y disfunción del VD²¹². Tampoco se recomienda su uso en pacientes con sospecha de HTP crónica secundaria a TEP con una embolia pulmonar aguda, debido a que en este grupo la intervención indicada es la tromboendarterectomía más que la resección aislada del trombo³.

La decisión de realizar en el TEP agudo una embolectomía quirúrgica frente a intervenciones percutáneas, como pueden ser la lisis mecánica del trombo o la FIL, depende, por lo tanto, enteramente de la experiencia del centro²¹².

- Filtro de vena cava inferior (FVCI):

La interrupción del flujo de la vena cava inferior (VCI) como maniobra para prevenir el TEP ya fue descrita en el siglo XIX. Aunque los FVCI no estuvieron disponibles hasta la década de 1960, desde entonces, su evolución ha sido muy rápida, pasando a ser dispositivos de colocación percutánea, y pudiendo ser temporales³.

Los FVCI evitan que los trombos migren al pulmón mediante su captura, por lo que su papel es profiláctico más que terapéutico, dado que no intervienen de ninguna manera en la disolución del coágulo^{125, 236}. La eficacia en la incidencia de TEP de estos dispositivos quedó demostrada en el estudio PREPIC, que comparó 400 pacientes con TVP tras randomizarlos a recibir un FVCI asociado con anticoagulación o sólo anticoagulación. Los resultados de este estudio demostraron que los FVCI reducen la incidencia del TEP al los 12 días al 1,1% frente al 4,8% de la anticoagulación ($p < 0,05$), mientras que su colocación se asocia a una mayor recurrencia de TVP a los 2 años (20,8% frente 11,6% $p < 0,05$). No se encontraron diferencias en la incidencia de insuficiencia venosa crónica o en la mortalidad²³⁷.

En la actualidad, están indicados fundamentalmente en pacientes con TEP y contraindicación absoluta temporal para la anticoagulación o complicaciones asociadas a la misma, sobre todo si presentan TVP al diagnóstico^{34, 58, 219}. También pueden implantarse en aquellos pacientes con TEP de repetición a pesar de una anticoagulación adecuada²¹².

Algunos autores defienden que se deberían colocar en aquellos enfermos hemodinámicamente inestables o con un ventrículo derecho disfuncionante, en los que su reserva hemodinámica está muy limitada y un nuevo evento trombótico podría tener un desenlace mortal^{28, 212}. Así mismo, puede valorarse su colocación en pacientes con alto riesgo de TEP, como es el caso del politraumatizado o del paciente neuroquirúrgico^{3, 125, 236}. No hay datos que avalen su uso ante la existencia de trombos proximales libres intravasculares ya que se ha visto que la aparición de TEP en este grupo, cuando la anticoagulación es correcta, es baja (3,3%)³.

En la actualidad hay disponibles dos tipos de filtros, permanentes y temporales. Ambos se colocan en la cava inferior, a nivel infrarrenal, para no interferir con el retorno venoso renal. Los filtros permanentes dan protección de por vida, pero pueden asociarse a episodios de TVP de repetición y síndrome posttrombótico como consecuencia de la hipertensión venosa³. El síndrome posttrombótico puede ser evitable mediante el uso de filtros temporales que pueden mantenerse hasta 3 meses. No existen estudios aleatorizados que indiquen el tiempo óptimo de permanencia de estos filtros, y su uso se aconseja en aquellas situaciones en las que la contraindicación para anticoagular sea temporal^{3, 28, 58}. Con independencia del filtro empleado, ambos tienen riesgo de complicaciones (Tabla 17), y se recomienda anticoagular a estos pacientes en cuanto sea posible para prevenir complicaciones asociadas a la reducción del flujo venoso^{212, 236}.

Complicaciones asociadas a la FVCI y su frecuencia.	
Tempranas	Tardías
Trombosis del punto de punción (8,5%)	TVP (21%)
Malposición del FVCI (1,3%)	Trombosis VCI (2 - 10%)
Menos del 1%: <ul style="list-style-type: none"> • Hematomas • Fístulas arteriovenosas • Neumotórax 	Menos del 1%: <ul style="list-style-type: none"> • Migración del filtro • Perforación vascular
Mortalidad asociada a los FVCI < 0,1%	

Tabla 17. Complicaciones asociadas a los FVCI y su frecuencia estimada²¹².

Los FVCI son un mecanismo profiláctico ante el desplazamiento del trombo desde la venas de las EEII o de regiones pélvicas hasta el árbol venoso pulmonar. A pesar de que su mecanismo de acción es lógico, no han demostrado mejoría de la supervivencia, no son superiores para el tratamiento de los trombos intravenosos libres y se asocian a mayor riesgo de TVP. Por estas razones se recomienda que su uso quede limitado a aquellas situaciones en las que no podamos emplear la anticoagulación, y que en el resto de los casos, se sopesen el riesgo beneficio existente con respecto a su aplicación²¹⁹.

7.3. Algoritmos de tratamiento del TEP (Figura 18):

Existe acuerdo en que la situación hemodinámica del paciente con un TEP marca la elección del tratamiento inicial, de manera que éste depende del riesgo de mortalidad o de una evolución clínica complicada que tenga el enfermo^{28, 58}. Partiendo de esta idea podemos distinguir tres grupos³:

- Pacientes hemodinámicamente inestables (alto riesgo): son aquellos con PAS mantenida < 90 mmHg o con una caída de la PAS mayor a 40 mmHg con respecto a las cifras habituales del enfermo durante más de quince minutos.
 - Pacientes hemodinámicamente estables y sin disfunción ventricular derecha (bajo riesgo).
 - Pacientes hemodinámicamente estables pero con disfunción del VD (riesgo intermedio). Es el grupo más polémico en cuanto a su tratamiento.
- TEP con inestabilidad hemodinámica:

La presencia de un fracaso del VD que se asocia a inestabilidad hemodinámica y shock es la principal causa de mortalidad en este grupo de pacientes, y ésta varía entre el 15% y el 60% según el grado de compromiso hemodinámico^{3, 7, 42, 238}. La gravedad del cuadro nos obliga a una pronta disolución del trombo para conseguir reinstaurar lo antes posible una adecuada circulación pulmonar y GC.

El manejo inicial de este grupo de pacientes debe centrarse en conseguir una adecuada oxigenación, haciendo uso de la intubación orotraqueal y ventilación mecánica si la gravedad de la hipoxemia lo requieren, y en mantener una PAM que garantice una presión de perfusión coronaria lo suficientemente alta como para evitar un mayor daño miocárdico.

La estabilización respiratoria y hemodinámica ha de realizarse a la par de la instauración de medidas específicas destinadas a la lisis del trombo, a frenar su crecimiento y a la prevención de recurrencias, como son al FSIV y la anticoagulación. De acuerdo con lo expuesto, la FSIV se realizará con rt-PA a la dosis aprobada de 100 mg durante 2 h³. Se pueden considerar una perfusión de 50 mg en 2 h en pacientes de bajo peso o con un riesgo aumentado de hemorragia¹⁹⁵, y un bolo de 0,6 mg/kg, hasta un máximo de 50 mg, en caso de PCR^{196, 197, 200, 201}. Si la FSIV se realiza intraPCR se recomienda mantener las maniobras de resucitación por lo menos durante 60-90 minutos²³⁹.

Como regla general, la anticoagulación en este grupo de pacientes ha de instaurarse de forma temprana, incluso antes de llegar al diagnóstico definitivo, y se recomienda que ésta se realice con heparina Na⁺ ^{3, 14, 28, 34, 229}.

- TEP con estabilidad hemodinámica y sin signos de disfunción ventricular derecha:

Los pacientes normotensos y sin disfunción ventricular derecha asociada tienen un buen pronóstico a corto plazo³. Al igual que en el TEP con inestabilidad HD, deberemos tratar la hipoxemia, y aplicar O₂ en aquellos pacientes con una SatO₂ menor del 90 - 92%. La FSIV, en este grupo de enfermos, no ha demostrado un beneficio clínico significativo¹⁸⁰, y el tratamiento de elección es la anticoagulación^{58, 212}. Ésta se recomienda que se realice con HBPM o fondaparina, a excepción de enfermos en los que exista una importante insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior al 30%), donde será mejor hacer uso de heparina Na⁺ ^{3, 175}. En el caso de pacientes ingresados en UCI se recomienda el uso de heparina Na⁺, ya que la dosis subcutánea de HBPM o de fondaparina puede no ajustarse a los efectos deseados. Esta situación se ve reforzada por la dificultad en la reversión del efecto anticoagulante de estos últimos, algo que puede ser en ocasiones imprescindible en este grupo de pacientes, bien por su gravedad o por la necesidad de someterlos a distintas exploraciones que pueden aumentar el riesgo de hemorragia³⁴.

- TEP con estabilidad hemodinámica y disfunción del VD:

La existencia de disfunción del VD en pacientes con TEP y estabilidad hemodinámica se asocia a un aumento de la mortalidad, razón por la cual este grupo se considera de riesgo intermedio a la hora de definir su tratamiento. Esta situación ha hecho que, durante los últimos veinte años, se haya cuestionado la necesidad de hacer uso de tratamientos más rápidos y agresivos a la hora de disolver el trombo como son la FSIV o las intervenciones asociadas a catéter. Esta controversia sigue, a día de hoy, sin resolver, fundamentalmente por cuatro razones: 1) la falta de estudios de gran tamaño y aleatorizados que comparen los distintos tratamientos disponibles; 2) el riesgo de hemorragias graves asociadas a la FSIV ha limitado su aplicación en este grupo de enfermos; 3) distintos estudios han demostrado que el tratamiento con heparina Na⁺ es capaz de igualar los resultados angiográficos y ecocardiográficos de la FSIV a partir del séptimo día; 4) la FSIV en los enfermos con inestabilidad hemodinámica arroja resultados dispares en la supervivencia^{185, 189}.

Este debate se ha centrado, sobre todo, en comparar los resultados del tratamiento con heparina Na⁺ frente a la FSIV. Existen varios estudios que realizan esta comparación, y los hallazgos que reflejan son muy dispares. Mientras que algunos demuestran que la FSIV se asocia con una menor mortalidad, una menor tasa de recurrencias de TEP y una mejoría de la disfunción del VD^{165, 185, 190, 240}, otros demuestran que la aplicación de ésta no revierte en un beneficio clínico¹⁹⁰ e incluso que se asocia a un aumento de la mortalidad relacionada, sobre todo, con hemorragias²⁴¹. Además, alguno de estos trabajos ha corroborado que los efectos de ambos tratamientos sobre la carga trombótica y la disfunción ventricular derecha se igualan a los siete días, y otorgan una menor tasa de complicaciones hemorrágicas a la heparina Na⁺^{188, 190}.

El los últimos años, las intervenciones asociadas a catéter han cobrado una mayor importancia, no sólo porque son un recurso ideal para aquellos casos en los que existen contraindicaciones para la FSIV o complicaciones hemorrágicas que la contraindiquen, sino porque permiten una rápida disolución del trombo a través de su fragmentación mecánica o de la FIL, con una mínima invasividad y tasa de complicaciones²¹⁸.

Tanto en el caso de la FSIV como en el de las técnicas asociadas a catéter, la principal limitación para su aplicación, en este grupo de pacientes, es la falta de estudios aleatorizados de gran tamaño. En la actualidad hay en marcha tres, el estudio PEITHO (*Pulmonary Embolism Thrombolysis Trial*, NCT00639743)¹⁹² y el estudio TOPCOAT (*Tenecteplase Or Placebo: Cardiopulmonary Outcomes At Three Months*, NCT00680628) que quieren demostrar la superioridad de la FSIV con tenecteplase frente a placebo en el tratamiento de paciente normotensos y con disfunción del VD a la vez que comprueban la seguridad de la tenecteplasa en el tratamiento del TEP, y el estudio PERFECT (*Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, & Catheter Thrombolysis*, NCT01097928) que pretende conocer el papel de la fragmentación mecánica en este grupo de pacientes²¹⁸.

Las Guías de Manejo del TEP³ y otras publicaciones^{58, 166, 175} recomiendan valorar, de forma individual, el riesgo-beneficio de la aplicación de una FSIV en estos pacientes, y apuntan que la FSIV se asocia a una menor mortalidad intrahospitalaria y a menos episodios de deterioro clínico que el tratamiento con heparina Na⁺. Existe poca evidencia aún en la literatura que avale el uso de intervenciones relacionadas con catéter en este grupo concreto de enfermos²⁸.

RESUMEN DEL TRATAMIENTO DEL TEP SEGÚN LA SITUACIÓN HEMODINÁMICA

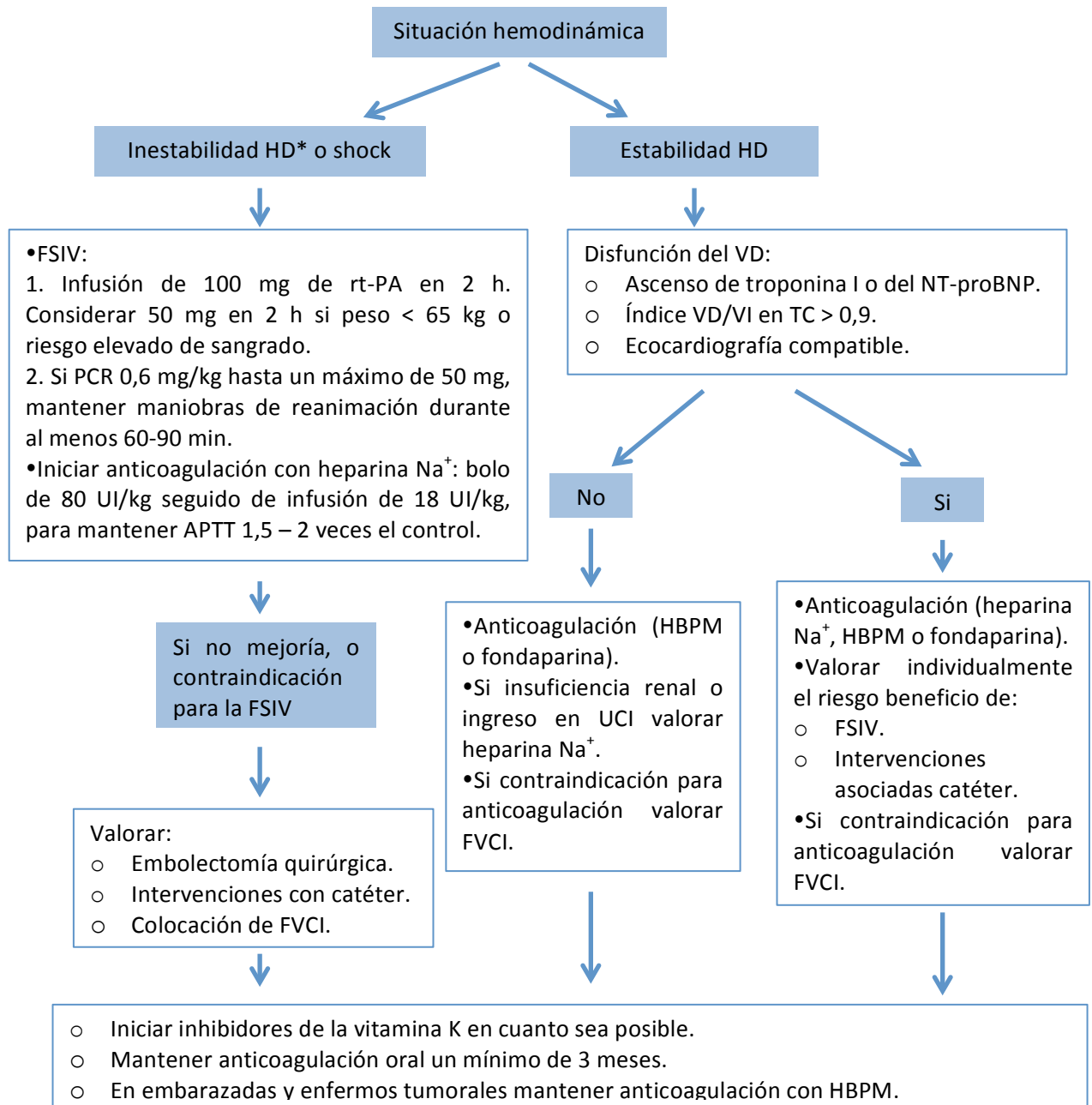


Fig. 18. Resumen del tratamiento del TEP según la situación hemodinámica. *PAS menor a 90 mmHg o una caída de la PAS habitual del paciente superior a 40 mmHg durante más de 15 minutos.

8. HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA.

La presencia de una PSAP superior a 40 mmHg o de una PMAP superior a 25 mmHg, con presiones de enclavamiento normales, a los seis meses de haber sufrido un TEP, se conoce como hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPTC)^{242, 243}. Este cuadro es poco frecuente, con una incidencia entre el 1 - 4% de los pacientes que han sufrido un TEP según los distintos estudios²⁴²⁻²⁴⁴, pero, a pesar de ello, tiene una morbimortalidad importante. Se estima que, la supervivencia a los cinco años de aquellos pacientes con PSAP superior a 40 mmHg se sitúa alrededor del 30%, y baja al 10% en aquellos pacientes con PSPA superior a 50 mmHg^{212, 245, 246}.

La HTPTC se caracteriza por una remodelación del material trombótico, que es reemplazado por un tejido fibroso a lo largo de meses o años, quedando incorporado a la íntima o a la media de los vasos pulmonares³. En algunos pacientes, mediante un mecanismo no bien conocido, la HTPTC puede conllevar, además, la aparición de una vasculopatía de pequeño vaso, que se caracteriza por una proliferación de células endoteliales e inflamatorias alrededor de las arteriolas precapilares pulmonares²¹². Estos fenómenos de obstrucción macrovascular persistente, arteriopatía de pequeño vaso y vasoconstricción, causan un aumento de las PAP que conducen al fracaso del VD^{3, 242}.

Distintos factores predisponen a la HTPTC tras un TEP (Tabla 18) pero quizás los más comúnmente encontrados son la presencia de TEP de repetición o idiopático, la existencia de grandes defectos de perfusión pulmonares y la edad menor de 50 años^{212, 242, 243}. En la actualidad, se cree que valores de PSAP superiores a 50 mmHg se asocian con una probabilidad tres veces mayor de desarrollar una HTPTC²⁴⁷ y se desconoce el papel que tiene la disfunción del VD en la aparición de la misma²⁴⁸.

Clínicamente, la mayoría de los paciente permanecen asintomáticos durante largos periodos de tiempo, y hasta un 63% de ellos no tiene conocimiento de haber sufrido un TEP previo²¹². Con frecuencia, el primer síntoma en aparecer suele ser la intolerancia al ejercicio, y éste suele dar paso a un cuadro florido de HTP con disnea y manifestaciones típicas del fracaso ventricular derecho^{212, 242}. El diagnóstico es similar al del TEP, teniendo un papel fundamental las pruebas de imagen como la TC con contraste intravenoso, la gammagrafía de V/Q, la ecocardiografía, la arteriografía pulmonar y el cateterismo cardiaco de cavidades derechas³.

Inicialmente todos los enfermos con HTPTC, que no tengan contraindicaciones, deben estar anticoagulados ya que ésta disminuye la trombosis arterial pulmonar *in situ* y evita nuevos episodios de TEP²⁴². Sin embargo, a pesar de los beneficios de la anticoagulación, el tratamiento de elección en la HTPTC es la tromboendarterectomía, que consiste en la eliminación quirúrgica del material trombótico intraluminal, y cuyas indicaciones están bien establecidas²⁴⁹: a) clase funcional de la *New York Heart Association* III-IV; b) resistencias vasculares pulmonares previas a la cirugía mayores de 300 dyn.s.cm⁻⁵; c) trombos accesibles mediante cirugía (localización lobar o segmentaria); d) ausencia de comorbilidades graves.

La tromboendarterectomía ha demostrado conseguir excelentes resultados y ha de ser considerada siempre como un tratamiento de primera línea para la HTPTC²⁴⁹. En aquellos enfermos con alto riesgo quirúrgico puede plantearse la angioplastia percutánea con balón o el uso de vasodilatadores pulmonares como el bosentán (antagonista de los receptores de endotelina), el sildenafilo (inhibidor de la fosfodiesterasa) y los análogos de las prostaciclina como epoprostenol^{3, 242}.

Factores de riesgo para la HTPTC
Factores asociados al TEP:
<ul style="list-style-type: none"> • TEP de repetición o idiopático. • Defectos de perfusión de gran tamaño. • Edad joven en el momento de aparición del TEP. • PSAP al diagnóstico del TEP > 50 mmHg. • HTP persistente en ecocardiograma realizado a los 6 meses del TEP.
Factores protrombóticos:
<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulante lúpico. • Anticuerpos antifosfolípido. • Aumento de los niveles del factor VIII. • Disfibrinogenemias.
Factores genéticos:
<ul style="list-style-type: none"> • Grupos sanguíneos distintos al O. • Polimorfismos del HLA. • Fibrinólisis endógena anormal.
Antecedentes médicos:
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones intracardiacas o de cables de marcapasos/desfibriladores. • Esplenectomizados. • Fenómenos inflamatorios crónicos. • Enfermedades tiroideas. • Cáncer

Tabla 18. Factores de riesgo para la HTPTC. Traducido del inglés. En Piazza G, Goldhaber SZ. *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med* 2011;364(4):351-60.

Las únicas estrategias de prevención de la HTPTC son la anticoagulación y la FSIV del TEP en la fase aguda. La administración de una FSIV en pacientes hemodinámicamente estables y con disfunción del VD ha demostrado disminuir la incidencia de HTPTC pero, su aplicación en este grupo de enfermos es, a día de hoy, aún muy controvertida²⁵⁰.

9. PROFILAXIS DEL TEP:

Esta introducción sobre el TEP no podría quedar completa sin hacer mención a la profilaxis del mismo, uno de los temas con mayor número de publicaciones en la actualidad y ampliamente debatido. Sin embargo, dado que el objetivo de esta tesis doctoral se centra más en el diagnóstico y el manejo, que en la profilaxis del TEP, este apartado no pretende hacer un resumen exhaustivo de la misma sino enumerar las posibilidades existentes y su indicación.

Como ya se vio, el TEP se relaciona íntimamente con la TVP y ambas entidades quedan englobadas bajo el término ETV. Por esta razón, la profilaxis del TEP comienza evitando la aparición de fenómenos de TVP en las EEII. Se estima que si no se administra una adecuada tromboprofilaxis, la TVP se desarrollará en un 10-20% de los pacientes médicos, y hasta en un 40 - 60% de los pacientes quirúrgicos^{251, 252}.

Una de las mejores maneras de evitar la aparición de trombosis a nivel de las EEII es facilitar la deambulación precoz de los pacientes, fundamentalmente de aquellos que se encuentran hospitalizados²⁵³. Sin embargo, esta deambulación no siempre es posible, y por ello han surgido dos estrategias destinadas a evitar la TVP, la tromboprofilaxis con heparinas (HBPM o dosis bajas de heparina no fraccionada, administrada subcutáneamente) y la tromboprofilaxis mecánica mediante el uso de distintos dispositivos²⁵³.

La tromboprofilaxis con heparinas se asocia, en pacientes hospitalizados, con una disminución de la incidencia de TEP, pero también con un aumento de las hemorragias no graves, y no ha demostrado efectos reductores sobre la mortalidad o en la incidencia de TVP sintomática²⁵²⁻²⁵⁷. Por esta razón, la decisión de iniciar una profilaxis farmacológica del TEP debe realizarse siempre previa valoración individual del riesgo del TEP y de hemorragia. A pesar de ello, en la mayoría de los pacientes, el beneficio supera el riesgo, y en la actualidad se recomienda su uso en todos los enfermos hospitalizados, tanto médicos como quirúrgicos, que tengan factores de riesgo para desarrollar una TVP^{251, 253}.

La dosis a administrar de heparina será la recomendada por el fabricante (Tabla 19), y en el momento de su administración tendremos que tener en cuenta tanto el peso del paciente, como la presencia de insuficiencia renal²⁵³. La duración óptima de la profilaxis no es conocida, y dependerá de la persistencia de los factores de riesgo. Distintos estudios²⁵⁸⁻²⁶⁰ han demostrado que no existen diferencias en cuanto a mortalidad e incidencia de hemorragias entre la profilaxis con HBPM y la profilaxis con heparina no fraccionada (heparina cálcica), por lo que a la hora de su elección deberemos tener en cuenta el coste (las HBPM son de tres a seis veces más caras que la heparina cálcica), la disponibilidad, la frecuencia de administración (las HBPM requieren una única dosis diaria, mientras que la heparina cálcica al menos dos), el peso del paciente, la presencia de insuficiencia renal y las reacciones adversas (la heparina cálcica se asocia a una mayor frecuencia de TIH que las HBPM)²⁶¹.

Tromboprofilaxis con heparinas		
Fármaco	Dosis	Precaución/Efecto secundario
Heparina cálcica*	5000 UI/cada 8-12 h SC	Trombopenia.
Enoxaparina	40 mg/24 h SC	Insuficiencia renal y obesidad.
Fondaparina	2,5 mg/24 h SC	Insuficiencia renal.

Tabla 19. Tromboprofilaxis con heparinas. * La heparina cálcica es la heparina no fraccionada de uso SC, a diferencia de la heparina Na⁺ que su administración ha de ser intravenosa²⁰⁴.

La tromboprofilaxis mecánica se basa en una compresión de las EEII que mejora el retorno y disminuye el estasis venoso. En la actualidad, su uso se recomienda en aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado que no pueden recibir anticoagulación²⁵³. Entre los distintos dispositivos aprobados para esta tromboprofilaxis ocupan un lugar principal las medias de compresión gradual y las medias neumáticas de compresión intermitente.

Aunque estos dispositivos han demostrado disminuir la incidencia de TVP^{251, 262}, su papel como herramientas de profilaxis ha sido menos estudiado que el de las heparinas. Hasta hace poco, se defendía la idea de que se trataba de una terapia menos eficaz que la profilaxis farmacológica con heparinas^{251, 263}, sin embargo un reciente estudio²⁵² ha demostrado que la administración de enoxaparina junto con la aplicación de medias de compresión gradual no se asocia a una reducción de la mortalidad en un grupo de pacientes críticos médicos al compararla con la administración de placebo junto con estas mismas medias de compresión, resultados que probablemente volverán a abrir el debate sobre los sistemas de prevención de la ETV.

No podemos finalizar este apartado de profilaxis sin hablar del papel que los FVCI tienen en la misma. La aparición de FVCI temporales y fáciles de retirar ha contribuido a la expansión de las indicaciones para su utilización y a un ascenso en su tasa de colocación. Los FVCI, a diferencia de la tromboprofilaxis con heparinas o mecánica, no pretenden evitar la aparición de una TVP, sino obstaculizar el desplazamiento del trombo hacia la circulación pulmonar. En la actualidad algunos autores recomiendan su colocación en pacientes con un alto riesgo de ETV y que no pueden ser sometidos a anticoagulación como son los politraumatizados, los grandes quemados, o aquellos pacientes críticos o en el perioperatorio con historia de ETV²³⁶.

La profilaxis del TEP se recomienda, por lo tanto, en todos aquellos pacientes, médicos o quirúrgicos, que tengan factores de riesgo para sufrir una TVP. De todas las medidas mencionadas, la más extendida es la administración diaria, en una única dosis, de una HBPM. La aplicación de medias de compresión, ya sea intermitente o gradual, se recomienda en aquellos pacientes con contraindicaciones para recibir tratamiento anticoagulante. Determinados centros hacen uso de algoritmos que incorporan además la colocación de FVCI en pacientes con alto riesgo de TVP y que no pueden ser sometidos a anticoagulación por elevado riesgo de sangrado.

OBJETIVOS:

OBJETIVOS:

A lo largo de la Introducción, se ha podido comprobar que el manejo de los enfermos con TEP, estabilidad hemodinámica y signos de disfunción del VD es controvertido. Mientras que algunos autores continúan defendiendo el tratamiento conservador con heparina (ya sea no fraccionada o de bajo peso molecular)^{3,58}, la aparición, durante los últimos años, de datos que indican una mayor mortalidad en este grupo de pacientes con respecto al grupo que presenta una función ventricular derecha normal, ha obligado a un replanteamiento en la estrategia terapéutica, de manera que, en la actualidad, distintos colectivos defienden la aplicación de terapias más agresivas en estos enfermos con el fin de conseguir una pronta resolución del émbolo pulmonar^{7, 11, 13, 162, 165}.

Sin embargo, entre la terapia anticoagulante con heparina y una terapia más agresiva como la FSIV, hay un punto intermedio donde se encuentran distintas técnicas que pretenden actuar directamente sobre el trombo, y minimizar los efectos secundarios de la fibrinólisis sistémica. Estas técnicas se basan en la realización de arteriografías pulmonares y en medidas como la trombectomía mecánica percutánea^{202, 217, 222} o la FIL^{221, 223, 225, 228, 231, 264}.

La Sección de Intervencionismo del Servicio de Radiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro (HUPH), con la colaboración del Servicio de Medicina Intensiva, viene realizando, desde comienzos de la década de los 90, FIL en aquellos enfermos con evidencia en la TC de TEP con ocupación masiva de la vasculatura pulmonar, y por lo tanto, con mayor probabilidad de disfunción ventricular derecha. En estos pacientes se realizaba una arteriografía para mejorar la delimitación del embolismo pulmonar, se colocaba un catéter en la arteria pulmonar, se iniciaba una infusión local de UK y se procedía a la monitorización en UCI durante la FIL.

Aunque no existe un registro concreto, se estima que durante los últimos 20 años se sometieron a este procedimiento más de trescientos enfermos en el HUPH. Por esta razón, en enero de 2008, el Servicio de Medicina Intensiva, junto con la Sección de Intervencionismo del Servicio de Radiología del HUPH, procedió a la elaboración de un *Protocolo de Asistencia Clínica* con el fin de unificar criterios, realizar una mejor selección de los enfermos candidatos a esta técnica, y optimizar el seguimiento de los mismos haciendo énfasis en la evolución de la disfunción del ventrículo derecha. Dicho *Protocolo de Asistencia Clínica*, que se encuentra detallado de forma pormenorizada en el apartado de Pacientes y Métodos, ha servido de base para la realización de esta tesis, y resumidamente, consta de los siguientes puntos:

1. Diagnóstico del TEP y valoración de la presencia de disfunción del VD.
2. Evaluación del enfermo como candidato a FIL.
3. Criterios de exclusión.
4. Consentimiento informado.
5. Arteriografía y FIL.
6. Monitorización y vigilancia en UCI.
7. Seguimiento tras la FIL.

A pesar de que la experiencia del HUPH con FIL en estos pacientes es amplia, y de existir una sensación de evolución favorable en este grupo de pacientes, la evidencia científica publicada hasta la actualidad es contradictoria. Por esta razón creemos que es necesario realizar una recogida retrospectiva de datos que nos permita analizar la evolución de estos enfermos y conocer la mortalidad de los mismos.

Como objetivos principales del estudio se pretende:

- Valorar la utilidad de la FIL para el tratamiento del TEP en aquellos pacientes que presenten estabilidad hemodinámica y disfunción del VD, tal y como quedan definidas en el *Protocolo de Asistencia Clínica*.
- Estudiar la repercusión que tiene el tratamiento con FIL sobre las presiones del árbol arterial pulmonar y la función del VD. Se pretende conocer si la FIL disminuye la hipertensión pulmonar aguda y si mejora la disfunción ventricular derecha que presentan estos pacientes.
- Conocer la mortalidad al alta de UCI, al alta hospitalaria y a los seis meses en este grupo de enfermos.

Como objetivos secundarios se pretende:

- Conocer las características demográficas, los factores de riesgo, los síntomas predominantes y los hallazgos más frecuentes en la exploración física y en las pruebas complementarias de la población tratada con FIL.
- Valorar los cambios hemodinámicos (frecuencia cardiaca, tensión arterial) que se producen durante el tratamiento como indicadores clínicos de la evolución del tratamiento.
- Recoger las posibles complicaciones secundarias asociadas al tratamiento, haciendo especial énfasis en:
 - Complicaciones relacionadas con el intervencionismo radiológico, fundamentalmente:
 - Hematomas en el punto de punción.
 - Nefropatía por contraste.
 - Incidencia de plaquetopenia.
 - Incidencia de hipofibrinogenemia.
 - Incidencia de hemorragias mediante el estudio de la anemización y las necesidades transfusionales.

PACIENTES Y MÉTODOS:

PACIENTES Y MÉTODOS:

Este estudio ha sido planteado de forma retrospectiva, con un único brazo, y abarca el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 30 de junio de 2011. Se ha llevado a cabo en el HUPH, ubicado inicialmente en Madrid capital (hasta el 28 de septiembre de 2008) y posteriormente en Majadahonda (Madrid).

En él se han contabilizado todos los enfermos atendidos en el Servicio de Urgencias y diagnosticados de TEP. Han sido revisados todos aquellos con el diagnóstico de TEP que ingresaron en UCI, y se han incluido para estudio los sometidos a FIL.

El Servicio de Admisión y Documentación Clínica del HUPH facilitó el número de pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias y diagnosticados de TEP por semestre. La selección de los enfermos ingresados en UCI con el diagnóstico de TEP se realizó mediante una búsqueda sistemática de todos los enfermos que ingresaron en UCI durante el correspondiente periodo y la identificación de aquellos sometidos a FIL se llevó a cabo mediante una revisión de la historia clínica y de la historia clínica electrónica, con apoyo en los sistemas informáticos Selene® (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania) y Picis CareSuite® (Picis INC. Wakefield, Massachusetts, EEUU), que han servido como soporte para la recogida retrospectiva de los datos incluidos en este estudio.

Finalmente, para poder determinar la supervivencia de los enfermos a los seis meses del alta hospitalaria se revisó la historia clínica electrónica (Selene®) comprobando si existía alguna referencia sobre ésta una vez transcurrido dicho periodo de tiempo. En el caso contrario, el paciente fue contactado telefónicamente.

PROTOCOLO DE ASISTENCIA CLÍNICA (Figura 19):

Como ya se ha comentado previamente en los Objetivos, en el año 2008, la UCI del HUPH junto con la Sección de Intervencionismo del Servicio de Radiología elaboró un *Protocolo de Asistencia Clínica* con el fin de optimizar la selección, tratamiento y seguimiento de los enfermos con TEP, estabilidad hemodinámica y disfunción del VD. Este *Protocolo*, que se detalla a continuación, fue la herramienta usada para la selección de todos los enfermos sometidos a FIL, constituye la base de los objetivos principales de este estudio, y engloba los siguientes apartados:

1. Diagnóstico del TEP y valoración de la presencia de disfunción del VD.
2. Evaluación del enfermo como candidato a FIL.
3. Criterios de exclusión.
4. Consentimiento informado.
5. Arteriografía y FIL.
6. Monitorización y vigilancia en UCI.
7. Seguimiento tras la FIL.

1. Diagnóstico del TEP y valoración de la presencia de disfunción del VD:

Para el diagnóstico de TEP se decidió hacer uso de la técnica considerada como *gold standard*, la TC helicoidal multicorte (Siemens AG Somaton Sensation 64, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania) con contraste intravenoso, que además permite identificar a aquellos enfermos con alta sospecha de disfunción del VD³.

En la elaboración de la TC multicorte, en primer lugar, se obtuvo un corte a nivel de la región de interés (ROI: *region of interest*) que, en el caso del estudio del TEP, queda situado a la altura de la división de la arteria pulmonar. Este ROI actúa como región centinela y permite comenzar la realización de la TC al detectar la entrada de contraste.

Una vez realizado el corte a nivel del ROI, se llevó a cabo la inyección automática (Injektron CT2, Medtron, Saarbrücken, Alemania) de 80-90 ml, según la superficie corporal del individuo, de un contraste yodado no iónico (Iopromina, Ultravist 300 mg/ml, Bayer Schering Pharma AG, Berlín, Alemania) seguido de una inyección de 30 ml de suero salino fisiológico 0,9% (Braun, Melsungren, Alemania) a una velocidad de 3,5-4 ml/seg, lo que supuso el uso de una técnica de concentración y frecuencia altas, ideal para conseguir una buena opacificación del sistema arterial pulmonar⁸⁰.

La secuencia tomográfica se inició al detectar, a nivel del ROI situado en las arterias pulmonares, una densidad de 60 unidades Hounsfield, produciéndose así un retraso temporal variable entre los enfermos. A continuación se realizó la serie completa, desde los vértices pulmonares hasta las cúpulas diafragmáticas, mediante cortes de 5 mm, que se llevaron a cabo con el enfermo en apnea inspiratoria siempre que fue posible. Para finalizar, se realizó una reconstrucción de entre 1,5 a 3 mm según las necesidades para su interpretación.

Las imágenes fueron evaluadas por el Servicio de Radiología que diagnóstico el TEP al evidenciar la existencia de un defecto intraluminal parcial o total a nivel de la vasculatura pulmonar⁸⁰. Dentro de la valoración radiológica se tuvo en cuenta la distribución y afectación vascular del TEP y los signos indirectos de disfunción del VD. La presencia de trombo en ambas arterias pulmonares principales, así como de un trombo acabalgado en el tronco de la arteria pulmonar o de un índice VD/VI > 0,9, fueron usados como signos indirectos de sobrecarga de cavidades derechas¹¹⁶.

Para la valoración de la posibilidad de disfunción del VD, junto con los signos radiológicos indirectos de sobrecarga derecha (fundamentalmente el índice VD/VI > 0,9), se determinaron también distintos marcadores bioquímicos asociados al daño miocárdico como son la troponina I y el NT-proBNP⁷¹.

2. Evaluación del enfermo como candidato a FIL:

Una vez identificados los enfermos con TEP y signos indirectos de sobrecarga de VD (bien mediante los hallazgos en la TC o en las alteraciones bioquímicas), se inició su valoración como posible candidato a FIL. Para ello fue necesario la presencia de los siguientes criterios:

- a) Estabilidad hemodinámica: definida como presión arterial sistólica (PAS) mayor de 90 mmHg. Dado que se pensó que la selección de los enfermos se realizaría en la mayoría de los casos desde el Servicio de Urgencias, se optó por una definición simplificada de estabilidad hemodinámica y que fuese fácil de reconocer. La medición de la PA se llevó a cabo de forma no invasiva mediante esfigmomanometría con colocación del manguito a nivel del brazo (IntelliVue MP20, Phillips Healthcare, Andover, Massachusetts, EEUU)²⁶⁵.
- b) Confirmación de la disfunción del VD: definida por al menos uno de los siguientes parámetros ecocardiográficos:
 - a. Alteración subjetiva de la contractilidad del VD.
 - b. Diámetro basal del VD en un plano de cuatro cámaras > de 40 mm.
 - c. Excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) < de 15 mm.
 - d. Presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) estimada > de 30 mmHg.

Se realizó un ecocardiograma de rutina (EnVisor Ultrasound System, Philips, Eindhoven, Países Bajos) por el Servicio de Cardiología con valoración inicial de las cuatro cavidades, contractilidad biventricular y flujos valvulares, haciendo uso de las proyecciones habituales: paraesternal eje largo, paraesternal eje corto, cuatro cámaras y plano subxifoideo, para después centrarse en una evaluación más minuciosa de la funcionalidad del VD. Para valorar la situación del VD se hizo uso de parámetros cualitativos y cuantitativos. La disfunción del VD se definió como la presencia de, al menos, uno de los criterios citados anteriormente y que se exponen de forma más minuciosa a continuación.

La contractilidad de VD se incluyó como parámetro cualitativo dependiente del observador, y se consideró como criterio de inclusión ecocardiográfico la existencia de una disfunción subjetiva en la misma. El ecocardiografista calificó la contractilidad del VD como: conservada, leve, moderada o gravemente deprimida, y fueron incluidos aquellos enfermos con una alteración leve o mayor de la contractilidad.

Además, se incluyeron varios parámetros cuantitativos como fueron el diámetro basal de VD en el plano de cuatro cámaras, el TAPSE y la PSAP.

- Diámetro del VD¹⁴⁰: para una correcta valoración de las dimensiones del VD se hizo uso de una visión en un plano de cuatro cámaras en diástole. De los tres diámetros posibles (basal, medial y longitudinal) se tomó como referencia el basal que se definió como la distancia máxima existente entre las paredes ventriculares en el tercio basal. Se consideró anormal cuando éste era superior a 40 mm.

- TAPSE^{136, 141}: se obtuvo mediante un corte en el modo M a nivel del anillo tricuspídeo captado en un plano de cuatro cámaras y midiendo el desplazamiento del borde lateral del mismo durante la sístole. Un desplazamiento inferior a los 15 mm fue considerado como anormal.
- PSAP¹⁴²: para su determinación fue necesaria la existencia de una insuficiencia tricuspídea (IT) y se calculó de forma indirecta a partir de la fórmula de Bernouille. Valores superiores a los 30 mmHg fueron considerados como indicativos de hipertensión pulmonar.

3. Criterios de exclusión:

Menores de 18 años. No se estableció límite superior de edad.

Embarazadas.

Expectativa de vida menor de 6 meses.

Tiempo de aparición de los síntomas superior a 15 días.

Fueron evaluados, de forma individual, aquellos enfermos en situación de riesgo de sangrado, como son los sometidos a cirugía mayor en los 30 días previos al TEP, siendo excluidos los que se consideraron de alto riesgo de hemorragia grave.

Cifras plaquetarias previas a la FIL menores de 100×10^3 cel/mm³ asociadas o no con una alteración de la coagulación de causa no terapéutica.

4. Consentimiento informado:

Una vez seleccionado el enfermo candidato a FIL se procedió a una minuciosa explicación de la técnica. Los enfermos fueron informados de la excepcionalidad del procedimiento y de los motivos de realización del mismo tanto por el médico intensivista como por el radiólogo intervencionista.

Si el enfermo aceptaba el tratamiento mediante FIL se procedía a la firma de un consentimiento informado para la realización de la arteriografía y posterior colocación de un catéter en la arteria pulmonar e instilación *in situ* de UK. No se consideró necesario la elaboración de un consentimiento informado exclusivo, dado que no se incorporaba a la práctica diaria una nueva técnica, y sólo se llevaba a cabo su estandarización mediante un *Protocolo de Asistencia Clínica*.

En caso de rechazo de la FIL el enfermo recibió tratamiento anticoagulante bien con heparina Na⁺ al 1% (Hospira Prodesfarma, Alcobendas, Madrid, España) en infusión continua para un APTT de 1,5-2 veces los valores control o bien con enoxaparina (Clexane, Sanofi Aventis, Barcelona, España) a dosis de 1 mg/kg/12h subcutáneo⁹¹.

5. Arteriografía y FIL:

La arteriografía y colocación del catéter arterial pulmonar así como el inicio de la FIL fue llevado a cabo por los médicos de la Sección de Intervencionismo del Servicio de Radiología del HUPH en el laboratorio de radiología intervencionista.

La vía de abordaje de la arteriografía fue en la mayoría de los casos una vena antecubital. Por razones anatómicas se intentó, siempre que fue posible, un abordaje a través de la vena basílica. La vena cefálica tiene un recorrido más tortuoso y su entrada en un ángulo casi recto en la vena subclavia, dificulta el paso del catéter pulmonar. Excepcionalmente fue necesario un abordaje a través de la vena yugular interna o de la vena femoral.

La canalización de la vena antecubital se realizó según la técnica habitual y de forma directa con un catéter Abbocath del número 18 G (Braun, Melsungren, Alemania) a través del cual se hacía avanzar una guía metálica que servía (una vez retirado el Abbocath) para deslizar un introductor de 5 F (Terumo Medical Corporation, Sommerset, New Jersey, EEUU). A través del introductor se pasaba una guía hidrofílica (Radiofocus Guide Wire M 0,035" 180 cm, Terumo Medical Corporation, Sommerset, New Jersey, EEUU) para dirigir el catéter de arteria pulmonar.

El catéter usado fue un dispositivo de tipo *pig-tail* de 4 F y 110 cm de longitud (Cordis Corporation, Bridgewater, New Jersey, EEUU) que inicialmente se dejaba abocado a nivel del tronco de la arteria pulmonar o de la bifurcación del mismo. En dicha posición se procedía a la medición de las presiones de la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media) conectando el catéter de la arteria pulmonar a un equipo de monitorización de presión (Edwards Lifesciences, Irvine, California, EEUU). Se realizó el cero con el transductor abierto al aire a nivel de la aurícula derecha.

A continuación, se realizaba la arteriografía pulmonar mediante una única inyección automática (Liebel Flarsheir CT 9000 ADV Injector, Tyco Healthcare, Mansfiels, Massachussetts, EEUU) de contraste iodado no iónico (Iopromida, Ultravist 300 mg/ml, Bayer Schering Pharma AG, Berlín, Alemania). Se administraron 15 ml/seg de contraste para un volumen total de 30 ml y se obtuvieron imágenes en proyección posteroanterior del tórax¹²⁴.

Posteriormente, se llevaba a cabo una minuciosa evaluación de la serie arteriográfica para definir la distribución del TEP. Dependiendo de la localización predominante del trombo, el catéter era avanzado hacia el lado derecho o el izquierdo o bien mantenido a nivel de la bifurcación pulmonar, pero en todos los casos éste debía de quedar en íntima relación con el trombo. Finalmente, se inyectaban 200.000 UI de UK (MYB, Madrid, España) en bolus por parte del radiólogo intervencionista, comenzado así el proceso de FIL^{37,264}. Durante todo el procedimiento el enfermo se encontraba monitorizado con ECG continuo, pulsioximetría y presión arterial no invasiva (Cardiocap/5, Datex-Ohmeda, General Electrics Healthcare, Waukesha, Wisconsin, EEUU).

Una vez realizada la arteriografía y la inyección de UK, el enfermo ingresaba en la UCI para continuar la monitorización y el tratamiento.

6. Monitorización y vigilancia en UCI:

En la UCI se continuó con la FIL a través del catéter pulmonar. Para ello se hizo uso de una infusión de UK con una dilución de 1.000 UI/ml (500.000 UI de UK en 50 ml de suero salino fisiológico 0,9%) con un ritmo de infusión de 100.000 UI/h (Infusomat Space, Braun, Melsungren, Alemania).

Se llevó a cabo una monitorización estándar (Infinity Delta, Dräger, Madrid, España) mediante electrocardiografía continua y pulsioximetría. La presión arterial fue monitorizada en la mayoría de los enfermos de forma no invasiva por la presencia de anticoagulación sistémica con heparina Na⁺. En algunos, la dificultad para obtener muestras sanguíneas hizo necesaria la colocación de un catéter arterial radial (Arrow 20G 4,45 cm, Reading, Pennsylvania, EEUU) que además permitió la medición invasiva de la presión arterial. Las presiones pulmonares se monitorizaron cada 8 horas a través del catéter de la arteria pulmonar.

Además de la FIL, se inició el tratamiento anticoagulante con Heparina Na⁺ al 1%, si éste no había sido iniciado previamente, y para ello se usó un algoritmo adaptado de la literatura existente²⁰⁶. Inicialmente se llevó a cabo la administración de un bolo (3000-4000 UI) para conseguir un rápido efecto terapéutico, seguido de una infusión de 1000 UI/h (5000 UI de heparina Na⁺ en 50 ml de suero salino fisiológico al 0,9%). Transcurridas seis horas del bolo inicial y de la infusión se extrajo una muestra de sangre para llevar a cabo un control de la heparinización mediante la determinación del APTT, el cual debía mantenerse entre 1,5-2 veces por encima de los valores de referencia. Si dichos niveles no se alcanzaban se administraba un nuevo bolo de 3000-4000 UI y se aumentaba el ritmo de la perfusión de la bomba en 100 UI/h. Si los niveles eran superiores al objetivo marcado, se procedía a una disminución del ritmo en 100 UI/h. Si el APTT era superior a los 90 seg, la bomba era detenida durante una hora e iniciada nuevamente con una disminución del ritmo de 100 UI/h. Una vez alcanzados los niveles deseados de APTT se realizaron controles cada 12 h.

Durante su ingreso en la UCI, y como parte del control del tratamiento, se realizaron las siguientes determinaciones:

- Determinación diaria de los niveles de plaquetas y Hb (Sysmex XE-2100D, Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, EEUU) como parte del control analítico del enfermo anticoagulado y con trombolisis. Se consideró como cifra límite para continuar el tratamiento la presencia de una cifra inferior a 50×10^3 cel/mm³, porque valores por debajo de esta cifra son más propensos para la aparición de hemorragias²⁶⁶.

- Niveles de fibrinógeno cada 24 horas hasta el fin de la FIL: fueron determinados mediante el método de Clauss que mide el índice de conversión del fibrinógeno en fibrina en presencia de un exceso de trombina, de manera que cuando el plasma diluido se coagula por exceso de trombina, el nivel de fibrinógeno es inversamente proporcional al tiempo de coagulación (SAT Fibrinogen, Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, EEUU). Se consideró como hipofibrinogenemia la aparición de una cifra menor a 100 mg/dl. La aparición de ésta conllevaría la suspensión de la FIL ya que cifras inferiores se relacionan con mayor riesgo de hemorragia^{267, 268}.
- Troponina I a las 24 y 48 horas del ingreso en la UCI por su importancia como marcador de daño miocárdico⁶⁶. Se midió en sangre, hasta enero de 2011, mediante inmunoensayo colorimétrico (Flex reagent cartridge CTNI, Siemens, Newark, Delaware, EEUU). A partir de entonces la determinación se realizó con inmunoensayo de quimioluminiscencia (Flex reagent cartridge TNI, Siemens, Newark, Delaware, EEUU) por su mayor sensibilidad y especificidad. Los puntos de corte fueron de 0,05 ng/ml para el inmunoensayo colorimétrico y de 0,0017 ng/ml para el inmunoensayo de quimioluminiscencia. A pesar de ello, dado el alto grado de sensibilidad del inmunoensayo de quimioluminiscencia y para evitar falsos positivos, sólo se consideraron como clínicamente relevantes valores de troponina I superiores a 0,05 ng/ml en ambos métodos.
- NT-proBNP a las 24 horas del ingreso en UCI, por su importancia como marcador de sobrecarga de volumen y distensión cardíaca²⁶⁹. La determinación del NT-proBNP se realizó en plasma heparinizado mediante ensayo inmunométrico (NT-proBNP IMMULITE 2000, Siemens, Newark, Delaware, EEUU).

Aproximadamente a las 48 horas de la realización de la arteriografía diagnóstica y del inicio de la FIL, se realizó una segunda serie arteriográfica para comprobar la evolución del trombo¹²⁵. Esta serie se llevó a cabo en las mismas condiciones que la primera. A criterio del radiólogo intervencionista y según la mejoría de la imagen, se decidía finalizar el tratamiento o mantenerlo durante 24 horas más. De esta manera, el tiempo máximo de tratamiento se aproximó a las 72 horas. En algunos enfermos, según la valoración por parte del radiólogo intervencionista, se decidió realizar el control con TC multicorte con contraste intravenoso en vez de arteriografía por la mayor disponibilidad del mismo. En todos los casos, previo a la retirada del catéter arterial pulmonar, se realizaba una medición de las presiones pulmonares (Infinity Delta, Dräger, Madrid, España) que eran consideradas como las presiones de final del tratamiento. Tras la finalización del tratamiento con UK y la retirada segura de catéter pulmonar, el enfermo era trasladado a planta de hospitalización para continuar con su tratamiento anticoagulante.

7. Seguimiento tras la FIL:

En la semana siguiente a la FIL se realizó un nuevo ecocardiograma (iE33, Philips, Eindhoven, Países Bajos) en el que se hizo especial hincapié en los aspectos señalados previamente y que hacen referencia a la funcionalidad del VD²²⁰.

Fuera del *Protocolo* y para fines de este estudio, se determinó la supervivencia de los enfermos al alta de UCI, a la hospitalaria y a los seis meses de ésta. Para ello se usó la historia clínica y, cuando no fue posible, se contactó telefónicamente con ellos tal y como se indica al final de este apartado.

PROTOCOLO DE ASISTENCIA CLÍNICA

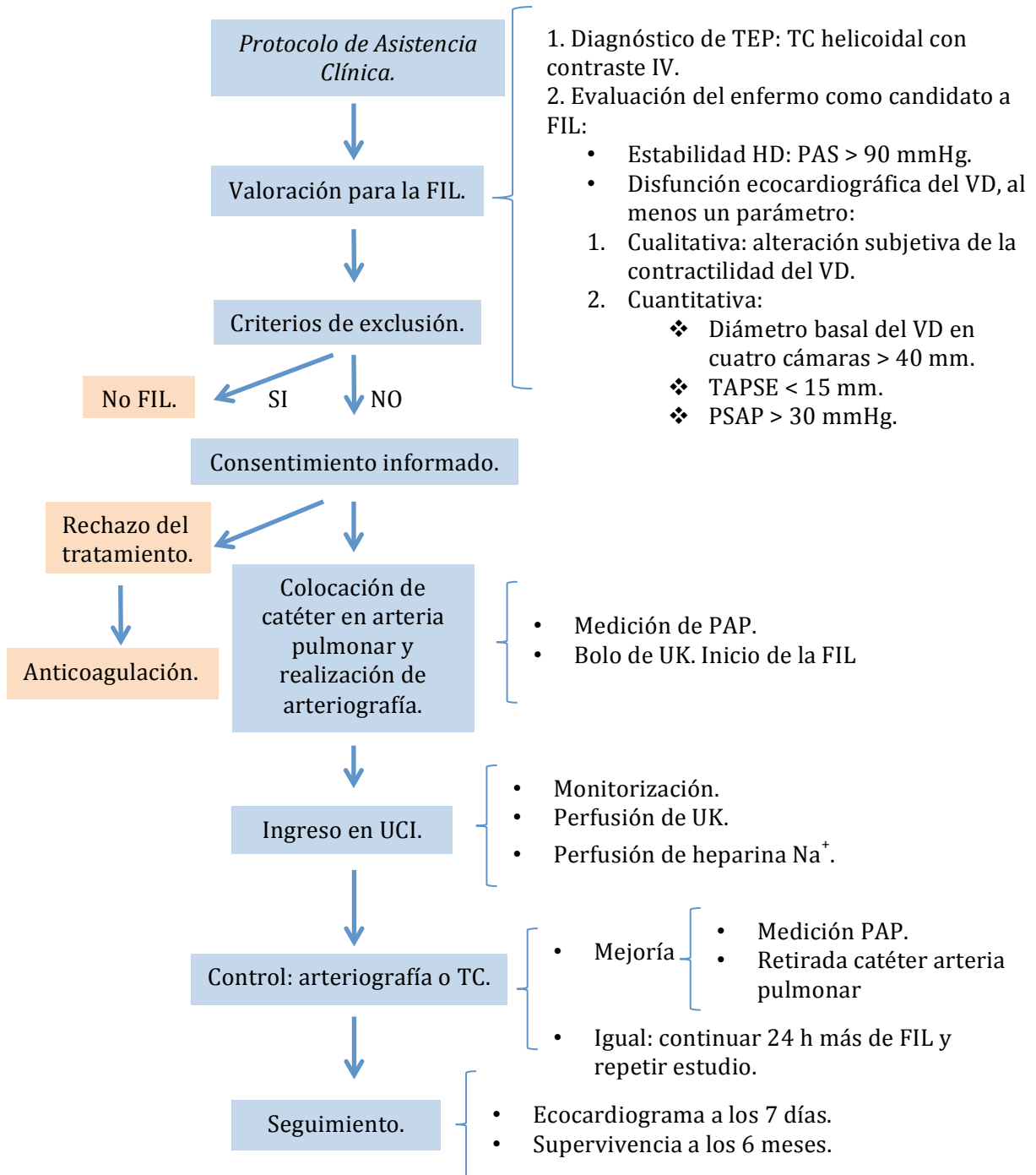


Fig. 19. Resumen del *Protocolo de Asistencia Clínica* que ha servido como base para esta tesis.

RECOGIDA DE DATOS:

En este estudio se han recogido los siguientes datos que han sido obtenidos a través de la historia clínica y de la historia clínica electrónica (Selene® y Picis CareSuite®) y han servido de base para los objetivos y los resultados de esta tesis:

1. Datos generales:

- Iniciales y número de historia clínica.
- Edad y sexo.
- Existencia de antecedentes personales de TEP previo.
- Factores de riesgo para sufrir un TEP.
- Síntoma predominante del TEP.
- *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE) II a las 24 h de ingreso.

2. Variables de la exploración física:

- Hemodinámicas: frecuencia cardiaca y presión arterial sistémica a su llegada al Servicio de Urgencias y a las 24 h del inicio del tratamiento.
- Respiratorias: SatO₂ a su llegada al Servicio de Urgencias.

3. Datos analíticos:

- Gasometría arterial/venosa inicial.
- Hb a su llegada al Servicio de Urgencias y valor mínimo registrado durante la FIL.
- Plaquetas a su llegada al Servicio de Urgencias y valor mínimo registrado durante el tratamiento.
- DD en el Servicio de Urgencias.
- Fibrinógeno al inicio del tratamiento y valor mínimo registrado durante el tratamiento.
- CPK a su llegada al Servicio de Urgencias.
- Troponina I a su llegada al Servicio de Urgencias y valor máximo alcanzado durante el tratamiento.
- NT-proBNP a su ingreso en UCI y a las 24 h del inicio de la FIL.
- Cr a su llegada a Urgencias y Cr máxima en las siguientes 72 h tras administración de contraste.

4. Pruebas complementarias:

- Electrocardiograma a su llegada al Servicio de Urgencias. Ha sido recogida la existencia de las siguientes alteraciones:
 - Taquicardia sinusal.
 - Arritmias auriculares y ventriculares.
 - Bloqueo de rama derecha, completo (BCRD) o incompleto (BIRD).
 - Patrón S1Q3T3, completo o incompleto.
 - Negativización de la onda T en V1, V2 y V3.

- TC helicoidal multicorte con contraste intravenoso. Se prestó especial interés a su distribución y a los signos indirectos de disfunción del VD.
 - Distribución bilateral vs unilateral.
 - Afectación de arterias: principales, lobares y segmentarias.
 - Presencia de infarto/s pulmonar/es.
 - Dilatación del VD. Índice VI/VD.
- Ecocardiografía previa a la realización de FIL y en la semana tras la finalización de la FIL. Se han recogido los parámetros de disfunción del VD:
 - Contractilidad subjetiva del VD.
 - Diámetro basal del VD en un plano de cuatro cámaras.
 - TAPSE.
 - PSAP.
 - Desplazamiento del septo interventricular. A pesar de no haber formado parte de los criterios de inclusión ecocardiográficos, fue un dato recogido de forma sistemática y, se etiquetó de movimiento paradójico, a todos aquellos que presentaron un grado II o III.

5. Arteriografía:

- Dosis de UK, bolo e infusión y duración del tratamiento con UK.
- Presiones en la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media) antes de iniciar el tratamiento y previo a la retirada del catéter arterial pulmonar.
- Distribución arterial del trombo previo y posterior al tratamiento.

6. Variables asociadas al tratamiento:

- Aparición de hematoma en el punto de punción.
- Duración de la estancia en UCI y hospitalaria.
- Mortalidad a los seis meses.

ESTUDIO ESTADÍSTICO:

Ha sido realizado con el soporte informático SPSS 14.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EE.UU).

Las muestras han sido expresadas con la media y la desviación estándar (DE) para las variables continuas normales; la mediana y los valores extremos (rangos) para las variables continuas no normales; y la frecuencia absoluta y el porcentaje para las variables cualitativas.

La hipótesis de normalidad de las distribuciones se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnow. Aquellas variables que cumplieron la condición de normalidad fueron comparadas con la prueba de la t de Student para datos apareados, y los valores se hallan expresados como la media de las diferencias con un intervalo de confianza del 95% (IC95).

En aquellas variables en las que se rechazó la hipótesis de normalidad (NT-proBNP, troponina I, contractilidad del ventrículo derecho e insuficiencia tricuspídea) se empleó el test de rangos de Wilcoxon. Las comparaciones han sido todas con contrastes bilaterales, con un nivel de significación establecido en valores iguales o inferiores a 0,05.

La representación gráfica de los datos ha sido realizada bien como la media \pm una DE o como diagramas de cajas (*box plot*). La caja muestra el percentil 25 (P25), la mediana, y el percentil 75 (P75). Cada patilla abarca los valores incluidos en 1,5 veces la diferencia intercuartílica (P75 - P25), y los círculos (outliers) representan valores por encima de 1,5 veces ésta (Figura 20).

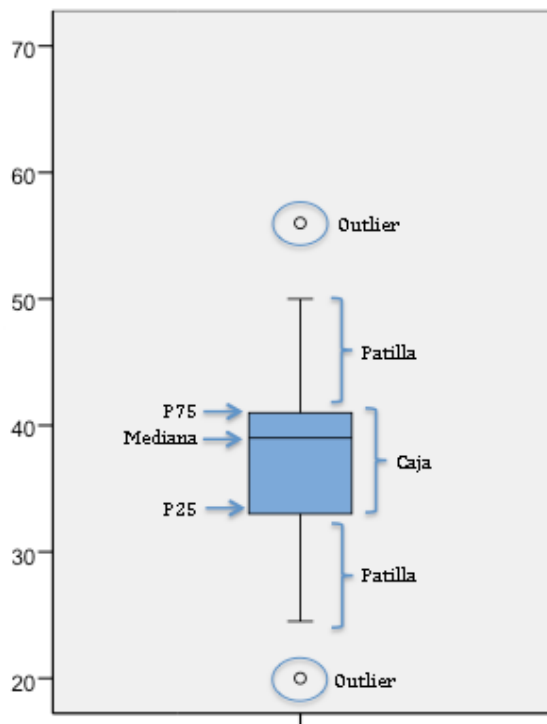


Fig. 20. Representación detallada de un diagrama de cajas.

ASPECTOS ÉTICOS:

El estudio ha sido realizado según las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo) y ha sido aprobado desde el punto de vista ético y metodológico por Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro con fecha 26 de septiembre de 2011 en el Acta N° 269 (ANEXO I).

De acuerdo con el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro, y teniendo en cuenta que estamos ante una revisión de historias clínicas, no se considera necesario recabar el consentimiento informado de los pacientes para la revisión retrospectiva de los datos.

Confidencialidad:

La investigadora garantiza que todas las personas implicadas en el estudio han respetado la confidencialidad de cualquier información acerca de los pacientes incluidos en el mismo y que, a fin de proteger la confidencialidad de los pacientes, únicamente ha hecho constar en los cuadernos de recogida de datos el número de historia clínica y las iniciales de los mismos.

En los casos en los que ha sido necesario el contacto telefónico con el paciente para la comprobación de la supervivencia a los seis meses, éste fue realizado desde el centro hospitalario por la autora. Durante dicha entrevista telefónica:

- Se contactó directamente con el paciente involucrado en el estudio a quien se le informó sobre la realización de una recogida de datos que pretendía conocer la supervivencia a los seis meses de los pacientes tratados, como él, con FIL.
- En los casos en los que no se pudo contactar directamente con el enfermo, la autora se identificó como médico del Hospital Universitario Puerta de Hierro y se interesó únicamente por el estado de salud del paciente a los seis meses del alta hospitalaria.

RESULTADOS:

RESULTADOS:

A. SELECCIÓN DE ENFERMOS:

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 30 de junio de 2011 fueron diagnosticados de TEP, mediante TC con contraste intravenoso por el Servicio de Urgencias un total de 692 pacientes. De ellos, 60 ingresaron en la UCI, lo que supone un 8,7% de todas la embolias pulmonares ingresadas durante este periodo en el HUPH. Todos los enfermos ingresados en la UCI fueron atendidos previamente en el Servicio de Urgencias.

De los enfermos ingresados en la UCI, un total de 49 (81,6%) recibieron tratamiento con FIL. Las razones y el manejo de los 11 enfermos no tratados con FIL quedan detallados en la Tabla 20. Tres de estos 11 enfermos fallecieron como consecuencia directa del TEP.

Enfermos ingresados en UCI no tratados con FIL		
Paciente	Razón de exclusión	Tratamiento aplicado
1	Edad avanzada y expectativa de vida inferior a seis meses.	Heparina Na ⁺ en perfusión IV.
2	Ecocardiografía no valorable por miocardiopatía dilatada.	Heparina Na ⁺ en perfusión IV.
3	Shock obstructivo secundario a TEP.	Fibrinólisis sistémica con rt-PA.
4	PCR secundaria a TEP.	Fibrinólisis sistémica intraparada con rt-PA. Exitus.
5	Ecocardiografía no valorable por mala ventana acústica. Se realizó arteriografía que demostró PAP normales.	Heparina Na ⁺ en perfusión IV.
6	PCR secundaria a TEP.	Fibrinólisis sistémica intraparada con rt-PA. Exitus.
7	PCR secundaria a TEP y expectativa de vida inferior a seis meses.	No recibió tratamiento. Exitus.
8	Embarazo.	Heparina Na ⁺ en perfusión IV.
9	Ecocardiografía normal.	Heparina Na ⁺ en perfusión IV.
10	Ecocardiografía normal.	Heparina Na ⁺ en perfusión IV.
11	Rectorragia.	Heparina Na ⁺ en perfusión IV.

Tabla 20: Enfermos ingresados en UCI por TEP en los que no se realizó FIL.

De los 49 enfermos tratados mediante FIL, han sido incluidos en este estudio 44. Dos de ellos fueron excluidos al no haber completado el tratamiento tras la autorretirada del catéter en el contexto de cuadros de agitación/delirio, en dos casos el fármaco utilizado para la realización de la FIL fue el rt-PA en lugar de la UK, y en un caso se procedió a realizar la FIL tras datos de sobrecarga del VD en la TC pero sin confirmación ecocardiográfica (Figura 21).

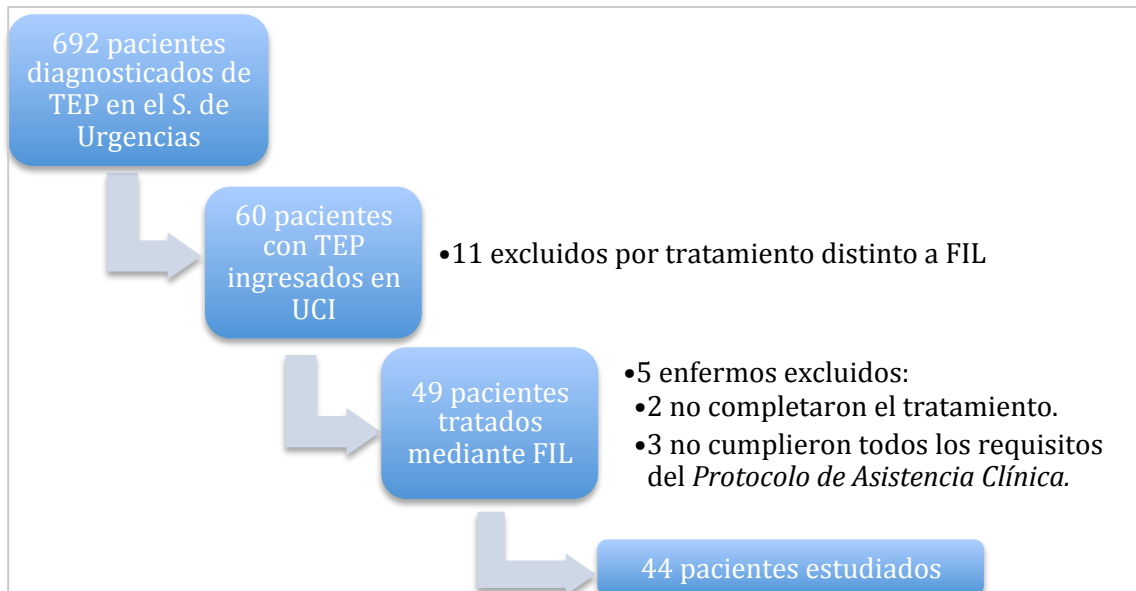


Fig. 21. Relación de enfermos diagnosticados de TEP, ingresados en UCI y enfermos incluidos en el estudio.

B. DATOS DEMOGRÁFICOS:

La distribución por sexo de los 44 enfermos seleccionados para la revisión retrospectiva fue similar, 23 varones (52,3%) y 21 mujeres (47,7%) con una edad media de 63,2 ± 17,3 años. El APACHE II tras 24 horas de ingreso fue de 10 ± 5 puntos.

Treinta y ocho de ellos (86,4%) nunca habían experimentado manifestaciones de ETV previamente, bien sea en forma de TVP o de TEP, mientras que seis (13,6%) sí habían sufrido dichas manifestaciones, dos habían tenido una TVP previa y cuatro un TEP (Figura 22).

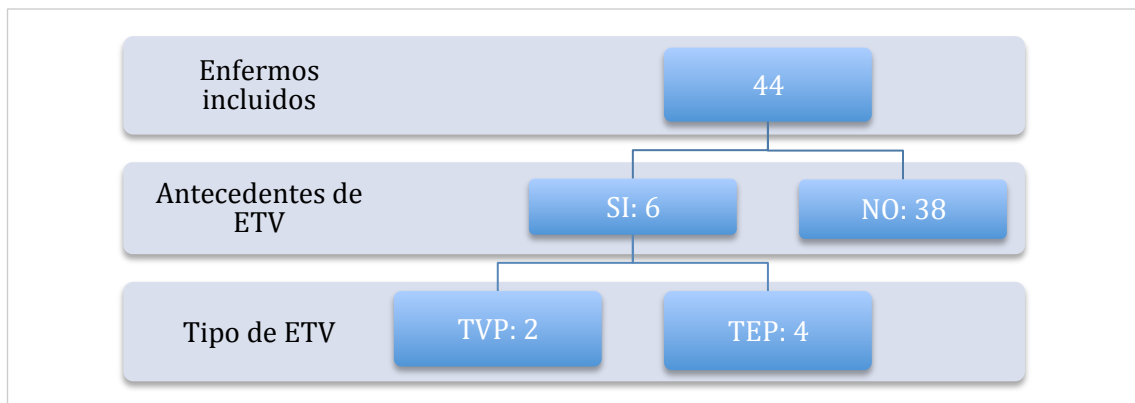


Fig. 22. Antecedentes de ETV.

En cuanto a la presencia de factores de riesgo para sufrir un TEP, 16 pacientes (36,4%) negaron la existencia de los mismos, mientras que 28 (63,6%), presentaron al menos un factor de riesgo que pudiese asociarse con la aparición de TEP. De estos 28, en 23 pacientes se encontró tan sólo un factor de riesgo asociado con el TEP, mientras que en los cinco restantes se encontraron al menos dos que podían justificar su aparición. En la Tabla 21 se detallan los factores de riesgo encontrados en la población estudiada.

Factores de riesgo (n = 28)			
Un factor de riesgo: 23	Obesidad: 5		
	Postoperatorio (< 90 días): 5	Cáncer de colon	
		Histerectomía	
		Trasplante bipulmonar	
		Cirugía de rodilla	
		Safenectomía bilateral	
	Traumatismos en extremidades inferiores: 2		
	Inmovilidad: 7	Síndrome de la clase turista: 2	
		Depresión: 1	
		Ingreso hospitalario de > 7 días: 1	
		Otros: 3	Infección respiratoria: 2
			Lumbociática: 1
	Proceso tumoral sin intervención quirúrgica: 3	Adenocarcinoma de colon	
		Cáncer de vejiga	
Adenocarcinoma de próstata			
Fármacos: 1	Olanzapina ²⁷⁰⁻²⁷²		
Dos factores de riesgo: 5	Fractura del pie y factor V de Leyden		
	Cirugía de rodilla y anticonceptivos orales*.		
	Obesidad y traumatismo costal que condiciona inmovilidad.		
	Obesidad y cirugía de rodilla.		
	Obesidad y síndrome de la clase turista.		

Tabla 21. Factores de riesgo asociados al TEP en la población de enfermos estudiada. * Con profilaxis para la ETV con enoxaparina.

De todos los factores de riesgo, los más prevalentes fueron la existencia de obesidad (ocho enfermos), la presencia de inmovilidad asociada a distintas causas (ocho enfermos) y los antecedentes personales de intervención quirúrgica en los últimos 90 días (siete enfermos). De estos últimos, tan sólo un enfermo estaba realizando profilaxis de TVP con enoxaparina.

C. EXPLORACIÓN INICIAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS:

A su llegada al Servicio de Urgencias, el síntoma más frecuentemente referido por el paciente fue la disnea, presente en 41 de los 44 enfermos, lo que supone un 93,2%. Los tres enfermos que no presentaron disnea acudieron al Servicio de Urgencias por la aparición de síncope (6,8%). Catorce de los 44 enfermos (31,8%) describieron dos síntomas, siendo siempre uno de ellos la disnea, que se asoció a síncope/presíncope en seis ocasiones, a dolor torácico de tipo pleurítico en cinco, y a signos o síntomas de TVP en tres (Figura 23).

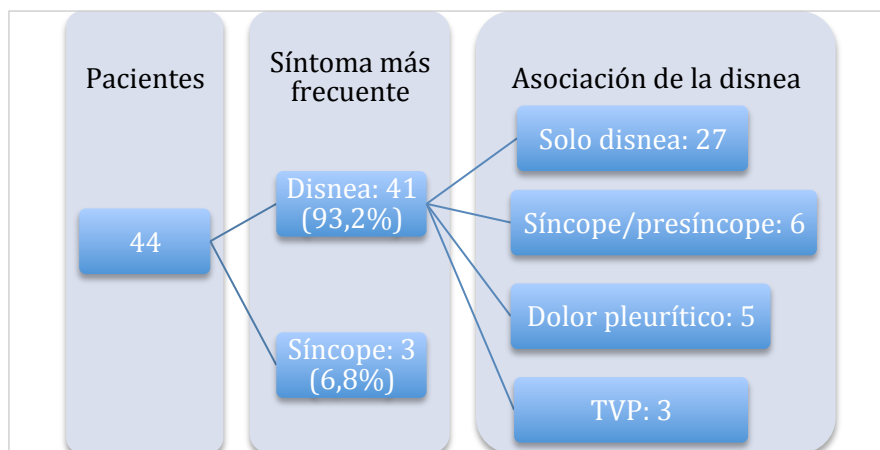


Fig. 23. Síntomas más frecuentes a la llegada al Servicio de Urgencias.

La FC media en Urgencias fue de $104,5 \pm 20,9$ lpm. Veintisiete de los pacientes (61,4%), acudieron al Servicio de Urgencias taquicárdicos. La PAS fue de $128,8 \pm 21,3$, la presión arterial diastólica (PAD) de $80,4 \pm 14,8$ y la PAM $96,5 \pm 15,8$ mmHg respectivamente. Al ser un criterio para la FIL la existencia de una PAS > 90 mmHg, todos los enfermos incluidos presentaron cifras de PAS superiores a ésta por lo que podemos definirlos como estables desde el punto de vista hemodinámico (Fig 24).

La SatO_2 basal se encuentra recogida en la historia clínica en 33 de los enfermos (75%) y su valor medio fue del $89,5 \pm 4,9\%$. En los 11 restantes, la SatO_2 fue anotada en la historia clínica tras la administración de oxígeno suplementario bien a través de cánula nasal, de mascarilla o de tubo orotraqueal y en todos ellos su valor fue igual a superior al 90%. Un enfermo con síndrome depresivo requirió intubación orotraqueal por disminución del nivel de conciencia secundario a sobreingesta de benzodiazepinas en el contexto de un cuadro depresivo.

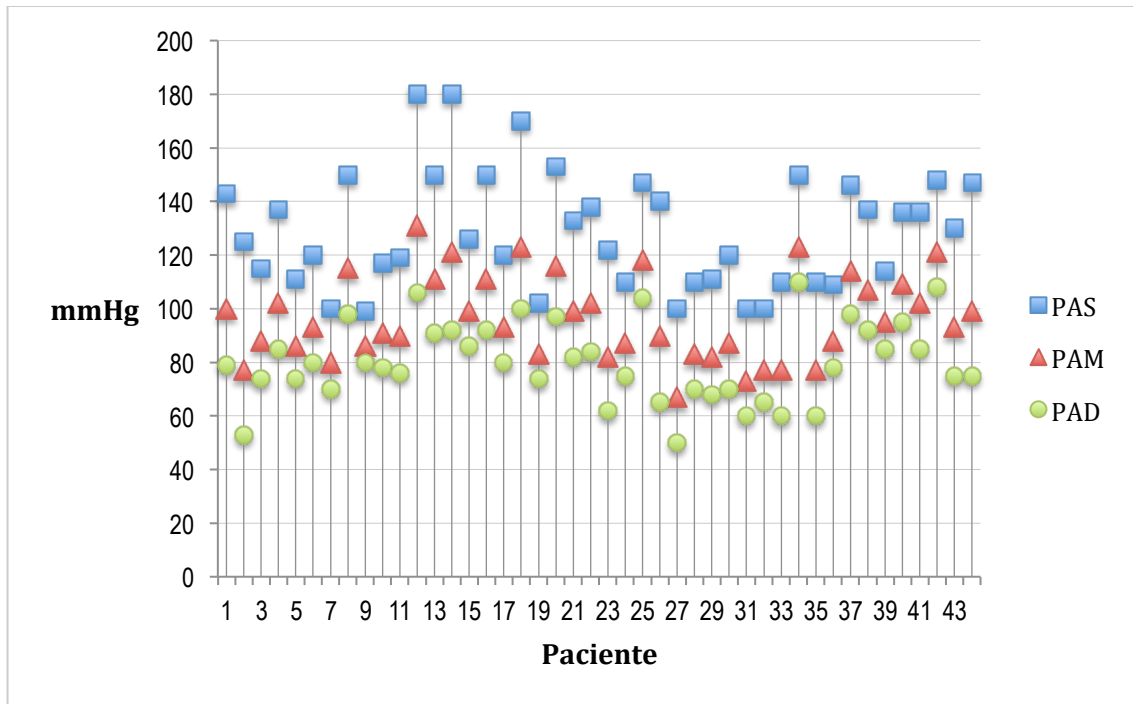


Fig. 24. Cifras tensionales a su llegada al Servicio de Urgencias.

D. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

1. Analítica inicial:

Se recogieron los valores iniciales de la P_{aO_2} basal, P_{aCO_2} , pH, HCO_3^- , hemoglobina, plaquetas, dímero D, Cr, CPK, troponina I y NT-proBNP. Sus valores se detallan en las Tablas 22 y 23:

Parámetro analítico	Media \pm DE
P_{aO_2} basal (n = 25)	61,7 \pm 14,2 mmHg
P_{aCO_2} (n = 31)	31,2 \pm 5 mmHg
pH (n = 31)	7,43 \pm 0,05
HCO_3^- (n = 31)	20,8 \pm 2,6 mEq/L
Hb (n = 44)	13,8 \pm 1,9 g/dl
Plaquetas (n = 44)	218,8 \pm 75 $\times 10^3$ cel/mm ³
Cr (n = 43)	1,06 \pm 0,42 mg/dl

Tabla 22. Parámetros analíticos con distribución normal expresados como media y DE.

Tabla 23. Parámetros analíticos con distribución no normal expresados como mediana y valores extremos.

Parámetro analítico	Mediana y rangos
DD (n = 39)	11,45 µg/ml (0,39 - 35)
CPK (n = 34)	73 UI/L (22 - 453)
Troponina I (n = 44)	0,25 ng/ml (0,04 - 2,28)
NT-proBNP (n = 36)	3.898 pg/ml (25 - 23.181)

2. ECG:

En los 44 enfermos incluidos en el estudio se realizó al menos un ECG previo a la FIL. Cuarenta y dos enfermos (95,5%) presentaron alteraciones en el ECG y 20 de ellos (45,4%) tenían al menos dos anomalías en el mismo. Tan sólo dos de los 44 pacientes incluidos, presentaron un ECG definido como normal, lo que supone un 4,5%.

Entre los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes, tenemos en primer lugar la taquicardia sinusal, presente en 25 ocasiones, seguida del patrón S1Q3T3 completo/incompleto en 14, y por el bloqueo de rama derecha completo/incompleto en 12. En aquellos enfermos que presentaron más de una alteración electrocardiográfica, la asociación más frecuente fue la de taquicardia sinusal junto con el patrón S1Q3T3 completo/incompleto (10 pacientes) seguida de la taquicardia sinusal asociada al bloqueo de rama derecha completo/incompleto (seis pacientes) (Figura 25).

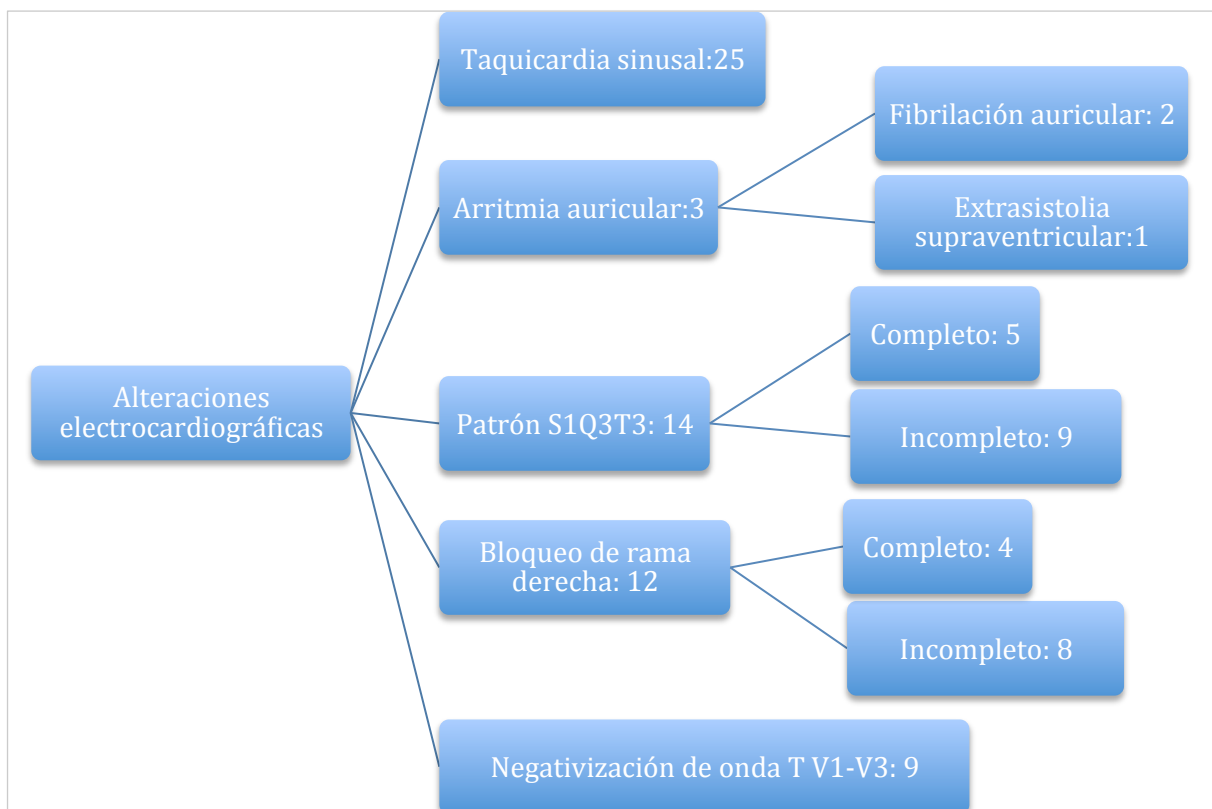


Fig. 25. Alteraciones electrocardiográficas presentes en los enfermos tratados con FIL.

3. TC:

La TC torácica con contraste intravenoso fue elegida como el *gold standard* para el diagnóstico del TEP. Los 44 enfermos recogidos en este estudio presentaron un TEP con afectación bilateral en la TC. Cuarenta y uno (93,2%) tenían ocupación de las arterias pulmonares principales y lobares (Figura 26), un enfermo (2,3%) presentó ocupación de las ramas lobares con preservación de la circulación a nivel de las arterias principales y en dos casos (4,5%) el TEP tuvo una distribución exclusivamente segmentaria.

En 36 (81,8%) de los 44 enfermos se hace mención, en el informe de la TC, al tamaño del VD y, de ellos, en 29 casos se define la existencia de dilatación de cavidades derechas (índice VD/VI > 0,9)(Figura 27), mientras que en los siete restantes, el corazón derecho es interpretado como normal. En 24 casos se hace mención explícita a la presencia/ausencia de infarto pulmonar, siendo el infarto visible en 16 pacientes.

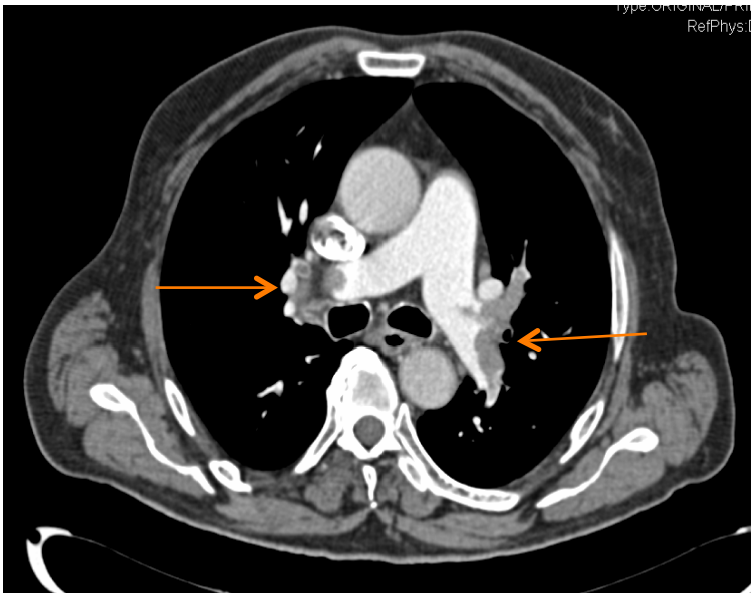


Fig. 26. TEP con afectación de ambas arterias pulmonares principales (flechas).

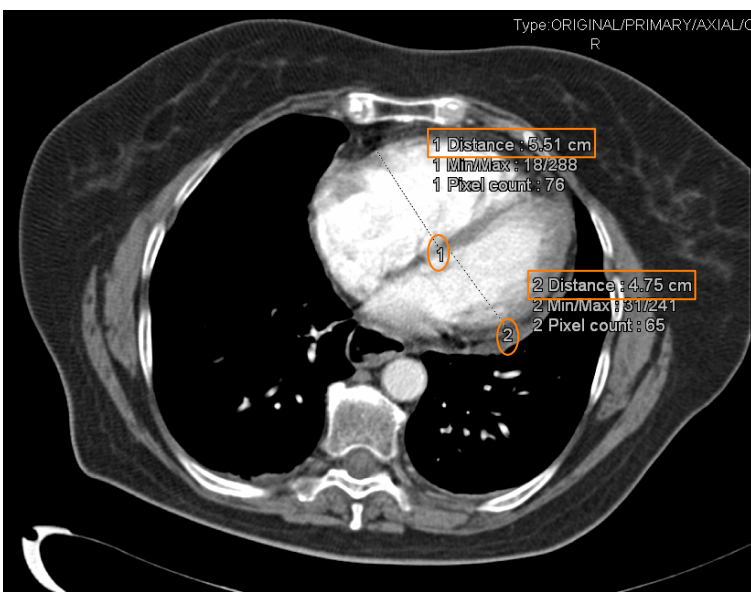


Fig. 27. Cálculo del índice VD/VI.

En este caso:
 $5,51 / 4,75 = 1,16$.

4. Ecocardiografía:

Para valorar el VD se utilizaron los siguientes parámetros (Tabla 24):

- Contractilidad subjetiva del VD: fue valorada en 39 (88,6%) de los 44 enfermos. Treinta y seis pacientes tuvieron alguna alteración de la contractilidad. Cinco presentaron una alteración leve de la contractilidad, 18 una alteración moderada y 13 una disfunción grave. Tres enfermos presentaron una contractilidad normal
- Diámetro basal del VD en un plano de cuatro cámaras: se recogió en 39 (88,6%) de los 44 enfermos. Su valor medio fue de $46,0 \pm 6,7$ mm.
- TAPSE: recogido en 39 enfermos (88,6%). El valor medio previo a la FIL fue de $14,9 \pm 4,1$ mm.
- IT y PSAP: la PSAP pudo ser estimada en aquellos casos en los que existía una IT. En 38 enfermos (86,3%) se hace referencia a la funcionalidad de la válvula tricuspídea. Siete de ellos tuvieron una válvula competente que no permitió estimar la PSAP. El valor medio de la PSAP en los 31 enfermos con una IT al menos leve fue de $52,4 \pm 15,4$ mmHg.
- Movimiento paradójico del septo: a pesar de no formar parte de los criterios para la aplicación del FIL, éste también se tuvo en consideración. Fue valorado en 33 pacientes (75%) y se encontró en 21, los 12 restantes tuvieron un movimiento septal normal.

Hallazgos ecocardiográficos previos a la FIL	
Alteración de la contractilidad (n = 39)	<ul style="list-style-type: none"> • Normal: 3 • Leve: 5 • Moderada: 18 • Grave: 13
Diámetro del VD (n = 39)	$46,0 \pm 6,7$ mm
TAPSE (n = 39)	$14,9 \pm 4,1$ mm
IT (n = 38)	<ul style="list-style-type: none"> • No IT: 7 • Leve: 18 • Moderada: 9 • Grave: 4
PSAP (n = 31)	$52,4 \pm 15,4$ mmHg
Movimiento paradójico del septo (n = 33)	<ul style="list-style-type: none"> • Si: 21 • No:12

Tabla 24. Hallazgos ecocardiográficos previos a la FIL.

E. ARTERIOGRAFÍA y FIL:

Una vez valorado el enfermo como candidato para FIL, y demostrada la presencia de estabilidad hemodinámica y disfunción ventricular derecha mediante ecocardiografía, se llevó a cabo la colocación de un catéter en el tronco de la arteria pulmonar y la realización de la arteriografía pulmonar (Figura 28). Previamente a la administración de UK, se midieron las PAP: sistólica (PSAP), media (PMAP) y diastólica (PDAP) (Figura 29).

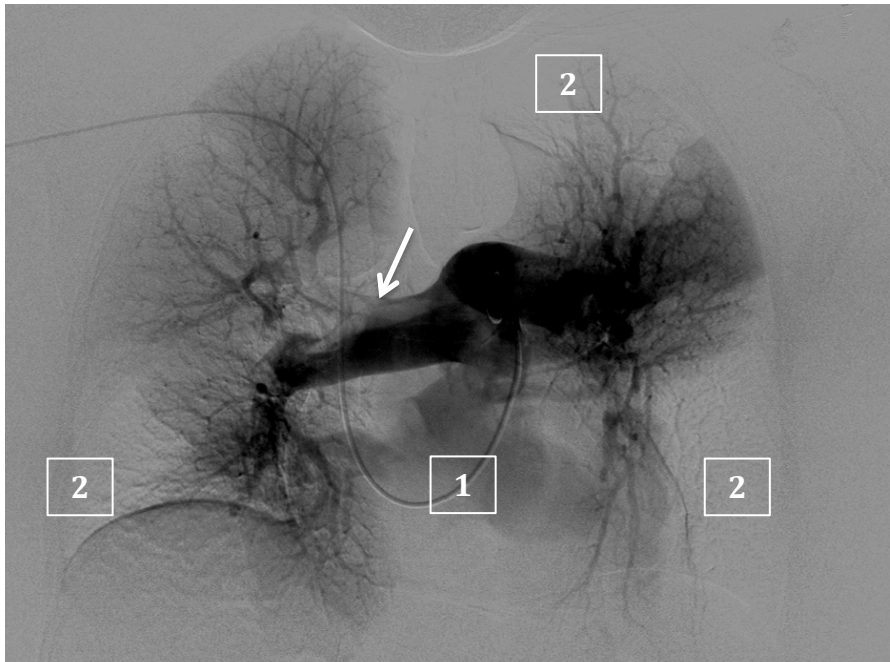


Fig. 28. Arteriografía pulmonar. 1: catéter arterial pulmonar; 2: zonas de oligohemia; flecha: trombo en arteria pulmonar principal derecha.

PSAP	•54,8 ± 14,8 mmHg
PMAP	•36,2 ± 9,6 mmHg
PDAP	•25,1 ± 8,3 mmHg

Fig. 29. Valores de las PAP previas a la FIL.

Una vez medidas las PAP se procedió a la administración del bolo de UK. Treinta y nueve enfermos (88,6%) recibieron un bolo de 200.000 UI de UK, cuatro de ellos (9,1%) recibieron 100.000 UI y tan solo un enfermo (2,3%) no recibió bolo según criterio del radiólogo intervencionista. Todos los enfermos recibieron a continuación una perfusión de UK de 100.000 UI/h. El tiempo medio de fibrinolisis fue de $56,1 \pm 15,9$ horas.

Todos los pacientes completaron el tratamiento excepto dos (4,5%) en los que tuvo que ser suspendido tras 32 y 34 horas de FIL por la aparición, en un caso de hematuria, y en otro de melenas, en el contexto de una hiperplasia benigna de próstata y una enfermedad de Crohn respectivamente. A pesar de ello, han sido incluidos en el análisis estadístico.

Todos los enfermos fueron tratados además con perfusión de heparina Na⁺. En 37 casos (84,1%) la perfusión de heparina Na⁺ se inició entre dos horas antes y dos horas después de la FIL. En los 7 casos restantes (15,9%) la perfusión se había iniciado más de dos horas antes de la FIL. En ninguno de los pacientes el tratamiento con heparina Na⁺ se demoró más de dos horas tras el inicio de la FIL (Figura 30).

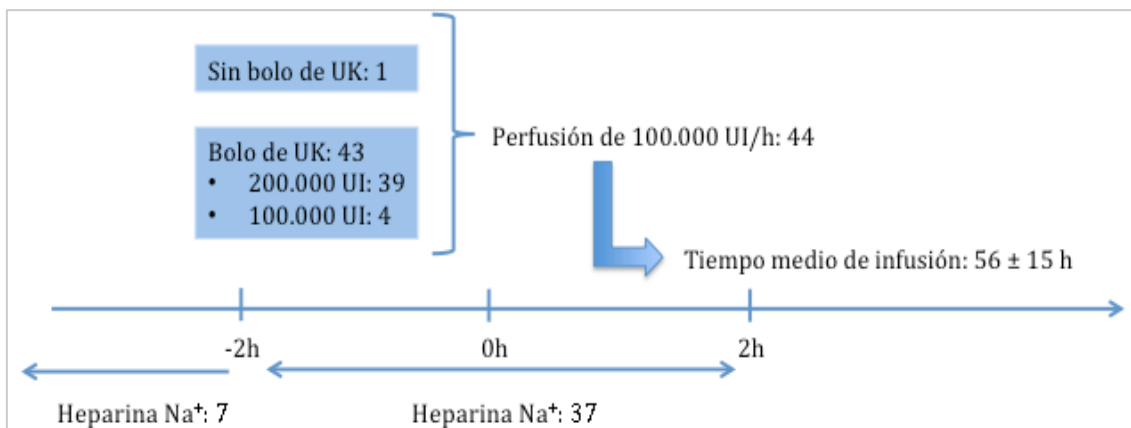


Fig. 30. Dosis y tiempos de FIL con UK y tiempo de inicio de la infusión de heparina Na⁺.

F. EVOLUCIÓN DURANTE LA FIL:

1. Parámetros hemodinámicos:

En los 44 enfermos se recogieron los valores de la FC, PAS, PAM y PAD tras 24 horas de FIL. Se observó una caída de la FC hasta los $78,9 \pm 14,7$ lpm lo que supuso una reducción media de 25,6 lpm (IC95 19,4 – 31,7; $p < 0,001$). En cuanto a las presiones arteriales, no sufrieron grandes variaciones y las diferencias de sus medias no alcanzaron significación estadística (Tablas 25 y 26, Figuras 31 y 32).

Valores hemodinámicos		
n = 44	Media	DE
FC – Pre (lpm)	104,5	20,9
FC – Post (lpm)	78,9	14,7
PAS – Pre (mmHg)	128,8	21,3
PAS – Post (mmHg)	134,3	18,5
PAM – Pre (mmHg)	96,5	15,8
PAM – Post (mmHg)	96,5	12,6
PAD – Pre (mmHg)	80,4	14,8
PAD – Post (mmHg)	77,6	12,6

Tabla 25. Valores hemodinámicos medios previos y posteriores a la FIL.

Diferencias en los valores hemodinámicos				
n = 44	Diferencias relacionadas			Significación estadística (p)
	Media	IC 95		
		Inferior	Superior	
FC – Pre/Post (lpm)	25,6	19,4	31,7	< 0,001
PAS – Pre/Post (mmHg)	- 5,4	-12,3	1,38	0,114
PAM – Pre/Post (mmHg)	2,82	- 1,4	7	0,185
PAD – Pre/Post (mmHg)	0,0	-4,4	4,39	0,992

Tabla 26. Media de las diferencias hemodinámicas entre el inicio de tratamiento y tras 24 h de FIL.

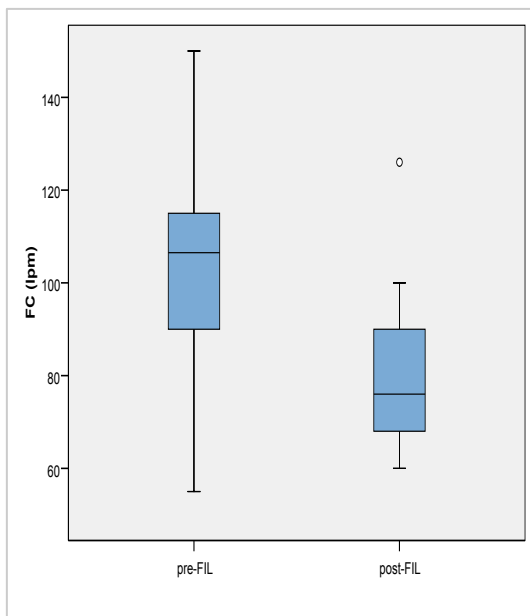


Fig. 31. Disminución de la FC tras la FIL (n = 44, p<0,001).

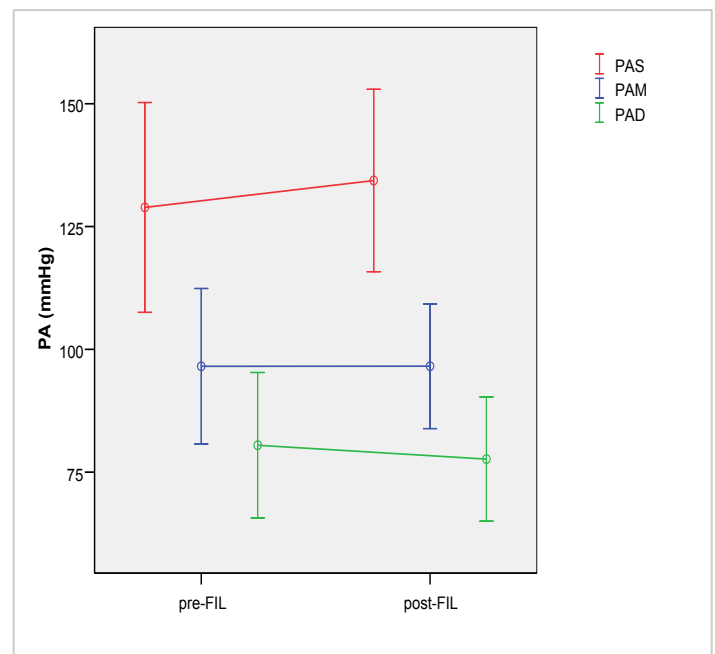


Fig. 32. Estabilidad de los valores de las PAS, PAM y PAD pre y post FIL (n = 44, p no significativa).

2. Parámetros analíticos:

a. Hemoglobina y necesidades transfusionales: durante la FIL se produjo una caída media en los valores de Hb de 2,3 g/dl (IC95 1,9 - 2,6; $p < 0,001$) lo que supuso un valor medio de Hb tras el tratamiento de $11,5 \pm 2,1$ g/dl, alcanzando significación estadística. Sin embargo, ninguno de los enfermos sometidos al tratamiento presentó cifras de Hb inferiores a 7,5 g/dl y ninguno requirió transfusión de hemoderivados (Tabla 27 y 28).

b. Plaquetas: por seguridad se acordó la suspensión del tratamiento en aquellos enfermos con cifras de plaquetas inferiores al 50×10^3 cel/mm³. Durante la FIL se produjo una disminución media significativa de la cifra de plaquetas de $74,7 \times 10^3$ cel/mm³ (IC95 62,5 - 86,8 $\times 10^3$, $p < 0,001$) lo que situó su cifra media tras el tratamiento en $144,1 \pm 50,9 \times 10^3$ cel/mm³. A pesar de que dicha reducción resultó estadísticamente significativa no fue necesaria la suspensión del tratamiento en ningún caso por la aparición de cifras inferiores a 50×10^3 cel/mm³ (Tabla 27 y 28).

Valores de Hb y plaquetas		
n = 44	Media	DE
Hb - Pre (g/dl)	13,8	1,9
Hb - Post (g/dl)	11,5	2,1
Plaquetas - Pre (cel/mm ³)	218,8	75,0
Plaquetas - Post (cel/mm ³)	144,1	50,9

Tabla 27. Valores previo y posteriores a la FIL de Hb y plaquetas.

Variación en los valores de Hb y plaquetas				
n = 44	Diferencias relacionadas			Significación estadística (p)
	Media	IC 95		
		Inferior	Superior	
Hb - Pre/Post (g/dl)	2,3	1,9	2,6	< 0,001
Plaquetas - Pre/Post (cel/mm ³)	74,7	62,5	86,8	< 0,001

Tabla 28. Media de las diferencias de los valores de Hb y plaquetas.

c. Fibrinógeno: al igual que con la cifra de plaquetas, se había acordado suspender el tratamiento en aquellos enfermos que alcanzasen cifras inferiores a los 100 mg/dl. Ningún enfermo alcanzó esta cifra, y el valor mínimo medio se situó en 286 ± 116 mg/dl.

d. Troponina I: el valor medio máximo alcanzado durante el tratamiento fue de 0,72 ng/ml (mediana) con un rango de 0,05 a 4,15 ng/ml (n=44). Mientras que en 21 casos la troponina I máxima fue la evidenciada a su llegada a Urgencias, 23 enfermos presentaron un ascenso de la misma durante su ingreso, y éste alcanzó la significación estadística (p<0,001 según la prueba de rangos de Wilcoxon, ANEXO II).

e. NT-proBNP: se realizó una determinación previa a la FIL y una segunda tras 24 h de tratamiento. Hubo una disminución significativa en el valor de la mediana (p<0,001 según el test de los rangos modificados de Wilcoxon, Figura 33), que quedó situada en 1.284 pg/ml con un rango 20 – 13.396 pg/ml (n= 33).

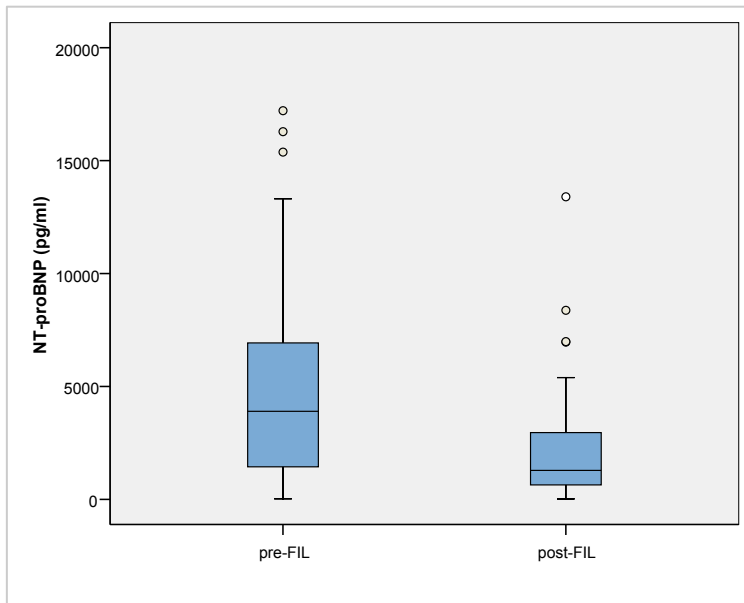


Fig. 33. Representación de la disminución del NT-proBNP tras la FIL. n = 33, p<0,001.

f. Creatinina: se consideró como nefropatía asociada a contrastes iodados la aparición de un ascenso de las cifras de Cr de 0,5 mg/dl o un aumento del 25% con respecto a su valor inicial previo a la inyección de contraste. Para el estudio se recogió su valor máximo de Cr en las 72 horas siguientes a la administración del contraste iodado.

Los valores de la Cr máxima durante las 72 h tras la administración del contraste iodado se determinaron en 43 pacientes y fueron de 0,95 ± 0,37 mg/dl lo que supuso una reducción media de 0,1 mg/dl (IC95 0,04 – 0,17; p = 0,01) con respecto a su valor inicial (Tabla 29 y 30).

Valores de Cr		
n = 43 (mg/dl)	Media	DE
Cr inicial	1,06	0,42
Cr máxima a las 72 h	0,95	0,37

Tabla 29. Valores medios de la Cr pre y post-FIL.

Variación de la Cr				
n = 43 (mg/dl)	Diferencias relacionadas			Significación estadística (p)
	Media	IC 95		
		Inferior	Superior	
Cr inicial/máxima a las 72h	0,1	0,04	0,17	= 0,001

Tabla 30. Media de las diferencias entre el valor inicial de Cr sérica y su valor máximo tras 72 h de la inyección del contraste iodado.

En ocho pacientes (18,6%) el valor máximo de la Cr en las siguientes 72 h superó su valor inicial, pero tan sólo en uno de ellos (2,3%) se cumplieron los criterios de nefropatía asociada a contraste (Tabla 31).

Pacientes con ascenso de la Cr y sus valores		
n = 8	Valor inicial (mg/dl)	Valor máximo en las siguientes 72 h (mg/dl)
Paciente A	0,8	0,9
Paciente B	0,8	1,2
Paciente C	0,5	0,6
Paciente D	0,8	1,0
Paciente E	0,9	1,0
Paciente F	2	2,1
Paciente G	1,6	1,7
Paciente H	0,6	0,7

Tabla 31. Pacientes que presentaron ascenso de Cr tras la administración de contraste iodado y sus valores. En negrita valores compatibles con nefropatía asociada a contraste.

3. Evaluación radiológica de la FIL:

Todos los enfermos fueron sometidos a control radiológico previo a la retirada del catéter arterial pulmonar, bien mediante arteriografía o TC. Dicho control se realizó aproximadamente a las 48 h del inicio de la FIL y si en él se comprobaba una clara mejoría, se suspendía el tratamiento. Si se pensaba que el enfermo podía beneficiarse de una mayor duración de la FIL se mantenía hasta un máximo de 72h repitiéndose nuevamente la prueba de imagen.

En 37 pacientes (84,1%) se realizó una arteriografía de control, mientras que por razones dependientes de radiología, en siete casos (15,9%) se realizó una TC multicorte con contraste intravenoso (Figura 34).

De los 37 pacientes en los que se realizó un control angiográfico, 35 habían experimentado algún grado de mejoría (Figura 35), mientras que sólo dos mantenían los mismos hallazgos. De estos 35, quince experimentaron una evolución radiológica descrita como “resolución completa/casi completa”, mientras que en 20 se describió como compatible con “importante mejoría”.

En los enfermos controlados mediante TC, cinco presentaron una importante mejoría con respecto a la TC inicial y dos no presentaron cambios con respecto a la TC diagnóstica de TEP (Figura 36).

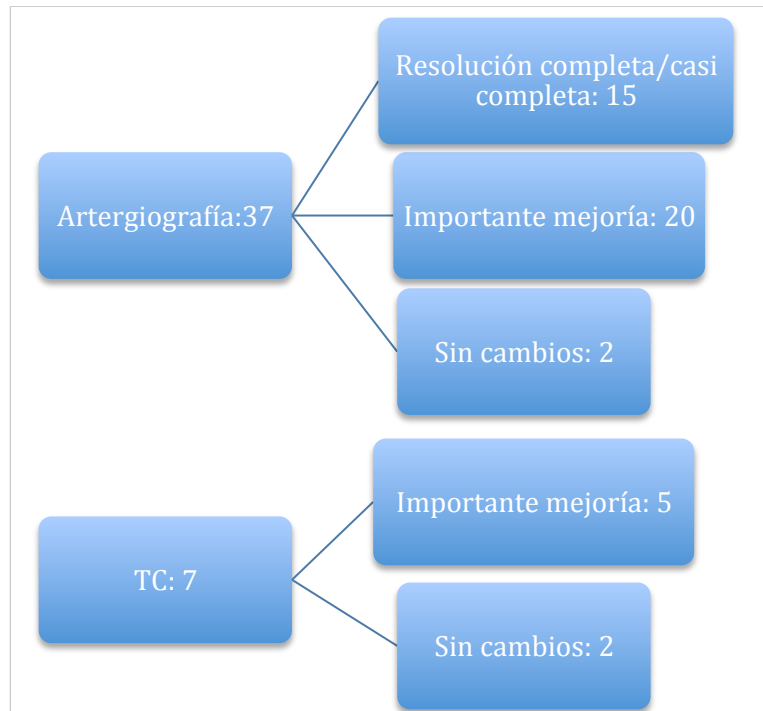


Fig. 34. Evolución radiológicas tras la FIL.



Fig. 35. Evolución angiográfica del trombo tras la FIL(flecha).

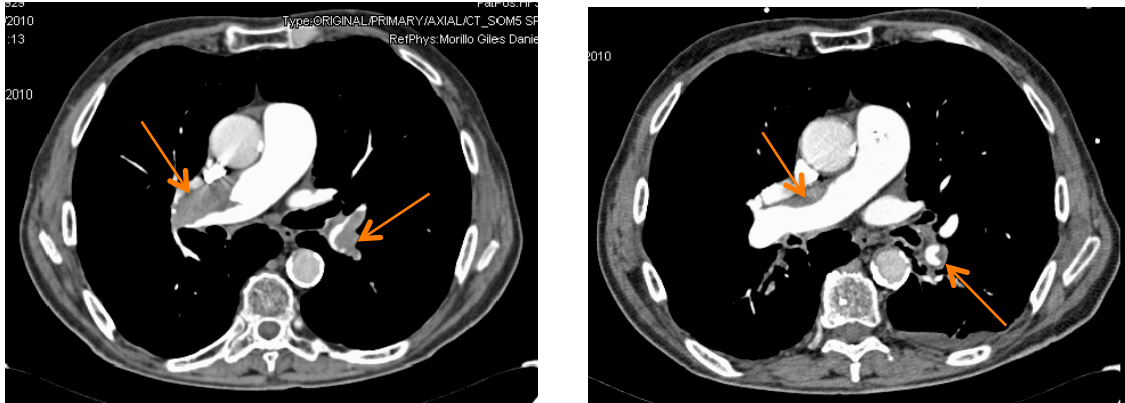


Fig. 36. Mejoría de los trombos (flechas) tras la FIL evaluada mediante TC.

4. Presiones arteriales pulmonares:

Previamente a la retirada del catéter arterial pulmonar se llevó a cabo una medición de las PAP (PSAP, PMAP y PDAP) y se comprobó una reducción estadísticamente significativa en todas ellas (Tabla 32 y Figura 37). La PSAP disminuyó una media de 18,4 mmHg (IC95 14,7 - 22,1; $p < 0,001$), la PMAP 11,3 mmHg (IC95 9,1 - 13,5; $p < 0,001$) y la PDAP 8,7 mmHg (IC95 6,1 - 11,3; $p < 0,001$) (Tabla 33).

Valor de las PAP		
n = 37 (mmHg)	Media	DE
PSAP - Pre	54,8	14,8
PSPA - Post	36,4	10,1
PMAP - Pre	36,2	9,6
PMAP - Post	24,9	8,6
PDAP - Pre	25,1	8,2
PDAP - Post	16,3	7,8

Tabla 32. Valores medios previos y posteriores a la FIL de las PAP.

Variación de las PAP				
n = 37 (mmHg)	Diferencias relacionadas			Significación estadística (p)
	Media	IC 95		
		Inferior	Superior	
PASP - Pre/Post	18,4	14,7	22,1	< 0,001
PMAP - Pre/Post	11,3	9,1	13,5	< 0,001
PDAP - Pre/Post	8,7	6,1	11,3	< 0,001

Tabla 33. Variación de las medias de PAP tras el tratamiento.

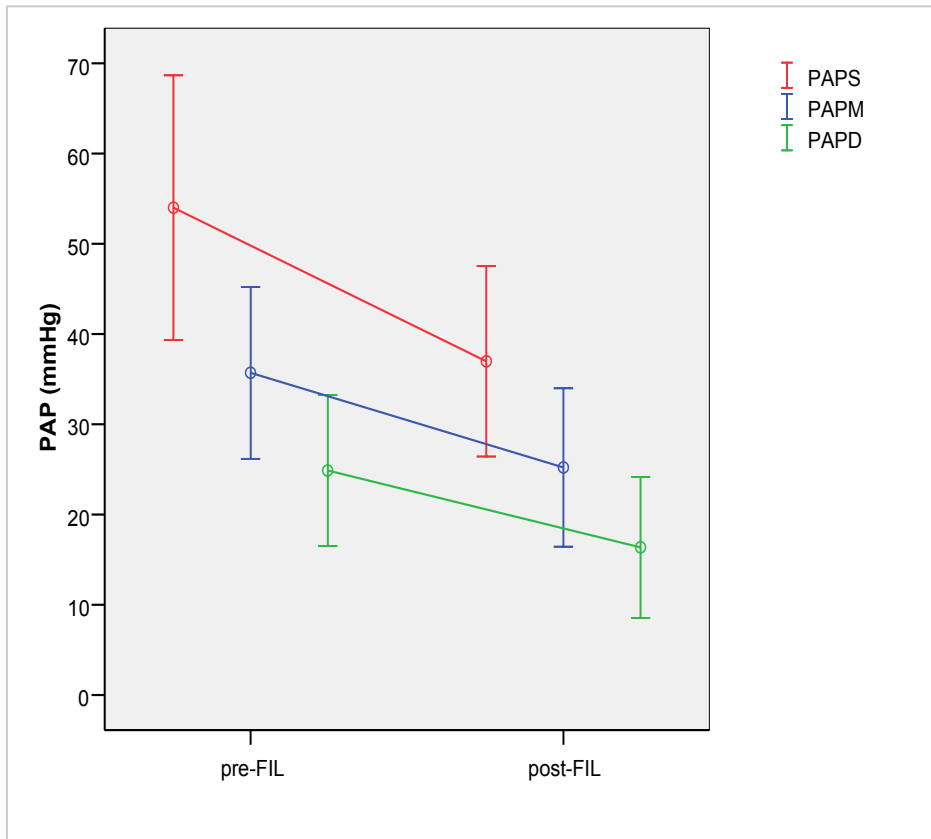


Fig. 37. Disminución de las PAP tras la FIL. n = 37, p<0,01.

5. Complicaciones asociadas a la FIL:

Las complicaciones que aparecieron durante la FIL fueron exclusivamente hemorrágicas y afectaron a 12 pacientes (27,3%). Nueve enfermos (20,4%) sufrieron hematomas, de los cuales cuatro (9,1%) aparecieron en el punto de punción. Tres enfermos (6,8%) sufrieron complicaciones hemorrágicas: epistaxis, hematuria y melenas. En este grupo fue necesario suspender el tratamiento en dos, aunque en ambos casos se mantuvo la FIL durante más de 30 h. Ningún enfermo presentó cifras de Hb inferiores a 7,5 g/dl y en ningún caso fue necesario transfundir hemoderivados.

A pesar de que la cifra de plaquetas sufrió una disminución estadísticamente significativa, ninguno de los enfermos alcanzó cifras inferiores a 50×10^3 cel/mm³ por lo que no fue necesario suspender el tratamiento. Las cifras de fibrinógeno se mantuvieron siempre por encima de 100 mg/dl.

En lo que respecta a la nefropatía asociada a contrastes iodados sólo un enfermo cumplió los criterios descritos previamente.

G. SEGUIMIENTO POSTERIOR A LA FIL:

1. Ecocardiograma: en la semana siguiente tras el fin de la FIL se realizó un control ecocardiográfico para evaluar la situación postratamiento del VD. Se valoraron los mismos parámetros que en la ecocardiografía previa a la FIL.

- a. Contractilidad subjetiva del VD (Tabla 34): un total de 38 enfermos (86,4%) tuvieron una valoración de la contractilidad previa y posterior a la FIL. De estos, 34 experimentaron mejoría con respecto a su situación previa, mientras que cuatro permanecieron igual, uno con contractilidad levemente alterada y tres con contractilidad normal. Esta evolución supuso una mejoría estadísticamente relevante ($p < 0,001$ según la prueba de los rangos de Wilcoxon, ANEXO III). En la ecocardiografía de control ningún enfermo presentó una contractilidad gravemente alterada, y sólo uno presentó una alteración moderada de la contractilidad.

Contractilidad	Pre-FIL	Post-FIL
Normal	3	28
Alteración leve	5	9
Alteración moderada	18	1
Alteración grave	12	0

Tabla 34. Mejoría de la alteración de la contractilidad tras la FIL.

- b. Diámetro basal del VD en un plano de cuatro cámaras: este diámetro fue valorado previa y posteriormente al tratamiento en 36 enfermos (81,8%). Tras el tratamiento, el diámetro del VD sufrió una reducción media de 7,8 mm (IC95 5,7 - 10; $p < 0,001$) quedando su valor medio en cifras normales de $38,1 \pm 6,9$ mm (Tabla 35 y 36; Figuras 38, 39 y 40).

Valores del diámetro del VD		
n = 36 (mm)	Media	DE
Diámetro VD - Pre	46,0	6,7
Diámetro - Post	38,1	6,9

Tabla 35. Media y DE previa y posterior al tratamiento del diámetro del VD.

Variación del diámetro basal del VD				
n = 36 (mm)	Diferencias relacionadas			Significación estadística (p)
	Media	IC 95		
		Inferior	Superior	
Diámetro VD Pre - Post	7,8	5,7	10	< 0,001

Tabla 36. Media de las diferencias del valor del diámetro del VD.

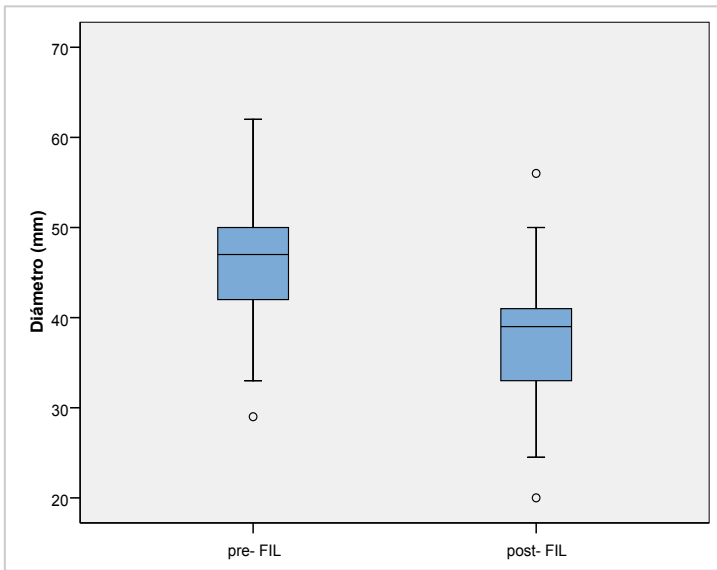


Fig. 38. Diagrama de cajas que muestra la variación del diámetro del VD. n = 36, p<0,001.

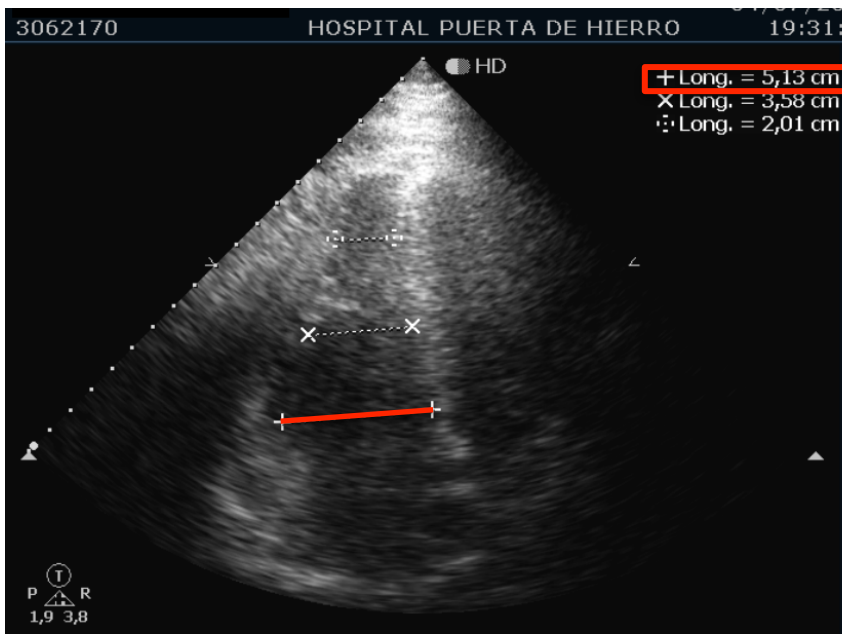
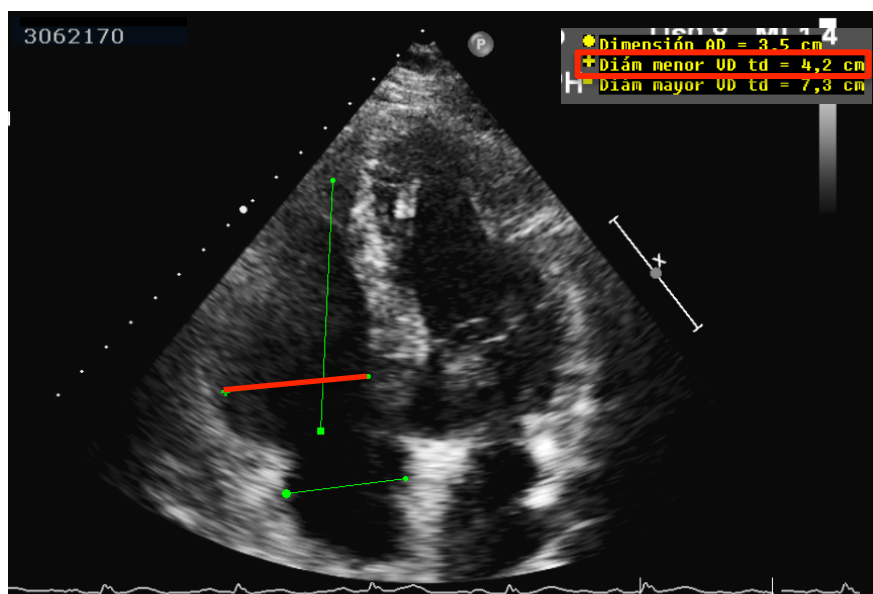


Fig. 39. Diámetro basal en un plano de cuatro cámaras (en rojo) previo a la FIL: 51,3 mm.

Fig. 40. Evolución del diámetro basal tras la FIL (en rojo): 42 mm. Valor previo: 51,3 mm.



- c. TAPSE: una excursión sistólica del anillo tricuspídeo por debajo de 15 mm fue considerado como indicador de disfunción ventricular derecha. Fue valorado antes y después de la FIL en 36 enfermos (81,8%). Tras el tratamiento, el TAPSE sufrió un ascenso medio de 7,2 mm (IC95 5,2 – 9,2; $p < 0,001$) lo que supuso que su valor medio postratamiento se situase muy por encima de 15 mm, en $21,9 \pm 5,1$ mm (Tablas 37 y 38; Figura 41).

Valores del TAPSE		
n = 36 (mm)	Media	DE
TAPSE - Pre	14,6	4,1
TAPSE - Post	21,9	5,1

Tabla 37. Media y DE previa y posterior al tratamiento del TAPSE.

Variación del TAPSE				
n = 36 (mm)	Diferencias relacionadas			Significación estadística (p)
	Media	IC 95		
		Inferior	Superior	
TAPSE Pre - Post	- 7,2	5,2	9,2	< 0,001

Tabla 38. Valores medios y media de las diferencias del valor del TAPSE.

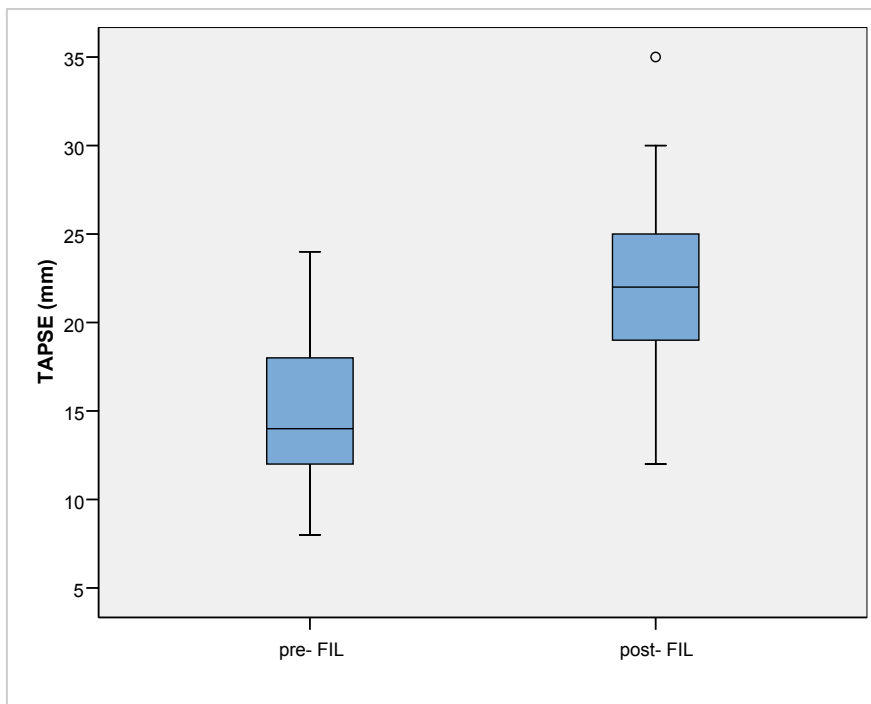


Fig. 41. Diagrama de cajas que evidencia la mejoría del TAPSE tras el tratamiento. $n = 36, p < 0,001$.

- d. IT y PSAP: se valoró la evolución de la IT como parámetro indicativo de postcarga ventricular derecha aumentada. De los 32 enfermos en lo que se registró (72,7%), 18 de ellos experimentaron mejoría, mientras que 14 permanecieron igual, 5 sin IT y 9 con IT leve ($p < 0,001$ según el test de rangos de Wilcoxon, ANEXO IV). Dado que durante el estudio se evaluaron de forma invasivas las PAP, no se realizó seguimiento ecocardiográfico de la PSAP (Tabla 39).

IT	Pre-FIL	Post-FIL
No	5	14
Leve	15	17
Moderada	9	1
Grave	3	0

Tabla 39. Evolución de la IT durante la FIL.

2. Tiempo de estancia en UCI y hospitalaria.

El tiempo medio de estancia en UCI fue de $4,0 \pm 1,3$ días, y el de estancia hospitalaria de $15,1 \pm 11,4$ días.

3. Mortalidad:

Los 44 enfermos sobrevivieron al alta de UCI y al alta hospitalaria. A los seis meses del alta hospitalaria, 41 enfermos estaban vivos, dos habían fallecido y un enfermo se había perdido durante el seguimiento. Tras revisar las historias clínicas de los dos fallecidos, se comprobó que el TEP sirvió como evento guía para el diagnóstico de un adenocarcinoma de páncreas y de un hipernefroma respectivamente, en ambos casos, con diseminación metastásica (Figura 42).

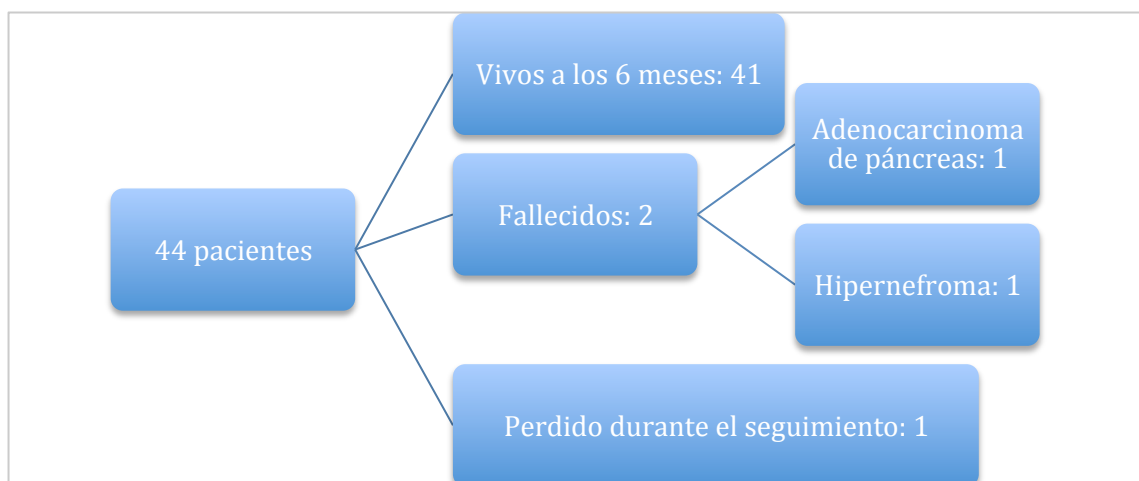


Fig. 42. Mortalidad a los seis meses de la FIL.

DISCUSIÓN:

DISCUSIÓN:

1. JUSTIFICACIÓN DE ESTA TESIS DOCTORAL:

En 1960, Barrit et al²⁰³ demostraron los beneficios de la anticoagulación con heparina Na⁺ frente al placebo en el tratamiento del TEP. Este trabajo fue el punto de partida para el desarrollo del manejo del TEP y, desde entonces, muchas publicaciones han discutido su tratamiento. En la actualidad, se acepta que los pacientes con TEP y estabilidad hemodinámica deben ser anticoagulados, ya sea con heparina Na⁺, HBPM o fondaparina^{3, 28, 58}, y que, los que presenten inestabilidad hemodinámica, si no existen contraindicaciones, deben ser fibrinolizados sistémicamente^{3, 14, 58, 170, 180, 181}.

Sin embargo, el abordaje terapéutico de los enfermos con estabilidad hemodinámica y disfunción del VD no queda tan claro^{3, 7, 11, 13, 162, 165-167}. El estudio ICOPER⁷ demostró, en el año 1999, la existencia de un aumento de la mortalidad en este grupo de pacientes con respecto a aquellos con función ventricular normal, algo que ha sido corroborado posteriormente^{11-13, 34, 160, 161}. Este hallazgo, ha originado la aparición de varias corrientes terapéuticas. Mientras que unos autores son partidarios del uso de la FSIV^{165, 185, 190, 240} y otros abogan por la anticoagulación^{188, 190, 241}, existe un tercer grupo que defiende la aplicación de técnicas asociadas a catéter, como son la fragmentación mecánica o la FIL²¹⁸. Ninguna de las opciones ha demostrado ser, hasta hoy, superior a las otras. En la actualidad, a la espera de la publicación de los resultados de los estudios PEITHO (FSIV vs placebo)¹⁹², TOPCOAT (FSIV vs placebo) y PERFECT (papel de la fragmentación mecánica), las Guías de Tratamiento del TEP³ no recomiendan, en los pacientes con estabilidad hemodinámica y disfunción del VD, el uso rutinario de la FSIV, aunque reconocen que podría aplicarse en determinados enfermos tras una valoración individualizada del riesgo-beneficio.

La razón de esta tesis reside en la controversia existente en el tratamiento de los pacientes con TEP, estabilidad hemodinámica y disfunción del VD y en el desconocimiento del papel que la FIL tiene en el mismo. Ha día de hoy, los estudios publicados sobre FIL^{217, 221-223, 225, 228, 230} incluyen pocos pacientes, y son muy heterogéneos en cuanto al tipo de enfermo (estables e inestables hemodinámicamente), al fibrinolítico usado, al tiempo de administración del mismo y al seguimiento realizado. Además, son muy pocos los trabajos que valoran el uso de la FIL exclusivamente en pacientes con estabilidad hemodinámica y disfunción ventricular derecha^{224, 273}, por lo que es difícil concluir sobre su papel en estos enfermos con TEP. Esta tesis doctoral pretende identificar una población concreta, valorar el efecto en ella de la FIL y estudiar el seguimiento realizado en estos pacientes, para poder salvar así la dificultad existente a la hora de obtener conclusiones sobre el papel de la FIL como herramienta terapéutica en el TEP. Esto es posible gracias a la amplia experiencia de la Sección de Radiología Intervencionista y del Servicio de Medicina Intensiva del HUPH en FIL, y al *Protocolo de Asistencia Clínica*, creado en el año 2008, que unificó el grupo de pacientes sometidos a este tratamiento, así como la manera de realizar la FIL y el seguimiento de los mismos.

Hasta la elaboración de este documento, nunca se había llevado a cabo una revisión de los pacientes sometidos a FIL en el HUPH, aunque se consideraba que la evolución de éstos era satisfactoria. Este trabajo surge con la idea de valorar el cambio en los parámetros hemodinámicos (presión arterial, FC, PAP), radiológicos, de disfunción del VD y las complicaciones, así como de conocer la mortalidad y las características demográficas de la población tratada mediante FIL, con el fin de analizar la utilidad de esta técnica en los pacientes con TEP, estabilidad hemodinámica y disfunción del VD, cuyo manejo continúa sin estar bien definido.

2. VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO:

Esta tesis doctoral ha evaluado, de forma retrospectiva y con un solo brazo, a los pacientes sometidos a FIL en el HUPH entre el 1 de enero de 2008 y el 30 de junio de 2011. Durante este periodo de tiempo, la selección y tratamiento de los pacientes recogidos por este estudio se realizó según lo acordado por el *Protocolo de Asistencia Clínica*.

2.1 Factores epidemiológicos:

Durante los 42 meses revisados para la recogida de datos de este estudio, fueron diagnosticados por el Servicio de Urgencias del HUPH un total de 692 pacientes, de los cuales 60 precisaron ingreso en UCI.

Si tenemos en cuenta que el HUPH tiene un área sanitaria estimada de 570.000 habitantes podemos calcular la incidencia del TEP durante el periodo del estudio, que se sitúa en 0,48 casos por 1.000 habitantes/año. Hasta la actualidad hay muy pocos estudios que valoren la incidencia aislada del TEP en España. La mayoría de los trabajos incluyen al TEP dentro de la ETV, ofreciendo la incidencia combinada del TEP y la TVP, mostrando, de esta forma, datos poco fiables sobre la incidencia real del TEP^{274, 275}. Sin embargo hay dos trabajos que sí analizan de forma individual la incidencia del mismo. El primero de ellos fue llevado a cabo en Zafra (Extremadura) y estudia la incidencia del TEP a través de los diagnósticos de alta hospitalaria emitidos durante 2002-2004, que se situó en los 0,29 casos por 1.000 habitantes/año²⁷⁶. El segundo es más global, dado que analiza los datos del Sistema Nacional de Salud, revisó un total de 24 millones de altas, y recoge las generadas por TEP en los hospitales públicos españoles entre 1999 – 2005. En este caso la incidencia encontrada es de 0,51 casos por 1.000 habitantes/año²⁷⁷. Teniendo en cuenta estos dos estudios y, a sabiendas de que el último es más representativo, se puede concluir que la incidencia de TEP que hemos encontrado en nuestro área sanitaria es similar a la existente a nivel nacional.

De los 60 pacientes que ingresaron en UCI con el diagnóstico de TEP, 11 no recibieron tratamiento mediante FIL. Las razones de ello fueron: presencia de criterios de exclusión (3 pacientes: embarazo, rectorragia y mala situación basal), ecocardiografía normal o no valorable (cuatro pacientes) e inestabilidad hemodinámica (cuatro pacientes). Los pacientes con inestabilidad hemodinámica o con ecocardiograma normal o no valorable no fueron tratados con FIL ya que ésta quedó limitada, según lo establecido, a pacientes con estabilidad hemodinámica y disfunción del VD.

En cuanto a nuestros criterios de exclusión, la mayoría coinciden con los utilizados en trabajos anteriores que han empleado la fibrinólisis, ya sea de forma sistémica^{3, 167, 195, 212} o local^{224, 225}. Estas publicaciones no administran fibrinólisis a pacientes menores de 18 años¹⁹⁵, embarazadas^{3, 212, 225, 278}, a pacientes con una expectativa de vida menor de 6 meses¹⁶⁷, con un tiempo desde la aparición de los síntomas del TEP hasta su diagnóstico superior a 15 días^{3, 28, 176, 181} y/o a aquellos con un alto riesgo de hemorragia grave^{3, 212, 224, 225, 278}. En nuestro estudio, la definición de alto riesgo de hemorragia grave fue distinta a lo publicado con anterioridad^{3, 278}. Mientras que distintos autores desaconsejan la fibrinólisis en situaciones muy concretas como puede ser el antecedente de un infarto cerebral de menos de seis meses o de cirugía mayor en los últimos tres meses^{3, 278}, en nuestro caso, como la vía de administración del tratamiento fue local, se asumió que la FIL no iba a tener una repercusión sistémica y, por lo tanto, se decidió realizar una valoración individualizada del riesgo de hemorragia. Para facilitar dicha valoración se estableció un punto de corte para excluir a los pacientes según la cifra de plaquetas previa a la FIL (menor a 100×10^3 cel/mm³) y se descartó a aquellos con una alteración de la coagulación de causa no terapéutica.

Al contrario que habían hecho los estudios anteriores que consideraron como límite superior de edad para la fibrinólisis los 75 - 80 años^{167, 195, 225}, dentro de nuestros criterios de exclusión este límite no se estableció, y se decidió dejar, a criterio del médico responsable, la utilización de la FIL. La edad, en este grupo de pacientes, no es un predictor apropiado para determinar la supervivencia a largo plazo o la calidad de vida posterior al ingreso hospitalario, lo que se corresponde con una corriente cada vez más importante dentro de los cuidados intensivos que indica el tratamiento del enfermo no por su edad, sino por su estado funcional y comorbilidades previas²⁷⁹⁻²⁸².

Tras excluir los once enfermos ya mencionados, 49 fueron tratados inicialmente con FIL. Por lo tanto, la frecuencia durante el periodo estudiado de disfunción ventricular derecha en pacientes diagnosticados de TEP por el Servicio de Urgencias y hemodinámicamente estables fue del 7,1%. Los estudios existentes ofrecen cifras dispares sobre la incidencia de disfunción del VD en el TEP y, aunque es cierto que la forma de diagnosticar esta disfunción es muy variable¹⁶², las cifras publicadas son muy superiores a las halladas en este trabajo, de manera que la mayoría de los autores las sitúan entre el 25 - 55%^{3, 7, 161, 162, 283, 284}.

Para justificar esta disparidad en la incidencia de disfunción del VD en el TEP entre nuestro estudio y los distintos trabajos existentes, podríamos considerar que la sospecha de disfunción ventricular derecha, surgida de los hallazgos en la TC (índice VD/VI) y de los marcadores bioquímicos (troponina I y NT-proBNP), que se utilizaron para dirigir a los enfermos hacia la ecocardiografía y el diagnóstico de certeza, no fue adecuada. El diagnóstico del TEP se realizó mediante TC torácica con contraste intravenoso, prueba considerada como *gold standard*^{3, 58, 132, 133}. La TC torácica tiene la ventaja de que, junto con el diagnóstico del TEP, permite sospechar la existencia de disfunción del VD a través de la medición del diámetro transversal del tronco de la arteria pulmonar y de la vena ácigos, de los índices de obstrucción vascular y del índice VD/VI. Los diámetros del tronco de la arteria pulmonar y de la vena ácigos no fueron valorados ya que no son determinados de

forma habitual por el Servicio de Radiología del HUPH, y los índices de obstrucción vascular se desestimaron por su falta de capacidad para diferenciar entre supervivientes y fallecidos por TEP¹¹⁴. Por lo tanto, se utilizó exclusivamente el índice VD/VI^{3, 80, 103, 106, 117, 132}. Valores superiores a 0,9 son considerados como patológicos, tienen una sensibilidad $\geq 92\%$ y una especificidad $\geq 56\%$ ¹¹⁷ para el diagnóstico de la disfunción del VD, y se asocian con mayor morbimortalidad¹¹⁴⁻¹¹⁶. Por lo tanto, el índice VD/VI es un buen marcador indirecto de disfunción ventricular derecha en el TEP^{115-117, 119}.

Los marcadores bioquímicos, la troponina I y el NT-proBNP, han demostrado asociarse respectivamente a isquemia y sobredistensión del VD^{31, 66, 72}. A pesar de que el NT-proBNP no fue utilizado como marcador bioquímico de sospecha inicial, sí se pudo hacer uso de la troponina I. Ésta ha demostrado ser buena predictora de disfunción del VD y de morbimortalidad en el TEP^{3, 64-66}, y existen estudios que desaconsejan la realización de ecocardiografía en pacientes con TEP y valores de troponina I negativos^{33, 39}. Así pues, al igual que ocurre con el índice VD/VI, el valor de la troponina I también es un buen indicador de disfunción del VD.

Parece razonable, por lo tanto, considerar que la sospecha de disfunción del VD en nuestro grupo de pacientes, realizada mediante el índice VD/VI y el valor de la troponina I, coincide con lo publicado y no debe considerarse como la causa de la baja frecuencia de disfunción del VD encontrada en nuestra cohorte.

La segunda razón que podría explicar esta disparidad de incidencias podría ser por un diagnóstico diferente de la disfunción del VD. Sin embargo, éste se realizó mediante ecocardiografía, que es una técnica ampliamente reconocida para el estudio del VD^{29, 161, 285, 286}. El estudio ecocardiográfico del VD es complejo, por su situación anatómica y su morfología, y porque históricamente ha recibido menos atención que el VI^{135, 136}. Nosotros la valoramos, tal y como recomienda la literatura, mediante el estudio de distintos parámetros, cualitativos (contractilidad subjetiva del VD) y cuantitativos (diámetro basal del VD, TAPSE y PSAP)^{29, 134-136, 161}. Así mismo, los valores utilizados como puntos de corte para los parámetros cuantitativos (diámetro basal del VD > 40 mm^{139, 140}, TAPSE < 15 mm^{136, 141} y PSAP > 30 mmHg¹⁴²), se encuentran previamente estandarizados, han sido ampliamente validados para el diagnóstico de la disfunción ventricular derecha¹³⁴ y se han empleado con anterioridad para diagnosticar la disfunción ventricular derecha en pacientes con TEP^{7, 161, 283, 284}. Por lo tanto, parece razonable considerar el estudio ecocardiográfico como adecuado y completo para el diagnóstico de disfunción del VD, y no parece que las diferencias en la frecuencia de disfunción ventricular derecha sean debidas a criterios muy laxos por parte de los estudios anteriores o muy estrictos por parte de este estudio. Los criterios empleados por publicaciones previas^{7, 161, 283, 284} son similares a los presentados en este trabajo y no podemos olvidar que en este estudio, el diagnóstico ecocardiográfico de disfunción se realizó cuando el paciente cumplía al menos uno de los cuatro criterios propuestos, no siendo necesario la presencia de todos ellos. Se puede concluir que los criterios ecocardiográficos empleados se ajustan a lo propuesto previamente, por lo que tampoco justificarían la diferencia encontrada en la frecuencia de la disfunción del VD.

Se puede concluir que, tanto la sospecha de disfunción del VD como su diagnóstico se realizaron de forma correcta, de manera que no queda claro porqué la incidencia de disfunción ventricular derecha es, en esta serie, inferior a la referida por los trabajos previos.

De los 49 pacientes a los que se realizó FIL pudieron analizarse 44. Esta serie de 44 pacientes con TEP, estabilidad hemodinámica y disfunción de VD es, hasta el día de hoy, la serie con mayor número de pacientes tratados exclusivamente mediante FIL, y la única que valora el papel de la FIL en el tratamiento de este grupo muy seleccionado de enfermos (TEP, estabilidad hemodinámica y disfunción del VD) en el que el manejo sigue siendo controvertido.

A pesar de que Verstraete et al, en un estudio publicado en 1988²²⁵, sentaron las bases que han servido para rechazar el uso de la FIL, múltiples publicaciones posteriores han demostrado la utilidad de las técnicas asociadas a catéter^{217, 221-224, 227, 273}. Así, existe un estudio previo similar al nuestro²²³, pero que difiere en cuanto a que incluye un grupo heterogéneo de 26 enfermos (estables e inestables hemodinámicamente) y no valora la repercusión de la FIL sobre la funcionalidad del VD. En la misma dirección está el estudio español publicado por De Gregorio et al, en el que se valora el papel de la fragmentación mecánica asociada a FIL en 111 pacientes que se encuentran hemodinámicamente inestables²²⁷. Finalmente, un metaanálisis publicado en el año 2009²²¹ que incluye a 594 pacientes de 35 estudios, analiza la utilidad de todas las intervenciones relacionadas con catéter (FIL, trombectomía y combinación de ambas) para el manejo del TEP, y demuestra la utilidad clínica de dichas técnicas junto con la baja tasa de complicaciones asociadas a las mismas, pero no hace mención a la situación hemodinámica de los pacientes ni previa ni posterior al tratamiento, ni a la presencia o no de disfunción ventricular derecha.

Por lo tanto, la importancia de este trabajo radica en el alto número de pacientes tratados mediante FIL y en el hecho de que se trata de un grupo muy peculiar de enfermos con un tratamiento poco claro y en el que se ha prestado una particular atención a la evolución del VD.

2.2 Población analizada:

- Características demográficas:

Se incluyeron 23 varones y 21 mujeres y su edad media se situó en los $63,2 \pm 17,3$ años. Un 59,1% de los pacientes estaban por encima de los 60 años. Esta distribución por sexo y edad es similar a lo reportado previamente por la literatura^{4, 10, 38, 159, 165, 167, 227, 241}, y coincide en que casi un 65% de los pacientes afectados por el TEP tienen una edad igual o superior a 60 años³, siendo la edad un factor de riesgo⁹.

La gravedad se valoró mediante la puntuación en la escala APACHE II tras 24 h de ingreso en UCI, que fue de 10 ± 5 puntos, lo que se asocia a una mortalidad del 11%²⁸⁷.

La puntuación en el APACHE II de este grupo de pacientes fue inferior a la puntuación media de todos los enfermos de la UCI del HUPH que se sitúa en torno a los 17 puntos, según los datos obtenidos por la UCI para el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial del periodo 2008-2011. Ninguno de los artículos revisados, ya hiciesen referencia a pacientes hemodinámicamente estables o inestables, hacen uso del APACHE II o de alguna otra escala de gravedad para determinar el compromiso del paciente.

Se diagnosticó de TEP idiopático a 16 pacientes al no identificarse ningún factor de riesgo, lo que sitúa su frecuencia en el 36,4%. Este dato se corresponde con el publicado por distintos trabajos que estiman que la frecuencia de TEP idiopático abarca del 15 al 46% de los enfermos con TEP^{3, 4, 7, 25}. Sin embargo, lo más frecuente es que los individuos afectados por un TEP tengan un factor de riesgo, y que hasta un 50% presenten al menos dos²⁵. De nuestros 44 pacientes 23 tenían un factor de riesgo y cinco, dos o más. Los cuatro factores de riesgo que con más frecuencia se asocian al TEP, a parte de la edad son por orden de frecuencia^{25, 38, 288}: la historia previa o presencia de TVP, la inmovilización de más de siete días, el postoperatorio y la obesidad. En este estudio, los mismos cuatro factores de riesgo ocupan los primeros puestos, pero difieren en el orden según su frecuencia. El factor de riesgo más observado fue la obesidad (ocho enfermos), seguida de la inmovilización (ocho enfermos), la intervención quirúrgica en los últimos 90 días (siete enfermos) y la presencia de ETV previa (seis enfermos).

- Síntomas y signos:

Los pacientes de este estudio acudieron inicialmente al S. de Urgencias donde cuarenta y uno (93,2%) describieron como síntoma principal la disnea y tres refirieron un episodio sincopal.

Las manifestaciones clínicas del TEP son muy variadas y dependen tanto del grado de ocupación trombótica del árbol vascular pulmonar, como de la patología previa del individuo, que va a condicionar su tolerancia a la obstrucción vascular⁸. El síntoma que con más frecuencia refieren los enfermos con un TEP es la disnea, hecho que coincide con lo evidenciado en este trabajo, la cual suele tener comienzo brusco y limitar el esfuerzo, y puede aparecer en más del 90% de los pacientes^{3, 36, 289, 290}. A la disnea le siguen en frecuencia el dolor torácico pleurítico (44%) y la tos (34%), que en ocasiones se acompaña de expectoración hemoptoica³⁶. Hasta un 41% de los pacientes pueden presentar síntomas concomitantes de TVP^{36, 38}. La existencia de un síncope es rara (< 15%) pero su aparición refleja una mayor gravedad, porque indica una caída del GC^{3, 14, 39, 291}. A pesar de que tres pacientes debutaron con un síncope, lo que supone un 6,8% del total, siete enfermos más refirieron la presencia de presíncope/síncope aunque éstos no fueron considerados como síntoma principal del TEP. En total diez pacientes presentaron un presíncope/síncope lo que supone un 22,7% de la población analizada. Este porcentaje es superior a lo publicado anteriormente y, es probable, que esto sea debido a la existencia de un sesgo de selección lógico, ya que el *Protocolo* identificaba a enfermos con disfunción del VD y, por lo tanto, con mayor compromiso hemodinámico que aquellos con función ventricular normal.

El signo más prevalente fue la taquicardia con un valor medio de $104,5 \pm 20,9$ lpm. En total 27 pacientes (61,4%) tuvieron una FC superior a los 100 lpm a su llegada a Urgencias, lo que actúa como predictor independiente de muerte a los 30 días^{165, 292}, y coincide con el porcentaje ofrecido por las distintas publicaciones que estiman que ésta puede aparecer en un 25 - 45% de los enfermos, llegando a afectar al 60% de los pacientes que presentan un síncope y al 86% de los enfermos en shock^{38, 40}.

La SatO₂ basal se obtuvo en 33 pacientes, y su valor medio fue de $89,5 \pm 4,9\%$. En el año 2003, Kline et al²⁹³ demostraron que la presencia de una SatO₂ basal < del 95% actuaba como marcador de mortalidad a los 30 días con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 61%, a la vez que se asociaba con una mayor probabilidad de complicaciones intrahospitalarias con una sensibilidad y especificidad del 90% y el 64% respectivamente. En 2005, un nuevo estudio²⁹² demostró que una SatO₂ < 90% actuaba, en los pacientes con TEP, como factor independiente de mortalidad a los 30 días. En nuestra población, un total de dieciocho pacientes (40,9%) presentaron una SatO₂ basal a su llegada a Urgencias inferior al 90%.

- Hallazgos analíticos:

Se recogieron, en primer lugar, los valores de la gasometría, arterial (25 pacientes) o venosa (seis), para valorar la alteración de la relación V/Q que sufren los pacientes con TEP^{3, 36-38}. El valor basal de la P_aO₂ fue de $61,7 \pm 14,2$ mmHg y sólo tres de los 25 pacientes analizados presentaron valores superiores a 80 mmHg, lo que corresponde a un 12% de los pacientes con gasometría arterial y representa una incidencia muy inferior a la registrada en el estudio PIOPED II³⁶ donde el 32% de los pacientes tuvieron valores superiores a 80 mmHg. La P_aO₂ que muestran los estudios sobre TEP suele ser algo mayor que la obtenida en nuestro trabajo donde se sitúa alrededor de los 70 mmHg^{227, 283}. Cifras inferiores a los 70 mmHg se asocian con un aumento de la probabilidad de muerte intrahospitalaria (RR 3,57)¹⁶⁷. En nuestro caso diecinueve pacientes con gasometría arterial presentaron una P_aO₂ inferior a 70 mmHg.

Ya se ha mencionado que en el TEP se produce un aumento de la ventilación, que favorece la hipocapnia²⁸ y esto coincide con las cifras obtenidas en nuestros pacientes en los que el valor medio de la P_aCO₂ fue de $31,2 \pm 5$ mmHg (31 pacientes). Existe un estudio²⁸³ que distingue entre el valor de la P_aCO₂ de los pacientes con TEP e inestabilidad hemodinámica de la de los pacientes con TEP y estabilidad hemodinámica. Si comparamos sus resultados con los nuestros, encontraremos que la P_aCO₂ se aproxima más al que presentan sus enfermos inestables (33 ± 6 mmHg) que al de sus enfermos estables hemodinámicamente (37 ± 10 mmHg). Sin embargo, la verdadera utilidad de la P_aCO₂ se encuentra como marcador pronóstico. Se ha observado que valores < 25 mmHg o > 55 mmHg se asocian de manera independiente con una mayor mortalidad²⁹². De los 31 pacientes en los que se pudo revisar la P_aCO₂, sólo uno presentó una P_aCO₂ menor de 25. Ningún enfermo mostró una P_aCO₂ > 55 mmHg.

También se analizaron los valores del DD, que se determinó en 39 pacientes (88,6%). Como era de esperar, dado su alto valor predictivo negativo^{3, 47}, todos los enfermos menos uno, presentaron niveles por encima de 0,5 µg/ml, siendo su mediana de 11,45 µg/ml, con un rango entre 0,39 – 35 µg/ml. Su recogida no tiene que ver, por lo tanto, con su utilidad diagnóstica, sino con su labor como marcador pronóstico. Distintos trabajos apuntan a que el DD tiene un importante papel como indicador pronóstico en el TEP, ya que niveles altos de DD se asocian con una mayor carga trombótica, que a su vez produce una mayor obstrucción vascular contribuyendo a un aumento de la postcarga del VD y a la aparición de disfunción ventricular derecha²⁹⁴⁻²⁹⁷. Algunos de estos trabajos se atreven a aventurar incluso puntos de corte, de manera que valores superiores a 5 µg/ml se asocian con un aumento de la mortalidad que casi triplica a la de los pacientes con valores inferiores a 3 µg/ml²⁹⁵. En nuestro grupo, 32 pacientes, presentaron valores superiores a 5 µg/ml.

Así mismo, se estudiaron también los valores de troponina I y NT-proBNP porque éstos actúan como marcadores de daño y sobredistensión miocárdica respectivamente y, en el TEP, se asocian con la aparición de disfunción del VD y con un aumento de la morbimortalidad^{12, 30, 31, 33, 34, 39, 64-66, 71, 72, 297}. La troponina I se determinó en todos los pacientes y su mediana y rango fueron de 0,25 ng/ml y de 0,04 – 2,28 ng/ml respectivamente. Existen distintos estudios que publican puntos de corte para la troponina I por encima de los cuales el OR para la mortalidad, o para un curso complicado de la enfermedad, aumentan considerablemente. De esta forma Konstantinides et al²⁹⁸ defienden que valores superiores a 0,07 ng/ml se asocian con un OR de 7 para una mala evolución hospitalaria y este OR se eleva hasta 17 en los casos de valores por encima de los 1,5 ng/ml, mientras que Vuilleumier et al⁷¹ acuerdan que cifras superiores a 0,09 ng/ml conllevan un aumento de 3,5 veces la posibilidad de eventos adversos durante los tres meses siguientes al diagnóstico del TEP. En nuestro caso, 28 pacientes tuvieron valores de troponina I superiores a 0,09 ng/ml y 5 superiores a 1,5 ng/ml

En cuanto al NT-proBNP, se determinó en 36 pacientes y la mediana y su rango, en la primera determinación realizada, fueron de 3.898 pg/ml y 25 – 23.181 pg/ml. Según la literatura, parece que valores superiores a 600 pg/ml actúan como punto de corte para un aumento de la mortalidad intrahospitalaria o a corto plazo (OR 16)³¹, y en nuestra población, 33 pacientes superaron dicha cifra.

A la vista de los resultados expuestos, como son la alta frecuencia de presíncope/síncope (22,7%)^{3, 14, 39, 291}, de taquicardia (61,4%)^{38, 40, 165, 292} y de desaturación (40,9%)^{292, 293}, la presencia de marcadores analíticos asociados con una evolución desfavorable como la hipoxemia ($P_{aO_2} < 70$ mmHg)¹⁶⁷, la baja frecuencia de P_{aO_2} superiores a 80 mmHg³⁶, la presencia de una P_{aCO_2} que se asemeja más a la de los paciente con inestabilidad hemodinámica²⁸³, de un DD superior a 5 µg/ml²⁹⁴⁻²⁹⁷ y de unos marcadores de daño miocárdico (troponina I y NT-proBNP) elevados^{12, 30, 31, 33, 34, 39, 64-66, 71, 72, 297}, se puede concluir que la población seleccionada para este análisis presentaba en la exploración física síntomas y signos que indicaban un TEP grave.

2.3 Utilización de la FIL, valoración de su repercusión hemodinámica y radiológica y complicaciones asociadas a la técnica:

- Aplicación de la FIL:

Todos los enfermos con alteración de la relación VD/VI y/o con troponina I positiva fueron sometidos a ecocardiografía para confirmar la sospecha de disfunción ventricular derecha. Una vez confirmada, los pacientes pasaron a la sala de radiología donde se llevó a cabo la colocación de un catéter en la arteria pulmonar, la medición de las PAP y se inició la FIL que se continuaba en la UCI.

Aunque la arteriografía pulmonar es una técnica estandarizada y ampliamente descrita¹²³, no ocurre lo mismo con la FIL, donde la controversia comienza con el tipo de fibrinolítico a usar. Hay tres fibrinolíticos aprobados por la *Food and Drug Administration* americana para la FSIV del TEP: la SK, el rtPA y la UK. Las Guías de Manejo del TEP³ recomiendan, para la FSIV, el uso del rt-PA por su mayor comodidad a la hora de ser administrado y la menor frecuencia de hemorragias asociadas al mismo, más que por su eficacia, pero no hacen ninguna mención acerca del fibrinolítico más apropiado para la FIL. Al igual que ocurre con la FSIV, en la FIL ninguno ha demostrado ser claramente superior^{34, 166, 233}. En este trabajo, la FIL se llevó a cabo con UK, tal y como se venía haciendo desde la instauración de esta técnica en el HUPH. Las razones para su mantenimiento han sido la importante experiencia adquirida por radiólogos e intensivistas del HUPH en su manejo, y la amplia evidencia existente de su eficacia como fibrinolítico local, tanto a nivel pulmonar^{226, 228, 229, 231} como a otros niveles como son las EEII y circulación mesentérica o renal^{91, 299-303}.

En cuanto a la dosis de UK, se decidió mantener la pauta de un bolo de 200.000 UI/h seguido de una perfusión de 100.000 UI/h tal y como había establecido la Sección de Intervencionismo del Servicio de Radiología del HUPH en los años 90, basándose en las publicaciones existentes en el momento^{175, 202, 226, 304}, que determinaban que la dosis local debía corresponderse con el 10 - 20% de la dosis sistémica, y en las recomendaciones de la ficha técnica de la UK. Se acordó mantener la FIL durante un mínimo de 48 h y un máximo de 72 h, a diferencia de los tiempo medios de trabajos anteriores, donde la duración de la FIL ronda las 24h^{223, 226, 228, 231}. Aproximadamente a las 48 h de tratamiento se realizó una nueva arteriografía o TC que determinó la necesidad de mantener o retirar el tratamiento según sus hallazgos, adaptando de esta forma, la duración del tratamiento a la evolución del paciente. Finalmente, la administración del fibrinolítico, se realizó intratrombo para evitar la generación de torbellinos que pudiesen dificultar la llegada del fármaco al trombo, y poder garantizar así la máxima concentración a nivel local²³².

En total, 39 pacientes completaron lo establecido de forma estricta. En los cinco pacientes restantes, a criterio del radiólogo intervencionista, se modificó el bolo inicial de UK de forma que cuatro recibieron 100.000 UI de UK en vez de 200.000 UI y uno no recibió bolo. Todos los pacientes fueron tratados después con una infusión de 100.000 UI/h durante una media de $56,1 \pm 15,9$ horas.

En 42 pacientes (95,4%) el tratamiento se completó. En dos casos (4,6%) se suspendió antes debido a la aparición de hemorragia (hematuria y melenas). Como estos dos pacientes mantuvieron el tratamiento 32 y 34 h se decidió incluirlos en el análisis de los datos.

La FIL con UK debe acompañarse, además, de un tratamiento anticoagulante para evitar el desarrollo de nuevos fenómenos tromboticos y, en este caso, se eligió la anticoagulación con heparina Na⁺ en vez de hacer uso de HBPM o de la fondaparina por varias razones. En primer lugar, en la actualidad, la heparina Na⁺ es el único anticoagulante recomendado para ser usado de forma concomitante a la FSIV^{3, 58} y los estudios previos con FIL siempre hacen uso de la misma y no de HBPM^{225, 226, 229-231}. En segundo lugar, el papel de las HBPM y de la fondaparina en pacientes diagnosticados de TEP con afectación masiva de la vasculatura pulmonar no ha sido bien estudiado, por lo que en este grupo se sigue recomendando la anticoagulación con heparina Na⁺^{14, 170}. Finalmente, la determinación del APTT nos permite un buen control del nivel de anticoagulación y se encuentra disponible las 24 h del día, algo que no ocurre con los niveles de anti-Xa, cuya monitorización es útil a la hora de controlar el efecto anticoagulante de las HBPM y la fondaparina, sobre todo en pacientes obesos o con insuficiencia renal^{91, 211}. A todo esto hay que añadirle que, la posibilidad de revertir de forma completa el efecto de la heparina Na⁺ con protamina, aumenta la seguridad de los enfermos con una FIL, una técnica con una teórica tasa de complicaciones en torno al 10 - 15 %^{14, 28, 34, 175, 221, 222, 227, 229}. Por el contrario, el hecho de que el efecto anticoagulante de las HBPM y la fondaparina se neutralice sólo en parte por la protamina²¹¹ hace de ellas fármacos menos seguros para estos pacientes que la heparina Na⁺. Todos nuestros pacientes recibieron anticoagulación con heparina Na⁺, cuyo comienzo, en ningún caso, se demoró más de dos horas tras el inicio de la FIL.

Finalmente, dos de las críticas más importantes que se realizan a la FIL son aquellas que hacen referencia a la adecuada llegada del fármaco al trombo tras su instilación *in situ*, y a una distribución sistémica del fármaco mediante la cual se justificarían los efectos beneficiosos de este tratamiento²²⁵. Ya se ha mencionado que, en nuestro estudio, el fibrinolítico se administró intratrombo para garantizar la llegada exclusiva al mismo²²¹, y que la dosis de UK usada representa tan sólo el 10 - 20% de la dosis correspondiente a la FSIV^{175, 202}. Sin embargo, decidimos comprobar el efecto local exclusivo de la FIL añadiendo la determinación diaria del fibrinógeno, cuyas cifras se ven ampliamente reducidas en aquellos casos de FSIV como consecuencia de la distribución sistémica del fibrinolítico^{175, 183, 305}. Los pacientes sometidos a FIL presentaron unos niveles mínimos medios de fibrinógeno durante el tratamiento de 286 ± 116 mg/dl (n = 44), cifras que se encuentran dentro de la normalidad (entre 200 - 400 mg/dl), y que son similares a las publicadas en otros estudios de FIL^{225, 226}. En ningún caso fue necesario la suspensión del tratamiento por cifras inferiores a 100 mg/dl. Estas cifras apoyan, por lo tanto, la actuación del fibrinolítico sólo a nivel local durante el tratamiento.

- Valoración de la repercusión hemodinámica y radiológica de la FIL:

Uno de los objetivos principales de este estudio es comprobar la repercusión que la FIL tiene sobre las PAP. Más allá de la mejoría de la imagen, las técnicas asociadas a catéter buscan conseguir una mejoría hemodinámica^{3, 28, 218}. Para ello, se anotaron las PAP previas a la administración de UK. Sus valores medios fueron de: PSAP $54,8 \pm 14,8$ mmHg, PMAP $36,3 \pm 9,6$ mmHg y PDAP $25,1 \pm 8,3$ mmHg. Estudios anteriores con FSIV^{167, 179, 183, 225, 241} o con FIL^{217, 222, 225, 227, 231, 306} han valorado también los valores de las PAP en el TEP previas al tratamiento. De las presiones, sistólica, media y diastólica, la más referida en la literatura es la PAPM^{167, 179, 183, 217, 225, 227, 231} cuyos valores se sitúan en torno a los 34 - 36 mmHg. Le sigue en frecuencia la PAPS^{167, 179, 217, 222, 241, 306}, que tiene valores alrededor de los 55 - 60 mmHg y finalmente la PAPD, mencionada por un número escaso de trabajos^{217, 225}, y cuyo valor se sitúa en los 22 - 24 mmHg. Los valores publicados por estos estudios coinciden con los hallados en nuestro trabajo.

Para estudiar la evolución de las PAP se recogió, además, la medida obtenida previa a la retirada del catéter pulmonar después de la FIL. Las cifras alcanzadas, demuestran que este tratamiento reduce significativamente el valor de las presiones pulmonares (PSAP, PMAP y PDAP) de forma rápida y situándolas en cifras muy próximas a la normalidad, por lo que es útil a la hora de tratar la hipertensión pulmonar que experimentan estos pacientes.

Pocos estudios valoran la evolución de las PAP tras el tratamiento fibrinolítico del TEP, ya sea de forma sistémica o local. La mayoría de los trabajos hacen uso de otros marcadores que indican la resolución del trombo como son: la mejoría de parámetros hemodinámicos (PA y FC)²²⁵, la mejoría de la oxigenación^{167, 226, 230}, la disminución de la carga trombótica demostrada mediante técnicas de imagen (gammagrafía de V/Q, TC o arteriografía)^{177, 178, 195, 224, 226, 228, 241} o la ecocardiografía^{177, 195, 240, 250}. A pesar de ello, existen estudios^{179, 183, 222, 225, 227, 231, 306} que sí recogen la evolución de las PAP tras la FSIV o la FIL. La reducción media tras el tratamiento de la PAPM, que es la PAP más estudiada, es de 13 - 15 mmHg^{179, 183, 225, 227, 231}, y de la PSAP es de 16 - 18 mmHg^{179, 222, 306}, valores similares a los hallados en nuestro trabajo donde la reducción media de la PMAP fue de 11,3 mmHg y de la PSAP de 18,4 mmHg. Este estudio aporta, a diferencia del resto, los valores de la reducción media de la PDAP que fueron de 8,7 mmHg.

Al igual que ocurre con la variación de las PAP tras el tratamiento fibrinolítico, muy pocos estudios detallan la evolución de la FC y de la PA tras el mismo. Tan sólo el trabajo de Verstraete et al²²⁵ muestra la variación de la FC y de la PA en los dos grupos de tratamiento estudiados (FSIV vs FIL ambos con rt-PA). Nuestro estudio encuentra una reducción significativa de la FC pero no de la PA, algo que podría justificarse porque en él, al igual que ocurre en el trabajo de Verstraete et al, la cohorte de enfermos seleccionados presentaba estabilidad hemodinámica.

También se valoró con técnicas de imagen, al igual que trabajos anteriores^{177, 178, 195, 224, 226, 228, 241}, la evolución de los pacientes sometidos a FIL, de manera que éstas permitieron comprobar la eficacia del tratamiento y determinar el momento óptimo para la suspensión del mismo. Todos los enfermos fueron sometidos a control radiológico, 37 pacientes con arteriografía, y siete con TC.

La comparación de la evolución radiológica entre nuestros resultados y lo publicado en la literatura no es fácil. En primer lugar porque el trabajo más representativo publicado²²¹ no distingue entre las distintas técnicas asociadas a catéter, y en segundo lugar porque los trabajos que se centran exclusivamente en la FIL^{217, 223, 224, 226-228, 230, 231, 273} son muy heterogéneos en cuanto al tipo de paciente tratado y a la razón de la aplicación de la FIL. A pesar de estas circunstancias, en todos ellos la FIL se asocia con una mejoría radiológica constatada mediante arteriografía, que afecta de un 80 a un 100% de los pacientes. Tan sólo un estudio evaluó la evolución mediante TC y encontró una mejoría de los defectos de perfusión en el 100% de los pacientes²²⁴. En nuestro caso, de los pacientes sometidos a arteriografía, 35 experimentaron mejoría (79,5%) y quince presentaron una resolución completa del trombo, y de los evaluados mediante TC, cinco mejoraron (11,4%). Por lo tanto, podemos concluir que la FIL generó una mejoría de la imagen en 40 pacientes (90,9%). En general la evolución radiológica de nuestra serie tras la FIL fue favorable, algo que coincide con resultados anteriores.

Es curioso observar que, a pesar de que existe acuerdo en que las técnicas asociadas a catéter deben orientarse hacia la consecución de una mejoría de la hemodinamia y de la hipoxemia^{3, 28, 218}, son pocos los trabajos que ofrecen datos hemodinámicos o respiratorios^{167, 225, 226}, mientras que la mayoría se centran exclusivamente en la evolución radiológica^{217, 221, 223, 224, 226-228, 230, 231, 273}. Este trabajo, a diferencia del resto, ha realizado una valoración más completa de la evolución de los pacientes tras la FIL al incluir parámetros clínicos, analíticos y radiológicos.

- Complicaciones de la FIL:

La FSIV es la técnica de elección para el manejo del TEP con inestabilidad hemodinámica^{3, 14, 58, 170, 180, 181} y, a pesar de que los datos existentes sobre su repercusión en la mortalidad son contradictorios, está claro que el beneficio hemodinámico que obtenemos supera el riesgo de sus posibles complicaciones^{37, 177-180}. Dentro de las complicaciones, distintos estudios randomizados que comparan la FSIV con el tratamiento exclusivo con heparina Na⁺, han demostrado que la FSIV se asocia con un mayor riesgo de hemorragia pudiendo afectar al 15 – 20% de los enfermos y causando hasta en un 1 – 3% de los pacientes hemorragias de localización intracraneal^{7, 37, 170, 178, 179, 181, 182}. Por esta razón, el riesgo de hemorragia limita la administración de la FSIV y obliga a plantear otras alternativas en aquellos pacientes, como son los estables hemodinámicamente y con disfunción del VD, donde el tratamiento no está claro^{190, 241}, abriendo así la puerta a abordajes terapéuticos alternativos que permitan una rápida disolución del trombo a la vez que se asocian a una tasa baja de complicaciones. Es en este punto donde entran las técnicas asociadas a catéter^{175, 218}.

El metaanálisis publicado en el año 2009 por Kuo et al²²¹ valoró las complicaciones de las técnicas asociadas a catéter, y tras analizar 35 estudios y más de 500 pacientes concluyó que la frecuencia de complicaciones menores rondaba el 8% y la de complicaciones mayores el 2,5%. La complicación menor más frecuente fue la presencia de hematomas en el punto de punción, seguida de bradiarritmias y la insuficiencia renal. Se consideraron como complicaciones mayores las hemorragias que precisaron transfusión de hemoderivados o evacuación quirúrgica, las hemorragias cerebrales, las insuficiencias renales agudas que requirieron hemodiálisis y cualquier caso de muerte atribuible al tratamiento.

Sin embargo, estos datos son distintos a los publicados en 2011 por De Gregorio et al²²⁷ que, tras estudiar a 111 pacientes sometidos a FIL y fragmentación mecánica, concluyeron que la frecuencia de eventos menores se situaba en torno al 13% y la de mayores en el 4,5%. Estas cifras se aproximan más a la tasa media de complicaciones ofrecida por distintas publicaciones que valoran exclusivamente la FIL, y que sitúan la frecuencia de las mismas para este tratamiento entre el 15 – 25%^{222, 223}, aunque existe algún estudio con cifras superiores, del 37%²³¹ y del 80%²²⁸. A pesar de esta disparidad, todos los autores coinciden en que la complicación más frecuente son los hematomas en el punto de punción^{221-223, 227, 228, 231, 304}, a la vez que destacan la baja frecuencia de hemorragias intracraneales^{175, 221, 222}. En nuestro estudio, las complicaciones asociadas a la FIL se asemejaron a lo descrito previamente. Se identificaron complicaciones hemorrágicas en 12 pacientes (27,7%) y su localización más frecuente fue el punto de punción (9 pacientes). No hubo complicaciones mayores. En dos pacientes, la aparición de hemorragia (hematuria y melenas) obligó a la suspensión del tratamiento de manera precoz, pero ambos completaron infusiones superiores a las 30 h.

A pesar de la frecuencia de las complicaciones hemorrágicas, ningún estudio previo con FIL ha realizado una monitorización de la evolución de la Hb y de las plaquetas durante el tratamiento. En nuestro caso, aunque se produjo una caída significativa en la cifra media de Hb y de plaquetas, ningún enfermo precisó transfusión de hemoderivados ni fue necesario suspender la FIL por la aparición de una cifra de plaquetas inferior a 50×10^3 cel/mm³. No podemos olvidar que todos los pacientes con FIL, los de este estudio como los de las distintas publicaciones, recibieron un tratamiento concomitante con heparina Na⁺, lo que pudo influir en la aparición de sangrado. Por esta razón, creemos que es complicado atribuir las complicaciones hemorrágicas exclusivamente al fibrinolítico, más cuando ya hemos visto que los niveles de fibrinógeno se mantuvieron en cifras normales avalando así la acción local del tratamiento.

Así pues, la frecuencia de complicaciones hemorrágicas de la FSIV^{7, 37, 170, 178, 179, 181, 182} es muy similar a la de la FIL^{222, 223}, entre el 15 – 25%. Sin embargo, la baja frecuencia de complicaciones mayores de la FIL asociada a una frecuencia prácticamente inexistente de hemorragias intracraneales hacen que ésta pueda ser considerada como una alternativa segura en aquellos pacientes en los que el uso de una FSIV sea dudoso y no se quieran asumir los potenciales efectos secundarios de la misma.

La FIL conlleva la realización de varias arteriografías y el uso de contrastes iodados que pueden favorecer la aparición de nefropatía. Al igual que ocurre con la Hb y las plaquetas, las publicaciones existentes sobre FIL no valoran el cambio en los valores de Cr tras el tratamiento. En este estudio, se recogió el valor inicial y a las 72 h de la Cr con idea de conocer la incidencia de nefropatía asociada a contraste. Curiosamente, lo que se encontró fue una disminución en la cifra de Cr que podría estar relacionada con la presencia de un deterioro leve de la función renal al diagnóstico del TEP, secundario probablemente a causas prerrenales en el contexto de la embolia aguda, y que se solucionó tras un correcto aporte de líquidos durante su ingreso en UCI. Ocho pacientes experimentaron un ascenso de la cifra de Cr durante el tratamiento, y sólo uno de ellos cumplió el criterio establecido para nefropatía por contraste. La incidencia de nefropatía en nuestra serie es de un 2,3%, cifra inferior a lo que la mayoría de autores señalan^{152, 308, 309}.

2.4 Evolución de la disfunción ventricular derecha.

A parte de la repercusión de la FIL sobre las PAP, este estudio pretende conocer también el efecto de la FIL sobre la disfunción del VD. Para ello se realizó un control doble de la función ventricular haciendo uso de parámetros bioquímicos y de ecocardiografía.

- Evolución de los parámetros bioquímicos:

Dada la escasa información existente sobre la evolución de la troponina I y del NT-proBNP en los pacientes tratados con FIL, este trabajo decidió analizar la misma con la premisa de que el tratamiento con FIL disminuiría el valor de ambas al aliviar la sobrecarga del VD. De los ensayos clínicos revisados que analizan el tratamiento del TEP, ya sea mediante FSIV^{167, 180, 182, 185, 195, 241} o con técnicas asociadas a catéter^{217, 221-228, 231, 304}, tan sólo uno²⁴⁰, que compara FSIV con heparina Na⁺, realiza un seguimiento del NT-proBNP, con idea de valorar así la repercusión que los distintos tratamientos tienen sobre la función del VD.

La troponina I sufrió un ascenso durante el tratamiento, que alcanzó significación en 23 enfermos, mientras que en los 21 restantes, el máximo fue el registrado a su llegada a Urgencias. La razón de este ascenso, a pesar del tratamiento, probablemente se justifica por la secuencia temporal de la troponina I que puede mantenerse elevada hasta siete días tras la agresión inicial³¹⁰. A la vista de las cifras obtenidas, se puede concluir que la variación de la troponina I no aporta grandes datos en el seguimiento de los pacientes durante la FIL.

No fue así en el caso del NT-proBNP. Se pudo recoger en 33 pacientes a su llegada a Urgencias y a las 24 h de tratamiento, y en su evolución se observó una disminución significativa de la mediana, quedando en 1.284 pg/ml (rango 20 – 13.396 pg/ml). Tanto las cifras iniciales del NT-proBNP de los pacientes de este estudio como sus valores finales son mucho mayores que las presentadas por Fasullo et al²⁴⁰ en un estudio que pretendió comparar la evolución de los pacientes con TEP, estabilidad hemodinámica y disfunción del VD tras ser tratados con FSIV frente a heparina Na⁺. En este último caso, sus valores iniciales se situaron en torno a los 600 pg/ml para ambos grupos y disminuyeron hasta los 450 pg/ml en

el grupo de la FSIV y a 515 en el de la heparina Na⁺ a las 24h, diferencia que resultó significativa al comparar los dos tratamientos. Fasullo et al describen una mayor reducción de los valores del NT-proBNP en los pacientes tratados con FSIV pero no explican cuál es la causa más probable para ello. Nosotros creemos que, el hecho de que durante la FIL se produzca una disminución significativa del valor de NT-proBNP, apoya la idea de que la FIL disminuye de forma rápida la carga trombótica del árbol pulmonar y contribuye a una mejoría en la función del VD, al igual que, en teoría, ocurriría con la FSIV.

- Evolución de los parámetros ecocardiográficos:

Para demostrar que la FIL mejora la función del VD se recogieron y compararon los datos de los dos ecocardiogramas realizados, el previo a la FIL y el de control obtenido en la semana posterior.

La realización de ecocardiografía es frecuente en el momento del diagnóstico del TEP^{7, 11, 160-162, 165, 181, 283-285, 306}, ya que está aceptado que la presencia de disfunción ventricular derecha se asocia con un mal pronóstico y con un aumento de la mortalidad^{7, 160-162, 181, 284, 285}, sin embargo, el seguimiento de estos pacientes mediante esta técnica es menos habitual^{177, 185, 240, 241, 248, 250}, y casi inexistente en los estudios que hacen uso de las técnicas asociadas a catéter^{227, 304}. A pesar de que la valoración ecocardiográfica del VD puede resultar muy heterogénea entre los distintos trabajos¹³⁴, en general, todos hacen uso de parámetros muy similares a los analizados en nuestros pacientes. Habitualmente, siempre se incluye un parámetro cualitativo, que suele ser la alteración subjetiva de la contractilidad del VD^{11, 161, 177, 240, 248, 250, 306} o el movimiento paradójico del septo^{161, 165, 185, 283, 306}, y éste suele acompañarse de varios parámetros cuantitativos: la presencia de dilatación del VD^{11, 161, 185, 240, 241, 248, 250, 283, 306}, la contractilidad del VD^{240, 248} y las presiones en la arteria pulmonar^{11, 161, 185, 240, 241, 248, 250, 283, 304, 306}.

Nuestro estudio valoró la disfunción del VD de forma similar a los trabajos previos, y en nuestro caso, los enfermos presentaron una mejoría en todos los parámetros ecocardiográficos evaluados tras la FIL. Hubo un aumento de la contractilidad y del TAPSE, y una disminución del diámetro basal del VD, alcanzando todos los parámetros significación estadística. Dado que en el ecocardiograma previo al inicio de la FIL se comprobó que el valor de la PSAP obtenido de forma indirecta a través de la ecuación simplificada de Bernouille ($52,4 \pm 15,4$ mmHg) era muy similar al medido de forma invasiva ($54,8 \pm 14,8$ mmHg), se decidió no realizar una medición ecocardiográfica de ésta tras la FIL y considerar como PSAP de final del tratamiento a la obtenida de forma invasiva previo a la retirada del catéter pulmonar. Esta aproximación de la medición ecocardiográfica no invasiva a los valores invasivos es algo previamente descrito en la literatura¹³⁴.

La mayor parte de los estudios que hacen uso de la ecocardiografía en el seguimiento del TEP comparan la utilización de FSIV frente a la heparinización en pacientes que se encuentran estables hemodinámicamente y con un VD disfuncionante, que es el grupo donde existe mayor polémica a la hora de establecer el tratamiento^{177, 240, 248, 250}.

Mientras que los estudios de Goldhaber et al¹⁷⁷ y Kline et al²⁵⁰ hablan de forma genérica de una mejoría de la contractilidad y de una disminución de diámetro del VD a las 24 h y a los seis meses sin ofrecer datos, el trabajo de Fasullo et al si ofrece valores numéricos. En dicha publicación los pacientes tratados mediante FSIV con rt-PA presentaron a los 6 días del tratamiento un cambio en el diámetro del VD que pasó de los 49 mm a los 26 mm, y un aumento del TAPSE de los 12 a los 18 mm. En comparación, los pacientes que recibieron heparina Na⁺ sufrieron una disminución del diámetro del VD que pasó de 48 a 31 mm y un ascenso del TAPSE de 12 a 16 mm. Aunque los cambios puedan parecer similares, tuvieron una diferencia estadísticamente significativa a favor de la FSIV. Si comparamos nuestros enfermos con los presentados por Fasullo et al podemos decir que el aumento del TAPSE en nuestro grupo es mayor (de 14,9 a 21,9 mm), mientras que la disminución en el diámetro del VD es menor (de 46 a 38 mm) aunque esta cifra postFIL queda ya dentro de valores normales¹³⁴. Por lo tanto la FIL consigue, al igual que la FSIV usada por Fasullo et al una mejoría de la función del VD.

Entre los estudios que valoran el VD tras el tratamiento con intervenciones asociadas a catéter, hay que destacar los trabajos del grupo de De Gregorio del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza. Este grupo analizó la evolución del VD en pacientes sometidos a FIL y fragmentación mecánica entre el mes y los 6 meses después del tratamiento^{227, 304}. Para estudiar el VD valoraron sólo la PSAP, y a los 6 meses del tratamiento, la PSAP media era de 21 mmHg, lo que supuso una disminución de 22,7 mmHg con respecto a la PSAP previa. En nuestro caso, la PSAP final se obtuvo tras 48 – 72 h de FIL, y los pacientes presentaron una reducción similar (18,4 mmHg al pasar de 54,8 a 36,4 mmHg) en un tiempo muy inferior.

Sin embargo, probablemente el dato más curioso que aporta este grupo de Zaragoza es aquel que hace referencia a la HTPTC. Dado que nuestro trabajo se realizó de forma retrospectiva, no fue posible realizar un seguimiento de los pacientes tras el alta hospitalaria para conocer la incidencia de HTPTC a los seis meses del TEP. Sin embargo, al analizar la PAPM final se comprobó que un 46% de los pacientes tenían cifras al final de la FIL superiores a 25 mmHg que es el límite para el diagnóstico si éstas se mantienen a lo largo de los siguientes seis meses del TEP. Este porcentaje es muy similar al encontrado por De Gregorio et al²²⁷ en el que un 47,3% de los pacientes presentaron una PAPM superior a 25 mmHg tras FIL y fragmentación mecánica. Estos pacientes sí pudieron ser revisados de 30 a 90 días tras el alta hospitalaria, y se comprobó que sólo un 6,5% presentaban aún cifras > 25 mmHg. A pesar de que este dato puede reafirmarnos en la baja incidencia de HTPTC, es posible que desde el desarrollo de esta tesis doctoral se replantee la necesidad de realizar un seguimiento hemodinámico de aquellos pacientes con PAPM elevada tras la FIL.

Consideramos que esta evaluación de la función del VD tras la FIL es bastante completa. En primer lugar porque analiza la evolución de datos bioquímicos y ecocardiográficos de manera simultánea y en segundo lugar porque hace una comparación de los valores obtenidos mediante ecocardiografía, algo que no todos los autores muestran. Además, se trata del primer estudio de FIL que realiza un análisis ecocardiográfico tan minucioso de la evolución de estos pacientes con idea de demostrar la utilidad de este tratamiento.

2.5 Estancia media y mortalidad:

La estancia media en UCI de los enfermos tratados mediante FIL fue de $4,0 \pm 1,3$ días, y éstos tuvieron un ingreso de menor duración que el resto de los enfermos de UCI que fue de 7,3 días durante el año 2011. Ninguno de los estudios revisados hace referencia a la estancia media en UCI y tan sólo uno de ellos¹⁶⁷ menciona la estancia hospitalaria de los pacientes, en este caso, tratados con FSIV, que fue de $16,7 \pm 8,4$ día, duración similar a la de nuestra cohorte que fue de $15,1 \pm 11,4$ días.

Los trabajos que valoran el uso de intervenciones asociadas a catéter en los pacientes con TEP, ofrecen cifras muy distintas en cuanto a mortalidad, ya que el grupo de enfermos tratados mediante estas técnicas suele ser muy dispar en cuanto a que engloba a pacientes inestables y estables hemodinámicamente. En el caso de los pacientes inestables hemodinámicamente^{217, 222, 223, 226, 227}, la mortalidad se sitúa en el 10 – 20%, mientras que ésta baja a cifras próximas al 0% para los pacientes con estabilidad hemodinámica tratados mediante técnicas asociadas a catéter^{224, 228, 230, 231}, algo que se ha podido comprobar en este estudio donde ningún enfermo falleció durante el ingreso hospitalario, a pesar de que su APACHE II a las 24h de ingreso indicaba una mortalidad del 11%²⁸⁷.

A los seis meses del alta hospitalaria, 41 enfermos estaban vivos, dos habían fallecido por causas ajenas al TEP, y uno se había perdido durante el seguimiento. Tan sólo un estudio²²⁷ sigue a los enfermos durante un periodo de 12 meses pero se centra exclusivamente en la evolución ecocardiográfica y no comenta la mortalidad de la población durante el periodo de seguimiento.

3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN:

Este estudio tiene varias limitaciones. La primera de ellas es que se trata de un estudio retrospectivo, situación que siempre resta poder metodológico, y la segunda, hace referencia a su diseño en un único brazo, donde no ha existido grupo control. Este diseño hace, por lo tanto, que sea imposible responder a la pregunta de qué habría ocurrido si este grupo de pacientes hubiese sido manejado sólo con heparina Na⁺ o con FSIV, o cuál habría sido la evolución de los pacientes tratados con FIL frente a la de aquellos manejados con heparina Na⁺ o con FSIV.

Si nos basamos en la literatura, diríamos que la FSIV ha demostrado una mejoría de los parámetros hemodinámicos y de la función del VD en el TEP, que es evidente ya a las 36 h del tratamiento^{37, 177-180, 186}, mientras que arroja datos dispares sobre su repercusión en la mortalidad^{7, 37, 176, 181, 182}. Al comparar estos resultados con los de esta tesis doctoral, vemos que la FIL usada en este estudio y la FSIV reportada previamente, producen una mejoría hemodinámica, en lo que se refiere a las PAP y de la función del VD y que, probablemente, las diferencias entre un tratamiento y otro residan en la mayor incidencia de eventos hemorrágicos graves, sobre todo en forma de hemorragias intracraneales, que se aprecian en los pacientes sometidos a FSIV.

En cuanto a la heparina Na⁺, distintos estudios ya han demostrado que ésta consigue, a la semana de tratamiento, igualar el grado de mejoría de la obstrucción vascular pulmonar y de la disfunción del VD al compararla con la FSIV^{37, 181, 183-185}. Por esta razón se puede asumir que los resultados obtenidos a la semana de tratamiento, si comparásemos el tratamiento exclusivo con heparina Na⁺ con la FIL, serían muy similares. Sin embargo, lo que parece claro, es que la FIL consigue una mejoría de la obstrucción vascular, una reducción de las PAP y una disminución de la disfunción ventricular derecha mucho antes que la heparina Na⁺.

Para poder determinar si la FIL es superior a la FSIV y a la heparina Na⁺, sería fundamental realizar un estudio aleatorizado de dos o tres brazos, que permitiera comparar las distintas estrategias terapéuticas, su repercusión en la carga trombótica y en la funcionalidad del VD, y que hiciese posible conocer, de forma fehaciente, la frecuencia de las complicaciones asociadas a cada tratamiento. Es importante recordar que el objetivo de esta tesis es conocer la utilidad que la FIL tiene en el manejo de los pacientes con TEP, estabilidad hemodinámica y disfunción del VD, para poder confirmar así objetivamente las impresiones clínicas positivas existentes en el HUPH. No hemos intentado determinar si se trata de un tratamiento igual o superior a la FSIV o a la heparina Na⁺ para el manejo de este grupo de enfermos. De esta forma, se ha conseguido reunir al mayor grupo de pacientes con un TEP, estabilidad hemodinámica y disfunción ventricular derecha manejados exclusivamente con FIL descrito hasta la actualidad y, se ha comprobado que, al contrario que lo que publicado previamente^{3, 58, 225}, se trata de un tratamiento eficaz y rápido para disolver el trombo y disminuir la disfunción del VD, a la vez que seguro por su baja incidencia de eventos hemorrágicos mayores. La FIL debe ser, por lo tanto, un firme candidato entre los distintos abordajes terapéuticos a considerar en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES:

CONCLUSIONES:

- La población analizada tiene unas características demográficas, factores de riesgo, síntomas, exploración física y hallazgos en las pruebas complementarias que señalan la presencia de un TEP grave.
- La FIL es un tratamiento local y seguro. El mantenimiento de las cifras de fibrinógeno en valores normales durante el mismo apoya su carácter local, mientras que el hecho de que ningún paciente presentase una complicación hemorrágica mayor respalda la seguridad de la técnica.
- Durante la estancia hospitalaria, y en los seis meses posteriores al alta, no se registró ningún fallecimiento secundario al TEP o a la aplicación de la FIL.
- Este estudio es, hasta hoy, el que recoge el mayor número de enfermos tratados exclusivamente mediante FIL, y el único que valora el papel de esta técnica como tratamiento del TEP con estabilidad hemodinámica y disfunción del VD.
- La FIL consigue, de forma rápida y segura, rebajar la carga trombótica del árbol vascular pulmonar, disminuir las PAP, y mejorar la disfunción ventricular derecha.
- Por todas estas razones, la FIL ha de considerarse como un tratamiento válido en los pacientes con TEP, estabilidad hemodinámica y disfunción del VD.

ANEXOS:

ANEXO I:

Carta de aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro para esta tesis doctoral.



**D. JUAN ANTONIO GARCÍA MERINO, PRESIDENTE EN FUNCIONES DEL
COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID**

CERTIFICA

Que dicho Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

**“FIBRINOLISIS INTRARATERIAL LOCAL PARA EL TRATAMIENTO DEL
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO CON DISFUNCIÓN VENTRICULAR
DERECHA.”**

del que es Investigador Principal la Dra. Sara Alcántara Carmona, considerando que su planteamiento es aceptable desde el punto de vista metodológico y ético. Acta nº 269 de fecha 26/09/11.

En Madrid, a 7 de septiembre de 2011



Fdo.: Dr. García Merino

ANEXO II:

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para la troponina I máxima – troponina I inicial.

Troponina I máxima - inicial	n = 44
Rangos negativos	0 ^a
Rangos positivos	23 ^b
Empates	21 ^c
z	-4,2 ^d
p	< 0,001

- a. Troponina I máxima < troponina I inicial.
- b. Troponina I máxima > troponina I inicial.
- c. Troponina I máxima = troponina I inicial.
- d. Basada en los rangos negativos.

ANEXO III:

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para la contractilidad del VD. Para su realización se consideró: 0 = contractilidad normal; 1 = contractilidad levemente deprimida; 2 = contractilidad moderadamente deprimida y 3 = contractilidad gravemente deprimida.

Contractilidad VD Post - Pre	n = 38
Rangos negativos	34 ^a
Rangos positivos	0 ^b
Empates	4 ^c
z	-5,1 ^d
p	< 0,001

- a. Contractilidad del VD post < contractilidad VD pre.
- b. Contractilidad del VD post > contractilidad VD pre.
- c. Contractilidad del VD post = contractilidad VD pre.
- d. Basada en los rangos positivos.

ANEXO IV:

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para la IT.

IT Post - Pre	n = 32
Rangos negativos	18 ^a
Rangos positivos	0 ^b
Empates	14 ^c
z	-3,9 ^d
p	< 0,001

- a. IT Post < IT Pre.
- b. IT Post > IT Pre.
- c. IT Post = IT Pre.
- d. Basado en los rangos positivos.

ANEXO V:**ÍNDICE DE TABLAS POR ORDEN DE APARICIÓN:**

- Tabla 1 ----- Triada de Virchow (pag. 12).
 Tabla 2 ----- Estados de hipercoagulabilidad congénitos (pag. 13).
 Tabla 3 ----- Estados de hipercoagulabilidad adquiridos (pag. 13).
 Tabla 4 ----- Factores de riesgo para el TEP según su Odds ratio (pag. 15).
 Tabla 5 ----- Causas de *shunt* intrapulmonar en el TEP (pag. 16).
 Tabla 6 ----- Escala modificada de Wells (pag. 21).
 Tabla 7 ----- Escala modificada de Génova (pag. 21).
 Tabla 8 ----- Escala de Pisa (pag. 22).
 Tabla 9 ----- Probabilidad de TEP según los hallazgos de la gammagrafía de V/Q (pag. 36).
 Tabla 10 ----- Dosis estimada de radiación para las distintas pruebas de imagen (pag. 52).
 Tabla 11 ----- Factores predisponentes de la nefropatía por contraste (pag. 53).
 Tabla 12 ----- Fármacos usados en la FSIV y sus dosis (pag. 64).
 Tabla 13 ----- Contraindicaciones de la FSIV (pag. 65).
 Tabla 14 ----- Dosis anticoagulante para la enoxaparina y la fondaparina (pag. 67).
 Tabla 15 ----- Recomendaciones para la duración de la anticoagulación en pacientes con TEP (pag. 68).
 Tabla 16 ----- Progresión del diámetro y del área seccional de la vasculatura pulmonar en un modelo canino (pag. 71).
 Tabla 17 ----- Complicaciones asociadas a los FVCI y su frecuencia estimada (pag. 75).
 Tabla 18 ----- Factores de riesgo para la HTPTC (pag. 80).
 Tabla 19 ----- Tromboprofilaxis con heparinas (pag. 82).
 Tabla 20 ----- Enfermos ingresados en UCI por TEP en los que no se realizó FIL (pag. 103).
 Tabla 21 ----- Factores de riesgo asociados al TEP en la población de enfermos estudiada (pag. 105).
 Tabla 22 ----- Parámetros analíticos con distribución normal expresados como media y DE (pag. 107).
 Tabla 23 ----- Parámetros analíticos con distribución no normal expresados como mediana y valores extremos (pag. 108).
 Tabla 24 ----- Hallazgos ecocardiográficos previos a la FIL (pag. 110).
 Tabla 25 ----- Valores hemodinámicos medios previos y posteriores a la FIL (pag. 113).
 Tabla 26 ----- Media de las diferencias hemodinámicas entre el inicio de tratamiento y tras 24 h de FIL (pag. 113).
 Tabla 27 ----- Valores previo y posteriores a la FIL de Hb y plaquetas (pag. 114).
 Tabla 28 ----- Media de las diferencias de los valores de Hb y plaquetas (pag. 114).
 Tabla 29 ----- Valores medios de la Cr pre y post-FIL (pag. 115).
 Tabla 30 ----- Media de las diferencias entre el valor inicial de Cr sérica y su valor máximo tras 72 h de la inyección del contraste iodado (pag. 116).
 Tabla 31 ----- Pacientes que presentaron ascenso de Cr tras la administración de contraste iodado y sus valores (pag. 116).
 Tabla 32 ----- Valores medios previos y posteriores a la FIL de las PAP (pag. 118).
 Tabla 33 ----- Variación de las medias de PAP tras el tratamiento (pag. 118).
 Tabla 34 ----- Mejoría de la alteración de la contractilidad tras la FIL (pag. 120).
 Tabla 35 ----- Media y DE previa y posterior al tratamiento del diámetro del VD (pag. 120).
 Tabla 36 ----- Media de las diferencias del valor del diámetro del VD (pag. 120).
 Tabla 37 ----- Media y DE previa y posterior al tratamiento del TAPSE (pag. 122).
 Tabla 38 ----- Valores medios y media de las diferencias del valor del TAPSE (pag. 122).
 Tabla 39 ----- Evolución de la IT durante la FIL (pag. 123).

ANEXO VI:**ÍNDICE DE FIGURAS POR ORDEN DE APARICIÓN:**

- Figura 1 ---- Incidencia del TEP según la edad (pag. 14).
 Figura 2 ---- Cascada de eventos que ocurren tras el TEP (pag. 18).
 Figura 3 ---- Complejo troponina (pag. 26).
 Figura 4 ---- Evolución de las técnicas diagnósticas en el TEP (pag. 33).
 Figura 5 ---- Detector de una TC monocorte y detector de una TC multicorte (pag. 38).
 Figura 6 ---- Algoritmo diagnóstico para el TEP con estabilidad hemodinámica (pag. 45).
 Figura 7 ---- Diámetros del VD medidos en un plano de cuatro cámaras (pag. 47).
 Figura 8 ---- Cálculo del área del VD al final de la diástole (pag. 48).
 Figura 9 ---- Cálculo del área del VD al final de la sístole (pag. 48).
 Figura 10 ---- Medición del TAPSE (pag. 49).
 Figura 11 ---- Incidencia de TVP en mujeres embarazadas con respecto a mujeres no embarazadas (pag. 51).
 Figura 12 ---- Mortalidad del TEP según la situación hemodinámica (pag.55).
 Figura 13 ---- Mortalidad acumulada en relación con la situación del VD en el momento del diagnóstico del TEP (pag. 56).
 Figura 14 ---- Mortalidad intrahospitalaria encontrada en distintos estudios en pacientes diagnosticados de TEP con y sin disfunción del VD en el ecocardiograma (pag. 56).
 Figura 15 ---- Mecanismo de acción de la heparina Na⁺ (pag. 66).
 Figura 16 ---- Esquema de la lisis mecánica del trombo (pag. 71).
 Figura 17 ---- Émbolo ocluyendo la arteria pulmonar derecha (pag. 72).
 Figura 18 ---- Resumen del tratamiento del TEP según la situación hemodinámica (pag. 78).
 Figura 19 ---- Resumen del *Protocolo de Asistencia Clínica* (pag. 96).
 Figura 20 ---- Representación detallada de un diagrama de cajas (pag. 99).
 Figura 21 ---- Relación de enfermos diagnosticados de TEP, ingresados en UCI y enfermos incluidos en el estudio (pag 104).
 Figura 22 ---- Antecedentes de ETV (pag. 104).
 Figura 23 ---- Síntomas más frecuentes a la llegada al Servicio de Urgencias de los enfermos con TEP (pag. 106).
 Figura 24 ---- Cifras tensionales a su llegada al Servicio de Urgencias (pag. 107).
 Figura 25 ---- Alteraciones electrocardiográficas presentes en los enfermos tratados con FIL (pag. 108).
 Figura 26 ---- TEP con afectación de ambas arterias pulmonares principales (pag. 109).
 Figura 27 ---- Cálculo del índice VD/VI (pag. 109).
 Figura 28 ---- Arteriografía pulmonar (pag. 111).
 Figura 29 ---- Valores de las PAP previas a la FIL (pag. 111).
 Figura 30 ---- Dosis y tiempos de FIL con UK y momento de inicio de la infusión de heparina Na⁺ (pag. 112).
 Figura 31 ---- Disminución de la FC tras la FIL (pag. 113).
 Figura 32 ---- Estabilidad de los valores de las PAS, PAM y PAD pre y post FIL (pag. 113).
 Figura 33 ---- Representación de la disminución del NT-proBNP tras la FIL (pag. 115).
 Figura 34 ---- Evolución radiológica tras la FIL (pag. 117).
 Figura 35 ---- Evolución angiográfica del trombo tras la FIL (pag. 117).
 Figura 36 ---- Mejoría de los trombos tras la FIL evaluada mediante TC (pag. 118).
 Figura 37 ---- Disminución de las PAP tras la FIL (pag. 119).
 Figura 38 ---- Diagrama de cajas que muestra la variación en el diámetro del VD (pag. 121).
 Figura 39 ---- Diámetro basal en un plano de cuatro cámaras previo a la FIL (pag. 121).
 Figura 40 ---- Evolución del diámetro basal tras la FIL (pag. 121).
 Figura 41 ---- Diagrama de cajas que evidencia la mejoría del TAPSE tras el tratamiento (pag. 122).
 Figura 42 ---- Mortalidad a los seis meses de la FIL (pag. 123).

BIBLIOGRAFÍA:

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Supl 1):I22-30.
2. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Supl 1):I9-16.
3. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29(18):2276-315.
4. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Supl 1):I4-8.
5. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756-64.
6. Klatsky AL, Armstrong MA, Poggi J. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in asian-americans. *Am J Cardiol* 2000;85(11):1334-7.
7. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162):1386-9.
8. Hamilton-Craig CR, McNeil K, Dunning J, Walters DL, Slaughter R, Kermeen F. Treatment options and strategies for acute severe pulmonary embolism. *Intern Med J* 2008;38(8):657-67.
9. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151(5):933-8.
10. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158(6):585-93.
11. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125(4):1539.
12. Sánchez 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(2):168-73.
13. Sánchez 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(12):1569-77.
14. Wood KE. Major pulmonary embolism. *Chest* 2002;121(3):877-905.

15. Tabernero MD, Tomas JF, Alberca I, Orfao A, López Borrasca A, Vicente V. Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous thrombosis. *Am J Hematol* 1991;36(4):249-54.
16. Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994;330(8):517-22.
17. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briët E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993;341(8838):134-8.
18. Weg JG. Tromboembolia venosa: Embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. En: Irwin RS, Rippe JM, editores. *Medicina Intensiva*. 5 ed. Madrid: Marbán; 2005. p. 602-26.
19. Durán-Mendicuti A, Sodickson A. Imaging evaluation of the pregnant patient with suspected pulmonary embolism. *Int J Obstet Anesth* 2011;20(1):51-9.
20. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: A randomised trial. *Lancet* 2001;357(9267):1485-9.
21. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345(11):779-83.
22. Stein PD, Matta F. Epidemiology and incidence: The scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism. *Crit Care Clin* 2011;27(4):907-32, vii.
23. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011;364(9):861-9.
24. Bonizzoli M, Batacchi S, Cianchi G, Zagli G, Lapi F, Tucci V, et al. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med* 2011;37(2):284-9.
25. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: The Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160(22):3415-20.
26. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992;152(8):1660-4.
27. West JB. Enfermedades vasculares. En: West JB. *Fisiopatología pulmonar*. 1 ed. Buenos Aires: Panamericana;1980. p. 112-31.
28. Marshall PS, Matthews KS, Siegel MD. Diagnosis and management of life-threatening pulmonary embolism. *J Intensive Care Med*. En prensa 2011.
29. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117(13):1717-31.

30. Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle. *Chest* 2005;128(3):1836-52.
31. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: A systematic review. *Intensive Care Med* 2008;34(12):2147-56.
32. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: Current and emerging options for management: A systematic literature review. *Crit Care* 2010;14(5):R169.
33. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Circulation* 2007;116(4):427-33.
34. Carlbom DJ, Davidson BL. Pulmonary embolism in the critically ill. *Chest* 2007;132(1):313-24.
35. Vieillard-Baron A. Assessment of right ventricular function. *Curr Opin Crit Care* 2009;15(3):254-60.
36. 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(10):871-9.
37. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* 1973;47(2 Supl):II1-108.
38. Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107(1 Supl):25-32.
39. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108(18):2191-4.
40. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100(3):598-603.
41. Chughtai A, Kazerooni EA. CT and MRI of acute thoracic cardiovascular emergencies. *Crit Care Clin* 2007;23(4):835-53, vii.
42. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: Results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(5):1165-71.
43. D'Alonzo GE. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. En: Dantzker DR, editor. *Cardiopulmonary critical care*. 2 ed. Philadelphia: Saunders;1991. p. 731-68.
44. 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 simplified d-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83(3):416-20.

45. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sánchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165-71.
46. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;114(3):173-9.
47. Stein PD, Sostman HD, Bounameaux H, Buller HR, Chenevert TL, Dalen JE, et al. Challenges in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Am J Med* 2008;121(7):565-71.
48. Miniati M, Bottai M, Monti S. Comparison of 3 clinical models for predicting the probability of pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(2):107-14.
49. Castillo R, Escolar G, Bastida E. Fisiología y exploración de la hemostasia. Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, editores. *Hematología Clínica*. 3 ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros; 1994. p. 481-98.
50. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113(13):2878-87.
51. Bockenstedt P. D-dimer in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349(13):1203-4.
52. Bounameaux H. Contemporary management of pulmonary embolism: The answers to ten questions. *J Intern Med* 2010;268(3):218-31.
53. Sadigh G, Kelly AM, Cronin P. Challenges, controversies, and hot topics in pulmonary embolism imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(3):497-515.
54. Pérez-Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G, Flores J. D-dimer and pulmonary embolism: Is there a good interpretation? *Arch Intern Med* 2000;160(14):2217-8.
55. Goldhaber SZ. The perils of d-dimer in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28(2):583-4.
56. Thachil J, Fitzmaurice DA, Toh CH. Appropriate use of d-dimer in hospital patients. *Am J Med* 2010;123(1):17-9.
57. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of d-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med* 2003;114(4):276-82.
58. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010;363(3):266-74.
59. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/ non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123(18):2022-60.

60. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(23):2205-41.
61. Bardají A. El papel de las troponinas en el diagnóstico y el pronóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2005;5:19-25.
62. Panteghini M, Bunk DM, Christenson RH, Katrukha A, Porter RA, Schimmel H, et al. Standardization of troponin I measurements: An update. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(11):1501-6.
63. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JI. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: Hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation* 1981;63(1):87-95.
64. Post F, Mertens D, Sinning C, Peetz D, Münzel T. Decision for aggressive therapy in acute pulmonary embolism: Implication of elevated troponin T. *Clin Res Cardiol* 2009;98(6):401-8.
65. Golpe R, Pérez-de-Llano LA, Castro-Añón O, Vázquez-Caruncho M, González-Juanatey C, Fariñas MC. Troponina-I en el tromboembolismo pulmonar hemodinámicamente estable: Correlación con la ecocardiografía y la angiografía por tomografía computarizada. *Rev Clin Esp* 2011;211(2):69-75.
66. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(5):1632-6.
67. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992;86(4):1081-8.
68. Azzazy HM, Christenson RH. B-type natriuretic peptide: Physiologic role and assay characteristics. *Heart Fail Rev* 2003;8(4):315-20.
69. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28(6):988-94.
70. Baughman KL. B-type natriuretic peptide, a window to the heart. *N Engl J Med* 2002;347(3):158-9.
71. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: A multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7(3):391-8.
72. 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(4):425-30.

73. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Ebina T, Hibi K, Tsukahara K, et al. Prognostic significance of inverted T waves in patients with acute pulmonary embolism. *Circ J* 2006;70(6):750-5.
74. Vanni S, Polidori G, Vergara R, Pepe G, Nazerian P, Moroni F, et al. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure. *Am J Med* 2009;122(3):257-64.
75. Hubloue I, Schoors D, Diltoer M, Van Tussenbroek F, de Wilde P. Early electrocardiographic signs in acute massive pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med* 1996;3(3):199-204.
76. McGinn, White. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. *JAMA* 1935;104:1473-80.
77. Kunishima T, Akashi YJ, Miyake F, Aoyama N, Kohshoh H, Yoshino H, et al. The T wave inversion score is useful for evaluating the time-course of acute pulmonary embolism. *Circ J* 2011;75(5):1222-6 2011.
78. Richman PB, Loutfi H, Lester SJ, Cambell P, Matthews J, Friese J, et al. Electrocardiographic findings in emergency department patients with pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2004;27(2):121-6.
79. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: Observations from the PIOPED study. *Radiology* 1993;189(1):133-6.
80. Gotway MB, Reddy GP, Dawn SK. Enfermedad tromboembólica pulmonar. En: Webb WR, Higgings CB, editores. *Radiología pulmonar y Cardiovascular*. 1 ed. Madrid: Marban;2009. p. 609-29.
81. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. *Chest* 2000;118(1):33.
82. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED investigators. *JAMA* 1990;263(20):2753-9.
83. Coche E, Verschuren F, Hainaut P, Goncette L. Pulmonary embolism findings on chest radiographs and multislice spiral CT. *Eur Radiol* 2004;14(7):1241-8.
84. Hampton AO, Castleman B. Correlation of postmortem chest teleroentgenograms with autopsy findings: With special reference to pulmonary embolism and infarction. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1940;43:305-26.
85. Westmark N. On the roentgen diagnosis of lung embolism. *Acta Radiol* 1938;19:357-72.
86. Fleischener FG. Unilateral pulmonary embolism with increased compensatory circulation through the unoccluded lung. Roentgen observations. *Radiology* 1959;73:591-7.

87. Le Gal G, Righini M, Sánchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95(6):963-6.
88. Turkstra F, Kuijter PM, van Beek EJ, Brandjes DP, ten Cate JW, Büller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997;126(10):775-81.
89. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):1044-9.
90. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(9):983-91.
91. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Supl):401-28.
92. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91(1):187-95.
93. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Trends in the use of diagnostic imaging in patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2004, May 15;93(10):1316-7.
94. West JB. Relaciones ventilación-perfusión. En: West JB editor. *Fisiología respiratoria*. 5 ed. Buenos Aires; Madrid: Editorial Médica Panamericana;1997. p. 45-60.
95. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: Sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PLOPED II study. *Radiology* 2008;246(3):941-6.
96. Clemens S, Leeper KV. Newer modalities for detection of pulmonary emboli. *Am J Med* 2007;120(10 Supl 2):2-12.
97. Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, Gordji C, Nowak B, Buell U. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: Automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J Nucl Med* 2006;47(6):968-73.
98. Roach PJ, Bailey DL, Harris BE. Enhancing lung scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med* 2008;38(6):441-9.
99. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: A comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004;45(9):1501-8.
100. Ambrose J, Hounsfield G. Computerized transverse axial tomography. *Br J Radiol* 1973;46(542):148-9.
101. Godwin JD, Webb WR, Gamsu G, Ovenfors CO. Computed tomography of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 1980;135(4):691-5.

102. Perrier A, Roy PM, Sánchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352(17):1760-8.
103. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109(18):2160-7.
104. Eng J, Krishnan JA, Segal JB, Bolger DT, Tamariz LJ, Streiff MB, et al. Accuracy of CT in the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic literature review. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(6):1819-27.
105. Goldman LW. Principles of CT: Multislice CT. *J Nucl Med Technol* 2008;36(2):57-68.
106. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354(22):2317-27.
107. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: Data from PIOPED II. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(5):1071-6.
108. Reichert M, Henzler T, Krissak R, Apfaltrer P, Huck K, Buesing K, et al. Venous thromboembolism: Additional diagnostic value and radiation dose of pelvic CT venography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur J Radiol* 2011;80(1):50-3.
109. Rademaker J, Grieshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Radiation dose. *J Thorac Imaging* 2001;16(4):297-9.
110. Collomb D, Paramelle PJ, Calaque O, Bosson JL, Vanzetto G, Barnoud D, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: Evaluation using helical CT. *Eur Radiol* 2003;13(7):1508-14.
111. Walsh PN, Greenspan RH, Simon M, Simon AL, Hyers TM, Woosley PC, Cole CM. An angiographic severity index for pulmonary embolism. *Circulation* 1973;47(4 Supl 2):II-101.
112. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurole B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: Comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(6):1415-20.
113. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, Galland E, Delannoy V, Bauchart JJ, et al. Severity of acute pulmonary embolism: Evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur Radiol* 2003;13(1):29-35.
114. Ghaye B, Ghuysen A, Willems V, Lambermont B, Gerard P, D'Orio V, et al. Severe pulmonary embolism: Pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology* 2006;239(3):884-91.
115. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: A new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol* 1998;53(9):694-8.

116. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmüller F, Solomon SD, Costello P, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: Prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109(20):2401-4.
117. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: Diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011 Jul;32(13):1657-63 2011.
118. Desjardins B, Kazerooni EA. ECG-gated cardiac CT. *American Journal of Roentgenology* 2004;182(4):993.
119. Lu MT, Cai T, Ersoy H, Whitmore AG, Quiroz R, Goldhaber SZ, et al. Interval increase in right-left ventricular diameter ratios at CT as a predictor of 30-day mortality after acute pulmonary embolism: Initial experience. *Radiology* 2008;246(1):281-7.
120. Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Herfkens RJ, Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol* 1984;19(1):16-22.
121. Dupont MV, Drăgean CA, Coche EE. Right ventricle function assessment by MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(1):77-86.
122. Aitchison JD, McKay JM. Pulmonary artery occlusion demonstrated by angiography. *British Journal of Radiology* 1956;29(343):398.
123. Singh H, Cardella JF, Cole PE, Grassi CJ, McCowan TC, Swan TL, et al. Quality improvement guidelines for diagnostic arteriography. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(9 Pt 2):S283-8.
124. Barton R, Larkin P, Rosch J. Pulmonary angiography: Indications, technique, normal findings and complications. En: Abrams HL, Baum S, Pentecost MJ, editores. *Abrams Angiography, Vascular and Interventional Radiology*. Boston: Little, Brown and Company; 1997. p. 768-70.
125. Banovac F, Buckley DC, Kuo WT, Lough DM, Martin LG, Millward SF, et al. Reporting standards for endovascular treatment of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(1):44-53.
126. Hochegger B, Ley-Zaporozhan J, Marchiori E, Irion K, Souza AS, Moreira J, et al. Magnetic resonance imaging findings in acute pulmonary embolism. *Br J Radiol* 2011;84(999):282-7.
127. Stein PD, Gottschalk A, Sostman HD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, et al. Methods of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis III (PIOPED III). *Semin Nucl Med* 2008;38(6):462-70.
128. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-Enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2010;152(7):434.
129. Davidson BL, Lacrampe MJ. Why can't magnetic resonance imaging reliably diagnose pulmonary embolism? *Ann Intern Med* 2010;152(7):467.

130. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172-9.
131. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331(7511):259.
132. 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. *Am J Med* 2006;119(12):1048-55.
133. Kuriakose J, Patel S. Acute pulmonary embolism. *Radiol Clin North Am* 2010;48(1):31-50.
134. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685-713.
135. Giusca S, Jurcut R, Gingham C, Voigt JU. The right ventricle: Anatomy, physiology and functional assessment. *Acta Cardiol* 2010;65(1):67-77.
136. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117(11):1436-48.
137. Rodríguez Padial L, Alcalá López J, Maicas Bellido C. Cavidades derechas y tabique interventricular. En: Rodríguez Padial L, Alcalá López J, Maicas Bellido C. *Ecocardiografía*. 1 ed. Madrid; Barcelona: Edicomplet;2006. p. 145-55.
138. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, Gómez López A. Hipertensión pulmonar. En: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, Gómez López A. *Eco-manual*. 2 ed. Madrid: Marbán;2004. p. 215-22.
139. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):79-108.
140. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440-63.
141. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107(3):526-31.
142. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70(4):657-62.
143. Hunsaker AR, Lu MT, Goldhaber SZ, Rybicki FJ. Imaging in acute pulmonary embolism with special clinical scenarios. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(4):491-500.

144. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143(10):697-706.
145. Eichinger S, Weltermann A, Philipp K, Hafner E, Kaider A, Kittl EM, et al. Prospective evaluation of hemostatic system activation and thrombin potential in healthy pregnant women with and without factor V leiden. *Thromb Haemost* 1999;82(4):1232-6.
146. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: Evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(10):1200-8.
147. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61(2):189-96.
148. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 2001, Jun;176(6):1385-8.
149. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: A consensus report. Contrast media safety committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999;9(8):1602-13.
150. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006, Apr(100):S11-5.
151. Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Gurm HS. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. *BMC Med* 2009;7:23.
152. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(19):2328-34.
153. Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):59K-77K.
154. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: Updated ESUR contrast media safety committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21(12):2527-41.
155. Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G. High-dose n-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009, Sep;122(9):874.e9-15.
156. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343(3):180-4.
157. Edelsberg J, Hagiwara M, Taneja C, Oster G. Risk of venous thromboembolism among hospitalized medically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(20 Supl 6):16-22.
158. Matthews JC, McLaughlin V. Acute right ventricular failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: A detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Cardiol Rev* 2008;4(1):49-59.

159. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica Venosa (RIETE) registry. *Circulation* 2008;117(13):1711-6.
160. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77(4):346-9.
161. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Right ventricle dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2010;5(5):453-5.
162. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164(15):1685-9.
163. Kucher N, Goldhaber SZ. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(8):838-47.
164. 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(11):2413-8.
165. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: Results of a multicenter registry. *Circulation* 1997;96(3):882-8.
166. Todd JL, Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A critical appraisal. *Chest* 2009;135(5):1321-9.
167. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347(15):1143-50.
168. Dantzker DR. Hemodynamic support of the critically ill patient. En: Dantzker DR. *Cardiopulmonary critical care*. Philadelphia: Saunders; 1991. p. 407-36.
169. Mulrone SE, Myers AK. La bomba cardiaca. En: Mulrone SE, Myers AK. *Fundamentos de fisiología*: Netter. 1 ed. Biblioteca Nacional (España);2011. p. 113-24.
170. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112(2):e28-32.
171. Zamanian, Haddad, Doyle, Weinacker. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007;35(9):2037-50.
172. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362(9):779-89.
173. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;35(8):1948-54.

174. Esplugues JV, López-Jaramillo P. Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activado de las plaquetas. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla, editores. Farmacología humana. 3 ed. Barcelona: Masson;1987. p. 327-41.
175. Tapson VF. Treatment of pulmonary embolism: Anticoagulation, thrombolytic therapy, and complications of therapy. *Crit Care Clin* 2011;27(4):825-39, vi.
176. Capstick T, Henry MT. Efficacy of thrombolytic agents in the treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;26(5):864-74.
177. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: Randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341(8844):507-11.
178. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;98(6):1473-9.
179. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974;1(5904):343-7.
180. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110(6):744-9.
181. Lankeit M, Konstantinides S. Mortality risk assessment and the role of thrombolysis in pulmonary embolism. *Crit Care Clin* 2011;27(4):953-67, vii-viii.
182. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: A clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162(22):2537-41.
183. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520-6.
184. Agnelli G, Parise P. Bolus thrombolysis in venous thromboembolism. *Chest* 1992;101(4 Supl):172-82.
185. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82(8):966-70.
186. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129(4):1043-50.
187. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80(2):184-8.
188. Dalen JE. Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? No. *J Thromb Haemost* 2003;1(6):1130-2.

189. Konstantinides S. Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? Yes. *J Thromb Haemost* 2003;1(6):1127-9.
190. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125(3):e82-6.
191. Bhuvaneshwaran JS, Premchand RK, Iyengar SS, Rajeev Khare, Chabra CB, Padmanabhan TN, et al. Tenecteplase in the treatment of acute pulmonary thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(4):445-8.
192. The Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: Rationale and design of the pulmonary embolism thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J* 2012;163(1):33-38.
193. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2(8606):293-8.
194. Davidson BL. Half the dosage, similar efficacy, less bleeding: The new tissue plasminogen activator regimen for pulmonary embolism? *Chest* 2010;137(2):245-7.
195. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: A randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010;137(2):254-62.
196. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The bolus alteplase pulmonary embolism group. *Chest* 1994;106(3):718-24.
197. Sors H, Pacouret G, Azarian R, Meyer G, Charbonnier B, Simonneau G. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. *Chest* 1994;106(3):712-7.
198. Bell WR, Simon TL, Stengle JM, Sherry S. The urokinase-streptokinase pulmonary embolism trial (phase II) results. *Circulation* 1974;50(6):1070-1.
199. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: A european multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):239-45.
200. Suspected acute pulmonary embolism: A practical approach. British thoracic society, standards of care committee. *Thorax* 1997;52 Supl 4:1-24.
201. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58(6):470-83.
202. Uflacker R, Schönholz C. Percutaneous interventions for pulmonary embolism. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2008;49(1):3-18.

203. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960;1(7138):1309-12.
204. Flórez J, Sedano MC. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla. *Farmacología humana*. 3 ed. Barcelona: Masson;1987. p. 787-813.
205. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119 Supl 1:64-94.
206. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, Roberts R, Siguenza M. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991;151(2):333-7.
207. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-Based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141 Supl 2:e152-84.
208. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154(1):49-56.
209. Inman KR, Gerlach AT. Use of subcutaneous lepirudin in an obese surgical intensive care unit patient with heparin resistance. *Ann Pharmacother* 2009;43(10):1714-8.
210. Castillo R, Escolar G, Bastida E. Trombosis e hipercoagulabilidad. *Terapéutica antitrombótica*. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C. *Hematología clínica*. 3 ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros;1994. p. 481-98.
211. García DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141 Supl 2:e24-43.
212. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(16):1788-830.
213. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126 Supl 3:204-33.
214. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2123-9.
215. Sakr Y. Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: An overview. *Crit Care* 2011;15(2):211.
216. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141 Supl 2:e495-530.

217. Wong PS, Singh SP, Watson RD, Lip GY. Management of pulmonary thromboembolism using catheter manipulation: A report of four cases and review of the literature. *Postgrad Med J* 1999;75(890):737-41.
218. Todoran TM, Sobieszczyk P. Catheter-based therapies for massive pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52(5):429-37.
219. Goldhaber SZ. Integration of catheter thrombectomy into our armamentarium to treat acute pulmonary embolism. *Chest* 1998;114(5):1237-8.
220. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011;124(19):2139-44.
221. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(11):1431-40.
222. Kuo WT, van den Bosch MA, Hofmann LV, Louie JD, Kothary N, Sze DY. Catheter-directed embolectomy, fragmentation, and thrombolysis for the treatment of massive pulmonary embolism after failure of systemic thrombolysis. *Chest* 2008;134(2):250-4.
223. McCotter CJ, Chiang KS, Fearington EL. Intrapulmonary artery infusion of urokinase for treatment of massive pulmonary embolism: A review of 26 patients with and without contraindications to systemic thrombolytic therapy. *Clin Cardiol* 1999;22(10):661-4.
224. Chamsuddin A, Nazzal L, Kang B, Best I, Peters G, Panah S, et al. Catheter-directed thrombolysis with the endowave system in the treatment of acute massive pulmonary embolism: A retrospective multicenter case series. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(3):372-6.
225. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988;77(2):353-60.
226. Molina JE, Hunter DW, Yedlicka JW, Cerra FB. Thrombolytic therapy for postoperative pulmonary embolism. *Am J Surg* 1992;163(4):375-80.
227. De Gregorio MA, Laborda A, de Blas I, Medrano J, Mainar A, Oribe M. Endovascular treatment of a haemodynamically unstable massive pulmonary embolism using fibrinolysis and fragmentation. Experience with 111 patients in a single centre. Why don't we follow ACCP recommendations? *Arch Bronconeumol* 2011;47(1):17-24.
228. Barberena J. Intraarterial infusion of urokinase in the treatment of acute pulmonary thromboembolism: Preliminary observations. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140(5):883-6.
229. Tapson VF, Gurbel PA, Witty LA, Pieper KS, Stack RS. Pharmacomechanical thrombolysis of experimental pulmonary emboli. *Chest* 1994;106(5):1558-62.
230. Vujic I, Young JW, Gobien RP, Dawson WT, Liebscher L, Shelley BE. Massive pulmonary embolism: Treatment with full heparinization and topical low-dose streptokinase. *Radiology* 1983;148(3):671-5.
231. González-Juanatey JR, Valdes L, Amaro A, Iglesias C, Alvarez D, Garcia Acuna JM, et al. Treatment of massive pulmonary thromboembolism with low intrapulmonary dosages of urokinase. Short-term angiographic and hemodynamic evolution. *Chest* 1992;102(2):341-6.

232. Schmitz-Rode T, Kilbinger M, Günther RW. Simulated flow pattern in massive pulmonary embolism: Significance for selective intrapulmonary thrombolysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998;21(3):199-204.
233. Swischuk JL, Smouse HB. Differentiating pharmacologic agents used in catheter-directed thrombolysis. *Semin Intervent Radiol* 2005;22(2):121-9.
234. Gray HH, Miller GA, Paneth M. Pulmonary embolectomy: Its place in the management of pulmonary embolism. *Lancet* 1988;1(8600):1441-5.
235. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: A contemporary approach. *Circulation* 2002;105(12):1416-9.
236. Fairfax LM, Sing RF. Vena cava interruption. *Crit Care Clin* 2011;27(4):781-804, v.
237. Mismetti P. Essai randomisé évaluant l'efficacité d'une interruption partielle de la veine cave inférieure par un filtre cave optionnel sur la prévention des récurrences d'embolies pulmonaires. Étude PREPIC 2 : prévention des récurrences emboliques par interruption cave (étude prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert). *Rev Pneumol Clin* 2008;64(6):328-31.
238. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112(2):e28-32.
239. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010 section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010;81(10):1305-52.
240. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: Comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci* 2011;341(1):33-9.
241. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: Results from a 128-patient monocenter registry. *Chest* 2001;120(1):120-5.
242. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011;364(4):351-60.
243. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350(22):2257-64.
244. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130(1):172-5.
245. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81(2):151-8.
246. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345(20):1465-72.

247. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: One-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99(10):1325-30.
248. Golpe R, Testa-Fernández A, Pérez-de-Llano LA, Castro-Añón O, González-Juanatey C, Pérez-Fernández R, et al. Long-term clinical outcome of patients with persistent right ventricle dysfunction or pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(10):756-61.
249. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126 Supl 1:63-71.
250. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: Frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest* 2009;136(5):1202-10.
251. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126 Supl 3:338-400.
252. Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C, Bergmann JF. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2011;365(26):2463-72.
253. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133 Supl 6:381-453.
254. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146(4):278-88.
255. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332(7537):325-9.
256. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110(7):874-9.
257. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group. *N Engl J Med* 1999;341(11):793-800.
258. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003;145(4):614-21.

259. Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The enoxaparin in medicine study group. *Thromb Haemost* 1996;76(4):529-34.
260. Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011;364(14):1305-14.
261. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: A clinical practice guideline from the american college of physicians. *Ann Intern Med* 2011;155(9):625-32.
262. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost* 2005;94(6):1181-5.
263. Francis CW, Pellegrini VD, Marder VJ, Totterman S, Harris CM, Gabriel KR, et al. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1992;267(21):2911-5.
264. van Breda A, Katzen BT, Deutsch AS. Urokinase versus streptokinase in local thrombolysis. *Radiology* 1987;165(1):109-11.
265. Riva-Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. *Gazzetta Medica Di Torino* 1896(47):981-96.
266. Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in critically ill patients: Part 1: Platelet disorders. *Chest* 2009;136(6):1622-30.
267. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, et al. Management of bleeding following major trauma: A european guideline. *Crit Care* 2007;11(1):R17.
268. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: An updated report by the american society of anesthesiologists task force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 2006;105(1):198-208.
269. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339(5):321-8.
270. Toringhibel M, Adam T, Arghir OC, Gima E. Acute massive pulmonary embolism associated with olanzapine therapy and no significant personal history in a young male--case report and literature review. *Pneumologia* 2011;60(2):82-4.
271. López JL, Gallo MM, Cano OMT, Pérez CI. Enfermedad tromboembólica y olanzapina. *Med Clin (Barc)* 2006;127(15):599.
272. Del Conde I, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism associated with olanzapine. *Thromb Haemost* 2006;96(5):690-1.

273. Krichavsky MZ, Rybicki FJ, Resnic FS. Catheter directed lysis and thrombectomy of submassive pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77(1):144-7.
274. Suárez Fernández C, González-Fajardo JA, Monreal Bosch M. Registro informatizado de pacientes con enfermedad tromboembólica en España (RIETE): justificación, objetivos, métodos y resultados preliminares. *Rev Clin Esp* 2003;203(2):68-73.
275. Botella FG. Enfermedad tromboembólica. *An Med Interna* 2003, Sep;20(9):447-50.
276. Calvo Romero JM, Arévalo Lorigo JC, Romero Requena J, Pérez Alonso JL, Ortiz Descane C, Gutiérrez Montaña C, et al. Enfermedad tromboembólica venosa en un área rural del sur de Extremadura (España). *An Med Interna* 2005;22(10):465-8.
277. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)* 2008;131 Suppl 2:2-9.
278. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-45.
279. Chelluri L, Pinsky MR, Donahoe MP, Grenvik A. Long-term outcome of critically ill elderly patients requiring intensive care. *JAMA* 1993;269(24):3119-23.
280. Montuclard L, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Misset B, De Jonghe B, Carlet J. Outcome, functional autonomy, and quality of life of elderly patients with a long-term intensive care unit stay. *Crit Care Med* 2000;28(10):3389-95.
281. Kaarlola A, Tallgren M, Pettilä V. Long-term survival, quality of life, and quality-adjusted life-years among critically ill elderly patients. *Crit Care Med* 2006;34(8):2120-6.
282. Santana Cabrera L, Sánchez-Palacios M, García Martul M, Hernández Medina E. Pronóstico de los pacientes muy mayores ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Clin Esp* 2008, Oct;208(9):476.
283. 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;101(24):2817-22.
284. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: Right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;134(3):479-87.
285. 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(15):1777-81.
286. Zhu L, Wang C, Yang Y, Wu Y, Zhai Z, Dai H, et al. Value of transthoracic echocardiography in therapy regimens evaluation in pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26(3):251-6.
287. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.

288. Bell WR, Simon TL, DeMets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Am J Med* 1977;62(3):355-60.
289. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):864-71.
290. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):997-1005.
291. Castelli R, Tarsia P, Tantardini C, Pantaleo G, Guariglia A, Porro F. Syncope in patients with pulmonary embolism: Comparison between patients with syncope as the presenting symptom of pulmonary embolism and patients with pulmonary embolism without syncope. *Vasc Med* 2003;8(4):257-61.
292. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(8):1041-6.
293. Kline JA, Hernández-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;115(3):203-8.
294. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sánchez O, Perrier A. Prognostic value of d-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;96(4):478-82.
295. Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutiérrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med* 2007;35(8):1937-41.
296. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1795-801.
297. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, von der Recke P, Petersen CL, Kristoffersen US, et al. ANP, BNP and d-dimer predict right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30(6):466-72.
298. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106(10):1263-8.
299. Weck M, Rietzsch H, Lawall H, Pichlmeier U, Bramlage P, Schellong S. Intermittent intravenous urokinase for critical limb ischemia in diabetic foot ulceration. *Thromb Haemost* 2008;100(3):475-82.
300. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J, Labropoulos N, Haughton SH. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: Report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999;211(1):39-49.
301. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MV, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;19(6):1021-30.

302. Poplausky MR, Kaufman JA, Geller SC, Waltman AC. Mesenteric venous thrombosis treated with urokinase via the superior mesenteric artery. *Gastroenterology* 1996;110(5):1633-5.
303. Salam TA, Lumsden AB, Martin LG. Local infusion of fibrinolytic agents for acute renal artery thromboembolism: Report of ten cases. *Ann Vasc Surg* 1993;7(1):21-6.
304. De Gregorio MA, Gimeno M, Alfonso R, Medrano J, Loyola S, Fava M, et al. Fragmentación mecánica y fibrinólisis intrapulmonar en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar masivo con repercusión hemodinámica. *Arch Bronconeumol* 2001;37(2):58-64.
305. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED investigators. *Chest* 1990;97(3):528-33.
306. Gao H, Huang GY, Ma LL, Wang LX. Combined catheter thrombus fragmentation and fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Intern Med J* 2011;41(9):687-91.
307. Voyce SJ, McCaffree DR. Catéteres de la arteria pulmonar. En: Irwin RS, Rippe JM. *Medicina intensiva*. 5 ed. Madrid: Marbán;2005. p. 47-70.
308. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1419-28.
309. Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: A perspective on the controversies. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(6):1544-9.
310. De Lemos JA. Infarto de miocardio con elevación del segmento ST. En: Irwin RS, Rippe JM. *Medicina intensiva*. 5 ed. Madrid: Marbán;2005. p. 430-44.