

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2017/18

DOCTORANDO: **MOLERO SILVERO, ESPERANZA**
D.N.I./PASAPORTE: ****5262B

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 16/03/18, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **JOSÉ JAVIER JAREÑO ESTEBAN // CARLOS GUTIÉRREZ ORTEGA**.

Sobre el siguiente tema: *ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA AGUDA. BIOMARCADORES, ESCALAS PRONÓSTICAS Y COMORBILIDAD. ESCALA PESI E ÍNDICE DE CHARLSON*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 16 de MARZO de 2018

EL PRESIDENTE

Fdo.: SANTIAGO COCA MENCHERO

EL SECRETARIO

Fdo.: TOMÁS CHIVATO PÉREZ

EL VOCAL

Fdo.: FCO JAVIER GÓMEZ DE TERREJOS SÁNCHEZ

Con fecha 7 de mayo de 2018 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: ESPERANZA MOLERO SILVERO

La Secretaria de la Comisión Delegada

[Firma]

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 7 de mayo, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *MOLERO SILVERO, ESPERANZA*, el día 16 de marzo de 2018, titulada *ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA AGUDA. BIOMARCADORES, ESCALAS PRONÓSTICAS Y COMORBILIDAD. ESCALA PESI E ÍNDICE DE CHARLSON*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención “cum laude”, arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN “CUM LAUDE”

Alcalá de Henares, 8 de mayo de 2018
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA



F. Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: MOLERO SILVERO, ESPERANZA

Secretario del Tribunal: TOMÁS CHIVATO PÉREZ

Director/a de Tesis: JOSÉ JAVIER JAREÑO ESTEBAN // CARLOS GUTIÉRREZ ORTEGA



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



MARIA VEGA

Fdo. El Funcionario

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

**Enfermedad tromboembólica venosa aguda.
Biomarcadores, escalas pronósticas y comorbilidad.
Escala PESI e Índice de Charlson.**

AUTORA

ESPERANZA MOLERO SILVERO

2017

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

**Enfermedad tromboembólica venosa aguda.
Biomarcadores, escalas pronósticas y comorbilidad.
Escala PESI e Índice de Charlson.**

AUTORA

ESPERANZA MOLERO SILVERO

TUTOR

Dr. D. Luis Callol Sánchez
DIRECTORES

Dr. D. José Javier Jareño Esteban
Dr. D. Carlos Gutiérrez Ortega

Octubre 2017

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA AGUDA. BIOMARCADORES, ESCALAS PRONÓSTICAS Y COMORBILIDAD. ESCALA PESI E ÍNDICE DE CHARLSON** presentada por Dña. **ESPERANZA MOLERO SILVERO**, bajo la dirección del Dr. D. José Javier Jareño Esteban y del Dr. D. Carlos Gutiérrez Ortega, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 13 de noviembre de 2017.


Fdo.: Pedro de la Villa Polo



DON LUIS CALLOL SÁNCHEZ, DOCTOR EN MEDICINA, DIRECTOR DEL INSTITUTO MIXTO DE INVESTIGACIÓN DE LA DEFENSA Y PROFESOR TITULAR DE LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada: *“Enfermedad tromboembólica venosa aguda. Biomarcadores, escalas pronósticas y comorbilidad. Escala PESI e Índice de Charlson”*, que presenta Doña Esperanza Molero Silvero para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá, ha sido realizada bajo mi tutoría y reúne todos los requisitos legales para proceder a su defensa pública.

Y para que conste se expide el presente certificado en Madrid a 30 de septiembre de 2017.

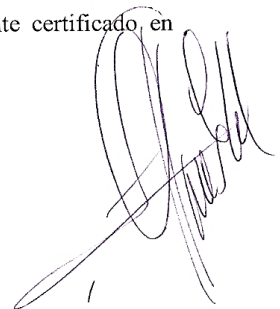


DON JAVIER JAREÑO ESTEBAN, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA,
DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE LA
DEFENSA GÓMEZ ULLA Y PROFESOR CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD DE
ALCALÁ.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada: ***“Enfermedad tromboembólica venosa aguda. Biomarcadores, escalas pronósticas y comorbilidad. Escala PESI e Índice de Charlson”***, que presenta Doña Esperanza Molero Silvero para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá, ha sido realizada bajo mi dirección y reúne todos los requisitos legales para proceder a su defensa pública.

Y para que conste se expide el presente certificado, en
Madrid a 30 de septiembre de 2017.

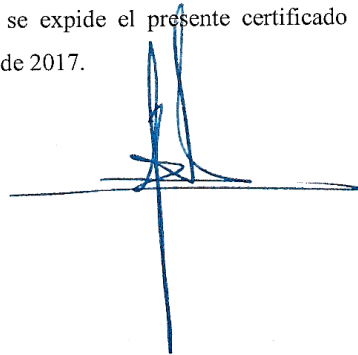


DON CARLOS GUTIÉRREZ ORTEGA, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE
ÁREA, DEL SERVICIO DE CALIDAD Y MEDICINA PREVENTIVA DEL
HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA GÓMEZ ULLA Y PROFESOR CLÍNICO
DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE LA DEFENSA -MEDICINA- DE LA
UNIVERSIDAD DE ALCALÁ.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada: *“Enfermedad tromboembólica venosa aguda. Biomarcadores, escalas pronósticas y comorbilidad. Escala PESI e Índice de Charlson”*, que presenta Doña Esperanza Molero Silvero para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá, ha sido realizada bajo mi dirección y reúne todos los requisitos legales para proceder a su defensa pública.

Y para que conste se expide el presente certificado en
Madrid a 30 de septiembre de 2017.



**INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON
MEDICAMENTOS**

D^a. Amelia García Luque, secretaria del Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) de la Inspección General de Sanidad de la Defensa

C E R T I F I C A :

Que este Comité ha evaluado la propuesta para que se realice el estudio:

Código: 33/16

Título: "Enfermedad tromboembólica venosa aguda. Escalas pronósticas y comorbilidad. Escala PESI e índice de Charlson"

Investigador principal: D^a. Esperanza Molero Silvero

Se valora el estudio, se decide emitir certificado de aprobación.

Y considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos y postulados éticos y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Por tanto, este CEIm **ACEPTA** que dicho estudio sea realizado en:

El Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, por D^a. Esperanza Molero Silvero, como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 05 de mayo de 2016



Fdo.: D^a. Amelia García Luque



INSPECCIÓN GENERAL DE SANIDAD

Glorieta del Ejército, s/n
Teléf.: 91 422 21 86
28047 Madrid

La composición del CEIm de la Inspección General de Sanidad de la Defensa es la siguiente:

D. Miguel Puerro Vicente. Médico. Farmacólogo Clínico. Comisión de Investigación. (Presidente)
D. Miguel Angel Santos-Ruíz Díaz. Farmacéutico. Centro Universitario de la Defensa. (Vicepresidente)
D^a Amelia García Luque. Médico Farmacólogo Clínico (Secretaria técnica)
D. Manuel Domínguez Salgado. Médico Neurología.
D^a Maria del Carmen Sarabia Clemente. DUE. Experta en Bioética
D. Ignacio García González. Licenciado en Derecho.
D. Ana Margarita Montoro de Francisco. Médico. Alergología.
D^a M^a Flor Esteban López. Voluntariado social. Ajeno a profesiones sanitarias.
D. Antonio Joaquín Piñeyroa Sierra. Instituto de Medicina Preventiva.
D^a Gloria Gema Cáceres Bermejo. Médico. Instituto de Medicina Preventiva
D. Antonio Borrego Caballero. Farmacéutico Atención Primaria
D. Alfonso Valencia Moya. Médico. Neurocirugía
D^a. Pilar Prats Oliván. Farmacéutico. Farmacia Hospitalaria.
D^a. Inmaculada Muñoz Mosqueira. Médico. Atención Primaria

Lo que firmo en Madrid a 05 de mayo de 2016



Fdo.: D^a Amelia García Luque

DEDICATORIA

Dedico este trabajo especialmente a mis padres, a Alberto y a Carlos que ha sido mi gran apoyo a la hora de realizarlo.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado gracias a la colaboración tanto del servicio de Medicina Intensiva como de Neumología y Medicina Interna, sin poder dejar de mencionar “el despacho” de Medicina Preventiva.

Ha sido un camino largo, a veces pedregoso, con cambios importantes en los servicios implicados pero que finalmente vio la luz.

Ha supuesto un cambio importante en mi perspectiva de la medicina, no solo por los resultados, si no, por la larga, compleja y sacrificada labor de la recogida de datos, del procesamiento de los mismos y del intento de darle un significado que poder aplicar en nuestra práctica clínica diaria.

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento especialmente:

A mis padres, por su insistencia incansable en que realizara el trabajo de tesis doctoral.

A Alberto, por estar ahí y “no” siempre comprenderme, por disfrutar conmigo de esas cositas que tanto nos gustan y por insistir en que no todo es la medicina.

A Javier, gracias a quien me he dado cuenta de que puedo controlar la desesperación extrema.

A Luis, puesto que sin su colaboración este proyecto no hubiera podido salir adelante.

A Enrique, por ser mi tutor y mi guía, no solo en Medicina, sino haciendo de fuente inagotable de conocimientos y consejos siempre acertados, ayudándome en un camino a veces pedregoso.

A mis “minions” (y en especial Cesar y David), por ayudarme con la recogida de datos.

A todas las personas con las que he compartido largas horas de hospital, de guardias y de experiencias y gracias a las cuales he ido aprendiendo esta profesión.

Y por supuesto y no menos importante (si no el que más relevancia en todo ha tenido), a Carlitos, por su dedicación, profesionalidad y buen hacer, sin cuyos interminables conocimientos estadísticos, ánimos, ayuda y apoyo incondicional no hubiera realizado este trabajo.

*Nunca vayas por el camino trazado, pues conduce hacia
donde otros han ido ya.*

Alexander Graham Bell.

RESUMEN

Enfermedad tromboembólica venosa aguda. Biomarcadores, escalas pronósticas y comorbilidad. Escala PESI e Índice de Charlson.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la enfermedad tromboembólica venosa aguda es una entidad muy frecuente pero desgraciadamente infradiagnosticada. Constituye un problema de salud de primer orden, con una prevalencia ligeramente inferior a otras enfermedades de origen vascular, aunque su gravedad y consecuencias son equiparables. Evaluamos la escala PESI y el Índice de Charlson en pacientes según su grado de riesgo de fallecimiento y de haber recibido o no fibrinolisis en UCI.

OBJETIVOS

1. Analizar las características clínicas y comorbilidad, mediante el Índice de Charlson (ICh) y la utilidad de la escala pronóstica de gravedad del embolismo pulmonar —PESI— en la enfermedad tromboembólica venosa —ETV— aguda sintomática con indicación de ingreso hospitalario. Valorar dichas características en función de sexo e indicación de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
2. Estudiar la utilidad de la determinación de los biomarcadores séricos y valores ecocardiográficos en pacientes con ETV aguda sintomática. Valoración por sexo según hospitalización.
3. Analizar las características (clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas) y la valoración mediante los *scores* PESI e ICh de los pacientes que han sido fibrinolisados con ETV aguda en UCI.
4. Análisis de las características (clínicas, analíticas y ecocardiográficas) y la valoración mediante los *scores* PESI e ICh de los pacientes con ETV aguda según su distribución por grupos de riesgo.
5. Estudio de supervivencia y análisis de riesgos proporcionales de Cox. Análisis de supervivencia en función de sexo, comorbilidad, score de supervivencia, antecedentes neoplásicos o necesidad de ingreso en UCI. Estudio de supervivencia según grupos de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo transversal. Todos los pacientes que acudan o que se encuentren hospitalizados por cualquier otra causa en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”, diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa aguda. En función de clínica, ecocardiografía, biomarcadores, escala PESI e Índice de Charlson se dividirán en los grupos de riesgo: bajo, estándar, intermedio y alto y se decidirá su ingreso en planta de hospitalización o en UCI.

RESULTADOS

Se ingresaron un total de 273 pacientes con una edad media de 71 años. El

56,5% correspondía a población sedentaria (68% varones vs 45% mujeres). El 17% fueron fumadores activos, de los cuales el 20,7% eran mujeres. El 23% presentaban antecedentes neoplásicos, de los cuáles, el 28% eran mujeres. El 6,4% padeció ACVA, de los cuáles, el 10% eran varones. En cuanto al ICh, el 19,8% presentó un ICh de 5 puntos seguido de un ICh de 4 puntos con un 15,4%. El 41% de los varones se repartía entre los 5 y 6 puntos mientras que el 38,4% de las mujeres lo hacían en los 4 y 5 puntos. El 5,6% de las mujeres se encontraban en los puntajes 10-12. El promedio de ICh de los pacientes con dolor torácico fue de 4-5 puntos. El 50% de los pacientes con PESI I correspondieron a IChcat 0 puntos, mientras que el 5,6% perteneció al grupo de ≥ 5 puntos. Dentro de los pacientes con PESI V, el 1,7% perteneció a IChcat 0 puntos, y el 69% al IChcat ≥ 5 puntos. Dentro de los pacientes de UVI, encontramos un promedio de 2 puntos de ICh. El 69,7% de los varones pertenecían a PESIcat IV-V vs el 35,5% de las mujeres. La media de APACHE II fue de 19 (22 para varones y 17 para mujeres). Ningún paciente presentó sangrado mayor. El 31% presentó sangrado menor, correspondiendo al 50% de los varones. El 50% de los pacientes PESI I correspondió a los 0 puntos de IChcat, mientras que no se hallaron pacientes en los ≥ 5 puntos. Dentro de la clase V de PESI, no hubo pacientes pertenecientes a IChcat 0 puntos, mientras que el 50% pertenecieron a IChcat ≥ 5 puntos. En cuanto a los pacientes ingresados en planta, el 53% se repartieron entre los puntos 4-6 del ICh (44% de los varones en los puntos 5-6 vs 40% de las mujeres en los puntos 4-5). El 60% de los pacientes pertenecía al IChcat ≥ 5 puntos. Casi el 50% no presentó dilatación de cavidades derechas. En cuanto a los pacientes en UVI, el 87% de los varones presentó dilatación leve-moderada de aurícula derecha vs el 53,6% de mujeres que presentó dilatación moderada-severa. Dentro del grupo de pacientes fibrinolizados, el 61,5% de los pacientes presentó síncope, el 53,8% presentó inestabilidad hemodinámica y el 61,5% sangrado menor; el 77% presentó velocidad de regurgitación tricúspidea moderada-grave y 66,4%, un área de regurgitación de III-IV. El 23% de los pacientes fibrinolizados requirió ventilación mecánica invasiva. La media de APACHE II de los pacientes ventilados fue de 30; la media de los no ventilados de 18. El 72,7% de los pacientes con PESI I perteneció al IChcat 0 puntos, mientras que un 0,8% lo hizo al IChcat ≥ 5 puntos. El 9% de los pacientes PESI V perteneció al IChcat 0 puntos, mientras que el 24,4% lo hizo al IChcat ≥ 5 puntos. Dentro de la clasificación según grupos de riesgo, los de bajo riesgo tuvieron una media de edad 61 años, del estándar de 72 años, los del intermedio de 75 y los del alto riesgo, de 73 años, con unas medias de APACHE II de 9, 17, 20 y 27 respectivamente. De los pacientes que ingresaron en UVI, las medias de APACHE II fueron: 12 para el bajo riesgo; 15 para el grupo estándar; 20 para el grupo intermedio y 27 para el de alto riesgo. El 49% del grupo estándar presentaba antecedentes de cáncer. El 64% de los pacientes con ICh 0 puntos pertenecían al grupo de bajo riesgo. El 56,3% de los ICh 1-2, el 38,4% de los ICh 3-4 y el 55% de los ICh ≥ 5 , correspondían al grupo estándar. El promedio de ICh del grupo de bajo riesgo fue de 3 puntos, mientras que el resto, de 5 puntos. El 57,4% de los pacientes de PESI I-III fueron del grupo estándar. Los pacientes del grupo de bajo riesgo fueron los que menor cifra de NT-proBNP presentaron, mientras que los del grupo de alto riesgo, lo que mayores valores demostraron. El grupo de alto riesgo, presentó mayores cifras de Cr; el grupo de bajo riesgo los que mayores cifras de PaO₂ obtuvieron, mientras que los del grupo de alto riesgo e intermedio, los que peores cifras tuvieron. El grupo intermedio y de alto riesgo presentaron mayores cifras de Tn T y Trop T US en comparación con el grupo bajo y estándar. El 45% de los pacientes con velocidad de regurgitación tricúspidea grave; el

50% de los pacientes con área de regurgitación IV; el 77,6% y 79% de los pacientes con dilatación moderada-severa de AD y VD respectivamente; el 37,5% de los pacientes con PAPs > 50 mm Hg y el 40% de los pacientes con PAPm > 45 mm Hg correspondieron al grupo intermedio. El 76% de los pacientes fibrinolizados se repartieron entre pacientes intermedios y de alto grado. Tras finalizar el periodo de estudio, los que más fallecieron, pertenecían grupo de alto riesgo, seguido del grupo intermedio, estándar y por último, el de bajo riesgo. Igualmente, al finalizar el estudio, fallecieron más los pacientes con antecedentes de enfermedad neoplásica. Sobrevivieron menos los pacientes con PESI clases IV y V y los de PESIs clases 3 y 4. Al año del evento, sobrevivieron menos los pacientes con ICh \geq 5 puntos, los pacientes con PESI IV y V y los pacientes con PESIs 3 y 4. Sobrevivieron más los pacientes sin cáncer que ingresaron en UVI, en comparación con los pacientes de planta (tanto con cáncer como libres de enfermedad).

CONCLUSIONES

1. La enfermedad tromboembólica venosa aguda es una entidad que se ha manifestado en pacientes con una edad media de 71 años, sedentarios y obesos.
2. Las mujeres con enfermedad tromboembólica venosa presentan antecedente tabáquico, importante comorbilidad (índice de Charlson) y cáncer, siendo menor su supervivencia.
3. Los varones con enfermedad tromboembólica venosa presentan una mayor comorbilidad neurológica y vascular.
4. Se observa una correlación directa entre la escala pronóstica PESI y el índice de Charlson con la mortalidad en pacientes con ETV.
5. Los marcadores séricos ultrasensibles (troponina, NT-proBNP) valorados de forma aislada, no han mostrado utilidad en la muestra global, excepto la determinación del D-dímero que reveló un incremento de la carga trombótica en pacientes con ETV ingresados en UVI. Su determinación debe ser valorada en el contexto clínico (estabilidad o inestabilidad hemodinámica) junto a técnicas de imagen (ecocardiografía transtorácica y TC vascular torácico).
6. La ecocardiografía transtorácica mostró escasa utilidad en pacientes con ETV catalogados como de bajo riesgo. Sin embargo, demostró ser una técnica útil en pacientes con ETV de riesgo intermedio y alto (estos últimos asociados a inestabilidad hemodinámica).
7. En nuestra serie, un 20% de los pacientes presentaron ETV de riesgo intermedio, siendo la anticoagulación la terapia estándar y, excepcionalmente, la fibrinólisis.
8. Los pacientes varones con ETV ingresados en UVI mostraron una mayor comorbilidad, severidad en la escala PESI y APACHE II y menor supervivencia respecto a las mujeres con ETV en UVI. No se observaron diferencias en cuanto a la respuesta a la terapia fibrinolítica según género.
9. La mortalidad de los pacientes de grupo intermedio fue significativamente mayor que la de los pacientes de bajo riesgo y riesgo estándar, mientras que la mortalidad en todos ellos continuó siendo menor que en los pacientes alto riesgo. Los pacientes con cáncer sobreviven menos que los pacientes libres de enfermedad. La escala de Charlson ha evaluado mejor la supervivencia al año del evento que al finalizar el estudio, con datos concordantes a los de PESI y PESI simplificada.
10. El análisis de mortalidad a 30 días no mostró diferencias significativas entre pacientes con riesgo intermedio y los de alto riesgo.

ABSTRACT

Acute venous thromboembolic disease. Serum biomarkers, prognostic scales and comorbidity. PESI scale and Charlson index.

INTRODUCTION

At the present, acute venous thromboembolic disease is a very frequent but unfortunately underdiagnosed entity. It is a health problem of the first order, with a prevalence slightly lower than other entities of vascular origin although its severity and consequences are comparable. We evaluated the PESI scale and the Charlson index in fibrinolytic patients in ICU and after cataloging patients according to their degree of risk of death.

OBJECTIVES

1. To analyze the clinical characteristics, comorbidity according to gender, using the Charlson Index, and the usefulness of the prognostic scale of pulmonary embolism –PESI– in the acute venous thromboembolic disease –VTD– symptomatic with indication of hospital admission. We evaluated the PESI scale and the Charlson index in patients according to their degree of risk of death and whether or not they received fibrinolysis in the ICU.
2. To study the usefulness of determination of serum biomarkers, computerized angiography and echocardiographic values in patients with acute symptomatic VTD. Valuation by gender according to hospitalization.
3. Analyze the characteristics (clinical, laboratory and echocardiographic) and the evaluation using the scores PESI and Charlson Index of patients who have been fibrinolyzed with acute VTD in ICU.
4. Analysis of the characteristics (clinical, analytical and echocardiographic) and evaluation using the PESI and Charlson Index scores of patients with acute VTD according to their distribution by risk groups.
5. Survival study and Cox proportional hazards analysis. Analysis of survival according to gender, comorbidity, survival score, cancer history or need for ICU admission. Survival study according to risk groups.

MATERIAL AND METHODS

A prospective observational study. All patients who come or are hospitalized for any other cause at the Hospital Central de la Defensa, diagnosed with acute venous thromboembolic disease. Depending on clinical, echocardiography, biomarkers, PESI scale and Charlson Index will be divided into the groups at risk: low, standard, intermediate and high and will decide their progress in hospital or ICU.

RESULTS

A total of 273 patients with a mean age of 71 years were admitted. The 56.5% corresponded to sedentary population (68% men vs 45% women). 17% were active smokers, of whom 20.7% were women. 23% had a neoplastic history, of which 28%

were women. ACVA had 6.4%, of whom 10% were men. Regarding ICh, 19.8% presented a ICh of 5 points followed by a ICh of 4 points with 15.4%. 41% of the men were distributed between 5 and 6 points while 38.4% of the women did it in the 4 and 5 points. 5.6% of the women were in the scores 10-12. The mean ICh of patients with chest pain was 4-5 points. Fifty percent of the patients with PESI I corresponded to IChcat 0 points, while 5.6% belonged to the group of ≥ 5 points. Among patients with PESI V, 1.7% belonged to IChcat 0 points, and 69% to IChcat ≥ 5 points. Within the UVI patients, we found an average of 2 points of ICh. 69.7% of the men belonged to PESIcat IV-V vs 35.5% of the women. The mean APACHE II was 19 (22 for males and 17 for females). No patient had major bleeding. 31% had minor bleeding, corresponding to 50% of men. 50% of PESI I patients corresponded to 0 points of IChcat, whereas no patients were found in the ≥ 5 points. Within the V class of PESI, there were no patients belonging to IChcat 0 points, while 50% belonged to IChcat ≥ 5 points. As for the patients admitted to the plant, 53% were divided between the points 4-6 of the ICh (44% of the men in points 5-6 vs 40% of the women in points 4-5). Sixty percent of the patients belonged to IChcat ≥ 5 points. Almost 50% did not present dilatation of right cavities. As for the patients in ICU, 87% of the men presented mild-moderate dilation of the right atrium vs 53.6% of women who presented moderate-severe dilatation. Within the group of fibrinolyzed patients, 61.5% of the patients presented syncope, 53.8% had hemodynamic instability and 61.5% had minor bleeding; 77% presented moderate to severe tricuspid regurgitation velocity and 66.4%, an area of III-IV regurgitation. 23% of fibrinolytic patients required invasive mechanical ventilation. The mean APACHE II of ventilated patients was 30; the mean of non-ventilated patients was 18. In 72.8% of the patients with PESI I belonged to IChcat 0 points, while 0.8% did IChcat ≥ 5 points. 9% of PESI V patients belonged to IChcat 0 points, while 24.4% did to IChcat ≥ 5 points. Among the risk groups, the low-risk groups had a mean age of 61 years, of the standard of 72 years, those of the intermediate of 75 and those of the high risk, of 73 years, with means of APACHE II of 9, 17, 20 and 27 respectively. Of the patients admitted to the ICU, the APACHE II averages were: 12 for the low risk; 15 for the standard group; 20 for the intermediate group and 27 for the high risk group. 49% of the standard group had a history of cancer. Sixty-four percent of the patients with ICh 0 points belonged to the low-risk group. 56.3% of the CIh 1-2, 38.4% of the CIh 3-4 and 55% of the ICh ≥ 5 , corresponded to the standard group. The mean ICh of the low risk group was 3 points, while the rest of the group was 5 points. 57.4% of the PESI I-III patients were from the standard group. Patients in the low-risk group were those with the lowest NT-proBNP numbers, while those in the high-risk group showed the highest values. The high-risk group presented higher levels of Cr; the low-risk group had the highest PaO₂ numbers, while those in the high-risk and intermediate groups had the worst figures. The intermediate and high risk groups had higher numbers of Tn T and Trop T US compared to the low and standard group. 45% of patients with a severe tricuspid regurgitation rate; 50% of patients with IV regurgitation area; 77.6% and 79% of patients with moderate-severe dilation of RA and RV respectively; 37.5% of patients with PAPs > 50 mm Hg and 40% of patients with PAPm > 45 mm Hg corresponded to the intermediate group. 76% of fibrinolyzed patients were divided between intermediate and high-grade patients. At the end of the study period, those who died most belonged to a high-risk group, followed by the intermediate group, standard and, finally, the low-risk group. Similarly, at the end of the study, more patients died with a history of neoplastic disease. Less patients survived with PESI classes IV and V and those with

PESIs classes 3 and 4. At the year of the event, fewer patients survived with ICh ≥ 5 points survived, patients with PESI IV and V, and patients with PESIs 3 and 4. Non-cancer patients who entered ICU were more likely to survive than patients (both cancer-free and disease-free).

CONCLUSIONS

1. Acute venous thromboembolic disease (VTD) is an entity that occurs in patients with a mean age of 71 years, sedentary and obese.
2. Women with venous thromboembolic disease have a history of smoking, significant comorbidity (Charlson's index) and cancer, and their survival is lower.
3. Men with venous thromboembolic disease have greater neurological and vascular comorbidity.
4. There is a direct correlation between the PESI prognostic scale and the Charlson index with mortality in patients with VTD.
5. Ultrasensitive serum markers (troponin, NT-proBNP) evaluated in isolation did not show utility in the overall sample, except for D-dimer determination which revealed an increase in thrombotic load in patients with VTD admitted to the ICU. Its determination must be assessed in the clinical context (hemodynamic stability or instability) together with imaging techniques (transthoracic echocardiography and thoracic angiography).
6. Transthoracic echocardiography showed less utility in patients with VTD classified as low risk. However, it proved to be a useful technique in patients with intermediate and high risk VTD (the latter associated with hemodynamic instability).
7. In our series, 20% of patients had intermediate-risk VTD. Anticoagulation was standard therapy and, exceptionally, fibrinolysis.
8. Male patients with VTD admitted to ICU showed greater comorbidity, severity on the PESI and APACHE II scales, and lower survival rates compared to women with VTD in ICU. No differences were observed in the response to fibrinolytic therapy by gender.
9. Intermediate group mortality was significantly higher than that of the low risk and standard risk patients, while mortality in all patients remained lower than in the high risk patients. Patients with cancer survive less than disease-free patients. The Charlson scale has better evaluated survival at the year of the event than at the end of the study, with data consistent with those of PESI and simplified PESI.
10. The 30-day mortality analysis showed no significant difference between intermediate and high risk patients.

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|--|--------|
| RESUMEN | XXI |
| ABSTRACT | XXV |
| Índice de tablas | XXXIII |
| Índice de gráficos..... | XLI |
| Abreviaturas | XLVII |
| 1.INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. Antecedentes históricos | 3 |
| 1.2. Breve recuerdo anatómico | 4 |
| Generalidades | 4 |
| Características fisiológicas de las venas de interés en la trombosis venosa..... | 6 |
| 1.3. Fisiopatología de la trombosis venosa | 6 |
| Patogénesis de la trombosis venosa | 6 |
| Situaciones de riesgo de trombosis venosa | 7 |
| Tipos de trombosis venosa | 8 |
| Estudio del factor causal de trombosis venosa | 9 |
| 1.4. Fisiopatología pulmonar | 11 |
| Función pulmonar | 11 |
| Circulación pulmonar..... | 11 |
| Intercambio de gases | 12 |
| Hipertensión pulmonar..... | 12 |
| 1.5. Situación actual..... | 13 |
| 2.HIPÓTESIS | 17 |
| 3. OBJETIVOS | 21 |
| 4. MATERIAL Y METODOLOGÍA | 25 |
| 4.1 DISEÑO: | 27 |
| 4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO | 27 |
| 4.3 MUESTREO..... | 27 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN | 28 |
| INCLUSIÓN..... | 28 |
| EXCLUSIÓN..... | 28 |
| 4.4 TAMAÑO MUESTRAL | 28 |
| 4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 28 |

| | |
|---|------------|
| 4.5.1 Estadística descriptiva | 28 |
| 4.5.2 Estadística inferencial..... | 29 |
| 4.6 MÉTODO | 30 |
| 5. RESULTADOS | 37 |
| 5.1. Descripción de la muestra. Comorbilidad en función del sexo valorado mediante Índice de Charlson | 39 |
| 5.1.1. Descripción de la muestra..... | 39 |
| 5.1.2. Comorbilidad de la muestra en función del sexo valorado mediante el Índice de Charlson | 44 |
| 5.1.3. Características del episodio de tromboembolismo pulmonar. Clínica y su relación con el Índice de Charlson | 47 |
| 5.1.3.1. Clínica del episodio actual de tromboembolismo pulmonar | 47 |
| 5.1.3.3. Clínica del episodio actual de tromboembolismo pulmonar. Relación con el Índice de Charlson | 50 |
| 5.1.3.4. Clínica del episodio actual de tromboembolismo pulmonar. Relación con el Índice de Charlson. Índice de Charlson categorizado según sumatorio de síntomas | 53 |
| 5.2. Distinción de características según zona de hospitalización: Unidad de cuidados intensivos versus planta de hospitalización..... | 58 |
| 5.2.2.3. Características de los pacientes con TEP ingresados en planta de hospitalización. Severidad del episodio de TEP evaluada mediante escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)..... | 72 |
| 5.2.2.4. Valoración de escala PESI según categorización de Índice de Charlson en función de área de hospitalización..... | 74 |
| 6. DISCUSIÓN | 161 |
| 7. CONCLUSIONES | 251 |
| 8. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DEL PRESENTE ESTUDIO | 255 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA | 265 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Factores de riesgo de trombosis venosa..... | 7 |
| Tabla 2. Factores según la triada de virchow | 8 |
| Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la trombosis venosa profunda. Tabla adaptada de francesc j. casals solé. <i>Trombosis venosa</i> . ed. masson. Barcelona, 1999 | 10 |
| Tabla 4. Variables para la determinación de la escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) | 31 |
| Tabla 5 Escala de gravedad Pulmonary Embolism Severity Index Simplificada (PESIs) | 32 |
| Tabla 6 Ecuación de Mahan para el cálculo de presión de la arteria pulmonar y ecuación de ASPI para el cálculo de regurgitación de válvula tricuspídea..... | 35 |
| Tabla 7. Características sociodemográficas (IMC: Índice de masa corporal; ACVA: Accidente cerebrovascular agudo; TEP: Tromboembolismo pulmonar)..... | 43 |
| Tabla 8. Características basales de los pacientes de la muestra. Índice de Charlson y Clasificación MRC para disnea. (MRC: Medical Research Council) | 46 |
| Tabla 9. Características del episodio de Tromboembolismo pulmonar. Clínica. (TAS: Tensión arterial sistólica) | 49 |
| Tabla 10. Características del episodio de tromboembolismo pulmonar. Clínica. Sumatorio de síntomas. | 52 |
| Tabla 11. Características basales de los pacientes de la muestra. Índice de Charlson según clínica. | 52 |
| Tabla 12. Características basales de los pacientes de la muestra. Índice de Charlson categorizado según sumatorio de síntomas | 55 |
| Tabla 13. Características del episodio de tromboembolismo pulmonar. Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) y PESI simplificada | 57 |
| Tabla 14. Características de los pacientes con TEP ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI). Clínica. (TAS: Tensión arterial sistólica) | 59 |
| Tabla 15. Características de los pacientes con TEP ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI). Índice de Charlson. Clasificación MRC para disnea. (MRC: Medical Research Council)..... | 61 |
| Tabla 16. Características de los pacientes con TEP ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI). Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), fibrinólisis, sangrados mayor/menor | 65 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 17. Media del score APACHE II según los pacientes hayan precisado ventilación mecánica..... | 65 |
| Tabla 18. Características de los pacientes con TEP ingresados en planta de hospitalización. Clínica. (TAS: Tensión arterial sistólica) | 67 |
| Tabla 19. Características de los pacientes con TEP ingresados en planta de hospitalización. Índice de Charlson. Clasificación MRC para disnea. (MRC: Medical Research Council)..... | 71 |
| Tabla 20. Características de los pacientes con TEP ingresados en planta de hospitalización. Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)..... | 73 |
| Tabla 21. Valoración de la escala PESI según la categorización del Índice de Charlson. Muestra general | 77 |
| Tabla 22. Valoración de la escala PESI según la categorización del Índice de Charlson. Pacientes de UVI | 81 |
| Tabla 23. Valoración de la escala PESI según la categorización del Índice de Charlson. Pacientes de hospitalización..... | 85 |
| Tabla 24. Datos de laboratorio. (Troponina T US: troponina T ultrasensible). Muestra general..... | 88 |
| Tabla 25. Medios diagnósticos. Muestra general | 88 |
| Tabla 26. Datos ecocardiográficos de la muestra general | 91 |
| Tabla 27. Datos de laboratorio de pacientes en UVI | 93 |
| Tabla 28. Medios diagnósticos. AngioTAC. Pacientes en UVI | 93 |
| Tabla 29. Ecocardiografía en pacientes ingresados en UVI..... | 96 |
| Tabla 30. Datos de laboratorio de pacientes en planta de hospitalización convencional | 98 |
| Tabla 31. Medios diagnósticos. AngioTAC pacientes en planta de hospitalización convencional..... | 98 |
| Tabla 32. Ecocardiografía en pacientes ingresados en planta de hospitalización | 101 |
| Tabla 33. Características de los pacientes ingresados en cuidados intensivos en función de haber recibido fibrinólisis. clínica y escalas pronósticas..... | 106 |
| Tabla 34. Características de los pacientes ingresados en cuidados intensivos en función de haber recibido fibrinólisis. Datos analíticos | 108 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 35. Características de los pacientes ingresados en cuidados intensivos en función de haber recibido fibrinólisis. datos ecocardiográficos..... | 111 |
| Tabla 36. Test de comparaciones múltiples de Bonferroni con variable dependiente Edad. Comparativa según grupos de riesgo | 113 |
| Tabla 37. Test de comparaciones múltiples de Bonferroni con variable dependiente APACHE II. Comparativa según grupos de riesgo | 114 |
| Tabla 38. Test de comparaciones múltiples de bonferroni. variable dependiente: Promedio de Índice de Charlson..... | 118 |
| Tabla 39. Valoración de los pacientes en función de los grupos de riesgo. Clínica, antecedentes, sintomatología y PESI | 122 |
| Tabla 40. Test de comparaciones múltiples de Bonferroni. variable dependiente: NT-ProBNP | 124 |
| Tabla 41. Test de comparaciones múltiples de Bonferroni. variable dependiente: creatinina | 125 |
| Tabla 42. Test de comparaciones múltiples de Bonferroni. variable dependiente: presión arterial de Oxígeno | 126 |
| Tabla 43. Test de comparaciones múltiples de bonferroni. variables dependientes: troponina T y troponina T US | 128 |
| Tabla 44. Valoración analítica de los pacientes según su grupo de riesgo | 129 |
| Tabla 45. Valoración ecocardiográfica según grupos de riesgo | 134 |
| Tabla 46. Test de comparaciones múltiples de Bonferroni con variable independiente APACHE II. Comparativa entre grupos de riesgo ingresados en UVI..... | 135 |
| Tabla 47. Ingreso en UVI, fibrinólisis, exitus según grupos de riesgo | 138 |
| Tabla 48. Resumen del procesamiento de los casos de la muestra general..... | 139 |
| Tabla 49. Valoración de la media de supervivencia de la muestra general..... | 139 |
| Tabla 50. Resumen del procesamiento de casos de la muestra según sexo | 141 |
| Tabla 51. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes de la muestra según sexo | 141 |
| Tabla 52. Tabla de comparaciones múltiples Log Rank | 141 |
| Tabla 53. Resumen del procesamiento de los casos según grupo de riesgo | 143 |
| Tabla 54. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes de la muestra según los grupos de riesgo | 143 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 55. Tabla de comparaciones múltiples Log Rank | 144 |
| Tabla 56. Resumen del procesamiento de los casos según la presencia o no de enfermedad neoplásica | 145 |
| Tabla 57. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes de la muestra según antecedentes neoplásicos..... | 145 |
| Tabla 58. Tabla de comparaciones múltiples Log Rank | 146 |
| Tabla 59. Resumen del procesamiento de los casos | 147 |
| Tabla 60. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes de la muestra según ICh..... | 148 |
| Tabla 61. Tabla de comparaciones múltiples Log Rank | 148 |
| Tabla 62. Resumen del procesamiento de los casos | 149 |
| Tabla 63. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes de la muestra según escala PESI..... | 149 |
| Tabla 64. Tabla de comparaciones globales Log Rank..... | 150 |
| Tabla 65. Resumen del procesamiento de casos..... | 151 |
| Tabla 66. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes de la muestra según escala PESI simplificada | 151 |
| Tabla 67. Comparaciones globales Log Rank | 151 |
| Tabla 68. Valoración de la supervivencia al año de ocurrir el evento según el ICh.... | 153 |
| Tabla 69. Valoración de la supervivencia al año de ocurrir el evento según la escala PESI | 153 |
| Tabla 70. Valoración de la supervivencia al año de ocurrir el evento según la escala PESI simplificada | 154 |
| Tabla 71. Resumen del procesamiento de los casos | 154 |
| Tabla 72. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes en función del lugar de hospitalización | 154 |
| Tabla 73. Estudio de comparaciones globales (Log Rank) | 155 |
| Tabla 74. Resumen del procesamiento de datos | 156 |
| Tabla 75. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes según la presencia de cáncer y lugar de hospitalización | 157 |
| Tabla 76. Estudio de comparaciones globales (Log Rank) | 157 |
| Tabla 77. Modelo de riesgos proporcionales de Cox..... | 160 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 78: Puntuación según tramos de edad | 168 |
| Tabla 79: Peso de cada patología en el cálculo del Índice de Charlson | 168 |
| Tabla 80: Probabilidad de supervivencia a 1 año y 10 años según tramos de Índice de Charlson | 169 |
| Tabla 81: Escala de disnea MRC (Medical Research Council) | 173 |
| Tabla 82. Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) | 178 |
| Tabla 83. Escala PESI simplificada | 179 |
| Tabla 84. Diagrama extraído de Anja Kaeberich et al. Eur Respir J 2015;45:1323-1331. Se representan los tres pasos para estratificar el riesgo de la embolia pulmonar basado en la relación entre el valor del PESIs, los niveles de troponina T US y la edad, añadiendo posteriormente la evaluación ecocardiográfica..... | 189 |
| Tabla 85. Tabla resumen de los valores ecocardiográficos obtenidos en nuestra muestra de pacientes | 197 |
| Tabla 86. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio. ¹⁶⁸ | 206 |
| Tabla 87. Características del diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio. Imagen extraída de Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370(15):1402-1411..... | 207 |
| Tabla 88. Tabla extraída de Can Respir J. 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29. Representa la distribución de los pacientes según el grupo de riesgo..... | 213 |
| Tabla 89. Tabla extraída de Can Respir J. 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29. Representa las características basales de los pacientes incluidos a estudio | 214 |
| Tabla 90. Tabla extraída de Can Respir J. 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29. Representa las características basales, hallazgos clínicos, de laboratorio y de tratamiento según los grupos de riesgo..... | 216 |
| Tabla 91. Tabla extraída de Can Respir J. 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29. Representa las características basales, hallazgos clínicos, de laboratorio y de tratamiento según la pertenencia al grupo fibrinolizado o anticoagulado | 217 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 92. Tabla extraída de Can Respir J. 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29. Representa las diferencias entre los pacientes fallecidos y no fallecidos | 218 |
| Tabla 93. Tabla extraída de Can Respir J. 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29. Representa los OR para mortalidad del grupo 1 | 218 |
| Tabla 94. Representación de la estratificación pronóstica y tratamiento de la tromboembolia pulmonar en fase aguda. | 232 |
| Tabla 95. Se representan los tres pasos para estratificar el riesgo de la embolia pulmonar basado en la relación entre el valor del PESIs, los niveles de troponina T US y la edad, añadiendo posteriormente la evaluación ecocardiográfica..... | 233 |
| Tabla 96. Escala PESI. Ítems. la puntuación se correlación con la predicción de mortalidad a los 30 días por cualquier causa ¹⁰ | 242 |
| Tabla 97 Categorías de riesgo de mortalidad a 30 días por cualquier causa: Leyenda: SaO2: Saturación arterial de oxígeno (pulsioximetría). | 242 |
| Tabla 98 Mortalidad acontecida en función de las categorías de PESI, PESIs e ICh.. | 247 |
| Tabla 99 Mortalidad acontecida en función de las categorías de PESI, PESIs e ICh, al año | 248 |
| Tabla 100 Presencia de enfermedad neoplásica y lugar de hospitalización..... | 249 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1. Valoración del sedentarismo según sexo en la muestra general de pacientes con TEP | 39 |
| Gráfico 2. Valoración del hábito tabáquico en los pacientes de la muestra según sexo. Grupos: fumador, no fumador y exfumador | 40 |
| Gráfico 3 Valoración de la presencia de antecedente neoplásico según sexo en los pacientes de la muestra..... | 41 |
| Gráfico 4 Valoración de antecedente de accidente cerebro vascular agudo según sexo en los pacientes de la muestra | 42 |
| Gráfico 5. Valoración del Índice de Charlson según sexo | 44 |
| Gráfico 6. Valoración de presencia de hemoptisis en el diagnóstico según sexo..... | 47 |
| Gráfico 7. Valoración de la presencia de dolor torácico según el promedio de Índice de Charlson..... | 51 |
| Gráfico 8 Valoración del sumatorio de síntomas asociados al episodio de TEP según la categorización del Índice de Charlson dentro del grupo de varones | 54 |
| Gráfico 9 Valoración del PESI categorizado según sexo | 62 |
| Gráfico 10. Evaluación de la presencia de sangrado menor según sexo dentro de la muestra de pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos | 64 |
| Gráfico 11. Valoración del Índice de Charlson según sexo dentro de la muestra de pacientes ingresados en planta de hospitalización..... | 68 |
| Gráfico 12. Valoración según sexo del Índice de Charlson categorizado. Grupos 0; 1-2; 3-4; ≥ 5 | 69 |
| Gráfico 13. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general | 74 |
| Gráfico 14. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general de varones..... | 75 |
| Gráfico 15. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general de mujeres | 76 |
| Gráfico 16. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general ingresada en UCI | 78 |
| Gráfico 17. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general ingresada en UCI. Varones..... | 79 |

| | |
|--|-----|
| Gráfico 18. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general ingresada en UCI. Mujeres | 80 |
| Gráfico 19. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general ingresada en planta. Muestra general..... | 82 |
| Gráfico 20. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general ingresada en planta. Varones..... | 83 |
| Gráfico 21. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general ingresada en planta. Mujeres | 84 |
| Gráfico 22. Valoración clínica de los pacientes en función de haber recibido tratamiento trombolítico o no. Síncope e inestabilidad hemodinámica..... | 104 |
| Gráfico 23. Valoración de la presencia de sangrado menor en función de haber recibido tratamiento trombolítico..... | 104 |
| Gráfico 24. Valoración de la necesidad de ventilación mecánica en función de fibrinólisis | 105 |
| Gráfico 25. Valoración de la velocidad de regurgitación tricuspídea y del área de regurgitación tricuspídea según los pacientes hayan recibido tratamiento fibrinolítico..... | 110 |
| Gráfico 26. Valoración de la edad según los distintos grupos de riesgo | 112 |
| Gráfico 27. Valoración del sedentarismo según los distintos grupos de riesgo..... | 115 |
| Gráfico 28. Valoración de antecedentes de neoplasia según los distintos grupos de riesgo | 115 |
| Gráfico 29. Valoración de la categorización del Índice de Charlson según los grupos de riesgo..... | 116 |
| Gráfico 30. Valoración de la clínica según grupos de riesgo. Síncope, insuficiencia cardíaca e Inestabilidad hemodinámica | 119 |
| Gráfico 31. Valoración del PESI categorizado según los grupos de riesgo.... | 120 |
| Gráfico 32. Valoración del PESI simplificado según los grupos de riesgo | 121 |
| Gráfico 33. Valoración ecocardiográfica de la velocidad de regurgitación tricuspídea según grupos de riesgo..... | 130 |
| Gráfico 34. Valoración ecocardiográfica del área de regurgitación tricuspídea según grupos de riesgo..... | 131 |

| | |
|--|-----|
| Gráfico 35. Valoración ecocardiográfica del grado de dilatación de aurícula derecha y ventrículo derecho según grupos de riesgo | 132 |
| Gráfico 36. Valoración ecocardiográfica de la PAPs y PAPm según grupos de riesgo..... | 133 |
| Gráfico 37. Ingreso en UVI y necesidad de fibrinólisis según grupos de riesgo..... | 136 |
| Gráfico 38. Valoración de la mortalidad según grupos de riesgo. Mortalidad global, a los 30 días y a los 6 meses | 137 |
| Gráfico 39. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general | 140 |
| Gráfico 40. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función del sexo | 142 |
| Gráfico 41. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función de los diferentes grupos de riesgo | 144 |
| Gráfico 42. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función de la existencia de antecedentes neoplásicos | 146 |
| Gráfico 43. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función de los puntajes del Índice de Charlson | 148 |
| Gráfico 44. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función de la escala PESI | 150 |
| Gráfico 45. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función de la escala PESI simplificada | 152 |
| Gráfico 46. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función del lugar de hospitalización | 155 |
| Gráfico 47. Gráfico de representación de la supervivencia de los pacientes ingresados en UCI en función de la presencia de enfermedad neoplásica | 157 |
| Gráfico 48. Gráfico de representación de la supervivencia de los pacientes ingresados en planta de hospitalización en función de la presencia de cáncer . | 158 |
| Gráfico 49. Imagen que plasma la supervivencia de ICh 0 vs ICh \geq 1. Se puede apreciar el aumento de mortalidad en este último grupo y la diferencia entre la supervivencia esperada y la real. Imagen extraída de: Ng AC, Chow V, Yong AS, Chung T, Kritharides L. Prognostic impact of the Charlson comorbidity | |

index on mortality following acute pulmonary embolism. *Respiration*.
2013;85(5):408-16. doi: 10.1159/000342024. Epub 2012 Nov 10. 170

ABREVIATURAS

| | |
|--------------------------|--|
| ACVA: | Accidente cerebrovascular agudo |
| AD: | Aurícula derecha |
| Cr: | Creatinina |
| EPOC: | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| ETT: | Ecocardiografía transtorácica |
| ETV: | Enfermedad tromboembólica venosa |
| FC: | Frecuencia cardiaca |
| FR: | Frecuencia respiratoria |
| HBPM: | Heparina de bajo peso molecular |
| HFABP: | Proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos |
| HNF: | Heparina no fraccionada |
| HTP(c): | Hipertensión pulmonar (crónica) |
| IAM: | Infarto agudo de miocardio |
| IC 95%: | Intervalo de confianza al 95% |
| Ich: | Índice de Charlson |
| Ichcat: | Índice de Charlson categorizado |
| IMC: | Índice de masa corporal |
| LDH: | Lactatodeshidrogenasa |
| Lpm: | Latidos por minuto |
| mm Hg: | Milímetros de mercurio |
| NNT: | Número necesario a tratar |
| OR: | Odds ratio |
| PaCO₂: | Presión arterial de dióxido de carbono |
| PaO₂: | Presión arterial de oxígeno |
| PAPm: | Presión de arteria pulmonar media |
| PAPs: | Presión de arteria pulmonar sistólica |
| PAS: | Presión arterial sistólica |
| PCR: | Proteína C reactiva |
| PEEP: | Presión positiva al final de la espiración |
| PESI: | Pulmonary embolism severity index |
| PESICat: | Escala PESI categorizada |
| PESIs: | Simplified pulmonary embolism severity index |

| | |
|-----------------------|--|
| rpm: | Respiraciones por minuto |
| RR: | Riesgo relativo |
| SatO2: | Saturación de oxígeno |
| T^a: | Temperatura |
| TAPSE: | Tricuspid planne systolic excursion |
| TC: | Tomografía computerizada |
| TEP: | Tromboembolismo pulmonar |
| TnT/TnI: | Troponina T/Troponina I |
| Tn TUS: | Troponina ultrasensible |
| TTPA: | Tiempo de tromboplastina parcial activada |
| TVP: | Trombosis venosa profunda |
| UCI/UVI: | Unidad de cuidados intensivos/vigilancia intensiva |
| VD: | Ventrículo derecho |
| VI: | Ventrículo izquierdo |
| VPN: | Valor predictivo negativo |
| VPP: | Valor predictivo positivo |
| °C: | Grados centígrados |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes históricos

La historia de la embolia pulmonar comienza en el siglo XIX gracias a los estudios y escritos que realizó Rudolf Ludwig Karl Virchow -octubre 1821-septiembre 1902-. Este médico y político alemán, pionero en el estudio de la patología y patogenia celular, redactó en 1858 la aún conocida Teoría de Virchow que fue publicada en forma de libro constituido por 20 artículos y bajo el nombre de “*Die cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebenlehre*” –“Patología celular basada sobre Histología patológica y fisiológica”– y es gracias a ella a la que se comenzaron y continuaron numerosos estudios de investigación en los distintos campos que hoy día componen la medicina¹.

Previamente, en 1846, Virchow creó el término de *trombosis* para referirse a distintas “masas” que ocupaban el interior de los vasos sanguíneos y *émbolos* para las posibles porciones que de dichos trombos se desprendieran y pudieran circular por el torrente sanguíneo, comenzando, por tanto, a hablarse de la *tromboembolia* y describiendo la embolia cerebral, pulmonar, embolias secundarias a endocarditis, etc. Para dar explicación a este fenómeno, Virchow describió las tres alteraciones que originaban esta entidad: flujo sanguíneo con turbulencias en las zonas de ramificación de los vasos sanguíneos y zonas con estrechamientos; alteraciones del endotelio vascular; alteraciones de la función plaquetar, en las vías de la coagulación y fibrinolíticas. El conjunto de estos tres elementos dio vida a la “Triada de Virchow”¹. Con esta nueva teoría, quedaba desbancada la idea que postulaba que la flebitis era la causa originaria de la gran mayoría de las enfermedades. Pese a este avance de la época, la enfermedad seguía siendo una gran desconocida en cuanto a descripción de factores de riesgo, frecuencia, métodos diagnósticos y terapéuticos.

Posteriormente en 1907, Friedrich Trendelenburg (1844-1924), médico alemán, desarrolló un sistema para realizar una embolectomía de arteria pulmonar de urgencia indicada para pacientes con tromboembolias masivas, pero con resultados deplorables². No fue hasta 1961, cuando se llevó a cabo una embolectomía exitosa con derivación

cardiopulmonar. Es también en este mismo año, cuando el Dr. Thomas J. Fogarty inventa un catéter para realizar embolectomías con balón inflable capaz de remover los trombos y lo prueba con éxito en un paciente humano pocas semanas después. En 1963 publica el artículo con la descripción del nuevo método para la extracción de embolias arteriales y trombosis. En esta misma década de los 60 surgieron distintos dispositivos cuyo objetivo era “atrapar” los trombos procedentes de los miembros inferiores en la vena cava inferior, como el Clip de Miles, de Moretz y de Adam-DeWeese. Este tipo de procedimientos hoy en día queda como terapia opcional en paciente con contraindicación para la anticoagulación, considerado en la actualidad como terapia de elección.

1.2. Breve recuerdo anatómico

Generalidades

El corazón bombea la sangre hacia las grandes arterias y de ahí continua por vasos con capa muscular de menor calibre, las arteriolas. Estas, al llegar a la masa tisular, dan lugar a la microcirculación, una extensa red capilar en la que, en el nacimiento de cada uno de ellos, existe un esfínter que se encarga de la regulación de la apertura del mismo. De ahí, la sangre pasa a las vénulas que recogen, además, la sangre procedente de los shunts arteriovenosos que se forman al unirse directamente una arteriola con una vénula. Existe el llamado reflejo venoarteriolar que contrae los esfínteres de las arteriolas cuando aparece un aumento de presión en la luz de las vénulas (por ejemplo, con la bipedestación) para evitar la distensión de estas en las extremidades inferiores, pudiendo dañar el lecho capilar. Posteriormente, las vénulas pasan a venas de mayor tamaño que conducen la sangre de vuelta al corazón sirviendo, además, de sistema amortiguador y de reserva de volemia³.

Las venas se componen de tres capas: íntima, media y adventicia.

Íntima: Tapiza la luz de las venas evitando la trombosis (gracias a la prostaciclina, factor relajante del endotelio, óxido nítrico, etc. y a la expresión de moléculas antitrombóticas en su superficie como proteoglicanos, trombosmodulina, etc.) Las válvulas que contienen las venas son repliegues de esta capa íntima.

Media: Constituida por capas musculares alternadas con fibras elásticas y tejido conjuntivo. Otorgan el tono venoso.

Adventicia: Actúa de soporte gracias a las fibras de colágeno que se disponen en distintas direcciones, pero mantiene distensibilidad por el tejido elástico que contiene (permitiendo así cambios de volumen sin grandes variaciones de presión). A través de ella penetran los *vasa-vasorum* (que nutren la pared de las venas) y la inervación que se encarga de la regulación del tono.

Debemos mencionar que, en las extremidades inferiores, la sangre venosa converge en dos sistemas³:

Sistema venoso profundo: contiene la sangre procedente de los músculos.

Sistema venoso superficial: toda la sangre de piel y tejido subcutáneo.

Este sistema venoso es inconstante y extremadamente irregular, de forma que no todas las venas siguen el trayecto de la arteria a la que acompañan, de forma que:

El sistema venoso profundo discurre entre los músculos y se encuentra dentro de la fascia que envuelve a los mismos. Este sistema se origina en un arco en la mano o el pie del que salen las venas que van a los dedos. De este arco salen las venas que discurren por la cara interna y externa de la pierna (y el antebrazo) y posteriormente, sobre el tercio medio de la extremidad, confluyen en una sola vena, a partir del cual el sistema venoso pasa a denominarse proximal y recorrerá el muslo (o el brazo en las extremidades superiores) y confluirá en la vena cava.

- ✓ El sistema venoso superficial se origina igualmente en un arco del que salen las venas que van a los dedos y por el otro se originan las venas que ascienden por la cara interna, externa y posterior de la extremidad. Estos vasos abocan en el sistema venoso profundo.
- ✓ Sistema de venas comunicantes: Son los vasos que conectan entre sí ambos sistemas.

Características fisiológicas de las venas de interés en la trombosis venosa

Grosor: El calibre de las venas profundas es mayor que el de las venas superficiales en las extremidades inferiores, mientras que en el sistema venoso de los miembros superiores es al revés.

La distensibilidad de la pared, así como su capacidad de retracción permiten el intercambio de calor a través de la piel (con la dilatación o contracción de las vénulas). Por esta misma particularidad, el sistema venoso esplácnico actúa de reservorio sanguíneo del sistema circulatorio (en menor medida, el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores presenta esta misma característica).

Los mecanismos antitrombóticos tampoco siguen una distribución homogénea. Así, la producción de activador de plasminógeno se encuentra aumentada en las venas superficiales de las extremidades superiores con respecto a las de las extremidades inferiores, hecho que explica la mayor trombosis de los catéteres de miembros inferiores (puesto que es una sustancia profibrinolítica).

Las válvulas son más numerosas cuanto más distales y pequeñas son las venas. Solo se cierran cuando existe cambio brusco de presión retrógrada en la luz de las venas, evitando la rotura de las vénulas más pequeñas situadas distalmente y dirigiendo la sangre en dirección proximal, desde el sistema venoso superficial al profundo.

1.3. Fisiopatología de la trombosis venosa

Patogénesis de la trombosis venosa⁴

La solidificación de la sangre se inicia en la zona cóncava de las válvulas venosas o en los recovecos que forman las dilataciones de los plexos venosos (sóleo o gemelar) cuando: 1) se produce un desequilibrio fisiológico en el interior de estas estructuras entre sustancias procoagulantes y los anticoagulantes naturales que los inhiben (dando lugar a un estado local de hipercoagulabilidad); 2) el enlentecimiento o el estasis del flujo venoso que permite el aumento del número de plaquetas y factores activados, disminuyendo localmente los anticoagulantes naturales, puesto que hay consumo *in situ* y no hay una producción extra o aporte de los mismos; 3) presencia de alguna situación o factor predisponente (mal funcionamiento o deficiencia congénita de

algún anticoagulante natural; presencia de sustancias procoagulantes locales y/o generales; traumatismo local; alteración en el mecanismo de renovación de la sangre remansada en las válvulas; dificultad en la renovación de la sangre acumulada en los plexos gemelares o sóleos).

La trombina libre que no ha podido ser neutralizada, por un lado, convierte el fibrinógeno en fibrina y, por otro, activa las plaquetas circulantes, de forma que comienzan a agregarse *in situ* y empieza a desencadenarse sobre su superficie las distintas etapas que integran la coagulación. El enlentecimiento de la sangre potencia la atmósfera de hipercoagulabilidad, de forma que comienza a propagarse de forma proximal dando como resultado el crecimiento del trombo. Cuando este trombo llega a una zona de desembocadura llegando a ocluir un vaso, la sangre que queda estancada y que no presenta capacidad de renovarse, se trombosa de forma que evita la propagación del trombo. El crecimiento del trombo puede originarse en la pared del vaso o en el interior de la luz, dando como resultado un trombo flotante. Igualmente, no todos los trombos tienen la misma porosidad, dando como resultado a algunos trombos que se desprenden fácilmente.

Situaciones de riesgo de trombosis venosa⁴

Los factores de riesgo se dividen en aquellos que son dependientes del paciente, considerándose los adquiridos o los congénitos, y los que dependen de factores externos, como inmovilización, intervenciones, trauma, etc.

TABLA 1. Factores de riesgo de trombosis venosa

| | |
|-------------------------|-------------------------|
| Historia previa TVP-TEP | Embarazo |
| Hipercoagulabilidad | Tratamientos hormonales |
| Cirugía | Hiperviscosidad |
| Traumatismo | Obesidad |
| Inmovilización | Edad avanzada |
| Cáncer | Insuficiencia venosa |
| ICC | |

Según la triada de Virchow, podemos clasificar a los factores de riesgo como sigue:

TABLA 2. Factores según la triada de virchow

| | |
|--|--|
| Factores que promueven el estasis venoso: | Edad avanzada, inmovilidad prolongada, IAM, insuficiencia cardíaca, ACVA, lesiones medulares, síndrome de hiperviscosidad, policitemia, EPOC severo. |
| Injuria endotelial: | Cirugía, TEP previo, trauma, catéteres venosos. |
| Hipercoagulabilidad: | Cáncer, obesidad, uso de estrógenos, embarazo o postparto, sepsis, tabaquismo, síndrome nefrótico, trombofilias. |

Tipos de trombosis venosa

➤ **Superficial:** extensa (si abarca toda la extremidad) o limitada (circunscrita a parte de la extremidad como el muslo o la pierna).

➤ **Profunda:** que puede ser o bien proximal (afecta a una o varias venas proximales) o distal (si los vasos a los que afecta son distales). Cuanto más proximal más riesgo de complicación tromboembólica.

Las trombosis venosas profundas pueden clasificarse igualmente según el estado previo del enfermo, considerándose, las trombosis en los enfermos externos al hospital (régimen ambulatorio) o en enfermos ingresados (complicando las enfermedades preexistentes; algunas veces, el paciente ya se encontraba en tratamiento profiláctico con heparinas o cualquier otro tipo de anticoagulante).

Otra posible clasificación de las trombosis venosas profundas es según su etiología:

1) Idiopática: sin aparente causa desencadenante. Más frecuente en pacientes en domicilio y no suele tener gran repercusión clínica agravando la situación previa del enfermo.

2) Secundaria a proceso puntual, como traumatismo, inmovilización, cirugías. Suele darse en pacientes hospitalizados.

3) Secundaria a factor permanente, como cáncer, estados de hipercoagulabilidad, inmovilización permanente por enfermedades degenerativas, etc.

Estudio del factor causal de trombosis venosa⁴

En pacientes con edad superior a 40 años que desarrollan una trombosis venosa en domicilio, deben realizarse los estudios pertinentes para descubrir una posible neoplasia subyacente.

En algunos pacientes, tras traumatismo o agresión quirúrgica, se desarrolla una trombosis venosa. Si bien es cierto que dicho antecedente por sí mismo es suficiente para provocar una trombosis, en muchos de estos pacientes se descubre un estado latente de hipercoagulabilidad, pudiendo ser necesario un estudio más exhausto en dichos enfermos.

Los estudios de hipercoagulabilidad sí que pueden demostrar mayor rentabilidad en aquellos pacientes que presentan una TVP idiopática o secundaria a alteraciones hormonales (embarazo, toma de anticonceptivos, tratamientos estrogénicos, etc.), o bien, si la trombosis aparece en localizaciones poco usuales, como la cava, por ejemplo. También si el paciente tiene historia familiar de enfermedad tromboembólica.

En algunas ocasiones, existe una compresión extrínseca del sistema venoso que no siempre se tiene en cuenta (por aneurismas, síndrome del desfiladero, etc), por lo que el estudio de esta circunstancia puede garantizar, no solo conocer la etiología, sino, en ocasiones, remediar o prevenir una trombosis de los vasos presionados.

Debemos insistir en la elevada frecuencia de la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores y lo infradiagnosticada que es esta entidad en la actualidad, debido a la variedad de sintomatología, a la escasa especificidad de los signos y a la presentación anodina muchas veces confundida con enfermedades de base o reagudización de las mismas. Muchas veces, incluso, es asintomática, debutando posteriormente como una tromboembolia pulmonar o como úlceras de extremidades posttrombóticas, por lo que las prevalencias que podemos encontrar en las distintas guías sobre el tema siempre serán inferiores a la realidad.

Si bien este trabajo no tiene como objeto describir la clínica de la trombosis venosa profunda ni insistir en la exploración clínica, sí que creo que es interesante hacer un pequeño diagnóstico diferencial, para que seamos conscientes de la variedad de patologías con la que podemos confundirla.

TABLA 3. Diagnóstico diferencial de la trombosis venosa profunda. Tabla adaptada de francesc j. casals solé. *Trombosis venosa*. ed. masson. Barcelona, 1999

Diagnóstico diferencial de trombosis venosa profunda

Inflamación del tejido subcutáneo (celulitis infecciosa, por ejemplo).
Paniculitis (eritema nudoso, paniculopatía necrosante, etc.)
Hematoma espontáneo.
Rotura de quiste de Baker.
Tendinitis o artritis. Radiculalgias o mononeuritis
Distensión muscular. Traumatismo muscular. Rotura fibrilar muscular.
Patología ósea.
Insuficiencia arterial.
Síndrome de insuficiencia venosa crónica (varices).
Flebitis sin trombosis concomitante.
Compresión extrínseca por estructuras óseas o arteriales del sistema venoso.
Compresión de la vena ilíaca o cava inferior por tumores o fibrosis. Compresión extrínseca por edema postquirúrgico o tejido inflamatorio.
Infiltración muscular o de partes blandas (tumores, infección, etc.)
Linfedema postraumático. Linfedema idiopático. Lipedema.
Hernia, adenopatía o distensión traumática de un ganglio linfático inguinal.

En cuanto a las complicaciones de las trombosis venosas, la que nos ocupa en el presente estudio es la embolia pulmonar. Como generalidades, debemos mencionar lo siguiente:

La trombosis venosa profunda comparte los mismos factores de riesgo que la embolia pulmonar, por lo que tras considerar su existencia deben valorarse y estudiarse los posibles factores implicados.

Se considera que más del 50% de los pacientes con trombosis venosa en extremidades presentan alta probabilidad de embolia pulmonar en una gammagrafía de ventilación/perfusión.

Se considera que las trombosis venosas más embolígenas son las profundas más proximales.

Hasta el momento, no se ha demostrado que las trombosis flotantes posean más riesgo embolígeno.

Igualmente, es importante señalar el diagnóstico diferencial de la embolia pulmonar: Infarto de miocardio, neumotórax, disección aórtica, taponamiento pericárdico, EPOC reagudizado, neumonía, además de otras patologías como ansiedad, fracturas costales, costocondritis, etc.

1.4. Fisiopatología pulmonar⁵

Función pulmonar

Circulación pulmonar

Habitualmente la circulación pulmonar tiene una gran capacidad de reserva debido a que una parte nada despreciable de los capilares no está llenos. En situaciones de aumento de presión de la arteria pulmonar, por ejemplo con la tos o el esfuerzo, estos capilares se incorporan, rellenándose de sangre y, en los que ya están llenos, se puede producir sobredistensión. Esta situación indica que, al menos la mitad de la circulación pulmonar, puede obstruirse por un émbolo antes de que se produzca un aumento importante de la presión en la arteria pulmonar.

Además, tras la embolización, y al menos durante unos minutos, se produce un fenómeno de vasoconstricción activa asociada a la vasoconstricción refleja a través del sistema nervioso simpático.

En los casos en los que la embolia provoque un aumento considerable de la presión de la arteria pulmonar, esta presión se transmite retrógradamente produciendo fallo ventricular derecho, volviendo la válvula tricuspídea insuficiente e induciendo la

aparición de arritmias. Puede, incluso, objetivarse la aparición de edema pulmonar, por filtración desde los capilares que no están protegidos contra este aumento de presión.

Durante los días siguientes, se produce cierto grado de fibrinólisis, así como de organización del coágulo que forma una cicatriz fibrosa que se queda adherida a la pared vascular, por lo que se repermabiliza vaso y la presión de la arteria pulmonar cede gradualmente.

Intercambio de gases

Tras el episodio de embolia pulmonar se observa habitualmente una hipoxemia moderada (secundaria a la alteración de la difusión en zonas con flujos elevados y, por tanto, la reducción del tiempo de tránsito, apertura de anastomosis arteriovenosas pulmonar latentes y el flujo sanguíneo a través de áreas infartadas) sin retención de CO₂. Se produce un aumento tanto del cortocircuito fisiológico como del espacio muerto. Con todo, se produce un desequilibrio en la ventilación/perfusión, produciéndose grandes cortocircuitos, flujo sanguíneo hacia alveolos sin ventilación y unidades pulmonares con cocientes ventilación/perfusión elevados, lo que puede explicarse por las regiones embolizadas en las que el flujo sanguíneo está reducido, pero no eliminado completamente.

Tras la embolia pulmonar, la PaCO₂ se mantiene en unos niveles normales al aumentar la ventilación hacia los alveolos. Este incremento de la ventilación puede ser importante a causa del gran espacio muerto fisiológico y, por tanto, a la ventilación desperdiciada causado por las áreas embolizadas. La PaCO₂ alveolar mixta tiende a ser baja debido al elevado cociente ventilación/perfusión de la región embolizada, por lo que, al haber poca ventilación desigual, la PCO₂ medida al final de la espiración (et-PCO₂) es una medida útil del valor alveolar mixto.

Hipertensión pulmonar

La presión pulmonar media normal es de unos 15 mm Hg; con cifras superiores hablamos de la presencia de hipertensión pulmonar. Dentro de los mecanismos principales: aumento de presión de aurícula izquierda; aumento de flujo sanguíneo

pulmonar y aumento de la resistencia vascular pulmonar, este último, dentro de la categoría obstructiva, es la que apreciamos en la tromboembolia pulmonar.

1.5. Situación actual

Ya hemos comentado que, en la actualidad, la enfermedad tromboembólica venosa aguda es una entidad muy frecuente pero desgraciadamente infradiagnosticada. Constituye un problema de salud de primer orden, con una prevalencia ligeramente inferior a otras entidades de origen vascular como por ejemplo el infarto agudo de miocardio o la enfermedad cerebrovascular aguda, pero su gravedad y consecuencias son equiparables a los anteriores⁶. La población cada vez más anciana y pluripatológica y los leves síntomas o ausencia de los mismos en determinadas circunstancias provoca que pase desapercibida en muchas ocasiones, por lo que la sospecha clínica es fundamental a la hora de iniciar un manejo diagnóstico-terapéutico correcto y precoz. La prevención de las complicaciones a corto y largo plazo como el infarto pulmonar, alteración de la capacidad funcional ventricular derecha, la inestabilidad hemodinámica con o sin progresión hacia situación de shock obstructivo, hipertensión pulmonar, infartos pulmonares sépticos o abscesos en el caso de embolias infectadas, etc. es fundamental por la repercusión funcional en el paciente y económica y de recursos para el Sistema Nacional de Salud que suponen^{2,7,8}.

Hoy en día, se disponen de escalas que han sido revisadas y modificadas a lo largo del tiempo para la graduación de la probabilidad clínica de padecer una enfermedad tromboembólica venosa aguda, como las escalas de Wells y Ginebra y múltiples avances tecnológicos y de laboratorio que ayudan al apoyo o confirmación del diagnóstico, comenzando por la angiografía torácica por tomografía computarizada multidetector⁹, la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión y la ecografía venosa con o sin doppler de extremidades inferiores, sin olvidarnos de la angiorresonancia pulmonar y la ecocardiografía transtorácica entre los primeros, y la determinación de una serie de biomarcadores séricos entre los segundos, por ejemplo, el D-Dímero como marcador de carga trombótica, la Troponina T como indicador de isquemia miocárdica, el proBNP de estrés del miocito cardiaco con aparición de disfunción ventricular derecha y el lactato de daño tisular^{6,10}. Recientemente, han surgido nuevos marcadores séricos que han sido de gran ayuda a la hora de diagnosticar, graduar y tratar esta

entidad, como son la Troponina T ultrasensible^{11,12} y el NT-proBNP^{6-8,10,13}. En 2005, Aujesky D et al. publicaron en la Am. J. Respir. Crit. Care Med su trabajo “Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism”, gracias al cual hoy podemos contar con una de las escalas más conocidas y precisas para evaluar el pronóstico o riesgo y la actitud a seguir según la puntuación obtenida de nuestros pacientes¹⁴. Dicha escala conocida como “PESI” (Pulmonary Embolism Severity Index) ha sido simplificada recientemente siendo más sencilla su aplicación y sin haber perdido capacidad pronóstica¹⁵.

Haciendo un alto en este apartado sobre el riesgo de la tromboembolia pulmonar, debemos hacer constar los avances que ha habido al respecto en el último tiempo. Tradicionalmente, los TEP se clasificaban en: no masivo, submasivo o masivo. Esta clasificación, totalmente anticuada y poco precisa para catalogar a los pacientes ha pasado a: bajo riesgo, riesgo intermedio o alto riesgo, si bien algunos autores consideran también un grupo de pacientes denominado como riesgo estándar, incluido entre los de bajo riesgo y riesgo intermedio. La distinción entre estos cuatro grupos es importante, no solo para estadificar la probabilidad de fallecimiento, sino también para poder establecer el manejo diagnóstico-terapéutico más adecuado y la localización de destino del paciente (domicilio con seguimiento ambulatorio, planta de hospitalización o cuidados críticos). Sin embargo, y en cuanto al manejo de los pacientes del grupo intermedio, aún hay controversias en cuanto a su manejo terapéutico y su destino dentro del hospital.

En cuanto al tratamiento, si bien en los inicios del conocimiento sobre la enfermedad fue discutible, progresivamente se fueron consiguiendo importantes avances como la aparición de la fragmentación mecánica, la trombolisis farmacológica o incluso, una combinación de ambas técnicas como objetivo para la restauración rápida del flujo pulmonar en caso de embolias masivas o con gran repercusión hemodinámica o la anticoagulación que estaría indicada desde los TEP más leves^{16,17,18}. En este estudio no vamos a profundizar en los distintos anticoagulantes ni la trombolisis mecánica, quirúrgica o guiada por catéter, por no disponer de estas técnicas en nuestro hospital ni ser el objeto del estudio, centrándonos en la fibrinólisis, especialmente en el grupo intermedio.

Por tanto, es imprescindible enfatizar sobre la importancia de la prevención y detección de los factores de riesgo, de su tratamiento, y de la alta sospecha clínica que debemos tener a la hora del diagnóstico de esta entidad, ayudándonos de las distintas herramientas diagnósticas y de estratificación con las que contamos hoy en día, y las distintas opciones terapéuticas que podemos ofrecer a nuestros pacientes a fin de disminuir la mortalidad, las complicaciones y secuelas y por tanto, recortar el consumo de recursos y costes derivados de los mismos^{6-8,10}.

Igualmente, y dada la escasez en la actualidad de artículos o trabajos encontrados sobre el tema, haremos mención a lo largo de todo el trabajo al Índice de Charlson, *score* empleado en la valoración de la mortalidad, pero aplicado, en este caso, a los pacientes con TEP para intentar resaltar su importancia y su posible aplicabilidad en estos pacientes para ofrecer un manejo más estrecho.

2. HIPÓTESIS

Dado que la enfermedad tromboembólica venosa es una entidad de difícil diagnóstico, la determinación de escala pronóstica de gravedad “Pulmonary Embolism Severity Index” —PESI— junto con el índice de supervivencia Charlson y los biomarcadores séricos y pruebas de imagen son de utilidad en el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico de esta entidad, especialmente es aquellos pacientes estables hemodinámicamente pero con disfunción ventricular por ecocardiografía.

3. OBJETIVOS

- ❖ Analizar las características clínicas y comorbilidad, mediante el Índice de Charlson y utilidad de la escala pronóstica de gravedad del embolismo pulmonar —PESI— en la enfermedad tromboembólica venosa —ETV— aguda sintomática con indicación de ingreso hospitalario. Valorar dichas características en función de sexo e indicación de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
- ❖ Estudiar la utilidad de la determinación de los biomarcadores séricos y valores ecocardiográficos en pacientes con ETV aguda sintomática. Valoración por sexo según hospitalización.
- ❖ Analizar las características (clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas) y la valoración mediante los *scores* PESI e Índice de Charlson de los pacientes que han sido fibrinolizados con ETV aguda en UCI.
- ❖ Análisis de las características (clínicas, analíticas y ecocardiográficas) y la valoración mediante los *scores* PESI e Índice de Charlson de los pacientes con ETV aguda según su distribución por grupos de riesgo.
- ❖ Estudio de supervivencia y análisis de riesgos proporcionales de Cox. Análisis de supervivencia en función de sexo, comorbilidad, score de supervivencia, antecedentes neoplásicos o necesidad de ingreso en UCI. Estudio de supervivencia según grupos de riesgo.

4. MATERIAL Y METODOLOGÍA

Todos los pacientes que acudan al servicio de urgencias hospitalarias del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” o que se encontraran hospitalizados por cualquier otra causa, que por la clínica y/o pruebas complementarias sean diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa aguda serán incluidos en la base de datos, siendo catalogados según clínica, pruebas de imagen, niveles de biomarcadores séricos y gradación según la Escala Pulmonary Embolism Severity Index —PESI— de gravedad publicada en la AJRCCM 2005 y validada en España en el correspondiente grupo de estudio: TEP que ingresa en planta de hospitalización; TEP que precisa ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos —dentro del cual, dividiremos a los pacientes según precisen tratamiento fibrinolítico o no—; igualmente, se dividirá a los pacientes según el riesgo de fallecimiento, haciendo especial mención al grupo de pacientes con TEP que permanecen estables hemodinámicamente pero con disfunción ventricular derecha.

4.1 DISEÑO:

Estudio observacional prospectivo transversal.

4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO

Todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa aguda que acuden o se encuentran en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”. Se empleará la base CMBD para evitar pérdidas de casos en el estudio.

4.3 MUESTREO

Se realizará un muestreo consecutivo no probabilístico.

En todo el proceso del trabajo, la doctoranda y todo el equipo investigador que ha participado en el estudio, asumieron las obligaciones establecidas en la Ley Orgánica 15/1999 sobre Protección de datos de carácter personal, especialmente lo previsto en el Real Decreto 1720/2007 Reglamento de desarrollo de la citada ley. Así mismo, se tendrá en cuenta todo lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

Los datos obtenidos fueron incorporados a una hoja de datos anonimizada para su posterior proceso estadístico.

El presente estudio ha pasado por Comité de Ética, contando con el visto bueno del mismo para su realización.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

Pacientes de ambos sexos, sin límite edad, con diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa aguda que acudan o se encuentren hospitalizados en el hospital durante el periodo estimado de 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2015. El 55% de los pacientes fue reclutado entre los años 2004 y 2011 y el 45% restante, desde el 2012 hasta la actualidad.

EXCLUSIÓN

Quedarán excluidas del estudio las personas cuya información clínica sea incompleta, no sea verificable o se carezca de acceso a la misma.

4.4 TAMAÑO MUESTRAL

Tras el establecimiento de los criterios de inclusión y exclusión, se recogieron 273 pacientes, de los cuales, 55 precisaron ingreso en la UCI. Todos ellos fueron incluidos en el estudio y no contamos con bajas en el mismo. El cálculo muestral definitivo se realizará con posterioridad.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.5.1 Estadística descriptiva

Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se emplearán la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico, dependiendo de la asunción o no, respectivamente, del supuesto de la normalidad de las mismas determinado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para las variables categóricas se emplearán las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Como representaciones gráficas se usarán los diagramas de barras o de sectores, para variables categóricas; y los de barras de error o de cajas, para variables cuantitativas que asuman o no, respectivamente, el supuesto de la normalidad.

4.5.2 Estadística inferencial

La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuará mediante la χ^2 de Pearson, o la prueba exacta de Fisher si ambas fueran dicotómicas, en cuyo caso la valoración del efecto se realizará mediante la estimación del riesgo (RP), y su precisión con su intervalo de confianza del 95%.

Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y dependiente cuantitativa de distribución paramétrica se empleará el test t de Student para muestras independientes. Se valorará el efecto mediante la diferencia de medias, y la precisión mediante el intervalo de confianza del 95%. Si la variable dependiente vulnerara el supuesto de la normalidad se empleará el test U de Mann Whitney. La medida del efecto se valorará en ambos casos mediante la diferencia de las medianas.

La medida de asociación entre una variable independiente politómica y dependiente cuantitativa se estimará con el test F de Snedecor (ANOVA de una vía) o con el de Kruskal Wallis, dependiendo del carácter gaussiano o no, respectivamente, de dicha variable cuantitativa. Las comparaciones múltiples post hoc se efectuarán mediante el test de Bonferroni, para distribuciones paramétricas con varianzas iguales, el test T3 de Dunnett para distribuciones paramétricas con varianzas desiguales; o con el test de las medianas, para distribuciones no paramétricas, previa corrección del nivel de significación estadística según el número de comparaciones.

Para determinar la asociación entre una variable dependiente dicotómica y más de una categórica o cuantitativa, así como variables de interacción, se empleará un modelo explicativo de regresión logística (Log Rank). Dentro del mismo se valorará el efecto de cada variable a través de sus correspondientes odds ratio (OR) y la precisión mediante su intervalo de confianza del 95%.

En todos los casos, como grado de significación estadística se empleará un valor de $p < 0,05$ y la aplicación estadística será el paquete SPSS® versión 15.

4.6 MÉTODO

Todos los pacientes serán diagnosticados según clínica –disnea, dolor torácico, síncope, signos de insuficiencia cardíaca, inestabilidad hemodinámica, alteración del nivel de conciencia– con registro estricto de electrocardiografía y constantes vitales –tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura y saturación parcial de oxígeno– y se confirmará el diagnóstico con Angiografía torácica por tomografía computarizada multidetector –AngioTC– y/o Gammagrafía de ventilación/perfusión. El apoyo al diagnóstico, el manejo terapéutico y estimación pronóstica se realizará con pruebas complementarias a saber: Valoración funcional pulmonar mediante gasometrías arteriales periódicas, ecocardiografía transtorácica (contractilidad cardíaca, morfología y la presencia o no de dilatación de cavidades cardíacas derechas, funcionalidad del ventrículo derecho mediante la medición del TAPSE –*tricuspid planne systolic excursion*–, presencia o no de insuficiencia tricuspídea con medición del área de regurgitación de dicha válvula, presiones arteriales pulmonares, y presencia o no de derrame pericárdico), biomarcadores séricos clásicos –proBNP, troponina T, creatinina, LDH, PCR, D-Dímero–, biomarcadores séricos de nueva aparición -Troponina T ultrasensible, NT-proBNP–, siendo los pacientes catalogados por gravedad y recibiendo tratamiento según la escala Pulmonary Embolism Severity Index –PESI– de gravedad publicada en la AJRCCM 2005 y validada en España (Ver Tabla 4) y PESI simplificada (Tabla 5).

TABLA 4. VARIABLES PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ESCALA PULMONARY EMBOLISM SEVERITY INDEX (PESI)

| Variable | Puntuación |
|-------------------------------------|-------------------|
| Características demográficas | |
| Edad | Años |
| Sexo varón | 10 |
| Comorbilidad | |
| Cáncer | 30 |
| Fallo cardíaco | 10 |
| Enfermedad pulmonar crónica | 10 |
| Hallazgos clínicos | |
| FC \geq 110 lpm | 20 |
| PAS < 100 mmHg | 30 |
| FR \geq 30 rpm | 20 |
| T ^a < 36°C | 20 |
| Estado mental alterado | 60 |
| SatO ₂ < 90% | 20 |
| Clases de riesgo | Puntos |
| Clase I muy bajo | < 65 |
| Clase II bajo | 66-85 |
| Clase III intermedio | 86-105 |
| Clase IV alto | 106-125 |
| Clase V muy alto | > 125 |

TABLA 5 ESCALA DE GRAVEDAD PULMONARY EMBOLISM SEVERITY INDEX SIMPLIFICADA (PESIS)

| Ítems | Puntaje |
|---|-------------------|
| Edad > 80 años | 1 punto |
| Historia de cáncer | 1 punto |
| Historia de insuficiencia cardiaca o EPOC | 1 punto |
| Pulso > 110 lpm | 1 punto |
| Presión arterial sistólica < 100 mmHg | 1 punto |
| SatO ₂ < 90% | 1 punto |
| Clasificación del riesgo | Puntuación |
| Bajo riesgo | 0 puntos |
| Alto riesgo | ≥ 1 punto |

Las determinaciones gasométricas –presión arterial parcial de O₂, pO₂ y presión arterial parcial de CO₂, pCO₂– se analizaron en gasómetros Roche cobas b 221®. El gasómetro consta de cuatro cubetas con cuatro electrodos –de pH, de CO₂, de O₂ y co-oximetría–. El electrodo que mide el CO₂ es un pH-ímetro mientras que el que mide O₂, lo hace mediante la detección de reacciones de oxidación. Ambas determinaciones se expresan según unidades del Sistema Internacional –SI– en mm Hg^{19,20}.

La pO₂ se cuantifica con el electrodo de Clark, constituido por un cátodo de platino y un ánodo de cloruro de plata que se hallan unidos por un puente electrolítico de cloruro potásico y con voltaje polarizante de 0,5-0,6 voltios^{21,22,23}.

Para la cuantificación de la pCO₂ se emplea el electrodo de Stow-Severinghaus. Consiste en un electrodo de pH estándar que se encuentra sumergido en una solución tamponada de bicarbonato sódico y separado de la muestra de sangre por una membrana que solo permite el paso de CO₂¹⁷⁻¹⁹.

La determinación cuantitativa de creatinina se realiza mediante sistemas Roche/Hitachi cobas c®. Esta prueba cinética colorimétrica se basa en el método de Jaffé. En una solución alcalina, la creatinina forma un complejo amarillo-naranja con el picrato. La tasa de formación de colorante es proporcional a la concentración de creatinina en la

muestra. La prueba emplea la determinación del blanco para minimizar la interferencia por bilirrubina²⁴.

La determinación cuantitativa de LDH *–lactate dehydrogenase optimized–* se realiza mediante sistemas Roche/Hitachi cobas c®. El principio del test se basa en la reacción catalizada por la LDH entre piruvato y NADH para formar L-lactato y NAD⁺. La velocidad inicial de oxidación de NADH es directamente proporcional a la actividad catalítica de la LDH. Se determina midiendo la reducción de la absorbancia²⁵.

La determinación cuantitativa de PCR *–proteína C reactiva–* se realiza mediante analizadores Roche/Hitachi® empleando para ello el test Tina-quant CRPHS *–prueba inmunturbidimétrica–*. La prueba se basa en el principio del test inmunológico de aglutinación intensificado por partículas. Los anticuerpos anti-CRP unidos a micropartículas de látex reaccionan con el antígeno de la muestra para formar un complejo antígeno-anticuerpo. La aglutinación resultante se mide turbidimétricamente²⁶.

La determinación de D-Dímero se realiza mediante un ensayo inmunturbidimétrico, de la casa Siemens®, con partículas intensificadoras para la determinación cuantitativa de productos de degradación de la malla de fibrina *–dímeros D–* en plasma humano²⁷.

Para la medición cuantitativa de la troponina T y troponina T ultrasensible *–hs–* se emplea el test Elecsys mediante inmunoensayo “ECLIA” *–electrohemiluminescence immunoassay–* en analizadores Roche cobas e®. Se emplean dos anticuerpos monoclonales específicos que reconocen dos epítopes *–en los aminoácidos 125-131 y 136-147–*. El principio del test emplea una técnica sándwich con dos incubaciones y una posterior fijación a la superficie de un electrodo por magnetismo²⁸.

Para la medición cuantitativa de NT-proBNP se emplea el test Elecsys mediante inmunoensayo “ECLIA” *–electrohemiluminescence immunoassay–* en analizadores Roche cobas e®. Se emplean dos anticuerpos monoclonales específicos que reconocen los epítopes situados en el tramo N-terminal (1-76) del proBNP (1-108). El principio del test emplea una técnica sándwich con dos incubaciones y una posterior fijación a la superficie de un electrodo por magnetismo²⁹.

Las determinaciones ecocardiográficas se realizaron con ecógrafos Philips HDI 5000®, Sonos 5500® y Sonosite®. Se registraron tanto el modo M, 2D y doppler –con onda pulsada y continua–.

Dilatación de cavidades cardiacas derechas: Medidas realizadas en modo 2D y doppler. Estadificación según la Sociedad Americana de ecocardiografía^{30,31}.

Regurgitación de la válvula tricúspide –área y velocidad– mediante ecocardiografía bidimensional, en modo M y Doppler. Los métodos cuantitativos proporcionan el volumen y la fracción de regurgitación. La cantidad de flujo sanguíneo a través del orificio insuficiente se determina mediante la ecuación de ASPI^{27,32}. Ver Tabla 6.

La medición del TAPSE –*tricuspid planne systolic excursion*– se determina con el modo M^{28,33}.

La determinación de las presiones de arteria pulmonar se realizan en modo doppler a partir de las velocidades de regurgitación tricúspide y pulmonar –sistólica y diastólica respectivamente–. Las presiones arteriales pulmonares medias se determinan mediante ecuación de regresión de Mahan^{27-28,34}. Ver Tabla 6.

La determinación de la presencia o no de derrame pericárdico se obtiene mediante modo M y 2D^{35,36}.

TABLA 6 Ecuación de Mahan para el cálculo de presión de la arteria pulmonar y ecuación de ASPI para el cálculo de regurgitación de válvula tricuspídea.

Ecuación de Mahan: $PMAP = 79 - 0,45 (TAc)$

PMAP: Presión media arteria pulmonar.

Tac: tiempo de aceleración en el tracto de salida del ventrículo derecho.

Método de ASPI: $OIE = (6,28 \times r^2 \times \text{velocidad del falso espectro}) / \text{velocidad IM}$

OIE: Orificio insuficiente efectivo.

IM: Insuficiencia mitral.

5. RESULTADOS

5.1. Descripción de la muestra. Comorbilidad en función del sexo valorado mediante Índice de Charlson

5.1.1. Descripción de la muestra

La edad media de los 273 pacientes reclutados fue de 71 años, siendo mayores los varones por una diferencia estadísticamente significativa de casi 5 años con respecto a las mujeres ($p = 0,007$).

La media de IMC fue de $28,2 \text{ kg/m}^2$, siendo también mayor en varones, pero con una diferencia mínima, menor de un punto, que podría explicarse por el azar ($p = 0,340$).

Más de la mitad de los pacientes llevaban una vida sedentaria, siendo la diferencia también mayor en los varones y estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Ver Gráfico 1.

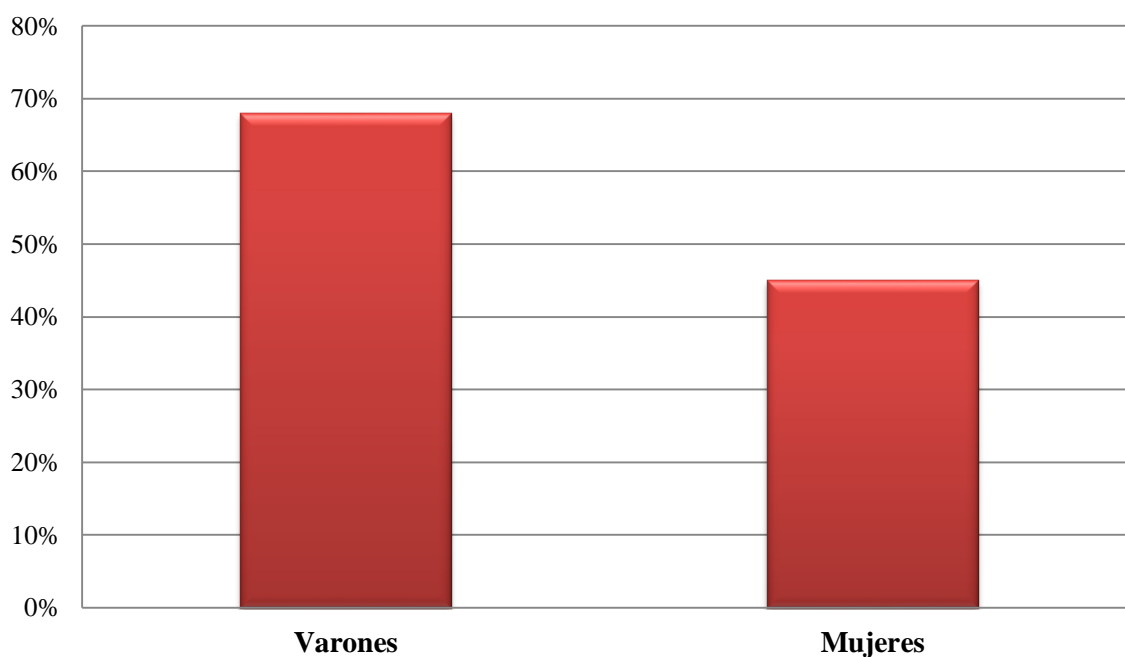


Gráfico 1. Valoración del sedentarismo según sexo en la muestra general de pacientes con TEP

En cuanto al hábito tabáquico de la población, aproximadamente un 65% era no fumadora, frente a un 45% de fumadores y un 46% de exfumadores. Las mujeres

presentan un 28% de tabaquismo activo frente a un 17% de los varones. El 79% de los varones son no fumadores, mientras que las mujeres solo un 52%. Se encuentra, mayoría de mujeres exfumadoras (26,7%) frente a un 7,7% de varones. Las diferencias de frecuencia de los distintos valores en cuanto al hábito tabáquico entre varones y mujeres no pueden ser explicadas por el azar ($p = < 0,001$). Ver Gráfico 2.

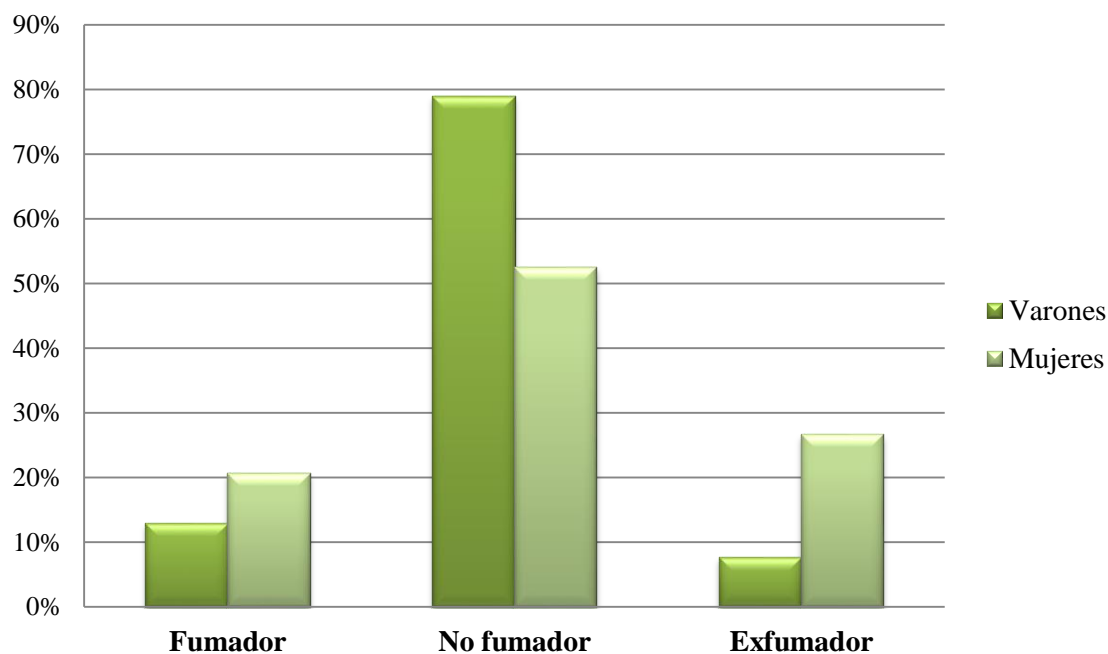


Gráfico 2. Valoración del hábito tabáquico en los pacientes de la muestra según sexo. Grupos: fumador, no fumador y exfumador

Solo un 23% de los pacientes de la muestra presentaban antecedentes (activos o antiguos) de neoplasia, siendo el porcentaje mayor en mujeres (28%) frente al 17,7% de los varones, siendo la diferencia estadísticamente significativa entre sexos ($p = 0,048$). Ver Gráfico 3.

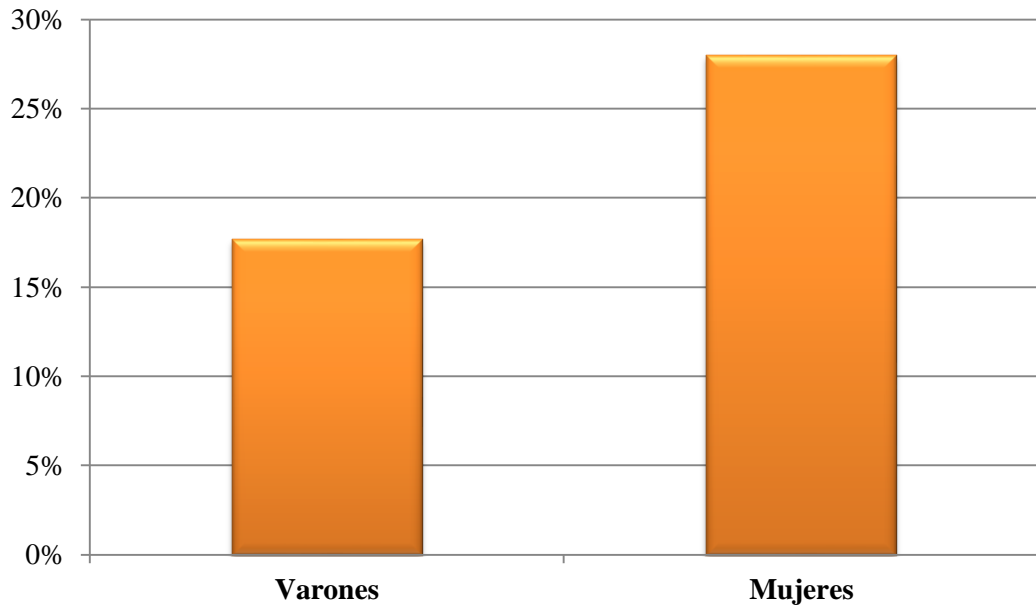


Gráfico 3 Valoración de la presencia de antecedente neoplásico según sexo en los pacientes de la muestra

Solo el 2% de la muestra de mujeres tomaban anticonceptivos orales.

El 7% de la muestra presentó un antecedente de cirugía reciente, siendo el porcentaje mayor en varones y con una diferencia de un 2% con respecto a mujeres, pudiendo ser esta diferencia debida al azar ($p = 0,551$).

Solo 17 pacientes (6,4% del total) tuvieron antecedentes de accidente cerebrovascular agudo, correspondiendo a un 10% de varones y a solo un 3% de las mujeres, encontrando significación estadística en esta diferencia con una $p = 0,016$. Gráfico 4.

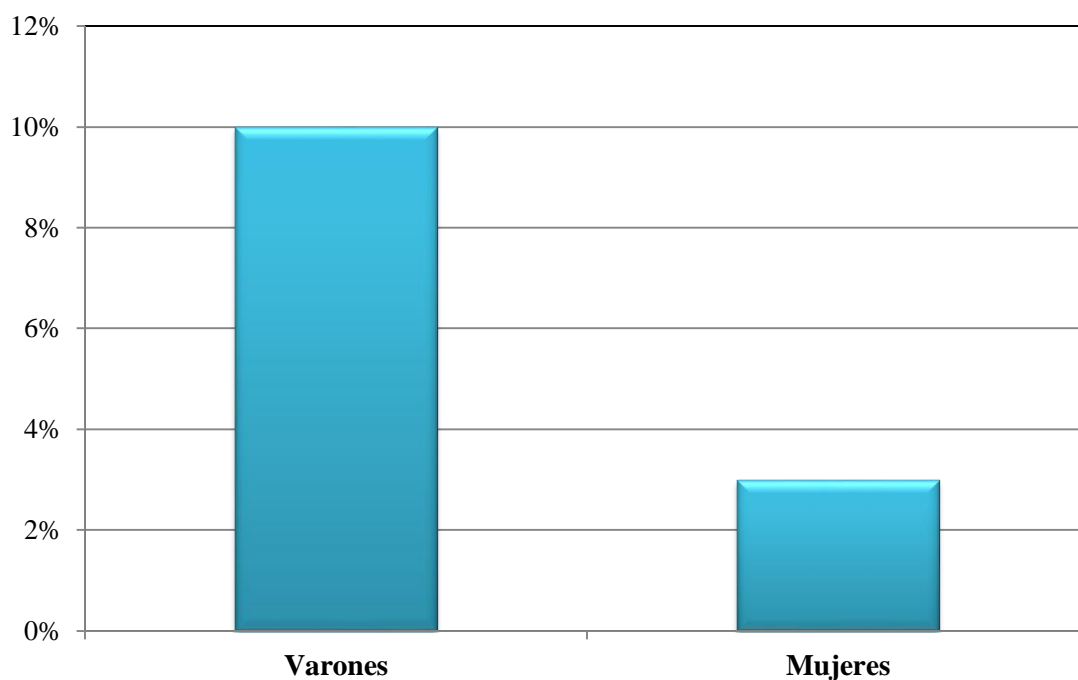


Gráfico 4. Valoración de antecedente de accidente cerebro vascular agudo según sexo en los pacientes de la muestra

El 2,2% del total, correspondiente a 5 pacientes, presentó antecedente de viaje de larga duración, siendo el porcentaje de varones casi el doble que el de las mujeres, pero sin significación estadística ($p = 0,667$).

235 pacientes (90,6% de varones y el 89,5% de las mujeres) no presentaron ningún episodio previo de TEP. Un casi 10% de las mujeres presentaron un cuadro de embolia pulmonar previo al episodio incluido en nuestro estudio frente al 8% de los varones. Solo un varón y una mujer presentaron dos cuadros de embolia pulmonar previos a este episodio. Solo un varón, correspondiente a un 0,8% de la totalidad de hombres, presentó tres eventos de tromboembolia pulmonar previos al episodio actual incluido en nuestro trabajo. No se han encontrado diferencias estadísticamente relevantes de las frecuencias de los distintos valores de antecedentes de TEP previo en ambos sexos ($p = 0,721$). Un 3% de los pacientes refirió antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica venosa, siendo la diferencia mayor en mujeres con un 4,5% frente al 1,6% de los varones y pudiendo ser explicada por el azar ($p = 0,283$). Ver **Tabla 7**.

Tabla 7. Características sociodemográficas (IMC: Índice de masa corporal; ACVA: Accidente cerebrovascular agudo; TEP: Tromboembolismo pulmonar)

| | Total n= 273 | Varones n= 132 | Mujeres N= 141 | p | |
|-----------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------|----------|
| Edad (años cumplidos) | 71 (14) | 73 (12) | 68,6 (14,6) | 0,007* | |
| IMC kg/m ² | 28,2 (4,1) | 28,4 (4,5) | 27,8 (3,6) | 0,340* | |
| Sedentarismo | 139 (56,5%) | 83 (68%) | 56 (45%) | <0,001** | |
| Tabaquismo | Fumador | 45 (17%) | 17 (13%) | 28 (20,7%) | <0,001** |
| | No fumador | 174 (65,7%) | 103 (79%) | 71 (52,6%) | |
| | Exfumador | 46 (17,4%) | 10 (7,7%) | 36 (26,7%) | |
| Cáncer | 61 (23,2%) | 22 (17,7%) | 39 (28%) | 0,048** | |
| Anticonceptivos orales | 2 (1%) | - | 2 (1,5%) | - | |
| Cirugía reciente | 16 (7,3%) | 9 (8,4%) | 7 (6,3%) | 0,551** | |
| Antecedentes ACVA | 17 (6,4%) | 13 (10%) | 4 (3%) | 0,016** | |
| Viaje de larga duración | 5 (2,2%) | 3 (3%) | 2 (1,7%) | 0,667*** | |
| Episodios TEP previo | 0 | 235 (90%) | 116 (90,6%) | 119 (89,5%) | 0,721** |
| | 1 | 23 (8,8%) | 10 (7,8%) | 13 (9,8%) | |
| | 2 | 2 (0,8%) | 1 (0,8%) | 1 (0,8%) | |
| | 3 | 1 (0,4%) | 1 (0,8%) | - | |
| Antecedentes familiares TEP | 8 (3,1%) | 2 (1,6%) | 6 (4,5%) | 0,283*** | |

* T Student; ** χ^2 Pearson; *** Prueba exacta Fisher

5.1.2. Comorbilidad de la muestra en función del sexo valorado mediante el Índice de Charlson

En cuanto a la valoración del Índice de Charlson (ICh), solo un 6,2% de la totalidad de la muestra presentó un ICh de 0 puntos, siendo mayoritariamente mujeres con un 7,8% (varones un 4,5%). Las mayores frecuencias se encuentran entre los 5 (19,8%) y los 4 puntos (15,4%). Las mujeres presentan mayor porcentaje entre los 4 y 5 puntos (con un máximo en los 5 puntos correspondiente a un 20% del total de mujeres), mientras que los varones presentan las máximas frecuencias entre las puntuaciones 5 y 6 (con un máximo en los 6 puntos correspondiente a un 21,2 % del total de la muestra de varones). En las puntuaciones 11-12, se encuentran 4 pacientes, siendo todas ellas mujeres. Se han encontrado diferencias estadísticamente relevantes de las frecuencias de los distintos valores de los ICh entre los pacientes con TEP de ambos sexos ($p = 0,033$), no siendo así en el promedio de los mismos, con valores de 4,7 para ambos ($p = 0,838$). Gráfico 5.

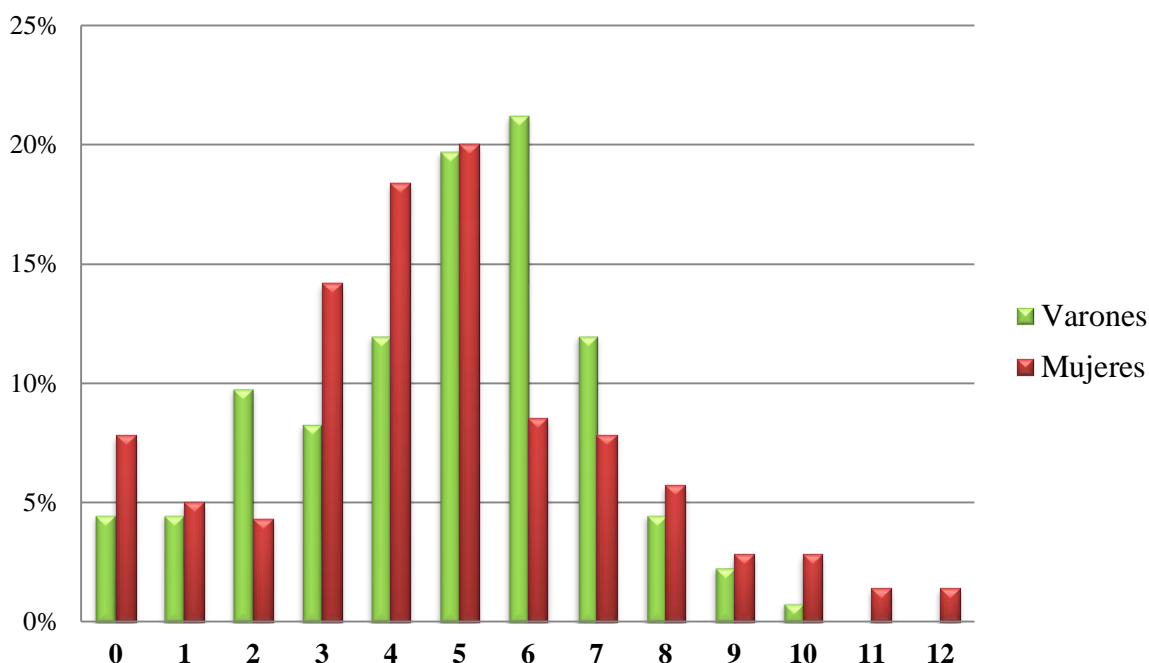


Gráfico 5. Valoración del Índice de Charlson según sexo

Si se realiza una categorización del Índice de Charlson (IChcat) en cuatro grupos o categorías (a saber: 0 puntos; 1-2 puntos; 3-4 puntos; ≥ 5 puntos), se observa un 8% de los pacientes en el grupo de 0 puntos correspondiente a 17 pacientes (la mayoría mujeres) frente a un 55,3% de los pacientes con puntuaciones ≥ 5 puntos (representando los varones un 60,6% de los mismos). Le siguen el grupo de pacientes con puntuaciones 3-4 con un 26,7% y por último las puntuaciones 1-2 con 11,7%. Pese a las diferencias entre grupos no se encuentra una significación estadística con una $p = 0,051$ aunque sí se aprecia una tendencia a que estas diferencias no sean debidas al azar.

Si se evalúa la Clasificación de grado de disnea de la Medical Research Council (MRC), se puede observar los mayores porcentajes en la clase 2 con un 40,6% siendo la mayoría varones con un porcentaje del 42,5% y clase 3 (36%) con 96 pacientes siendo también mayoritariamente varones representando un 40%. Las menores frecuencias se encuentran en la clase 0 representando un 1% del total de la muestra correspondiente a 3 pacientes. Únicamente hay 6 mujeres en la clase 4 correspondiendo a un 2% del total de la muestra de pacientes pudiendo ser estas diferencias explicadas por el azar con una $p = 0,076$. (Ver **Tabla 8**).

Tabla 8. Características basales de los pacientes de la muestra. Índice de Charlson y Clasificación MRC para disnea. (MRC: Medical Research Council)

| | | Total n= 273 | Varones n= 132 | Mujeres n= 141 | p |
|------------------------------------|-----|--------------|----------------|----------------|---------|
| Índice de Charlson | 0 | 17 (6,2%) | 6 (4,5%) | 11 (7,8%) | 0,033* |
| | 1 | 13 (4,8%) | 6 (4,5%) | 7 (5%) | |
| | 2 | 19 (7%) | 13 (9,8%) | 6 (4,3%) | |
| | 3 | 31 (11,4%) | 11 (8,3%) | 20 (14,2%) | |
| | 4 | 42 (15,4%) | 16 (12%) | 26 (18,4%) | |
| | 5 | 54 (19,8%) | 26 (19,7%) | 28 (20%) | |
| | 6 | 40 (14,7%) | 28 (21,2%) | 12 (8,5%) | |
| | 7 | 27 (9,9%) | 16 (12%) | 11 (7,8%) | |
| | 8 | 14 (5%) | 6 (4,5%) | 8 (5,7%) | |
| | 9 | 7 (2,6%) | 3 (2,3%) | 4 (2,8%) | |
| | 10 | 5 (1,8%) | 1 (0,8%) | 4 (2,8%) | |
| | 11 | 2 (0,7%) | - | 2 (1,4%) | |
| | 12 | 2 (0,7%) | - | 2 (1,4%) | |
| Promedio Índice de Charlson | | 4,7(2,4) | 4,7 (2,2) | 4,7 (2,7) | 0,838** |
| Índice de Charlson. Categorización | 0 | 17 (6,2%) | 6 (4,5%) | 11 (7,8%) | 0,051* |
| | 1-2 | 32 (11,7%) | 19 (14,4%) | 13 (9,2%) | |
| | 3-4 | 73 (26,7%) | 27 (20,5%) | 46 (32,6%) | |
| | ≥ 5 | 151 (55,3%) | 80 (60,6%) | 71 (50,4%) | |
| Clasificación MRC para disnea | 1 | 3 (1%) | 1 (0,8%) | 2 (1,4%) | 0,076* |
| | 2 | 53 (20%) | 21 (16,5%) | 32 (23%) | |
| | 3 | 108 (40,6%) | 54 (42,5%) | 54 (39%) | |
| | 4 | 96 (36%) | 51 (40%) | 45 (32%) | |
| | 5 | 6 (2,3%) | - | 6 (4,3%) | |

* χ^2 Pearson; ** t Student

5.1.3. Características del episodio de tromboembolismo pulmonar. Clínica y su relación con el Índice de Charlson

5.1.3.1. Clínica del episodio actual de tromboembolismo pulmonar

En cuanto a la clínica de presentación de la enfermedad tromboembólica venosa aguda de nuestra muestra, un 17% del total de pacientes presentó síncope siendo el porcentaje mayor en los varones con una diferencia de un 5% correspondiente a 4 pacientes más, no siendo estadísticamente significativo con una $p = 0,331$.

Un 52,7% de los pacientes presentó dolor torácico, siendo este síntoma más frecuente en mujeres con un 58,4% frente al 46,4% de los varones. No se encuentra significación estadística con una $p = 0,052$.

Solo el 4,7% de la muestra presentó hemoptisis siendo este porcentaje mayor en mujeres con un 7,6% correspondiente a 10 mujeres frente a 2 varones con 1,6%, no pudiendo ser explicadas estas diferencias por el azar ($p = 0,023$). Ver Gráfico 6.

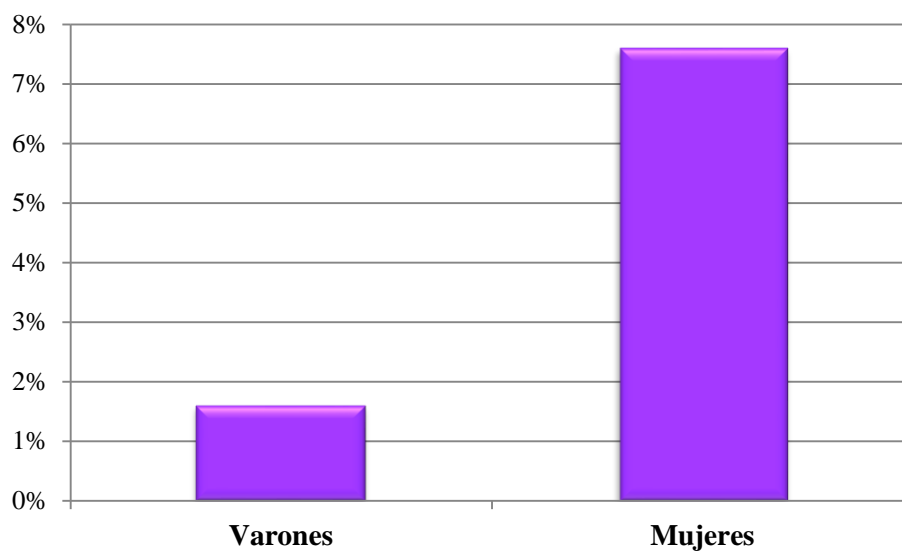


Gráfico 6. Valoración de presencia de hemoptisis en el diagnóstico según sexo

Un 6% de la muestra presentó insuficiencia cardíaca al diagnóstico, correspondiente a 5 varones (con un 4%) y el doble de mujeres con 7,7%, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,248$).

El 10,6% de los pacientes (29 en total) presentó inestabilidad hemodinámica, repartiéndose en 15 varones (11,4%) y 14 mujeres (9,9%) no siendo estadísticamente significativa esta diferencia con una $p = 0,701$. (Ver Tabla 9).

Tabla 9. Características del episodio de Tromboembolismo pulmonar. Clínica. (TAS: Tensión arterial sistólica)

| | Total n= 273 | Varones n= 132 | Mujeres n= 141 | p [*] |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Síncope | 44 (17%) | 24 (19,4%) | 20 (14,8%) | 0,331 |
| Dolor torácico | 138 (52,7%) | 58 (46,4%) | 80 (58,4%) | 0,052 |
| Hemoptisis | 12 (4,7%) | 2 (1,6%) | 10 (7,6%) | 0,023 |
| Insuficiencia cardiaca | 15 (6%) | 5 (4,2%) | 10 (7,7%) | 0,248 |
| Inest. hemodinámica (TAS < 90 mmHg) | 29 (10,6%) | 15 (11,4%) | 14 (9,9%) | 0,701 |

* χ^2 Pearson

5.1.3.2. Clínica del episodio actual de tromboembolismo pulmonar. Sumatorio de síntomas

Casi la mitad de los pacientes de la muestra, correspondientes a un 50,8% de los varones y a un 47,5% de las mujeres presentaron un síntoma de los estudiados. Algo más del 10% presentó 2 síntomas y hasta un 34% de los pacientes (38% varones vs 31% mujeres) no presentaron ninguno. El 0,7% (dos pacientes, un hombre y una mujer) presentaron a la vez 4 síntomas y ningún paciente presentó a la vez los 5 síntomas valorados en el estudio. No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en el sumatorio de síntomas incluidos en el estudio con una $p = 0,141$. (Ver Tabla 10).

5.1.3.3. Clínica del episodio actual de tromboembolismo pulmonar. Relación con el Índice de Charlson

En cuanto a la valoración del Índice de Charlson (ICh) en relación a la sintomatología padecida, la media de ICh presentada en pacientes con síncope fue de 4,6 frente a 4,7 de los que no lo padecieron, pudiendo ser explicada esta diferencia por el azar ($p = 0,688$). Los 138 pacientes que presentaron dolor torácico tenían un ICh medio de 4,2 vs 5,2 de los pacientes que no tuvieron dolor torácico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0,001$. Ver Gráfico 7. La media del ICh de los pacientes con hemoptisis fue de 3,9 frente a 4,6 de los pacientes sin hemoptisis, no hallando diferencias dentro de este grupo. 15 pacientes tuvieron insuficiencia cardíaca con un ICh de 3,15. Los pacientes sin insuficiencia cardíaca presentaron un ICh de 4,65 con una diferencia no significativa entre ellos ($p = 0,341$). La media de ICh de los pacientes con inestabilidad hemodinámica fue de 5 vs 4,65 de los pacientes estables, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,343$). (Ver **Tabla 11**).

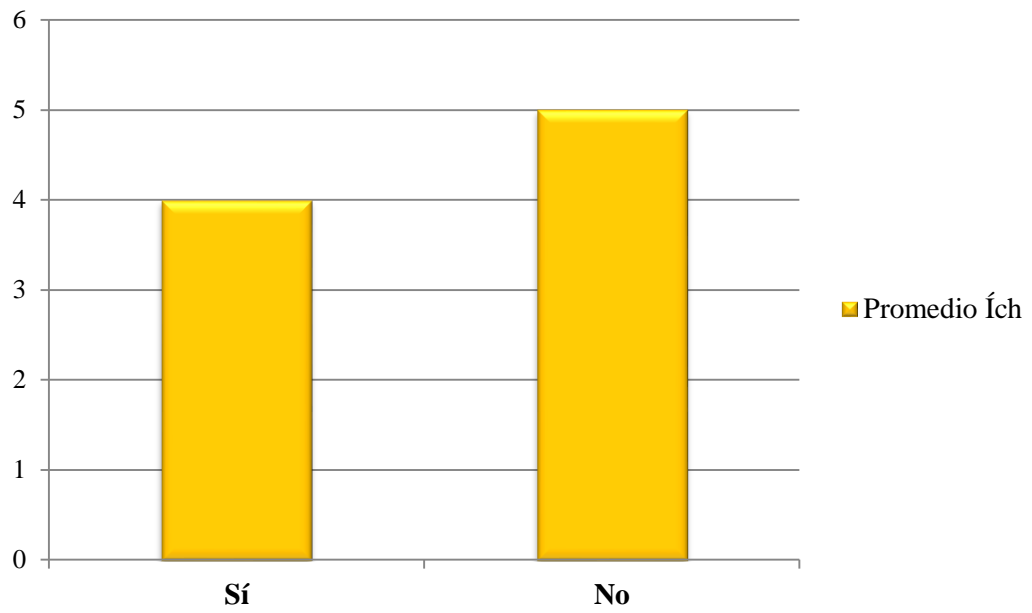


Gráfico 7. Valoración de la presencia de dolor torácico según el promedio de Índice de Charlson

Tabla 10. Características del episodio de tromboembolismo pulmonar. Clínica. Sumatorio de síntomas.

| | | Total n = 273 | Varones n = 132 | Mujeres n = 141 | p* |
|-----------------------|---|------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Sumatorio de síntomas | 0 | 94 (34%) | 50 (38%) | 44 (31%) | 0,141 |
| | 1 | 134 (49%) | 67 (50,8%) | 67 (47,5%) | |
| | 2 | 33 (12%) | 9 (6,8%) | 24 (17%) | |
| | 3 | 10 (3,7%) | 5 (3,8%) | 5 (3,5%) | |
| | 4 | 2 (0,7%) | 1 (0,8%) | 1 (0,7%) | |

* χ^2 Pearson

Tabla 11. Características basales de los pacientes de la muestra. Índice de Charlson según clínica.

| | Síncope | | | Dolor torácico | | | Hemoptisis | | | Insuficiencia cardíaca | | | Inestabilidad hemodinámica | | |
|--------------------|----------------|---------------|------|----------------|-------------|------|---------------|----------------|------|------------------------|----------------|------|----------------------------|---------------|------|
| | Sí | No | p* | Sí | No | p* | Sí | No | p* | Sí | No | p* | Sí | No | p* |
| Índice de Charlson | 44 | 215 | ,688 | 138 | 124 | ,001 | 12 | 245 | ,293 | 15 | 234 | ,341 | 29 | 244 | ,343 |
| | 4,57 (2,55) | 4,73 (2,4) | | 4,17 (2,65) | 5,19 (2) | | 3,92 (3,3) | 4,67 (2,35) | | 5,27 (3,15) | 4,65 (2,37) | | 5 (3) | 4,65 (2,4) | |

* t Student

5.1.3.4. Clínica del episodio actual de tromboembolismo pulmonar. Relación con el Índice de Charlson. Índice de Charlson categorizado según sumatorio de síntomas

Si se realiza una categorización del ICh en 4 grupos o categorías (IChcat) y se valora el sumatorio de sintomatología, se aprecia que casi un 70% de los pacientes sin sintomatología asociada presentaba un IChcat ≥ 5 puntos frente a un 2% del grupo IChcat de 0 puntos. A partir de ahí, se observa que el grueso de pacientes según el sumatorio de síntomas, se encuentran en IChcat ≥ 5 , salvo en el sumatorio de 4 síntomas, que se reparten a partes iguales entre IChcat 0 e IChcat ≥ 5 . Estas diferencias no pueden ser explicadas por el azar con una $p = 0,008$.

El 70% de los varones que no presentaba ningún síntoma tenía un IChcat ≥ 5 frente a un 2% que presentaba IChcat 0 puntos. Un 54% de los pacientes varones presentaba un solo síntoma con IChcat ≥ 5 frente a un 4,5% de IChcat 0 puntos. El 67% de los varones con dos síntomas simultáneos presentaba un IChcat ≥ 5 frente al resto de categorías de IChcat que suponen un 11% cada una de ellas. Dentro del grupo de varones con tres síntomas, el 60 % correspondía al grupo de IChcat ≥ 5 y el 40% restante, a la categoría de IChcat 1-2 puntos. El 100% de los varones con 4 síntomas simultáneos correspondía a un IChcat categorizado de 0 puntos, aunque solo supone un paciente de toda esta muestra. Estas diferencias no pueden explicarse mediante el azar, presentando una $p = 0,003$. Ver Gráfico 8.

Dentro de la muestra de mujeres, el 66% de las que no tenían ningún síntoma, estaban catalogadas dentro de la categorización ≥ 5 del IChcat y solo un 2,3% presentaba un IChcat 0 puntos. El 46% de las mujeres que presentaron un síntoma al diagnóstico, tenía un IChcat ≥ 5 frente al 9% en las categorías de 0 y 1-2 puntos. Más de la mitad de las mujeres con dos síntomas simultáneos se encuadraban dentro de las categorías 3-4 y ≥ 5 . El 80% de las mujeres con tres síntomas a la exploración, tenían IChcat ≥ 5 y el 20% restante un IChcat 3-4. El 100% de las mujeres correspondiente a una paciente presentaba 4 síntomas a la vez y se catalogaba dentro del IChcat ≥ 5 . Dentro de la muestra de las mujeres no se puede descartar que las diferencias encontradas se deban puramente al azar con una $p = 0,118$. (Ver **Tabla 12**).

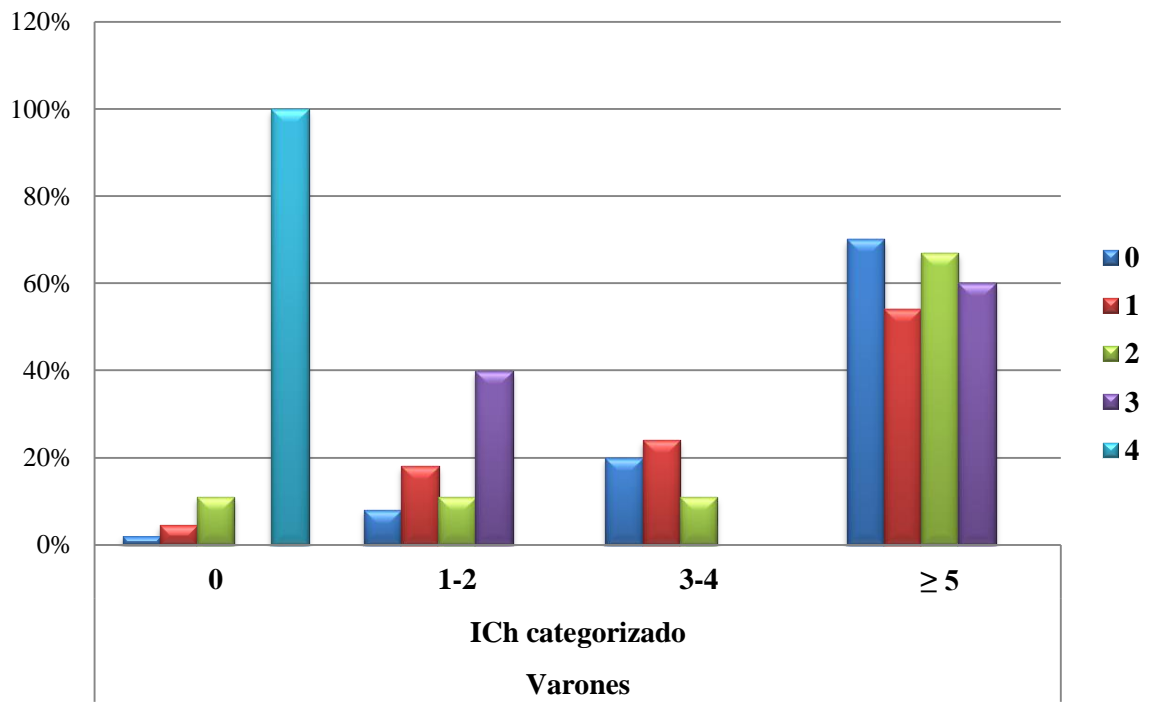


Gráfico 8. Valoración del sumatorio de síntomas asociados al episodio de TEP según la categorización del Índice de Charlson dentro del grupo de varones

Tabla 12. Características basales de los pacientes de la muestra. Índice de Charlson categorizado según sumatorio de síntomas

| | Total n = 273 | | | | | Varones n = 132 | | | | | Mujeres n = 141 | | | | |
|---|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|-------|---------------------------------|-------------|-------------|----------|-------|---------------------------------|--------------|---------------|---------------|-------|
| | Índice de Charlson categorizado | | | | | Índice de Charlson categorizado | | | | | Índice de Charlson categorizado | | | | |
| | 0 | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 | P* | 0 | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 | P* | 0 | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 | P* |
| 0 | 2 (2,1%) | 6 (6,4%) | 22 (23,4%) | 64 (68,1%) | 0,008 | 1 (2%) | 4 (8%) | 10 (20%) | 35 (70%) | 0,003 | 1 (2,3%) | 2 (4,5%) | 12 (27%) | 29 (66%) | 0,118 |
| 1 | 9 (6,7%) | 18 (13,4%) | 40 (29,9%) | 67 (50%) | | 3 (4,5%) | 12 (18%) | 16 (24%) | 36 (54%) | | 6 (9%) | 6 (9%) | 24 (35,8%) | 31 (46,3%) | |
| 2 | 5 (15,2%) | 6 (18,2%) | 10 (30,3%) | 12 (36,4%) | | 1 (11%) | 1 (11%) | 1 (11%) | 6 (67%) | | 4 (16,7%) | 5 (20,8%) | 9 (37,5%) | 6 (25%) | |
| 3 | - | 2 (20%) | 1 (10%) | 7 (70%) | | - | 2 (40%) | - | 3 (60%) | | - | - | 1 (20%) | 4 (80%) | |
| 4 | 1 (50%) | - | - | 1 (50%) | | 1 (100%) | - | - | - | | - | - | - | 1 (100%) | |

* χ^2 Pearson

5.1.3.5. Valoración de la escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), PESI categorizado y PESI simplificada

Si se evalúa la Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), las mayores frecuencias se encuentran en las clases II y III con un 24% y un 28% respectivamente, seguidas de la clase V con un 22% con una distribución bastante simétrica entre sexos. Solo un 7% de los pacientes de la muestra se catalogaron como clase I. Las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas con una $p = 0,963$.

Si se realiza una categorización de PESI en dos grupos (PESICat) y se divide a los pacientes en PESICat I-III y PESICat IV-V, se observa que casi el 60% de los pacientes de la muestra se encuentran en el grupo PESICat I-III, correspondiendo a un 61,7% de varones y un 58% de mujeres. El 40% restante correspondiente a 104 pacientes (46 varones y 58 mujeres) se catalogaron como PESICat IV-V. Las diferencias halladas pueden ser explicadas por el azar al hallar una $p = 0,546$.

En cuanto a la valoración del PESI simplificado (PESIs), las mayores frecuencias se encuentran en las clases 1 y 2 con un 34% (varones 37,7%/mujeres 30,5%) y un 31,7% (varones 31%/mujeres 32,2%) respectivamente. Le sigue la clase 3 con un 14,7% correspondiente a 33 pacientes (varones 16%/mujeres 13,6%). En comparación con el PESI, en el PESIs las menores frecuencias se observan en la clase 4 con un 5,8% correspondiente a 13 pacientes (con un 5,7% de varones y un 6% de mujeres). No se han encontrado diferencias estadísticamente relevantes en las frecuencias de los distintos valores de PESIs ($p = 0,469$). (Ver Tabla 13).

Tabla 13. Características del episodio de tromboembolismo pulmonar. Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) y PESI simplificada

| | | Total n= 273 | Varones n= 132 | Mujeres n= 141 | p* |
|-------------------|--------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------|
| PESI | Clase I | 18 (7%) | 8 (6,7%) | 10 (7,2%) | 0,963 |
| | Clase II | 63 (24,4%) | 29 (24,2%) | 34 (24,6%) | |
| | Clase III | 73 (28,3%) | 37 (30,8%) | 36 (26%) | |
| | Clase IV | 46 (17,8%) | 20 (16,7%) | 26 (18,8%) | |
| | Clase V | 58 (22,5%) | 26 (21,7%) | 32 (23,2%) | |
| PESI categorizado | Clases I-III | 154 (59,7%) | 74 (61,7%) | 80 (58%) | 0,546 |
| | Clases IV-V | 104 (40,3%) | 46 (38,3%) | 58 (42%) | |
| PESI simplificado | 0 | 31 (13,8%) | 10 (9,4%) | 21 (17,8) | 0,469 |
| | 1 | 76 (34%) | 40 (37,7%) | 36 (30,5%) | |
| | 2 | 71 (31,7%) | 33 (31%) | 38 (32,2%) | |
| | 3 | 33 (14,7%) | 17 (16%) | 16 (13,6%) | |
| | 4 | 13 (5,8%) | 6 (5,7%) | 7 (6%) | |

* χ^2 Pearson

5.2. Distinción de características según zona de hospitalización: Unidad de cuidados intensivos versus planta de hospitalización

5.2.1. Valoración de las características de los pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI). Clínica, comorbilidad según sexo evaluada mediante Índice de Charlson, severidad del episodio de TEP evaluada mediante escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), fibrinólisis y episodios de sangrado mayor/menor

5.2.1.1. Características de los pacientes con TEP ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI). Clínica

Si se valoran las características de los pacientes que ingresan en unidad de cuidados intensivos (UCI), se puede observar que, del total de pacientes de la muestra, 55 llegaron a precisar ingreso en este área de hospitalización, correspondiendo a 24 varones y 31 mujeres. El 29% de los pacientes presentaron síncope (40% varones y 20% mujeres) con una $p = 0,134$. Más de la mitad de la muestra presentó dolor torácico, siendo mayor en mujeres con un 60% (varones 45,5%) con una $p = 0,228$. Solo el 4% de la muestra, todas mujeres, presentó hemoptisis ($p = 0,499$). El 9% de la muestra, solo mujeres, presentó insuficiencia cardíaca ($p = 0,123$). El 30% de la muestra, con un 39% de varones y casi el 23% de las mujeres, presentó inestabilidad hemodinámica con una $p = 0,227$. Pese a los datos encontrados no se hallan diferencias estadísticamente significativas. Ver **Tabla 14**).

Tabla 14. Características de los pacientes con TEP ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI). Clínica. (TAS: Tensión arterial sistólica)

| | Total n= 55 | Varones n= 24 | Mujeres n= 31 | p* |
|-----------------------------------|----------------|------------------|------------------|-------|
| Síncope | 15 (29%) | 9 (41%) | 6 (20%) | 0,134 |
| Dolor torácico | 28 (54%) | 10 (45,5%) | 18 (60%) | 0,228 |
| Hemoptisis | 2 (4%) | - | 2 (7%) | 0,499 |
| Insuficiencia cardíaca | 4 (9%) | - | 4 (15%) | 0,123 |
| Inest. Hemodinámica TAS < 90 mmHg | 16 (30%) | 9 (39%) | 7 (22,6%) | 0,227 |

* χ^2 Pearson

5.2.1.2. Características de los pacientes con TEP ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI). Índice de Charlson. Clasificación MRC para disnea

Si se realiza una valoración del Índice de Charlson (ICh) de la muestra de pacientes ingresados en UCI, se aprecia que las mayores frecuencias se encuentran entre los ICh 3 y 5 puntos. Hay más mujeres en las categorías de ICh de 0-3 y más varones en categorías superiores (a partir de ICh 5). Con ICh de 8 puntos solo se hallan 3 pacientes, representando un 5,5% y siendo la totalidad de ellos varones. De ICh 9-12 no se encuentra ningún paciente. Pese a las diferencias encontradas, no hemos podido apreciar significación estadística en estos resultados con una $p = 0,428$.

El promedio de ICh es de 3,64 puntos para los pacientes de la UVI, siendo en la muestra de varones superior con 4,4 frente a los 3 puntos de las mujeres, no pudiendo ser esta diferencia explicada por el azar con una $p = 0,025$.

Si se estudia la categorización del ICh (IChcat), más de la mitad de los pacientes se distribuyen entre el IChcat 3-4 con un 34,5% (mujeres 35,5% vs varones 33%) e IChcat ≥ 5 con un 36,4% (varones 50% vs mujeres 25,8%). En categorías inferiores, se encuentran más mujeres que varones en cada una de las categorías IChcat 0 e IChcat 1-2, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,193$).

La clasificación MRC para la disnea, pone de manifiesto la ausencia de pacientes con grado I ingresados en UVI. Más del 50% de los pacientes se encuentran en grado IV, siendo mayormente varones con un 71% frente al 45% de mujeres. Le sigue el grado III con un 28% de los pacientes de la muestra, encontrando en este caso, más mujeres que varones (34,5% frente al 19% respectivamente). En clase V, solo hay 3 pacientes de los que el 100% son mujeres. Estas diferencias pueden ser explicadas por el azar con una $p = 0,191$. (Ver **Tabla 15**)

Tabla 15. Características de los pacientes con TEP ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI). Índice de Charlson. Clasificación MRC para disnea. (MRC: Medical Research Council)

| | | Total n= 55 | Varones n= 24 | Mujeres n= 31 | p |
|-----------------------------------|-----|----------------|------------------|------------------|---------|
| Índice de Charlson | 0 | 6 (11%) | 1(4,2%) | 5 (16%) | 0,428* |
| | 1 | 6 (11%) | 2 (8,3%) | 4 (13%) | |
| | 2 | 4 (7,3%) | 1 (4,2%) | 3 (9,7%) | |
| | 3 | 12 (21,8%) | 6 (25%) | 6 (19,4%) | |
| | 4 | 7 (12,7%) | 2 (8,3%) | 5 (16%) | |
| | 5 | 8 (14,5%) | 4 (16,7%) | 4 (13%) | |
| | 6 | 5 (9%) | 3 (12,5%) | 2 (6,5%) | |
| | 7 | 4 (7,3%) | 2 (8,3%) | 2 (6,5%) | |
| | 8 | 3 (5,5%) | 3 (12,5%) | - | |
| | 9 | - | - | - | |
| | 10 | - | - | - | |
| | 11 | - | - | - | |
| | 12 | - | - | - | |
| Promedio índice de Charlson | | 3,64 (2,3) | 4,4 (2,3) | 3 (2,1) | 0,025** |
| Índice de Charlson categorización | 0 | 6 (11%) | 1 (4,2%) | 5 (16%) | 0,193* |
| | 1-2 | 10 (18%) | 3 (12,5%) | 7 (22,6%) | |
| | 3-4 | 19 (34,5%) | 8 (33%) | 11 (35,5%) | |
| | ≥ 5 | 20 (36,4%) | 12 (50%) | 8 (25,8%) | |
| Clasificación MRC para disnea | I | - | - | - | 0,191* |
| | II | 5 (10%) | 2 (9,5%) | 3 (10%) | |
| | III | 14 (28%) | 4 (19%) | 10 (34,5%) | |
| | IV | 28 (56%) | 15 (71%) | 13 (45%) | |
| | V | 3 (6%) | - | 3 (10%) | |

* χ^2 Pearson; ** T Student

5.2.1.3. Características de los pacientes con TEP ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI). Severidad del episodio de TEP evaluada mediante escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

En cuanto a la severidad evaluada mediante escala PESI, la mayor parte de los pacientes con un 37% corresponde a una clase V, siendo mayoritariamente varones con un 48% vs mujeres con 29%, seguido de la clase II, donde las mujeres son mayoritarias con un 35,5% (varones 17%). Las diferencias encontradas pueden ser debidas al azar con una $p = 0,120$.

Si se realiza una categorización de la escala PESI (PESICat) en dos grupos, se encuentra que los pacientes se distribuyen por igual en el grupo PESICat I-III y grupo PESICat IV-V con un 50% de los pacientes en cada una de las categorías. Se aprecia mayor cantidad de mujeres en las clases I-III con un 64,5% frente al 30,4%. El 69,7% de los varones se catalogaron dentro del grupo clase IV-V frente al 35,5% de las mujeres, siendo todos estos hallazgos estadísticamente significativos con una $p = 0,013$. Ver Gráfico 9.

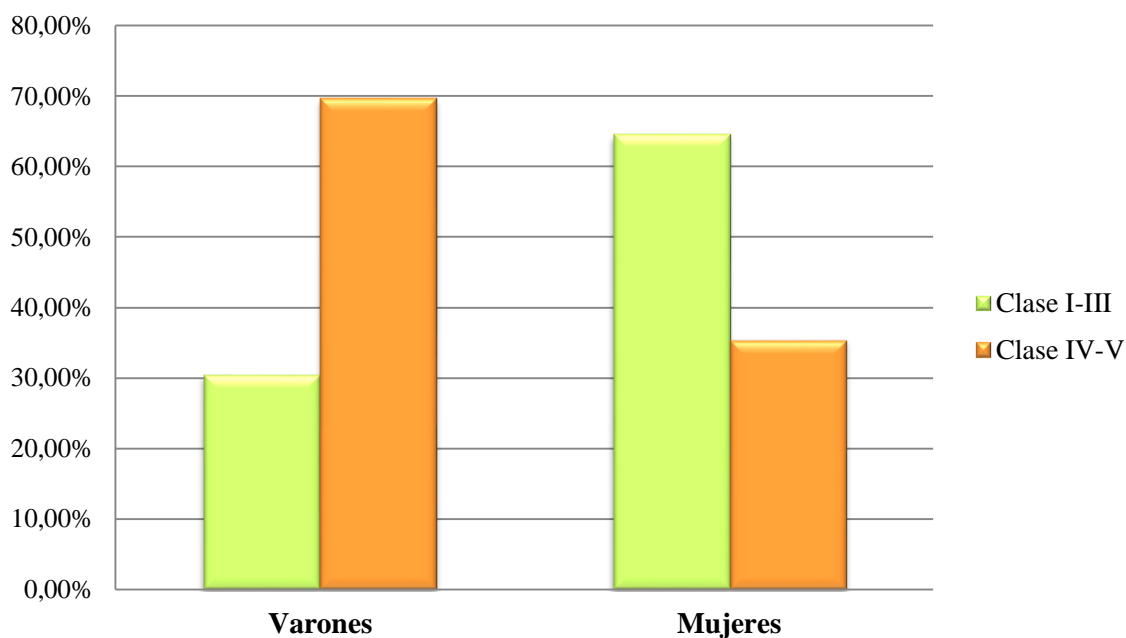


Gráfico 9 Valoración del PESI categorizado según sexo

En cuanto al PESI simplificado, la mayoría de los pacientes se encuentran en las clases 1, 2 y 3 con porcentajes de 24-26%. En la clase 4, solo se encuentra el 7,4% de los pacientes de la muestra, siendo más del doble las mujeres con un 10% frente a varones con un 4%. En las clases 0 y 1 se observa predominancia de sexo femenino con un 19 y 29% de mujeres respectivamente (13 y 17,4% de varones). No se ha encontrado diferencia estadística con una $p = 0,541$.

El 5,5% de los pacientes ingresados en UCI precisó intubación orotraqueal y ventilación mecánica, los cuales fueron todos varones, pero sin encontrar una significación estadística ($p = 0,077$). Se aprecia una tendencia que posiblemente se corrigiera con el aumento de tamaño muestral, puesto que nuestra N de intubados es muy pequeña, con solo tres pacientes de los 55 que precisaron ingreso en UI. Además, hemos hecho un cálculo de las medias de APACHE II de los pacientes que requirieron ventilación, siendo de 30 en comparación con los no ventilados, que fue de 18, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0,012$. (Ver **Tabla 16**).

5.2.1.4. Características de los pacientes con TEP ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI). Tratamiento fibrinolítico. Episodios de sangrado mayor/menor

El 24% de los pacientes de la UCI, recibió tratamiento fibrinolítico, mayoritariamente varones con un 30% (mujeres 19%) sin ser esto estadísticamente significativo con una $p = 0,346$.

Ningún paciente presentó sangrado mayor. El 31% de los pacientes, con un 50% de varones, presentó algún episodio de sangrado menor, sin embargo, no puede ser explicado por el azar con una $p = 0,007$. Ver Gráfico 10. (Ver **Tabla 16**).

La media del score APACHE II de los pacientes ingresados en UVI fue de 19, existiendo una diferencia significativa entre varones y mujeres (22 y 17 respectivamente), no siendo estas diferencias debidas al azar con una $p = 0,030$. Ver **Tabla 17**.

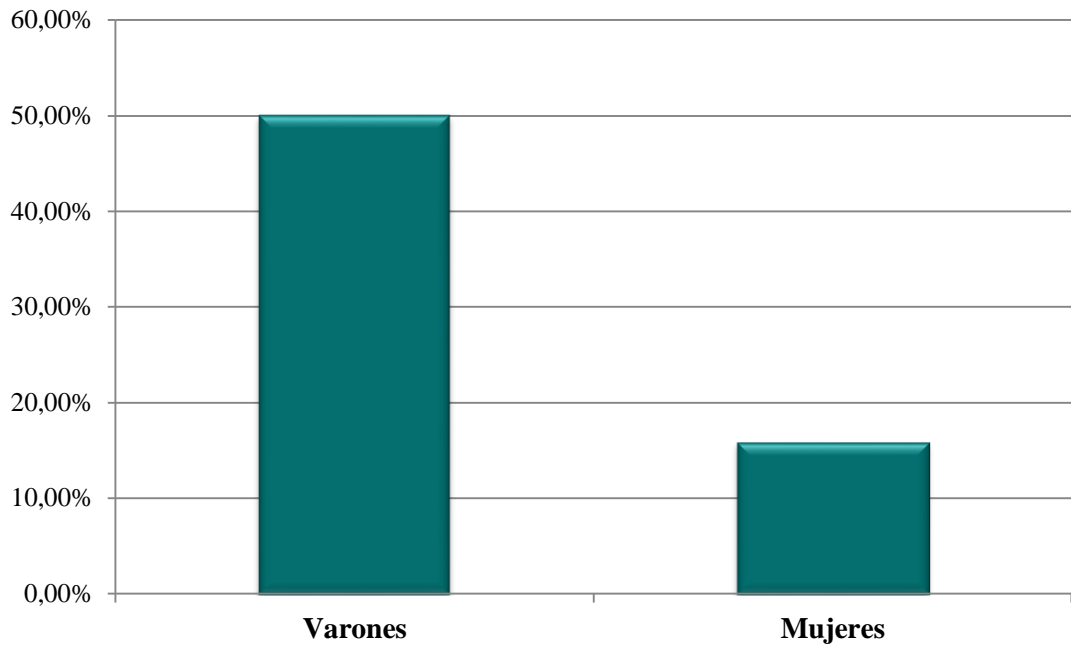


Gráfico 10. Evaluación de la presencia de sangrado menor según sexo dentro de la muestra de pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos

Tabla 16. Características de los pacientes con TEP ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI). Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), fibrinólisis, sangrados mayor/menor

| | Total n= 55 | Varones n= 24 | Mujeres n= 31 | p | |
|---------------------------|----------------|------------------|------------------|------------|---------|
| APACHE II \bar{X} (DE) | 19 (8) | 22 (7) | 17 (8) | 0,030* | |
| PESI | Clase I | 2 (3,7%) | 1 (4,3%) | 1 (3%) | 0,120** |
| | Clase II | 15 (27,8%) | 4 (17%) | 11 (35,5%) | |
| | Clase III | 10 (18,5%) | 2 (8,7%) | 8 (26%) | |
| | Clase IV | 7 (13%) | 5 (21,7%) | 2 (6,5%) | |
| | Clase V | 20 (37%) | 11 (48%) | 9 (29%) | |
| PESI categorización | Clases I-III | 27 (50%) | 7 (30,4%) | 20 (64,5%) | 0,013** |
| | Clases IV-V | 27 (50%) | 16 (69,6%) | 11 (35,5%) | |
| PESI simplificado | 0 | 9 (16,7%) | 3 (13%) | 6 (19%) | 0,541** |
| | 1 | 13 (24%) | 4 (17,4%) | 9 (29%) | |
| | 2 | 14 (26%) | 7 (30%) | 7 (22,6%) | |
| | 3 | 14 (26%) | 8 (35%) | 6 (19%) | |
| | 4 | 4 (7,4%) | 1 (4%) | 3 (10%) | |
| Fibrinólisis | 13 (24,1%) | 7 (30%) | 6 (19%) | 0,346** | |
| Ventilación mecánica (VM) | 3 (5,5%) | 3 (12,5%) | - | 0,077** | |
| Sangrado mayor | - | - | - | | |
| Sangrado menor | 17 (30,9%) | 12 (50%) | 5 (16%) | 0,007** | |

*T student; ** χ^2 Pearson

Tabla 17. Media del score APACHE II según los pacientes hayan precisado ventilación mecánica

| | Ventilación mecánica SI | Ventilación mecánica NO | p* |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| APACHE II \bar{X} (DE) | 30 (5) | 18 (8) | 0,012 |

* Tstudent

5.2.2. Valoración de las características de los pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) ingresados en planta de hospitalización. Clínica, comorbilidad según sexo evaluada mediante Índice de Charlson, severidad del episodio de TEP evaluada mediante escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

5.2.2.1. Características de los pacientes con TEP ingresados en planta de hospitalización. Clínica

Si se estudia a los 218 pacientes con TEP ingresados en planta de hospitalización (108 varones y 110 mujeres) y se valora la clínica de presentación, el 13% de la muestra repartidos a partes iguales entre mujeres y varones presentaron síncope. Más de la mitad de la muestra, presentó dolor torácico, siendo más frecuente en mujeres con un 57% versus el 45% de los varones. Solo el 5% de la muestra correspondiente a 10 pacientes presentó hemoptisis, siendo este hallazgo más frecuente en mujeres con un 7% vs el 2% de varones. El 5% de los pacientes presentó insuficiencia cardíaca con una distribución bastante homogénea entre mujeres y varones. El 6% de todos los pacientes presentó inestabilidad hemodinámica con una distribución también a partes iguales. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las frecuencias correspondientes a la clínica presentada con una $p > 0,05$ en cada una de las variables. (Ver **Tabla 18**).

Tabla 18. Características de los pacientes con TEP ingresados en planta de hospitalización. Clínica. (TAS: Tensión arterial sistólica)

| | Total n= 218 | Varones n= 108 | Mujeres n= 110 | P [*] |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Síncope | 28 (13%) | 14 (13%) | 14 (13%) | 0,915 |
| Dolor torácico | 109 (51%) | 47 (45%) | 62 (57%) | 0,076 |
| Hemoptisis | 10 (5%) | 2 (2%) | 8 (7,3%) | 0,102 |
| Insuficiencia cardiaca | 11 (5%) | 5 (5%) | 6 (5,5%) | 0,806 |
| Inest. Hemodinámica TAS < 90 mmHg | 13 (6%) | 6 (6%) | 7 (6,4%) | 0,828 |

* χ^2 Pearson

5.2.2.2. Características de los pacientes con TEP ingresados en planta de hospitalización. Índice de Charlson. Clasificación MRC para disnea

En cuanto a la valoración del índice de Charlson (ICh) la mayor concentración de pacientes se observa entre los 5 y 6 puntos con un 21,5% y un 16% del total de la muestra. Los varones presentan máximas frecuencias entre los 5 y 6 puntos con aproximadamente un 20% en cada uno. Entre los 8 y 10 puntos solo hay 7% del total de varones, no encontrando ningún paciente entre los 11 y 12 puntos. Dentro de la muestra de mujeres, se aprecia mayoría entre los 4 y 5 puntos con un 18 y un 22% respectivamente. Se encuentra un 2% de la muestra total de pacientes en 11 y 12 puntos, siendo el 100% de sexo femenino y repartiéndose al 50% entre ambas puntuaciones. Las diferencias en frecuencias observadas dentro del ICh han resultado ser estadísticamente significativas con una $p = 0,012$. Ver Gráfico 11.

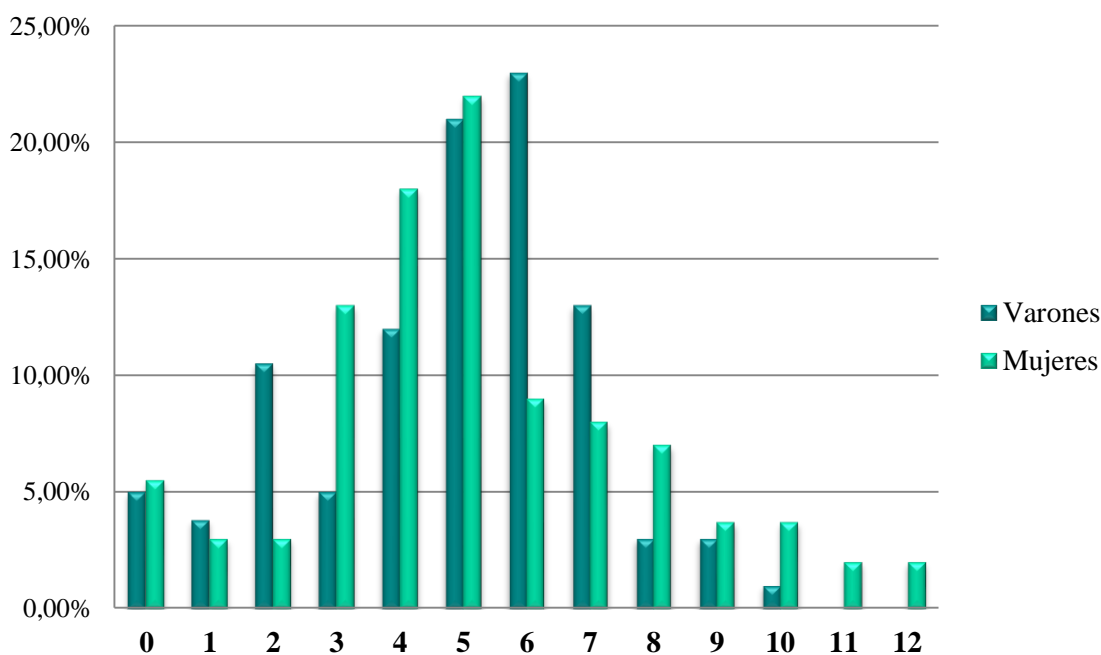


Gráfico 11. Valoración del Índice de Charlson según sexo dentro de la muestra de pacientes ingresados en planta de hospitalización

El promedio del ICh observado en el total de la muestra es de 4,98, siendo ligeramente mayor en mujeres que en hombres con 5,1 puntos frente a 4,8 pudiendo ser esto explicado por el azar con una $p = 0,338$.

Si se realiza una categorización del ICh en 4 grupos o categorías, algo más del 60% de los pacientes se encuentran dentro del $ICh_{cat} \geq 5$ (correspondiendo a un 64% varones frente al 58% de mujeres), siguiendo en frecuencia el IChcat 3-4 con un 24% (con predominancia de mujeres con un 31% frente al 17% de varones). Estas diferencias observadas no pueden explicarse por el azar ($p = 0,030$). Ver Gráfico 12.

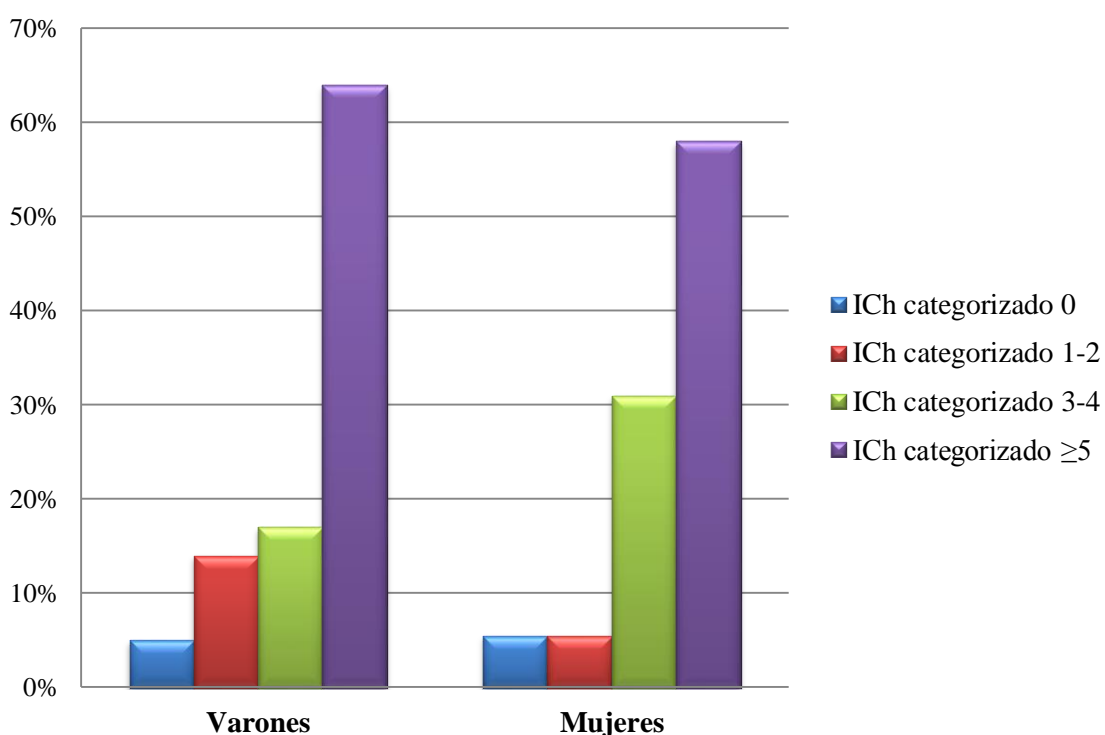


Gráfico 12. Valoración según sexo del Índice de Charlson categorizado. Grupos 0; 1-2; 3-4; ≥ 5

La valoración de la clasificación MRC para disnea, revela una mayoría de pacientes en clases III y IV con un 44% y un 31% respectivamente y observándose mayoría de hombres frente a mujeres en ambas categorías. No se observa ningún varón dentro de la categoría V mientras que 3 mujeres, representando un 1,4% del total de la muestra y un 3% del total de mujeres, se encuentran dentro de este valor. Las

diferencias encontradas no han resultado ser estadísticamente significativa con una $p = 0,250$. (Ver **Tabla 19**).

Tabla 19. Características de los pacientes con TEP ingresados en planta de hospitalización. Índice de Charlson. Clasificación MRC para disnea. (MRC: Medical Research Council)

| | | Total n= 218 | Varones n= 108 | Mujeres n= 110 | p |
|-----------------------------------|-----|-----------------|-------------------|-------------------|---------|
| Índice de Charlson | 0 | 11 (5%) | 5 (5%) | 6 (5,5%) | 0,012* |
| | 1 | 7 (3,3%) | 4 (3,8%) | 3 (3%) | |
| | 2 | 14 (6,5%) | 11 (10,5%) | 3 (3%) | |
| | 3 | 19 (9%) | 5 (5%) | 14 (13%) | |
| | 4 | 33 (15,4%) | 13 (12%) | 20 (18%) | |
| | 5 | 46 (21,5%) | 22 (21%) | 24 (22%) | |
| | 6 | 34 (16%) | 24 (23%) | 10 (9%) | |
| | 7 | 23 (10,7%) | 14 (13%) | 9 (8%) | |
| | 8 | 11 (5%) | 3 (3%) | 8 (7%) | |
| | 9 | 7 (3,3%) | 3 (3%) | 4 (3,7%) | |
| | 10 | 5 (2,3%) | 1 (1%) | 4 (3,7%) | |
| | 11 | 2 (1%) | - | 2 (2%) | |
| | 12 | 2 (1%) | - | 2 (2%) | |
| Promedio índice de Charlson | | 4,98 (2,4) | 4,8 (2,2) | 5,1 (2,6) | 0,338** |
| Índice de Charlson categorización | 0 | 11 (5%) | 5 (5%) | 6 (5,5%) | 0,030* |
| | 1-2 | 21 (10%) | 15 (14%) | 6 (5,5%) | |
| | 3-4 | 52 (24%) | 18 (17%) | 34 (31%) | |
| | ≥ 5 | 130 (60,7%) | 67 (64%) | 63 (58%) | |
| Clasificación MRC para disnea | I | 3 (1,4%) | 1 (1%) | 2 (1,8%) | 0,250* |
| | II | 47 (22%) | 19 (18%) | 28 (26%) | |
| | III | 94 (44%) | 50 (48%) | 44 (40%) | |
| | IV | 66 (31%) | 34 (33%) | 32 (29%) | |
| | V | 3 (1,4%) | - | 3 (3%) | |

* χ^2 Pearson; ** T Student

5.2.2.3. Características de los pacientes con TEP ingresados en planta de hospitalización. Severidad del episodio de TEP evaluada mediante escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

En cuanto a la valoración de la escala PESI, las mayores frecuencias se encuentran en las clases III (30%) y II (23%). Los varones se concentran sobre todo en las clases II y III mientras que las mujeres presentan una distribución más homogénea con una frecuencia entorno al 20% entre las clases II a V. Estos hallazgos pueden ser explicados por el azar con una $p = 0,486$.

En la categorización de PESI, con la diferenciación en dos grupos o clases, la mayoría de los pacientes se concentraron en el grupo PESI I-III con un 61% correspondiendo a un 68% de varones frente a un 56% de mujeres y, por tanto, superando las mujeres a los hombres con un 44% frente a un 32% en el grupo clases IV-V. No se han hallado diferencias estadísticamente relevantes en estos resultados con una $p = 0,072$.

En cuanto al PESI simplificado, el 66% de los pacientes se distribuyeron entre las clases 1 y 2. La mayoría de los varones con un 40,5% se catalogaron como clase 1 mientras que las mujeres, con algo más del 60% se dividieron entre las clases 1 y 2. Estas diferencias no han resultado ser estadísticamente significativas con una $p = 0,548$. (Ver **Tabla 20**).

Tabla 20. Características de los pacientes con TEP ingresados en planta de hospitalización. Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

| | | Total n= 218 | Varones n= 108 | Mujeres n= 110 | P* |
|---------------------|--------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------|
| PESI | Clase I | 16 (8%) | 7 (7,4%) | 9 (8,5%) | 0,486 |
| | Clase II | 46 (23%) | 23 (24%) | 23 (22%) | |
| | Clase III | 61 (30%) | 34 (35%) | 27 (25,5%) | |
| | Clase IV | 41 (20%) | 17 (17,7%) | 24 (22,6%) | |
| | Clase V | 38 (19%) | 15 (16%) | 23 (22%) | |
| PESI categorización | Clases I-III | 123 (61,5%) | 64 (68%) | 59 (56%) | 0,072 |
| | Clases IV-V | 77 (38,5%) | 30 (32%) | 47 (44%) | |
| PESI simplificado | 0 | 30 (17%) | 11 (13%) | 19 (21%) | 0,548 |
| | 1 | 62 (35%) | 34 (40,5%) | 28 (31%) | |
| | 2 | 55 (31%) | 25 (30%) | 30 (33%) | |
| | 3 | 19 (11%) | 9 (11%) | 10 (11%) | |
| | 4 | 9 (5%) | 5 (6%) | 4 (4%) | |

* χ^2 Pearson

5.2.2.4. Valoración de escala PESI según categorización de Índice de Charlson en función de área de hospitalización

En cuanto a la valoración de la muestra general, si se valoran las escalas *Pulmonary Embolism Severity Index* de 5 categorías (PESI) y el Índice de Charlson categorizado en 4 clases (IChcat), se observa que la mitad de los pacientes con PESI clase I correspondían a un IChcat 0 mientras que casi el 70% de los pacientes con PESI clase V lo eran del grupo IChcat ≥ 5 . En las clases intermedias de PESI (II a IV) se aprecia que la máxima distribución de pacientes dentro de cada uno de dichos grupos se encuentra dentro de IChcat ≥ 5 y las mínimas frecuencias dentro de IChcat 0. Estas diferencias no pueden explicarse por el azar con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 13.

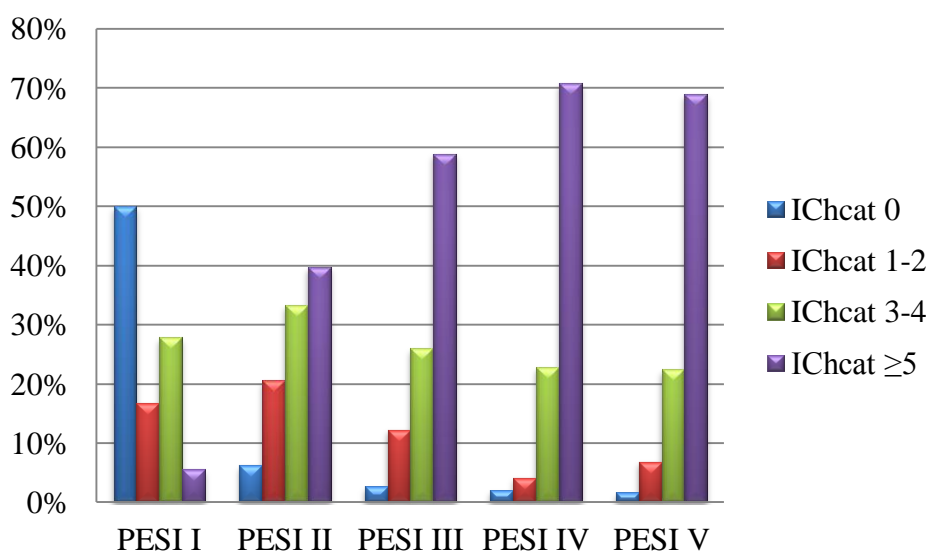


Gráfico 13. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general

Se encuentra una relación estadísticamente significativa entre PESI e IChcat tanto en varones como en mujeres ($p < 0,001$ en ambos casos); el 50% de los varones con IChcat de 0 puntos presentaba un PESI clase I. El resto de los pacientes con IChcat

0 se reparten entre las clases II, III y V con un 16,7% cada uno y un 0% en clase IV. La mayoría de los pacientes con IChcat 1-2 se encuentran en clases II y III de PESI con un 37% y 42% respectivamente. En IChcat 3-4, la mayor frecuencia de distribución se encuentra en la clase II de PESI con un 29%. Dentro de los varones con IChcat ≥ 5 , más del 80% de los pacientes se distribuyen entre las clases III-V. Ver Gráfico 14.

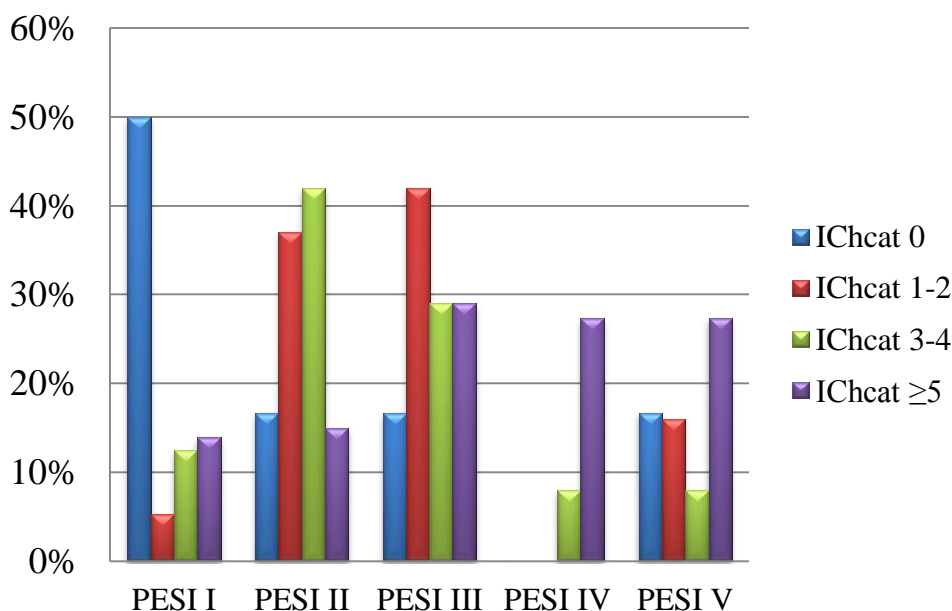


Gráfico 14. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general de varones

Dentro de la muestra de mujeres, más del 50% de las que presentan IChcat 0 se encontraban dentro de la clase I de PESI frente al 0% que se encontraban en clase V. El 50% de las mujeres con IChcat 1-2 presentaban PESI clase II. Las mujeres con IChcat 3-4 se distribuyen con frecuencias entre el 20-25% en cada una de las clases PESI de II a V y sólo un 4,4% en clase I. No se encuentran pacientes con PESI clase I dentro de las mujeres con IChcat ≥ 5 . El resto se distribuye entorno a un 20% en clases II y IV y un 30% en clases III y V. Ver Gráfico 15. Ver Tabla 21.

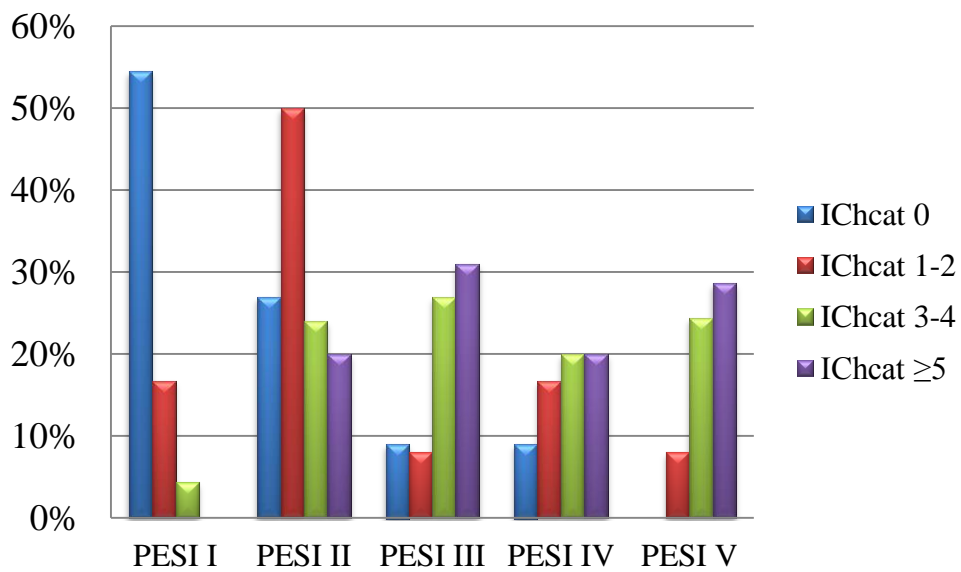


Gráfico 15. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general de mujeres

Tabla 21. Valoración de la escala PESI según la categorización del Índice de Charlson. Muestra general

| | | Total n = 273 | | | | | Varones n = 132 | | | | | Mujeres n = 141 | | | | |
|------|-----------|---------------------------------|------------|------------|------------|---------|---------------------------------|----------|-----------|------------|---------|---------------------------------|-----------|------------|------------|---------|
| | | Índice de Charlson categorizado | | | | | Índice de Charlson categorizado | | | | | Índice de Charlson categorizado | | | | |
| | | 0 | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 | P | 0 | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 | P | 0 | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 | P |
| PESI | Clase I | 9 (50%) | 3 (16,7%) | 5 (27,8%) | 1 (5,6%) | < 0,001 | 3 (50%) | 1 (5,3%) | 3 (12,5%) | 1 (1,4%) | < 0,001 | 6 (54,5%) | 2 (16,7%) | 2 (4,4%) | - | < 0,001 |
| | Clase II | 4 (6,3%) | 13 (20,6%) | 21 (33,3%) | 25 (39,7%) | | 1 (16,7%) | 7 (37%) | 10 (42%) | 11 (15%) | | 3 (27%) | 6 (50%) | 11 (24%) | 14 (20%) | |
| | Clase III | 2 (2,7%) | 9 (12,3%) | 19 (26%) | 43 (58,9%) | | 1 (16,7%) | 8 (42%) | 7 (29%) | 21 (29%) | | 1 (9%) | 1 (8%) | 12 (27%) | 22 (31%) | |
| | Clase IV | 1 (2,1%) | 2 (4,2%) | 11 (22,9%) | 34 (70,8%) | | - | - | 2 (8%) | 20 (27,4%) | | 1 (9%) | 2 (16,7%) | 9 (20%) | 14 (20%) | |
| | Clase V | 1 (1,7%) | 4 (6,9%) | 13 (22,4%) | 40 (69%) | | 1 (16,7%) | 3 (16%) | 2 (8%) | 20 (27,4%) | | - | 1 (8%) | 11 (24,4%) | 20 (28,6%) | |

* χ^2 Pearson

Dentro de nuestra muestra de pacientes ingresados en UCI, si se intenta estudiar el PESI (con 5 grupos) junto con el IChcat (de 4 categorías), se aprecia que dentro del PESI clase I, los pacientes se reparten en porcentajes iguales dentro de las categorías de IChcat 0 y 3-4. Para el PESI clase III la mayoría de los pacientes se encuadran dentro de IChcat 3-4 mientras que para el resto de clases de PESI (III a V) el mayor porcentaje lo encontramos dentro de IChcat ≥ 5 . Estas diferencias no pueden ser explicadas por el azar, con una $p = 0,018$. Ver Gráfico 16.

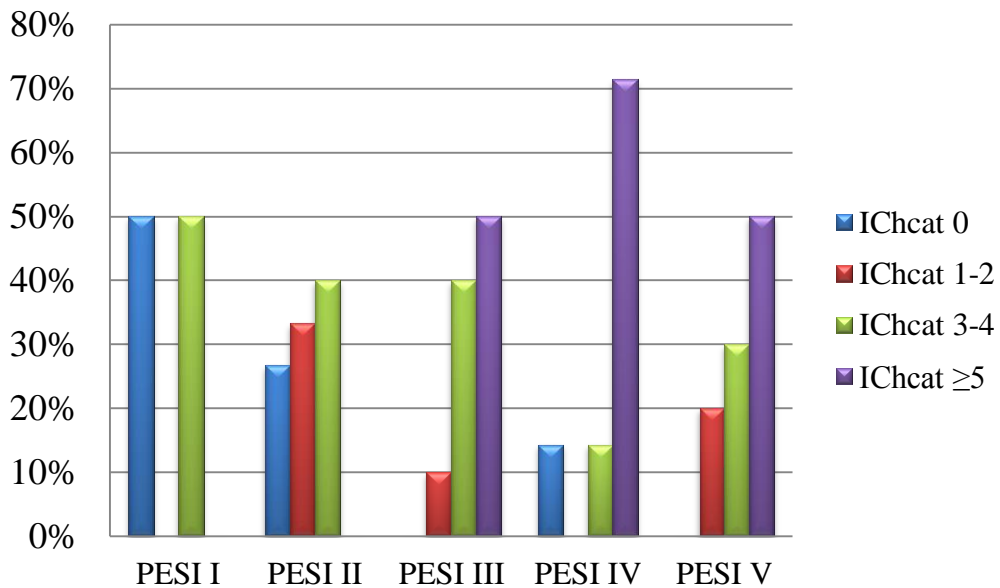


Gráfico 16. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general ingresada en UCI

Dentro de la muestra de varones se observa que para IChcat 0, el 100% de los varones (correspondiente a un único paciente) fueron catalogados como PESI II. Dentro del IChcat 1-2, el 100% de los pacientes (con un número de 3) se encuentran dentro de la categoría PESI V. En el grupo de IChcat 3-4 la mayoría de pacientes se encuentran dentro del grupo PESI II con un 43%. En IChcat ≥ 5 el 100% de los varones se encuentra dentro de la categoría PESI IV y V con un 42 y un 58% respectivamente. Las diferencias halladas han resultado ser estadísticamente significativas con una $p = 0,016$. Ver Gráfico 17.

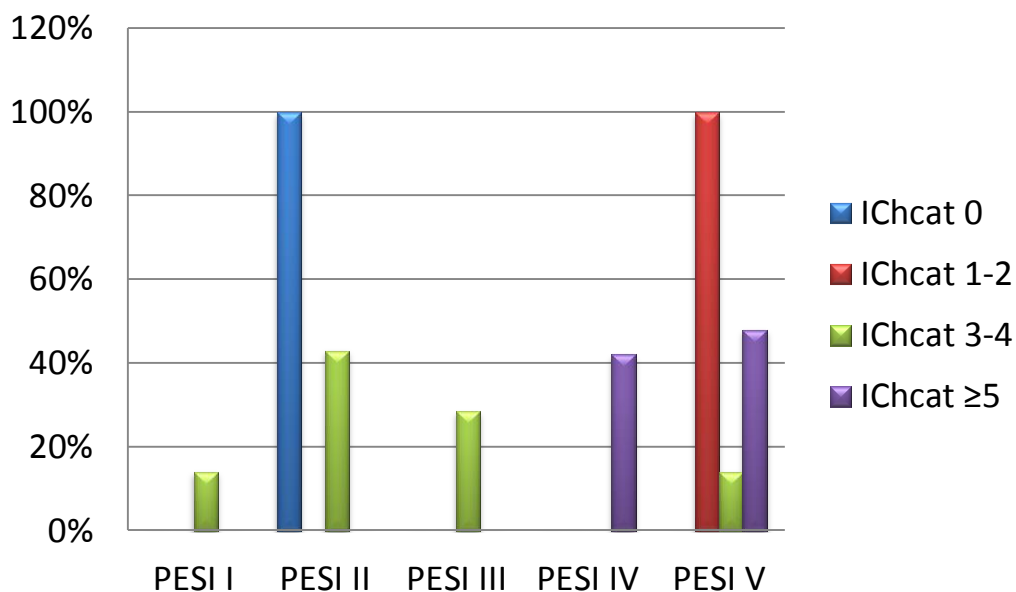


Gráfico 17. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general ingresada en UCI. Varones

Si se estudian los parámetros PESI vs IChcat pero ahora en el grupo de mujeres, para un IChcat de 0, encontramos que el 60% corresponde a un PESI II, el otro 40% se reparte a partes iguales entre el PESI I PESI IV, sin tener ninguna pacientes en clases III y V. En IChcat 1-2 el 71,4% se encuentra también en clase II. El 28% restante se encuentra en categorías PESI III y V (repartidas al 50%), sin tener pacientes en el resto de clases de PESI (en este caso, I y IV). En IChcat 3-4, casi el 50% de esas pacientes fueron catalogadas como PESI V. El 27% fueron PESI II, el 18% PESI III y el 9% PESI IV. Dentro del grupo de IChcat ≥ 5 , el 62% de las mujeres presentaron un PESI clase III y el 37,5% un PESI clase V. Los resultados demuestran una $p = 0,024$ por lo que hallazgos obtenidos no pueden ser explicados únicamente por el azar. Ver Gráfico 18.

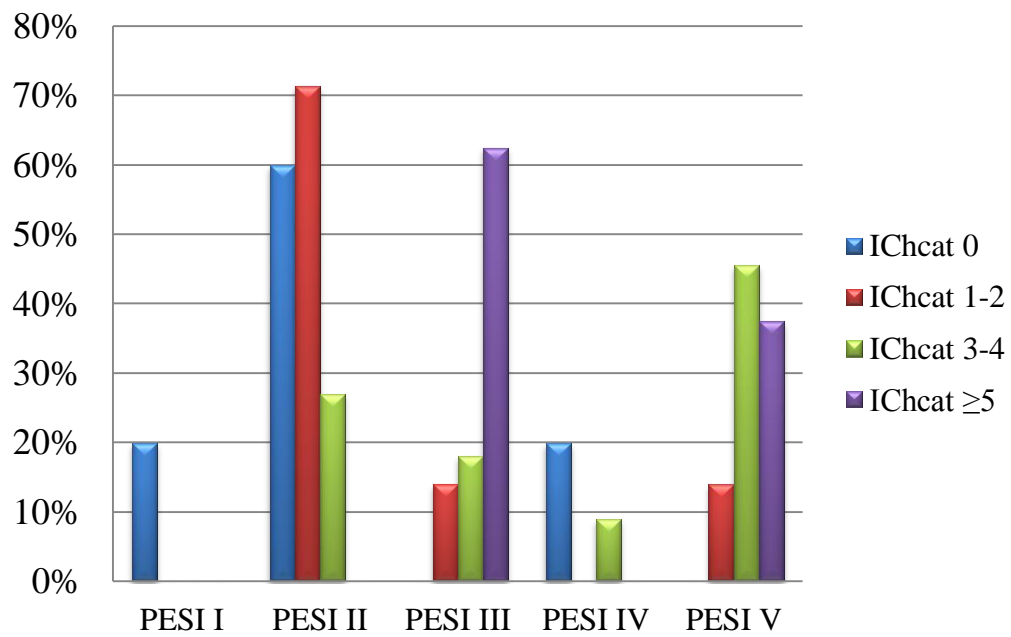


Gráfico 18. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (ICheat) en la muestra general ingresada en UCI. Mujeres

Tabla 22. Valoración de la escala PESI según la categorización del Índice de Charlson. Pacientes de UVI

| | Total n = 55 | | | | | Varones n = 24 | | | | | Mujeres n = 31 | | | | |
|----------------|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|---------------------------------|----------|-----------|---------|-------|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| | Índice de Charlson categorizado | | | | | Índice de Charlson categorizado | | | | | Índice de Charlson categorizado | | | | |
| | 0 | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 | p* | 0 | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 | p* | 0 | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 | p* |
| Clase I | 1 (50%) | - | 1 (50%) | - | | - | - | 1 (14%) | - | | 1 (20%) | - | - | - | |
| Clase II | 4 (26,7%) | 5 (33,3%) | 6 (40%) | - | | 1 (100%) | - | 3 (43%) | - | | 3 (60%) | 5 (71,4%) | 3 (27%) | - | |
| PESI Clase III | - | 1 (10%) | 4 (40%) | 5 (50%) | 0,018 | - | - | 2 (28,6%) | - | 0,016 | - | 1 (14%) | 2 (18%) | 5 (62,5%) | 0,024 |
| Clase IV | 1 (14,3%) | - | 1 (14,3%) | 5 (71,4%) | | - | - | - | 5 (42%) | | 1 (20%) | - | 1 (9%) | - | |
| Clase V | - | 4 (20%) | 6 (30%) | 10 (50%) | | - | 3 (100%) | 1 (14%) | 7 (58%) | | - | 1 (14%) | 5 (45,5%) | 3 (37,5%) | |

* χ^2 Pearson

Pasando a la muestra de pacientes de planta de hospitalización y realizando la comparativa nuevamente entre el PESI y la categorización de Charlson, se observa que casi el 73% de los pacientes que se encontraron dentro de los 0 puntos del ICh pertenecían a la clase I de PESI. Igualmente, si se valora a los pacientes de la clase I de PESI se ve como el porcentaje mayor de pacientes se concentra en los ICh más bajos, disminuyendo el número de pacientes conforme avanzamos en más comorbilidad. Igualmente, en la clase II de PESI, aunque no observamos pacientes dentro del ICh 0 puntos, la mayoría de los pacientes se concentran en el ICh 1-2 puntos y va disminuyendo conforme avanzamos en la menor supervivencia. Dentro de la clase III de PESI los porcentajes se igualan discretamente, para observar, a partir de la clase IV, como el porcentaje de pacientes va aumentando conforme aumentamos el puntaje del ICh. Estas diferencias no son respuesta al azar, con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 19.

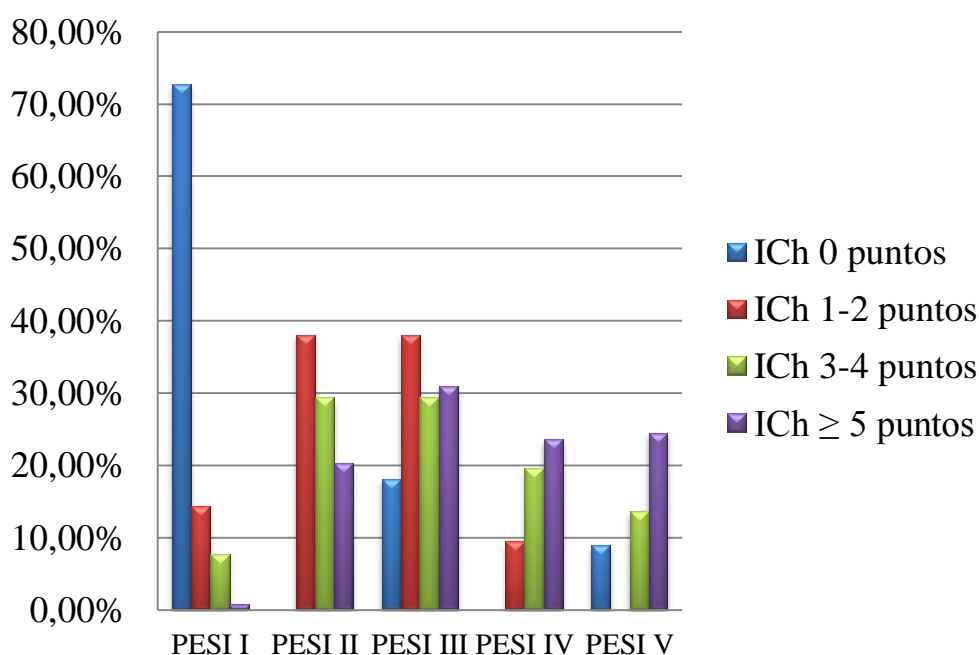


Gráfico 19. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general ingresada en planta. Muestra general

Comparando la escala PESI en función del IChcat, dentro de la muestra de varones se observa que el 60% de los que se encuentran dentro del IChcat 0, presentó un PESI clase I. En 40% restante se dividió a partes iguales entre las clases III y V, no encontrando ningún hombre en las clases II ni IV. Dentro del IChcat 1-2, la práctica totalidad de varones se encuentra entre las clases II y III con una mínima representación de un 6,7% en clase I y 0 pacientes en clase IV y V. Los pacientes del grupo IChcat 3-4, presentan máximas frecuencias entre las clases II y III (representando entre ambas casi un 70%). Un 6% de los pacientes fueron clase V. El 33% de los pacientes IChcat ≥ 5 son clase III, el 25% clase IV y el 21,7% clase V. Las diferencias halladas son estadísticamente significativas con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 20.

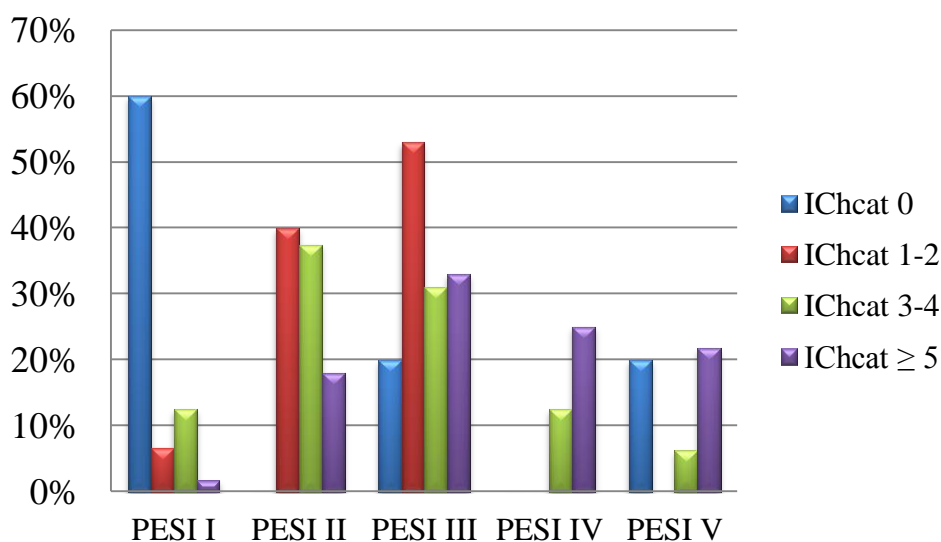


Gráfico 20. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (IChcat) en la muestra general ingresada en planta. Varones

Dentro de la muestra de mujeres, el 83% de las pacientes con IChcat 0 fueron PESI clase I y el casi 17% restante clase III. No se encontraron pacientes en las clases II, IV ni V. En IChcat 1-2, un 40% fueron clase I, otro 40% clase IV y un 20% clase II. Dentro del IChcat 3-4, se observa una distribución bastante homogénea entre las clases II-V con frecuencias del 18 al 27%. Se observa un 6% correspondiente a 2 mujeres en

clase I. Por último, dentro de $ICHcat \geq 5$, se observa un 22,6% tanto en clase II como en clase IV y un 27,4% en clase III y V, con un 0% de mujeres en clase I. Estas diferencias no pueden ser explicadas por el azar con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 21. Ver Tabla 23.

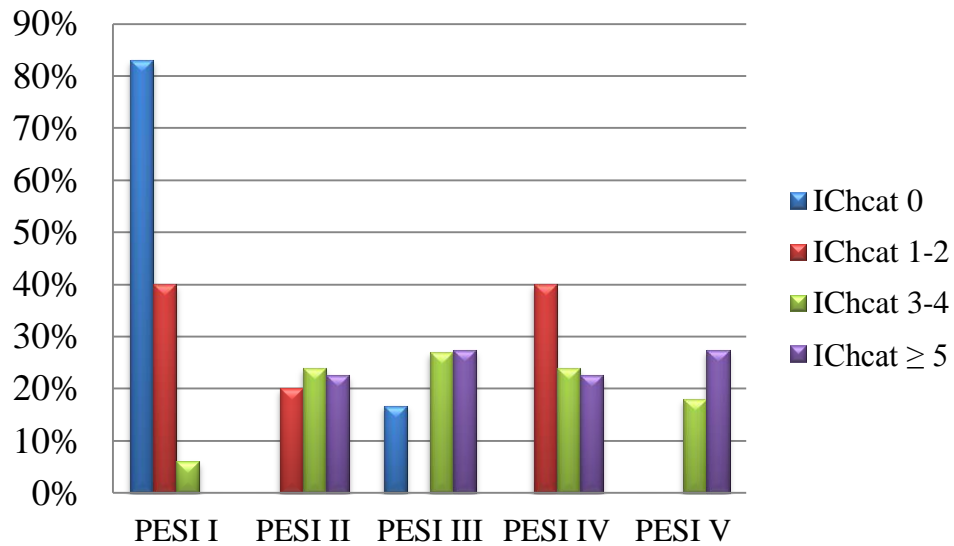


Gráfico 21. Escala PESI según categorización del Índice de Charlson (ICHcat) en la muestra general ingresada en planta. Mujeres

Tabla 23. Valoración de la escala PESI según la categorización del Índice de Charlson. Pacientes de hospitalización

| | | Total n = 218 | | | | Varones n = 108 | | | | Mujeres n = 110 | | | |
|------|-----------|---------------------------------|-----------|------------|------------|---------------------------------|----------|-----------|------------|---------------------------------|---------|---------|------------|
| | | Índice de Charlson categorizado | | | | Índice de Charlson categorizado | | | | Índice de Charlson categorizado | | | |
| | | 0 | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 | 0 | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 | 0 | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 |
| PESI | Clase I | 8 (72,7%) | 3 (14,3%) | 4 (7,8%) | 1 (0,8%) | 3 (60%) | 1 (6,7%) | 2 (12,5%) | 1 (1,7%) | 5 (83%) | 2 (40%) | 2 (6%) | - |
| | Clase II | - | 8 (38,1%) | 15 (29,4%) | 25 (20,3%) | - | 6 (40%) | 6 (37,5%) | 11 (18%) | - | 1 (20%) | 8 (24%) | 14 (22,6%) |
| | Clase III | 2 (18,2%) | 8 (38,1%) | 15 (29,4%) | 38 (30,9%) | 1 (20%) | 8 (53%) | 5 (31%) | 20 (33%) | 1 (16,7%) | - | 9 (27%) | 17 (27,4%) |
| | Clase IV | - | 2 (9,5%) | 10 (19,6%) | 29 (23,6%) | - | - | 2 (12,5%) | 15 (25%) | - | 2 (40%) | 8 (24%) | 14 (22,6%) |
| | Clase V | 1 (9,1%) | - | 7 (13,7%) | 30 (24,4%) | 1 (20%) | - | 1 (6,3%) | 13 (21,7%) | - | - | 6 (18%) | 17 (27,4%) |
| p* | | | | | | | | | | | | | |
| | | < 0,001 | | | | < 0,001 | | | | < 0,001 | | | |

* χ^2 Pearson

5.2.3. Características analíticas, de diagnóstico mediante angio-tomografía computerizada (Angio-TAC) y valores ecocardiográficos de los pacientes con diagnóstico de TEP

5.2.3.1. Valores de la muestra general

Si se analizan los datos analíticos de nuestros pacientes, se observa una mediana de D-Dímero de 3200 ng/ml, siendo la cifra mayor en mujeres (3760 ng/ml frente a los 2878 de los varones) pese a lo cual no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con un $p = 0,104$. La mediana de NT-ProBNP fue de 859 pg/ml con un valor bastante similar en varones y mujeres (872 vs 824) no hallando diferencias significativas con una $p = 0,785$. La mediana de PCR fue de 3,11 mg/l siendo el valor más del doble en mujeres que en hombres (4,11 frente a 1,42) siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0,003$. El valor medio de creatinina fue de 1,03 mg/dl con una diferencia de 0,09 a favor de las mujeres, pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,062$. La media de LDH fue de 477 UI/l con valores también bastante similares entre varones y mujeres (462 vs 492) no siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0,320$. La media de PaO₂ fue de 62 mmHg sin hallar diferencias entre varones y mujeres con una $p = 0,212$. La media de PaCO₂ fue de 35 mmHg, teniendo el mismo valor hombres y mujeres y sin encontrar diferencias entre ambos con una $p = 0,864$. La mediana de troponina T fue de 0,03 ng/l con una diferencia de 0,01, inferior en los varones, pero pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,580$. La mediana de troponina T Ultrasensible (troponina T US) fue de 26 ng/l con una diferencia de 10 puntos a favor de las mujeres, pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con una $p = 0,960$. (Ver **Tabla 24**).

En cuanto a la valoración de la Angio Tomografía Computerizada (AngioTC) el 16% de los pacientes de la muestra presentó una distribución en arteria pulmonar principal, siendo las mujeres un 3% más que los varones. El 17% de la muestra, correspondiendo a un 16% de todos los varones y un 21% de todas las mujeres, presentó localización lobar única. Más del 50% de los pacientes de la muestra, esta vez más varones que mujeres tenían localización lobar múltiple. Por último, solo un 2% (1

hombre y 1 mujer) presentaron localización segmentaria múltiple. Estas diferencias halladas pueden ser explicadas por el azar con una $p = 0,838$. (Ver **Tabla 25**).

Tabla 24. Datos de laboratorio. (Troponina T US: troponina T ultrasensible). Muestra general

| | Total n = 273 | Varones n = 135 | Mujeres n = 142 | p |
|--------------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------|
| D- Dímero (ng/ml) Md (IQR) | 3200 (2855) | 2878 (4340) | 3760 (3580) | 0,104* |
| NT-ProBNP (pg/ml) Md (IQR) | 859 (2419) | 872 (1947) | 824 (3021) | 0,785* |
| PCR (mg/l) Md (IQR) | 3,11 (5,49) | 1,42 (4,4) | 4,11 (5) | 0,003* |
| Creatinina (mg/dl) \bar{X} (DE) | 1,03 (0,37) | 0,98 (0,36) | 1,07 (0,37) | 0,062** |
| LDH (UI/l) \bar{X} (DE) | 477 (166) | 462 (141) | 492 (188) | 0,320** |
| PaO2 (mmHg) \bar{X} (DE) | 62 (11) | 61 (10) | 63 (11,8) | 0,212** |
| PaCO2 (mmHg) \bar{X} (DE) | 35 (7,2) | 35 (8) | 35 (6) | 0,864** |
| Troponina T (ng/l) Md (IQR) | 0,03 (0,08) | 0,02 (0,06) | 0,03(0,09) | 0,580* |
| Troponina T US (ng/l) Md (IQR) | 26 (40) | 19,4 (53,5) | 29,5 (47,3) | 0,960* |

* Prueba de U Mann-Whitney; ** T-Student

Tabla 25. Medios diagnósticos. Muestra general

| | Total n = 273 | Varones n = 135 | Mujeres n = 142 | p* |
|----------|----------------------|--------------------|--------------------|------------|
| AngioTAC | Arteria principal | 35 (16%) | 15 (14%) | 20 (17,4%) |
| | Lobar único | 37 (17%) | 16 (15%) | 21 (18,3%) |
| | Lobar múltiple | 145 (66,2%) | 72 (69%) | 73 (63,5%) |
| | Segmentario múltiple | 2 (1%) | 1 (1%) | 1 (1%) |

* χ^2 -Pearson

Si se valoran los datos ecocardiográficos, más del 50% de los pacientes tenían una velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s (ligeramente más en mujeres que en varones) y un 5% una velocidad $\geq 3,4$ m/s. Las diferencias encontradas pueden ser explicadas por el azar con una $p = 0,871$.

Más del 50% de los pacientes presentó un área de regurgitación tricuspídea < 4 cm² y solo un 3% un área > 8 cm² siendo los valores similares entre varones y mujeres y con una $p = 0,777$.

El 74,5% de los pacientes no tenía dilatación auricular derecha y solo 7 pacientes tuvieron una dilatación severa, siendo en ambos casos mayoritario en mujeres y con una p no estadísticamente significativa con un valor = 0,129.

Más del 50% de los pacientes no tenían dilatación de ventrículo derecho y del total de la muestra, 8 pacientes tuvieron dilatación severa de > 39 mm, siendo también mayoritarias las mujeres, pero con una p no significativa = 0,763.

Un 8% de la muestra correspondiente a 16 pacientes (repartidos igualmente entre hombres y mujeres) presentó derrame pericárdico, pero sin diferencias estadísticamente relevantes ($p = 0,869$).

La mayoría de los pacientes con un 38% presentó una PAPs > 50 mmHg (41 varones frente a 31 mujeres) y un 28% una PAPs ≤ 36 mmHg. Las diferencias pueden ser debidas al azar con una $p = 0,233$.

El 69% de la muestra presentaba una PAPm 25-35 mmHg y solo 10 pacientes (correspondientes al 5,5%) una PAPm > 45 mmHg (siendo en este caso más del doble de varones que mujeres) con una $p = 0,158$.

La media de TAPSE fue de 20 mm con resultados bastante similares entre varones y mujeres, sin encontrar significación estadística ($p = 0,739$).

En cuanto a mortalidad global, fallecieron casi el 23% de los pacientes con una mortalidad también bastante similares entre varones y mujeres, aunque algo mayor en estas sin ser estadísticamente significativo ($p = 0,567$). Solo 4 pacientes de la muestra (3 varones y 1 mujer) fallecieron a los 30 días del diagnóstico. Un 11,4% de la muestra,

correspondiente a 31 pacientes (13 varones/18 mujeres) fallecieron a los 6 meses, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (Ver **Tabla 26**).

Tabla 26. Datos ecocardiográficos de la muestra general

| | | Total n = 273 | Varones n = 132 | Mujeres n = 141 | p | | |
|---------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|------------|--------|--------|
| Vel. tricuspídea | Regurg | Leve $\leq 2,8$ m/s | 130 (64,7%) | 63 (63%) | 67 (66,3%) | 0,871* | |
| | | Moderada 2,9-3,4 m/s | 60 (30%) | 31 (31%) | 29 (28,7%) | | |
| | | Grave $\geq 3,4$ m/s | 11 (5,5%) | 6 (6%) | 5 (5%) | | |
| Área regurg tricusp. | | I < 4 cm ² | 130 (64%) | 62 (61%) | 68 (66,7%) | 0,777* | |
| | | II 4-6,9 cm ² | 46 (22,7%) | 26 (25,7%) | 20 (19,6%) | | |
| | | III 7-8 cm ² | 21 (10%) | 10 (10%) | 11 (10,8%) | | |
| | | IV > 8 cm ² | 6 (3%) | 3 (3%) | 3 (3%) | | |
| Dilatación AD | | Sin dilatación-Leve | 146 (74,5%) | 73 (81,2%) | 73 (69%) | 0,129* | |
| | | Leve-Moderada | 43 (22%) | 14 (15,6%) | 29 (27,4%) | | |
| | | Mod-Severa | 7 (3,6%) | 3 (3,3%) | 4 (3,8%) | | |
| Dilatación VD | | Sin dilatación | 108 (54,8%) | 49 (52,7%) | 59 (56,7%) | 0,763* | |
| | | Leve 29-33 mm | 35 (17,8%) | 19 (20,4%) | 16 (15,4%) | | |
| | | Moderada 33-39 mm | 46 (23,4%) | 22 (23,7%) | 24 (23%) | | |
| | | Severa > 39 mm | 8 (4%) | 3 (3,2%) | 5 (4,8%) | | |
| Derrame pericárdico | | | 16 (8%) | 8 (8%) | 8 (7,6%) | 0,869* | |
| | PAPs | Improbable: ≤ 36 mmHg | 53 (28%) | 22 (23%) | 31 (33%) | | 0,233* |
| | | Posible: 37-50 mmHg | 65 (34,2%) | 33 (34,4%) | 32 (34%) | | |
| | Probable: > 50 mmHg | 72 (38%) | 41 (42,7%) | 31 (33%) | | | |
| PAPm | | Leve: 25-35 mmHg | 126 (69,6%) | 64 (69%) | 62 (70,5%) | 0,158* | |
| | | Mod: 36-45 mmHg | 45 (25%) | 21 (22,6%) | 24 (27,3%) | | |
| | | Grave: > 45 mmHg | 10 (5,5%) | 8 (8,6%) | 2 (2,3%) | | |
| TAPSE (mm) \bar{X} (DE) | | 20 (7,8) | 19,6 (6,2) | 20,2 (8,9) | 0,739*** | | |
| Estado- Exitus | | 62 (22,7%) | 28 (21,2%) | 34 (24,1%) | 0,567* | | |
| Exitus 30 días | | 4 (1,5%) | 3 (2,3%) | 1 (0,7%) | 0,356** | | |
| Exitus 6 meses | | 34 (12,5%) | 15 (11,4%) | 19 (13,5%) | 0,597* | | |

* χ^2 -Pearson; ** Prueba exacta de Fisher; *** T de student

5.2.3.2. Valores analíticos, de angio-TC y ecocardiografía de la muestra de pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos

Si se analizan los datos analíticos de nuestros pacientes, se observa una mediana de D-Dímero de 4300 ng/ml, siendo la cifra mayor en mujeres (4360 ng/ml frente a los 1610 de los varones) encontrando diferencias estadísticamente significativas con una $p = 0,008$. La mediana de NT-ProBNP fue de 1029 pg/ml con un valor también mayor en mujeres (1034 vs 885), no hallando diferencias significativas con una $p = 0,358$. La mediana de PCR fue de 4,9 mg/l siendo el valor mayor en mujeres que en hombres (5,4 frente a 4,4) siendo esta diferencia no estadísticamente significativa con una $p = 0,926$. El valor medio de creatinina fue de 1,02 mg/dl con una diferencia de 0,2 a favor de las mujeres, pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,067$. La media de LDH fue de 501 UI/l con valores, esta vez, mayores en varones que en mujeres (557 vs 467) no siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0,481$. La media de PaO₂ fue de 61 mmHg sin hallar diferencias entre varones y mujeres con una $p = 0,991$. La media de PaCO₂ fue de 33 mmHg, teniendo mayor valor en hombres que en mujeres y sin encontrar diferencias entre ambos con una $p = 0,309$. La mediana de troponina T fue de 0,08 ng/l con una diferencia de 0,1 a favor de varones, pero pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,950$. La mediana de troponina T Ultrasensible (troponina T US) fue de 42 ng/l con una diferencia de 10 puntos a favor de los varones, pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con una $p = 0,298$. (Ver **Tabla 27**).

En cuanto a la valoración de la Angio Tomografía Computerizada (AngioTC) el 20% de los pacientes de la muestra presentó una distribución en arteria pulmonar principal, siendo los varones un 5% más que las mujeres. El 10% de la muestra, correspondiendo a un 5% de todos los varones y un 14% de todas las mujeres, presentó localización lobar única. Más del 50% de los pacientes de la muestra (69,4%), también con mayor representación de varones con un 71,4% frente a un 68% de mujeres tenían localización lobar múltiple. Por último, ningún paciente presentó localización segmentaria múltiple. Estas diferencias halladas pueden ser explicadas por el azar con una $p = 0,523$. (Ver **Tabla 28**).

Tabla 27. Datos de laboratorio de pacientes en UVI

| | Total n = 55 | Varones n = 24 | Mujeres n = 31 | p |
|--------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|---------|
| D- Dímero (ng/ml) Md (IQR) | 4300 (3336) | 1610 (496) | 4360 (290) | 0,008* |
| NT-ProBNP (pg/ml) Md (IQR) | 1029 (2497) | 885 (1309) | 1034 (4481) | 0,358* |
| PCR (mg/l) Md (IQR) | 4,9 (6,71) | 4,4 (15) | 5,4 (7,5) | 0,926* |
| Creatinina (mg/dl) \bar{X} (DE) | 1,02 (0,45) | 0,9 (0,3) | 1,1 (0,5) | 0,067** |
| LDH (UI/l) \bar{X} (DE) | 501 (235) | 557 (228) | 467 (245) | 0,481** |
| PaO2 (mmHg) \bar{X} (DE) | 61 (9,9) | 61,3 (8,4) | 61,3 (11) | 0,991** |
| PaCO2 (mmHg) \bar{X} (DE) | 33 (8,7) | 35,5 (12) | 32,6 (6) | 0,309** |
| Troponina T (ng/l) Md (IQR) | 0,08 (0,17) | 0,09 (0,17) | 0,08 (0,18) | 0,950* |
| Troponina T US (ng/l) Md (IQR) | 42 (71) | 46 (169) | 36 (53) | 0,298* |

* Prueba de U Mann-Whitney; ** T-Student

Tabla 28. Medios diagnósticos. AngioTAC. Pacientes en UVI

| | Total n = 55 | Varones n = 24 | Mujeres n = 31 | p* |
|----------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------|
| Arteria principal | 10 (20,4%) | 5 (23,8%) | 5 (18%) | 0,523 |
| Lobar único | 5 (10,2%) | 1 (4,8%) | 4 (14,3%) | |
| Lobar múltiple | 34 (69,4%) | 15 (71,4%) | 19 (68%) | |
| Segmentario múltiple | - | - | - | |

* χ^2 -Pearson

Si se valoran los datos ecocardiográficos, más del 40% de los pacientes tenían una velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s (ligeramente más en varones que en mujeres) y un 9% una velocidad $\geq 3,4$ m/s. Las diferencias encontradas pueden ser explicadas por el azar con una $p = 0,851$.

Un 35% de los pacientes presentó un área de regurgitación tricuspídea < 4 cm² (ligeramente más mujeres que varones) y solo un 4,4% un área > 8 cm² (varones 5,6% vs mujeres 3,7%) y con una $p = 0,911$.

El 54% de los pacientes (68,8% varones frente a 46,3% mujeres) no tenía dilatación auricular derecha y solo 1 paciente (mujer) tuvo dilatación severa con una p estadísticamente significativa con un valor = 0,312.

Un 30% de los pacientes no tenían dilatación de ventrículo derecho (33% varones frente a 29,6% mujeres) y del total de la muestra, 1 paciente (mujer) tuvo dilatación severa de > 39 mm con una p no significativa = 0,629.

Un 8% de las muestras correspondiente a 4 pacientes (1 varón frente a 3 mujeres) presentó derrame pericárdico, pero sin diferencias estadísticamente relevantes ($p = 0,631$).

La mayoría de los pacientes con un 59% presentó una PAPs > 50 mmHg (10 varones frente a 13 mujeres) y un 7,7% correspondiente a 3 pacientes todos ellos mujeres, una PAPs ≤ 36 mmHg. Las diferencias pueden ser debidas al azar con una $p = 0,238$.

El 47% de la muestra presentaba una PAPm 25-35 mmHg y solo 4 pacientes (correspondientes al 12%) una PAPm > 45 mmHg (cuatriplicando en este caso los varones a las mujeres) con una p no significativa = 0,208.

La media de TAPSE fue de 18 mm con una diferencia no significativa entre varones y mujeres a favor de los hombres con 2,5 mm más ($p = 0,254$).

En cuanto a mortalidad global se aprecia un 20% de fallecidos durante el periodo de estudio con escasa diferencia entre hombres y mujeres, no siendo esta diferencia

significativa con una $p > 0,999$. Solo 1 paciente de la muestra (mujer) falleció a los 30 días del diagnóstico. Un 18,2% de la muestra, correspondiente a 10 pacientes (5 varones/5 mujeres) fallecieron a los 6 meses, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Ver **Tabla 29**).

Tabla 29. Ecocardiografía en pacientes ingresados en UVI

| | | Total n = 55 | Varones n = 24 | Mujeres n = 31 | p | |
|----------------------|--------|----------------------------|-------------------|-------------------|--------------|--------|
| Vel. tricuspídea | Regurg | Leve $\leq 2,8$ m/s | 19 (42,2%) | 8 (44,4%) | 11 (40,7%) | 0,851* |
| | | Moderada 2,9-3,4 m/s | 22 (48,9%) | 8 (44,4%) | 14 (52%) | |
| | | Grave $\geq 3,4$ m/s | 4 (8,9%) | 2 (11%) | 2 (7,4%) | |
| Área regurg tricusp. | | I < 4 cm ² | 16 (35,6%) | 6 (33,3%) | 10 (37%) | 0,911* |
| | | II 4-6,9 cm ² | 19 (42%) | 7 (39%) | 12 (44,4%) | |
| | | III 7-8 cm ² | 8 (17,8%) | 4 (22%) | 4 (14,8%) | |
| | | IV > 8 cm ² | 2 (4,4%) | 1 (5,6%) | 1 (3,7%) | |
| Dilatación AD | | Sin dilatación-Leve | 24 (54%) | 11 (68,8%) | 13 (46,3%) | 0,312* |
| | | Leve-Moderada | 19 (43%) | 5 (31,3%) | 14 (50%) | |
| | | Mod-Severa | 1 (2,3%) | - | 1 (3,6%) | |
| Dilatación VD | | Sin dilatación | 14 (31%) | 6 (33,3%) | 8 (29,6%) | 0,629* |
| | | Leve 29-33 mm | 8 (17,8%) | 2 (11%) | 6 (22%) | |
| | | Moderada 33-39 mm | 22 (48,9%) | 10 (55,6%) | 12 (44,4%) | |
| | | Severa > 39 mm | 1 (2,2%) | - | 1 (3,7%) | |
| Derrame pericárdico | | 4 (8,3%) | 1 (5%) | 3 (10,7%) | 0,631** | |
| PAPs | | Improbable: ≤ 36 mmHg | 3 (7,7%) | - | 3 (13,6%) | 0,238* |
| | | Posible: 37-50 mmHg | 13 (33,3%) | 7 (41,2%) | 6 (27,3%) | |
| | | Probable: > 50 mmHg | 23 (59%) | 10 (58,8%) | 13 (59%) | |
| PAPm | | Leve: 25-35 mmHg | 16 (47%) | 8 (53,3%) | 8 (42%) | 0,208* |
| | | Mod: 36-45 mmHg | 14 (41,2%) | 4 (26,7%) | 10 (52,6%) | |
| | | Grave: > 45 mmHg | 4 (11,8%) | 3 (20%) | 1 (5,3%) | |
| TAPSE | | 18 (5,5) | 19,5 (6,4) | 17 (4,7) | 0,254*** | |
| Estado- Exitus | | 11 (20%) | 5 (20,8%) | 6 (19,4%) | $> 0,999$ ** | |
| Exitus 30 días | | 1 (1,8%) | - | 1 (4,2%) | 0,436** | |
| Exitus 6 meses | | 10 (18,2%) | 5 (16%) | 5 (20,8%) | 0,733** | |

* χ^2 -Pearson; ** Prueba exacta de Fisher

5.2.3.3. Valores analíticos, de angio-TC y ecocardiografía de la muestra de pacientes ingresados en planta de hospitalización

Si se analizan los datos analíticos de nuestros pacientes, se observa una mediana de D-Dímero de 2900 ng/ml, siendo la cifra menor en mujeres (2805 ng/ml frente a los 2950 de los varones) pese a lo cual no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con un $p = 0,919$. La mediana de NT-ProBNP fue de 767 pg/ml con un valor mayor en varones y mujeres (840 vs 581) no hallando diferencias significativas con una $p = 0,256$. La mediana de PCR fue de 2,79 mg/l siendo el valor más del doble en mujeres que en hombres (4 frente a 1,26) siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0,004$. El valor medio de creatinina fue de 1,03 mg/dl con una diferencia de 0,1 a favor de las mujeres, pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,247$. La media de LDH fue de 474 UI/l con valores también bastante similares entre varones y mujeres (452 vs 497) no siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0,138$. La media de PaO₂ fue de 62 mmHg sin hallar diferencias entre varones y mujeres con una $p = 0,163$. La media de PaCO₂ fue de 35 mmHg, teniendo el mismo valor hombres y mujeres y sin encontrar diferencias entre ambos con una $p = 0,560$. La mediana de troponina T fue de 0,02 ng/l con discretas diferencias entre varones y mujeres, pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,588$. La mediana de troponina T Ultrasensible (troponina T US) fue de 21 ng/l con una diferencia de algo más de 10 puntos a favor de mujeres, pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con una $p = 0,670$. (Ver **Tabla 30**).

En cuanto a la valoración de la Angio Tomografía Computerizada (AngioTC) el 14% de los pacientes de la muestra presentó una distribución en arteria pulmonar principal, siendo las mujeres un 6% más que los varones. El 19% de la muestra, correspondiendo a un 18% de todos los varones y un 19,5% de todas las mujeres, presentó localización lobar única. Más del 50% de los pacientes de la muestra con un 65,7%, esta vez más varones que mujeres tenían localización lobar múltiple. Por último, solo un 1,2% (1 hombre y 1 mujer) presentaron localización segmentaria múltiple. Estas diferencias halladas pueden ser explicadas por el azar con una $p = 0,669$. (Ver **Tabla 31**).

Tabla 30. Datos de laboratorio de pacientes en planta de hospitalización convencional

| | Total n = 218 | Varones n = 108 | Mujeres n = 110 | p |
|--------------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------|
| D- Dímero (ng/ml) Md (IQR) | 2900 (4095) | 2950 (4336) | 2805 (3717) | 0,919* |
| NT-ProBNP (pg/ml) Md (IQR) | 767 (2393) | 840 (2676) | 581 (2444) | 0,256* |
| PCR (mg/l) Md (IQR) | 2,79 (4,48) | 1,26 (3,1) | 4 (5,7) | 0,004* |
| Creatinina (mg/dl) \bar{X} (DE) | 1,03 (0,34) | 1 (0,4) | 1,1 (0,3) | 0,247** |
| LDH (UI/l) \bar{X} (DE) | 474 (155) | 452 (127) | 497 (178) | 0,138** |
| PaO2 (mmHg) \bar{X} (DE) | 62 (11) | 61 (10,7) | 64 (12) | 0,163** |
| PaCO2 (mmHg) \bar{X} (DE) | 35 (6,7) | 35,2 (7,3) | 35,8 (6,1) | 0,560** |
| Troponina T (ng/l) Md (IQR) | 0,02 (0,05) | 0,01 (0,05) | 0,019 (0,06) | 0,588* |
| Troponina T US (ng/l) Md (IQR) | 21 (35) | 18 (36) | 28,5 (33) | 0,670* |

* Prueba de U Mann-Whitney; ** T-Student

Tabla 31. Medios diagnósticos. AngioTAC pacientes en planta de hospitalización convencional

| | Total n = 218 | Varones n = 108 | Mujeres n = 110 | p* |
|----------------------|------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Arteria principal | 24 (14,2%) | 9 (11%) | 15 (17,2%) | 0,669 |
| Lobar único | 32 (19%) | 15 (18,3%) | 17 (19,5%) | |
| Lobar múltiple | 111 (65,7%) | 57 (69,5%) | 54 (62%) | |
| Segmentario múltiple | 2 (1,2%) | 1 (1,2%) | 1 (1,1%) | |

* χ^2 -Pearson

Si se valoran los datos ecocardiográficos, más del 50% de los pacientes tenían una velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s (75,7% mujeres y 66,7% varones) y un 4,5% una velocidad $\geq 3,4$ m/s. Las diferencias encontradas pueden ser explicadas por el azar con una $p = 0,461$.

Más del 50% de los pacientes presentó un área de regurgitación tricuspídea < 4 cm² y solo un 2,5% un área > 8 cm² siendo los valores similares entre varones y mujeres y con una $p = 0,228$.

El 80,1% de los pacientes no tenía dilatación auricular derecha y solo 6 pacientes (igual varones que mujeres) tuvieron una dilatación severa con una p no estadísticamente significativa con un valor = 0,511.

Más del 50% de los pacientes no tenían dilatación de ventrículo derecho y del total de la muestra, 7 pacientes tuvieron dilatación severa de > 39 mm, siendo también mayoritarias las mujeres pero con una p no significativa = 0,542.

Un 8% de la muestra correspondiente a 12 pacientes (con caso un 3% más de hombres que de mujeres) presentó derrame pericárdico, pero sin diferencias estadísticamente relevantes ($p = 0,564$).

Los pacientes se repartieron de forma bastante equitativa entre los distintos grupos de PAPs, con discreta mayoría en el grupo 37-50 mmHg. Las diferencias pueden ser debidas al azar con una $p = 0,121$.

El 75% de la muestra presentaba una PAPm 25-35 mmHg y solo 6 pacientes (correspondientes al 4%) una PAPm > 45 mmHg (siendo en este caso más del doble de varones que mujeres) con una $p = 0,294$.

La media de TAPSE de la muestra de pacientes hospitalizados en planta fue de 21 mm con una diferencia de algo más de 2 mm a favor de las mujeres, pero pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,295$.

En cuanto a la mortalidad global de este grupo, el 23,8% falleció durante el período de estudio con una diferencia de aproximadamente un 4% a favor de las mujeres, pero sin significación estadística ($p = 0,516$). Solo 3 pacientes de la muestra (2 varones y 1 mujer) fallecieron a los 30 días del diagnóstico ($p = 0,616$). Un 11,2% de la

muestra, correspondiente a 24 pacientes (10 varones/14 mujeres) fallecieron a los 6 meses, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,422$). Ver **Tabla 32**.

Tabla 32. Ecocardiografía en pacientes ingresados en planta de hospitalización

| | | Total n = 218 | Varones n = 108 | Mujeres n = 110 | p | |
|----------------------|--------|----------------------------|--------------------|--------------------|------------|--------|
| Vel. tricuspídea | Regurg | Leve $\leq 2,8$ m/s | 110 (71%) | 54 (66,7%) | 56 (75,7%) | 0,461* |
| | | Moderada 2,9-3,4 m/s | 38 (24,5%) | 23 (28,4%) | 15 (20,3%) | |
| | | Grave $\geq 3,4$ m/s | 7 (4,5%) | 4 (5%) | 3 (4%) | |
| Área regurg tricusp. | | I < 4 cm ² | 113 (72%) | 55 (67%) | 58 (77,3%) | 0,228* |
| | | II 4-6,9 cm ² | 27 (17%) | 19 (23%) | 8 (10,7%) | |
| | | III 7-8 cm ² | 13 (8,3%) | 6 (7,3%) | 7 (9,3%) | |
| | | IV > 8 cm ² | 4 (2,5%) | 2 (2,4%) | 2 (2,7%) | |
| Dilatación AD | | Sin dilatación-Leve | 121 (80,1%) | 61 (83,4%) | 60 (76,7%) | 0,511* |
| | | Leve-Moderada | 24 (16%) | 9 (12,3%) | 15 (19%) | |
| | | Mod-Severa | 6 (4%) | 3 (4%) | 3 (3,8%) | |
| Dilatación VD | | Sin dilatación | 94 (62%) | 43 (58%) | 51 (66,2%) | 0,542* |
| | | Leve 29-33 mm | 26 (17%) | 16 (21,6%) | 10 (13%) | |
| | | Moderada 33-39 mm | 24 (16%) | 12 (16,2%) | 12 (15,6%) | |
| | | Severa > 39 mm | 7 (4,6%) | 3 (4%) | 4 (5,2%) | |
| Derrame pericárdico | | 12 (7,8%) | 7 (9%) | 5 (6,5%) | 0,532* | |
| PAPs | | Improbable: ≤ 36 mmHg | 49 (32,7%) | 21 (27%) | 28 (39%) | 0,121* |
| | | Posible: 37-50 mmHg | 52 (34,7%) | 26 (33,3%) | 26 (36%) | |
| | | Probable: > 50 mmHg | 49 (32,7%) | 31 (39,7%) | 18 (25%) | |
| PAPm | | Leve: 25-35 mmHg | 110 (74,8%) | 56 (71,8%) | 54 (78,3%) | 0,294* |
| | | Mod: 36-45 mmHg | 31 (21%) | 17 (21,8%) | 14 (20,3%) | |
| | | Grave: > 45 mmHg | 6 (4,1%) | 5 (6,4%) | 1 (1,4%) | |
| TAPSE | | 21,04 (8,7) | 19,7 (6,2) | 22,3 (10,3) | 0,295*** | |
| Estado- Exitus | | 51 (23,8%) | 23 (21,9%) | 28 (25,7%) | 0,516* | |
| Exitus 30 días | | 3 (1,4%) | 2 (2%) | 1 (1%) | 0,616** | |
| Exitus 6 meses | | 24 (11,2%) | 10 (9,5%) | 14 (12,8%) | 0,422* | |

* χ^2 -Pearson; ** Prueba exacta de Fisher

5.3. Valoración de las características clínicas, pronósticas, analíticas y ecocardiográficas de los pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos en función de haber recibido tratamiento fibrinolítico

Si se realiza un estudio de los pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos en función de haber recibido tratamiento fibrinolítico, se observa que los pacientes que recibieron dicho tratamiento fueron 13 frente a los 42 que no se fibrinolisaron. Los pacientes fibrinolisados eran 3 años mayor que los pacientes que no recibieron dicho tratamiento sin ser estadísticamente significativo ($p = 0,553$).

Las medias de APACHE II fueron de 22 para los pacientes que recibieron fibrinólisis y de 18 para los que no, pudiendo ser explicadas estas diferencias por el azar ($p = 0,161$).

El 23% de los fibrinolisados tenían historia de neoplasia frente al 19% de los no fibrinolisados, sin ser tampoco significativo ($p = 0,707$).

Casi el 42% de los fibrinolisados eran sedentarios frente al 50% de los no trombolisados pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,617$.

La mayoría de los pacientes fibrinolisados con casi un 70% pertenecían a la categoría IV-V de la escala PESI, mientras que en el grupo de no trombolisis, la mayoría de los pacientes con un 57% se encontraban en la categoría I-III, sin ser tampoco significativo con una $p = 0,096$. Si se evalúa el PESI simplificado, se observa una distribución bastante homogénea de los pacientes fibrinolisados con un 23% en las clases 0, 2 y 3 y un 15% en las clases 1 y 4. Sin embargo, los pacientes no fibrinolisados se distribuyen mayoritariamente con un casi 27% en las clases 2 y 3, sin resultar esto estadísticamente significativo con una $p = 0,712$.

Casi un 40% de los pacientes fibrinolisados se encontraban dentro de la categoría 3-4 del Índice de Charlson (ICh), mientras que de los pacientes no fibrinolisados, también cercano al 40% se encontraban dentro de la categoría $ICh \geq 5$, pudiendo ser explicado por el azar ($p = 0,895$).

El 62% de los pacientes trombolisados presentó síncope frente al 17% de los no fibrinolizados siendo estos resultados estadísticamente significativos con una $p = 0,003$. Ver Gráfico 22.

No hubo hemoptisis entre los trombolisados pero si un 5% entre los que no recibieron este tratamiento, no siendo significativo estadísticamente ($p > 0,999$).

Un 15% de fibrinolizados y un 5% de los no trombolisados presentaron insuficiencia cardiaca, sin ser significativos estos hallazgos con una $p = 0,234$.

Más de la mitad de los pacientes trombolisados presentaron inestabilidad hemodinámica frente al 21% de los no fibrinolizados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0,037$. Ver Gráfico 22.

Ningún paciente presentó sangrado mayor.

El 62% de los fibrinolizados presentó sangrado menor frente al 21% de los que no recibieron el tratamiento, no pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,013$. Ver Gráfico 23.

El 23% de los pacientes fibrinolizados requirió ventilación mecánica, mientras que de los pacientes no fibrinolizados ninguno requirió dicha terapia. Estas diferencias no pueden ser debidas al azar con una $p = 0,011$. Ver Gráfico 24. Ver **Tabla 33**.

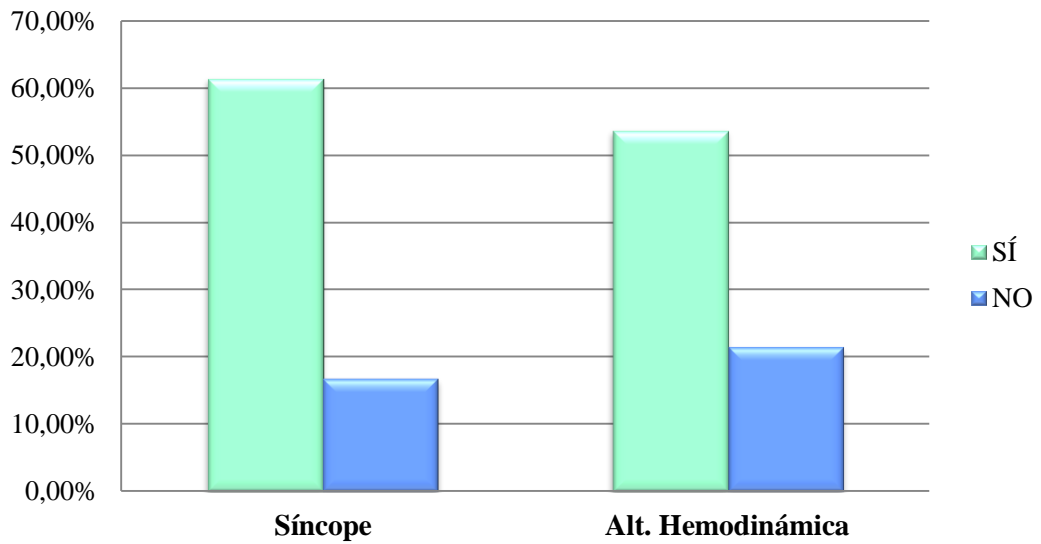


Gráfico 22. Valoración clínica de los pacientes en función de haber recibido tratamiento trombolítico o no. Síncope e inestabilidad hemodinámica

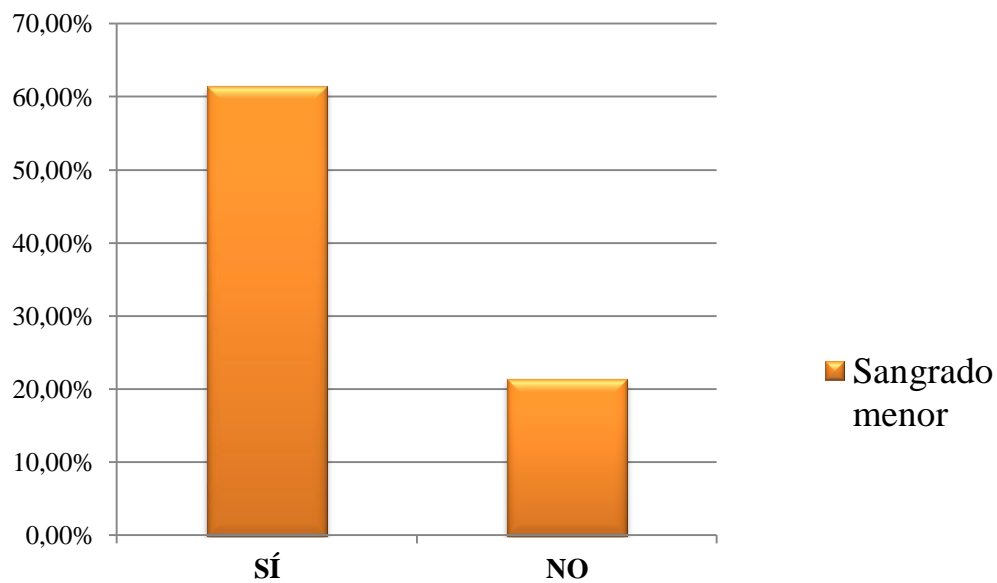


Gráfico 23. Valoración de la presencia de sangrado menor en función de haber recibido tratamiento trombolítico

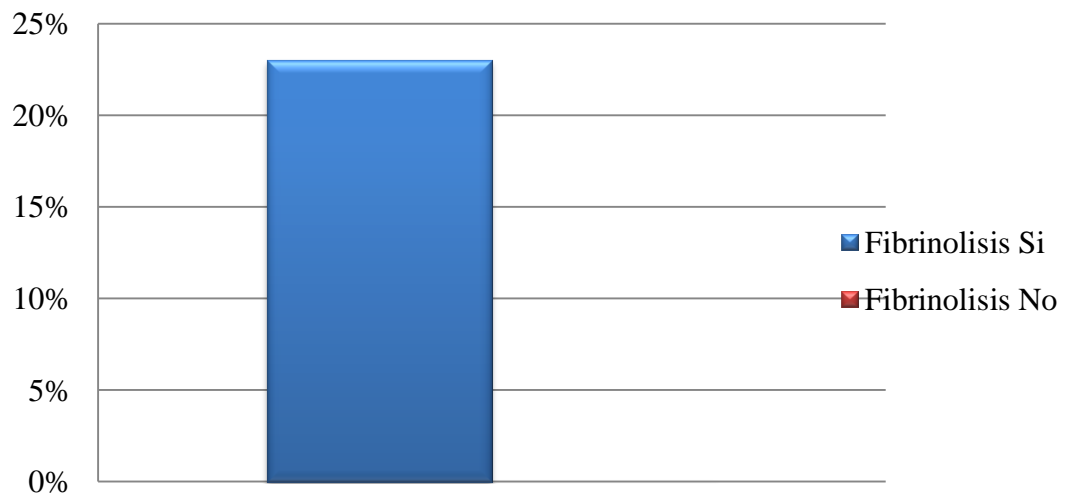


Gráfico 24. Valoración de la necesidad de ventilación mecánica en función de fibrinólisis

Tabla 33. Características de los pacientes ingresados en cuidados intensivos en función de haber recibido fibrinólisis. clínica y escalas pronósticas

| | | Fibrinólisis SI n = 13 | Fibrinólisis NO n = 42 | p |
|----------------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|-----------|
| Edad años | | 67 (12) | 64 (17) | 0,553* |
| APACHE II \bar{x} (DE) | | 22 | 18 | 0,161* |
| Cáncer | | 3 (23,1%) | 7 (18,9%) | 0,707** |
| Sedentarismo | | 5 (41,7%) | 18 (50%) | 0,617*** |
| PESI categorizado | Clase I-III | 4 (30,8%) | 24 (57%) | 0,096*** |
| | Clase IV-V | 9 (69,2%) | 18 (42,9%) | |
| PESI simplificado | 0 | 3 (23%) | 7 (17%) | 0,712*** |
| | 1 | 2 (15,4%) | 10 (24,4%) | |
| | 2 | 3 (23%) | 11 (26,8%) | |
| | 3 | 3 (23%) | 11 (26,8%) | |
| | 4 | 2 (15,4%) | 2 (5%) | |
| Índice de Charlson. Categorizado | 0 | 1 (7,7%) | 5 (12%) | 0,895*** |
| | 1-2 | 3 (23%) | 7 (16,7%) | |
| | 3-4 | 5 (38,5%) | 14 (33,3%) | |
| | ≥ 5 | 4 (30,8%) | 16 (38%) | |
| Síncope | | 8 (61,5%) | 7 (16,7%) | 0,003** |
| Dolor torácico | | 8 (61,5%) | 20 (47,6%) | 0,380*** |
| Hemoptisis | | - | 2 (4,8%) | > 0,999** |
| Insuficiencia cardiaca | | 2 (15,4%) | 2 (4,8%) | 0,234** |
| Alteración hemodinámica | | 7 (53,8%) | 9 (21,4%) | 0,037** |
| Ventilación mecánica invasiva | | 3 (23%) | - | 0,011** |
| Sangrado mayor | | - | - | - |
| Sangrado menor | | 8 (61,5%) | 9 (21,4%) | 0,013** |

* T-student; ** Prueba exacta de Fisher; *** χ^2 Pearson.

Si se realiza valoración de los datos analíticos, los fibrinolizados presentaban una mediana de D-Dímero de 4275 ng/ml frente a 4355 ng/ml de los no fibrinolizados, pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,724$.

El NT-ProBNP presentaba un valor de 1186 pg/ml en los que recibieron tratamiento frente a 1029 de los que no se trombolizaron, no siendo estadísticamente relevante con una $p = 0,584$.

La mediana de PCR fue de 24 mg/l en los que se fibrinolizaron frente a un valor de 5 en los que no recibieron tratamiento no resultando significativo estadísticamente con una $p = 0,288$.

La media de Cr fue 0,09 mg/dl mayor en los pacientes fibrinolizados frente a los no fibrinolizados pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,592$.

La media de LDH fue de 826 UI/L en los pacientes que recibieron trombolisis siendo este resultado casi el doble que en los no fibrinolizados, siendo este resultado estadísticamente significativo con una $p = 0,031$.

La PaO₂ fue 1,6 mmHg inferior en los fibrinolizados que en los no fibrinolizados no siendo significativo desde el punto de vista estadístico con una $p = 0,662$.

La PaCO₂ fue aproximadamente 4 mmHg inferior en los pacientes que sí recibieron el tratamiento frente a los que no lo recibieron, pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,322$.

Los pacientes fibrinolizados presentaron un valor de troponina T de 0,1 ng/L frente a los no trombolizados que fue de 0,06 ng/L, siendo estadísticamente no significativo con una $p = 0,269$. La troponina T US presentó un valor algo más del doble que en los no trombolizados, pese a lo cual no ha resultado estadísticamente significativo con una $p = 0,110$. (Ver **Tabla 34**).

Tabla 34. Características de los pacientes ingresados en cuidados intensivos en función de haber recibido fibrinólisis. Datos analíticos

| | Fibrinólisis SI n = 13 | Fibrinólisis NO n = 42 | p |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| D- Dímero (ng/ml) Md (IQR) | 4275 (4688) | 4355 (3165) | 0,724* |
| NT-ProBNP (pg/ml) Md (IQR) | 1186 (16082) | 1029 (2147) | 0,584* |
| PCR (mg/l) Md (IQR) | 24 (39,6) | 4,9 (5,1) | 0,288* |
| Creatinina (mg/dl) \bar{X} (DE) | 1,09 (0,32) | 1 (0,48) | 0,592** |
| LDH (UI/l) \bar{X} (DE) | 826 (237) | 454 (202) | 0,031** |
| PaO2 (mmHg) \bar{X} (DE) | 60 (6,9) | 61,6 (10,7) | 0,662** |
| PaCO2 (mmHg) \bar{X} (DE) | 31,4 (2,9) | 34,5 (10) | 0,322** |
| Troponina T (ng/l) Md (IQR) | 0,1 (0,1) | 0,06 (0,17) | 0,269* |
| Troponina T US (ng/l) Md (IQR) | 64,5 (203) | 32 (59) | 0,110* |

* U de Mann Whitney; ** T-student

En cuanto a los valores ecocardiográficos, la mayoría de los pacientes fibrinolizados con un 44% presentó una velocidad de regurgitación tricuspídea de 2,9-3,4 m/s. El 50% de los no fibrinolizados también presentó una velocidad moderada, frente al 3% que presentó velocidad $\geq 3,4$ m/s. Estas diferencias resultaron ser significativas desde el punto de vista estadístico con una $p = 0,013$. Ver Gráfico 25..

El 44% de los pacientes presentó un área de regurgitación tricuspídea grado III. En los no fibrinolizados, la mayoría de los pacientes presentó un grado II, aunque la distribución fue bastante homogénea entre los grados I, II y III, no encontrándose pacientes en grado IV, siendo estos hallazgos estadísticamente significativos con una $p = 0,001$. Ver Gráfico 25.

El 50% de los trombolizados presentó una dilatación leve-moderada de AD frente a los 41,7% de los que no recibieron tratamiento, pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,833$.

El 67% de los fibrinolizados presentó una dilatación de VD moderada frente al 44% de los no trombolizados con una p no estadísticamente significativa = 0,467.

Ningún paciente trombolizado presentó derrame pericárdico frente al casi 11% de los no fibrinolizados que si lo tuvo pese a lo que no resultó estadísticamente significativo con una $p = 0,561$.

La mayoría de los pacientes fibrinolizados con casi un 90% presentó una PAPs > 50 mmHg. El 52% de los pacientes no trombolizados presentó una PAPs ≤ 36 mmHg. La mayoría de los pacientes presentó una PAPm moderada, frente a más del 50% de los no fibrinolizados que presentó una PAPm leve. Los resultados de la medición de la PAP no resultaron ser estadísticamente significativos.

La media de TAPSE en mm fue 15,5 para los pacientes trombolizados frente a 18,6 mm de los pacientes que no recibieron dicho tratamiento, no siendo significativo desde el punto de vista estadístico ($p = 0,220$).

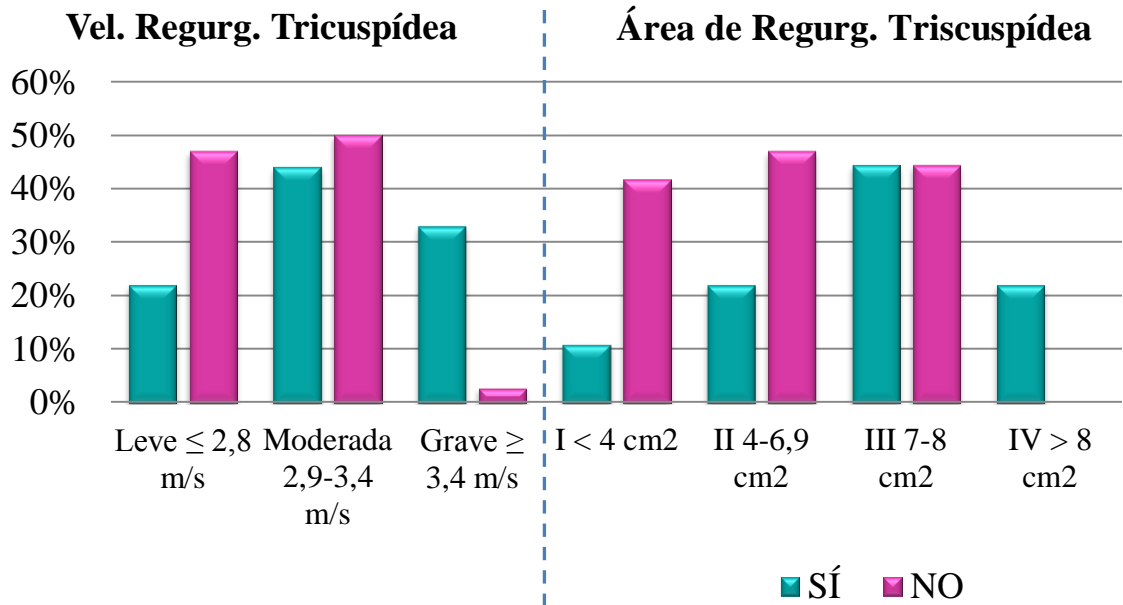


Gráfico 25. Valoración de la velocidad de regurgitación tricuspídea y del área de regurgitación tricuspídea según los pacientes hayan recibido tratamiento fibrinolítico

La mortalidad global demuestra un fallecido dentro de los pacientes fibrinolizados frente a los 10 pacientes fallecidos dentro del grupo que no recibió tratamiento, pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,266$. Ningún paciente fibrinolizado falleció a los 30 días frente a un paciente fibrinolizado que sí lo hizo. A los 6 meses, un paciente trombolizado frente a 9 no fibrinolizados fallecieron. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad (Ver **Tabla 35**).

Tabla 35. Características de los pacientes ingresados en cuidados intensivos en función de haber recibido fibrinólisis. datos ecocardiográficos

| | | Fibrinólisis | | p |
|---------------------------|----------------------------|--------------|--------------|-------------|
| | | SI n = 13 | NO n = 42 | |
| Vel. Regurg tricuspídea | Leve $\leq 2,8$ m/s | 2 (22%) | 17 (47%) | 0,013 ** |
| | Moderada 2,9-3,4 m/s | 4 (44%) | 18 (50%) | |
| | Grave $\geq 3,4$ m/s | 3 (33%) | 1 (2,8%) | |
| Área regurg tricusp. | I < 4 cm ² | 1 (11%) | 15 (41,7%) | 0,001 ** |
| | II 4-6,9 cm ² | 2 (22%) | 17 (47%) | |
| | III 7-8 cm ² | 4 (44,4%) | 4 (44,4%) | |
| | IV > 8 cm ² | 2 (22%) | - | |
| Dilatación AD | Sin dilatación-Leve | 4 (50%) | 20 (55,6%) | 0,833 ** |
| | Leve-Moderada | 4 (50%) | 15 (41,7%) | |
| | Mod-Severa | - | 1 (2,8%) | |
| Dilatación VD | Sin dilatación | 1 (11%) | 13 (36%) | 0,467 ** |
| | Leve 29-33 mm | 2 (22%) | 6 (17,6%) | |
| | Moderada 33-39 mm | 6 (66,7%) | 16 (44%) | |
| | Severa > 39 mm | - | 1 (2,8%) | |
| Derrame pericárdico | | - | 4 (10,8%) | 0,561 * |
| PAPs | Improbable: ≤ 36 mmHg | - | 3 (10%) | 0,110 ** |
| | Posible: 37-50 mmHg | 1 (11%) | 12 (40%) | |
| | Probable: > 50 mmHg | 8 (88,9%) | 15 (50%) | |
| PAPm | Leve: 25-35 mmHg | 3 (33,3%) | 13 (52%) | 0,436 ** |
| | Mod: 36-45 mmHg | 4 (44,4%) | 10 (40%) | |
| | Grave: > 45 mmHg | 2 (22,2%) | 2 (8%) | |
| TAPSE (mm) \bar{X} (DE) | | 15,5 (3,7) | 18,6 (5,7) | 0,220 *** |
| Estado- Exitus | | 1 (7,7%) | 10 (23,8%) | 0,266 * |
| Exitus 30 días | | - | 1 (2,4%) | $> 0,999$ * |
| Exitus 6 meses | | 1 (7,7%) | 9 (21,4%) | 0,421 * |

* Prueba exacta de Fisher; ** χ^2 Pearson;

5.4. Valoración de las características clínicas, pronósticas, analíticas y ecocardiográficas de los pacientes con ETV según su división por grupos de riesgo

Realizando una división de los pacientes según los grupos de riesgo, obtenemos un 19,8% de pacientes de bajo riesgo (53 pacientes); un 49% de pacientes de riesgo estándar (134 pacientes); un 21% de pacientes de riesgo intermedio (57 pacientes) y un 11% de pacientes de alto riesgo (29 pacientes).

De forma estadísticamente significativa se encuentra que la edad media de los pacientes de bajo riesgo fue de 61 años, mientras que en el resto de los grupos la edad media se sitúa en el rango de los 70 años siendo los mayores, los pacientes del grupo intermedio con 75 años ($p < 0,001$). Ver Gráfico 26.

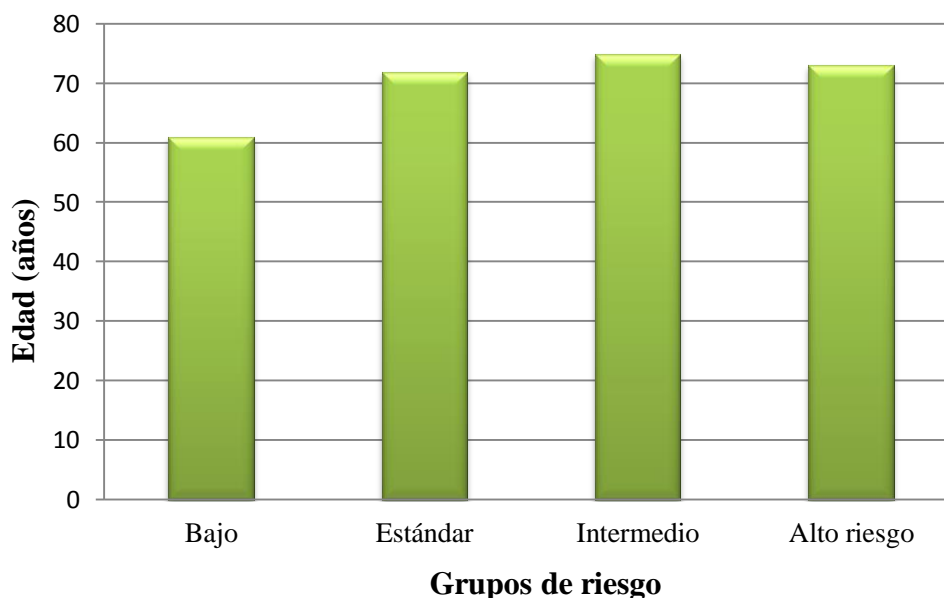


Gráfico 26. Valoración de la edad según los distintos grupos de riesgo

Realizando un test de comparaciones múltiples de Bonferroni con variable dependiente la edad, observamos que la significación estadística se obtiene gracias al grupo de bajo riesgo en comparación a los demás con una $p < 0,001$ para todas las comparaciones realizadas y con los siguientes intervalos de confianza (IC) al 95%: de 6 a 17 años con el grupo estándar; de 7 a 21 años con el grupo intermedio y de 4 a 21 años con el grupo de alto riesgo. Ver **Tabla 36**.

Tabla 36. Test de comparaciones múltiples de Bonferroni con variable dependiente Edad. Comparativa según grupos de riesgo

| (I) Riesgo | (J) Riesgo | Diferencia de medias (I-J) | | Sig. | Intervalo de confianza al 95% | |
|-------------|-------------|----------------------------|-----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | Límite inferior | Límite superior | | Límite inferior | Límite superior |
| Bajo | Bajo | | | | | |
| | Estándar | -11,54822(*) | 2,16844 | ,000 | -17,3119 | -5,7845 |
| | Intermedio | -14,09784(*) | 2,54518 | ,000 | -20,8629 | -7,3328 |
| Estándar | Bajo | 11,54822(*) | 2,16844 | ,000 | 5,7845 | 17,3119 |
| | Estándar | | | | | |
| | Intermedio | -2,54962 | 2,09880 | 1,000 | -8,1282 | 3,0290 |
| Intermedio | Bajo | 14,09784(*) | 2,54518 | ,000 | 7,3328 | 20,8629 |
| | Estándar | 2,54962 | 2,09880 | 1,000 | -3,0290 | 8,1282 |
| | Intermedio | | | | | |
| Alto riesgo | Bajo | 12,39125(*) | 3,07600 | ,000 | 4,2153 | 20,5672 |
| | Estándar | ,84303 | 2,71824 | 1,000 | -6,3820 | 8,0681 |
| | Intermedio | -1,70659 | 3,02732 | 1,000 | -9,7532 | 6,3400 |
| | Alto riesgo | | | | | |

* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

Las medias de APACHE II de los pacientes según su pertenencia a los grupos de riesgo fueron: 9 para el grupo de bajo riesgo; 17 para el grupo estándar; 20 para el intermedio y 28 para el grupo de alto riesgo, siendo estas diferencias significativas ($p < 0,001$) y obteniendo la significación estadística al enfrentar el grupo de bajo riesgo con el estándar (con una diferencia de medias de 8; IC 95% 6-10; $p < 0,001$), intermedio (con una diferencia de medias de 11; IC 95% 9-13; $p < 0,001$) y alto riesgo (con una

diferencia de medias de 18; IC 95% 16-21; $p < 0,001$); el grupo estándar con el intermedio (diferencia de medias de 3; IC 95% 1-5; $p < 0,001$) y alto riesgo (diferencia de medias de 10; IC 95% 8-13; $p < 0,001$) y al intermedio con el de alto riesgo (con una diferencia de medias de 8; IC 95% 5-10; $p < 0,001$), según se puede ver en la siguiente tabla con el test de Bonferroni. Ver **Tabla 37**.

Tabla 37. Test de comparaciones múltiples de Bonferroni con variable dependiente APACHE II. Comparativa según grupos de riesgo

| (I) Riesgo | (J) Riesgo | Diferencia de medias (I-J) | Error típico | Sig. | Intervalo de confianza al 95% | | |
|------------|-------------|----------------------------|--------------|--------|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| | | | | | Límite superior | Límite inferior | Límite superior |
| Bajo | Estándar | -8,25063(*) | ,71470 | <0,001 | | -10,1503 | -6,3510 |
| | Intermedio | -11,17941(*) | ,84046 | <0,001 | | -13,4133 | -8,9455 |
| | Alto riesgo | -18,71178(*) | 1,01734 | <0,001 | | -21,4158 | -16,0078 |
| Estándar | Intermedio | -2,92878(*) | ,69650 | <0,001 | | -4,7800 | -1,0775 |
| | Alto riesgo | -10,46114(*) | ,90207 | <0,001 | | -12,8588 | -8,0635 |
| Intermedio | Alto riesgo | -7,53237(*) | 1,00464 | <0,001 | | -10,2026 | -4,8621 |

* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

Los más sedentarios se encuentran en el grupo estándar, mientras que los más activos en el grupo de bajo de riesgo, no pudiendo ser explicado por el azar con una $p = 0,002$. Ver Gráfico 27. De igual manera, encontramos más antecedentes de cáncer en el grupo estándar y menos en el grupo de bajo riesgo, siendo también estadísticamente significativo con una $p = 0,017$. Ver Gráfico 28.

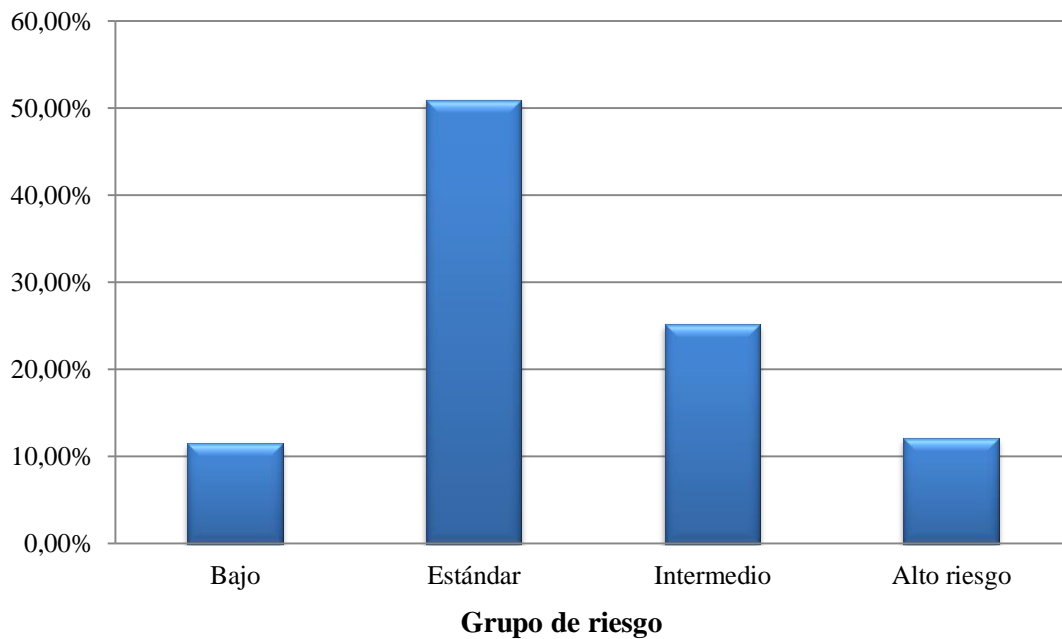


Gráfico 27. Valoración del sedentarismo según los distintos grupos de riesgo

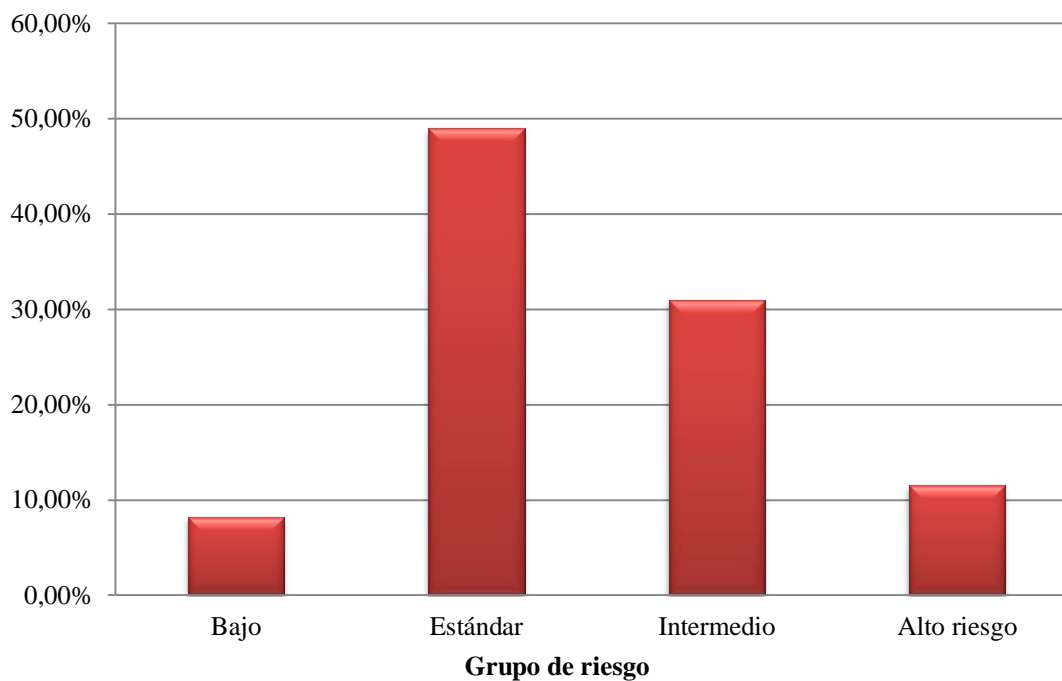


Gráfico 28. Valoración de antecedentes de neoplasia según los distintos grupos de riesgo

No se encuentran diferencias dentro de los distintos grupos de tabaquismo (fumador, no fumador, exfumador) ni en el antecedente de cirugía reciente.

En la evaluación del ICh categorizado, casi el 65% de los pacientes con ICh de 0 puntos los constituyen los pacientes de bajo riesgo, mientras que no encontramos ninguno del grupo intermedio. Dentro de la categoría 1-2 puntos, más del 50% correspondía a pacientes de riesgo estándar. Dentro de la categoría 3-4 puntos, la mayoría se encuentran en el grupo estándar, pero con un porcentaje menor al 40% y menos de un 10% corresponde a los pacientes de alto riesgo. Cabe destacar que dentro de la categoría ≥ 5 puntos, los mínimos se sitúan en los pacientes de bajo riesgo con un casi 11% y en el grupo de alto riesgo también con un 11%. Estas diferencias han resultado ser significativas desde el punto de vista estadístico con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 29.

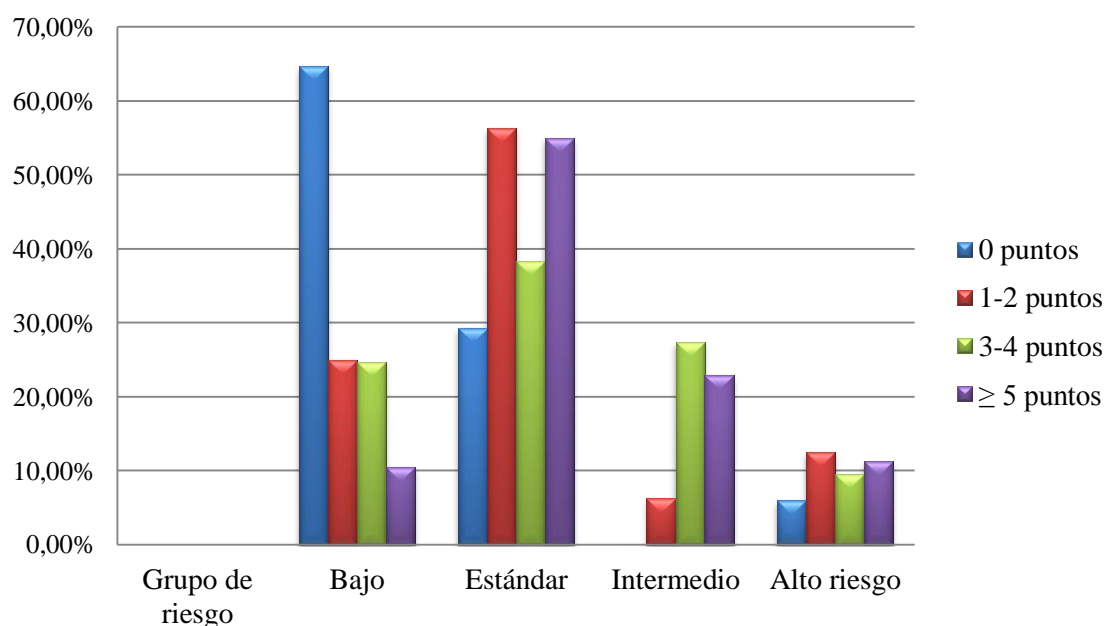


Gráfico 29. Valoración de la categorización del Índice de Charlson según los grupos de riesgo

El promedio de ICh tampoco puede ser explicado únicamente por el azar, encontrando una mediana de 3 puntos para el grupo de bajo riesgo y una mediana de 5 para el resto de grupos ($p < 0,001$). Si realizamos un test de comparaciones múltiples de Bonferroni, con variable dependiente el promedio de Índice de Charlson, se puede apreciar que la significación estadística se obtiene al comparar el grupo de bajo riesgo contra el resto de grupos, estándar, intermedio y alto riesgo. Así, con un IC 95% de 0,95-2,95 para la comparación entre el grupo de bajo riesgo y el estándar se obtiene una $p < 0,001$. Para la comparación entre el grupo de bajo riesgo y el grupo intermedio y un IC 95% de 0,90-3,26, se obtiene una $p < 0,001$. Para la comparación entre el grupo de bajo riesgo y alto riesgo y con un IC 95% de 0,55-3,40, se obtiene una $p = 0,002$. Ver **Tabla 38**.

Tabla 38. Test de comparaciones múltiples de bonferroni. variable dependiente: Promedio de Índice de Charlson

| (I) Riesgo | (J) Riesgo | Diferencia de medias (I-J) | Error típico | Sig. | Intervalo de confianza al 95% | |
|-------------|------------|----------------------------|-----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | Límite inferior | Límite superior | | Límite inferior | Límite superior |
| Bajo | Bajo | | | | | |
| | Estándar | -1,950(*) | ,378 | ,000 | -2,95 | -,95 |
| | Intermedio | -2,081(*) | ,444 | ,000 | -3,26 | -,90 |
| Estándar | Bajo | 1,950(*) | ,378 | ,000 | ,95 | 2,95 |
| | Estándar | | | | | |
| | Intermedio | -,131 | ,368 | 1,000 | -1,11 | ,85 |
| Intermedio | Bajo | 2,081(*) | ,444 | ,000 | ,90 | 3,26 |
| | Estándar | ,131 | ,368 | 1,000 | -,85 | 1,11 |
| | Intermedio | | | | | |
| Alto riesgo | Bajo | 1,975(*) | ,537 | ,002 | ,55 | 3,40 |
| | Estándar | ,024 | ,477 | 1,000 | -1,24 | 1,29 |
| | Intermedio | -,106 | ,531 | 1,000 | -1,52 | 1,30 |

El 40% de los pacientes con síncope pertenecían al grupo estándar mientras que solo el 13% eran del grupo de bajo riesgo, siendo estadísticamente significativo ($p = 0,001$). No se han hallado diferencias ni en cuanto a la presentación del episodio con dolor torácico ni con hemoptisis.

Dentro del desarrollo de insuficiencia cardiaca, el 40% de los pacientes los constituye el grupo de alto riesgo seguido del grupo estándar. Solo un paciente del grupo de bajo riesgo desarrolló insuficiencia cardiaca. Estas diferencias no se pueden explicar únicamente por el azar con una $p = 0,002$.

El 93,5% de los pacientes que desarrolló inestabilidad hemodinámica pertenecía al grupo de alto riesgo mientras que el resto, (6,4% correspondiente a 2 pacientes) lo fue del grupo estándar. No se inestabilizaron ni los pacientes del grupo de bajo riesgo ni del grupo intermedio, siendo estas diferencias significativas desde el punto de vista estadístico con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 30.

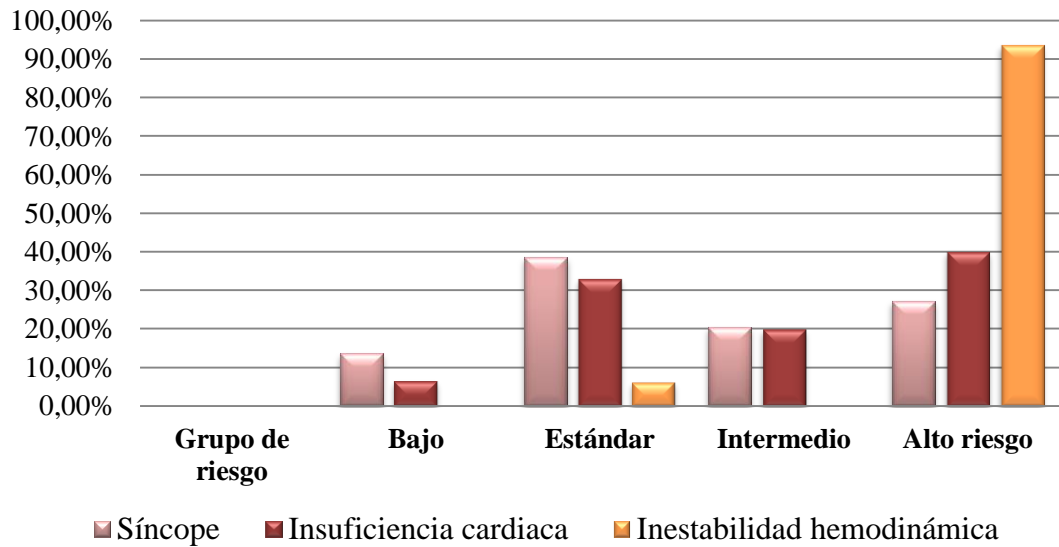


Gráfico 30. Valoración de la clínica según grupos de riesgo. Síncope, insuficiencia cardiaca e Inestabilidad hemodinámica

Dentro de la valoración de la escala PESI categorizada, más del 80% de los pacientes del grupo I-III lo constituyeron pacientes de los grupos bajo y estándar, mientras que más del 50% de los pacientes pertenecientes al grupo IV-V lo formaron los pacientes de los grupos intermedios y alto riesgo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 31.

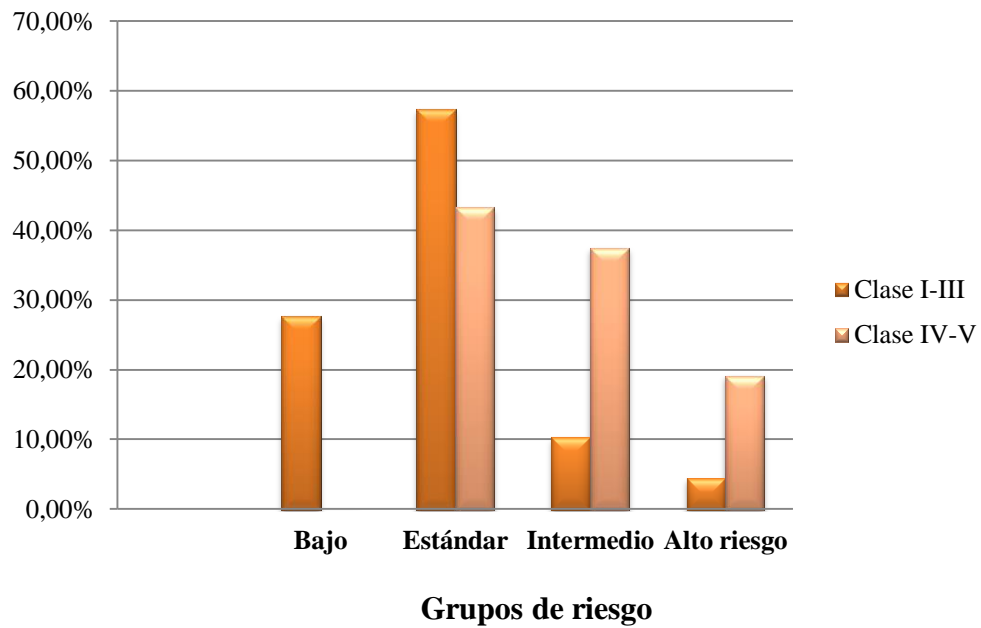


Gráfico 31. Valoración del PESI categorizado según los grupos de riesgo

Las diferencias halladas dentro de la valoración de la escala PESI simplificada (PESIs) tampoco pueden ser explicadas por medio del azar, puesto que casi el 100% de los pacientes del grupo de 0 puntos lo integraron pacientes de bajo riesgo mientras que más del 80% de los pacientes del grupo de 4 puntos de PESIs lo integraron los pacientes de los grupos intermedios y alto riesgo ($p < 0,001$). Ver Gráfico 32 y **Tabla 39**.

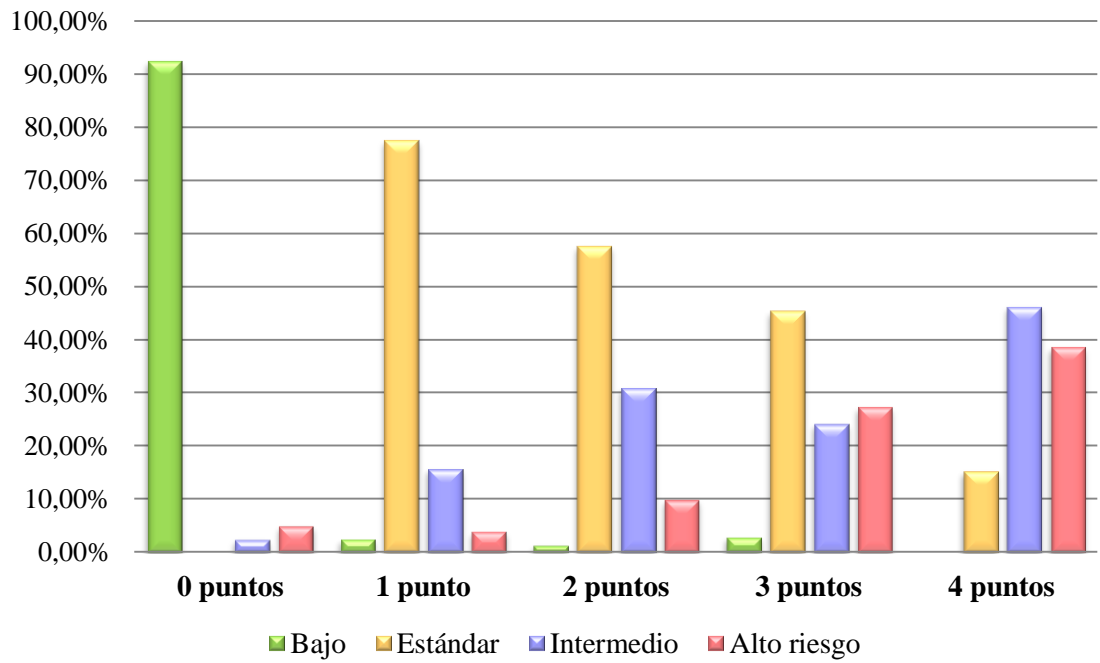


Gráfico 32. Valoración del PESI simplificado según los grupos de riesgo

Tabla 39. Valoración de los pacientes en función de los grupos de riesgo. Clínica, antecedentes, sintomatología y PESI

| | | Grupos de riesgo | | | | p |
|--|-------------|------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| | | Bajo n = 53 | Estándar n = 134 | Intermedio n = 57 | Alto riesgo n = 29 | |
| Edad años \bar{X} (DE) | | 61 (16) | 72 (13) | 75 (8,6) | 73 (14) | < 0,001 ^{**} |
| APACHE II \bar{X} (DE) | | 9 (4) | 17 (4) | 20 (5) | 28 (5) | < 0,001 ^{**} |
| Sedentarismo | | 16 (11,5%) | 71 (51%) | 35 (25,2%) | 17 (12,2%) | 0,002 [*] |
| Cáncer | | 5 (8,2%) | 30 (49%) | 19 (31%) | 7 (11,5%) | 0,017 [*] |
| Tabaquismo | Fumador | 11 (24,4%) | 16 (35,6%) | 12 (26,7%) | 6 (13,3%) | 0,595 [*] |
| | No fumador | 33 (19%) | 89 (51%) | 33 (19%) | 19 (11%) | |
| | Exfumador | 7 (15,2%) | 24 (52,2%) | 11 (24%) | 4 (8,7%) | |
| Cirugía reciente | | 5 (25%) | 8 (40%) | 3 (15%) | 4 (20%) | 0,665 [*] |
| Índice de Charlson. Categorizado. | 0 puntos | 11 (64,7%) | 5 (29,4%) | - | 1 (6%) | < 0,001 [*] |
| | 1-2 puntos | 8 (25%) | 18 (56,3%) | 2 (6,3%) | 4 (12,5%) | |
| | 3-4 puntos | 18 (24,7%) | 28 (38,4%) | 20 (27,4%) | 7 (9,6%) | |
| | ≥ 5 puntos | 16 (10,6%) | 83 (55%) | 35 (23%) | 17 (11,3%) | |
| Promedio de Índice de Charlson Md (IQR). | | 3 (4) | 5 (3) | 5 (2) | 5 (4) | < 0,001 ^{***} |
| Síncope | | 6 (13,6%) | 17 (38,6%) | 9 (20,5%) | 12 (27,3%) | 0,001 [*] |
| Dolor torácico | | 32 (23,2%) | 70 (50,7%) | 24 (17,4%) | 12 (8,7%) | 0,187 [*] |
| Hemoptisis | | 5 (41,7%) | 5 (41,7%) | 1 (8,3%) | 1 (8,3%) | 0,226 [*] |
| Insuf cardíaca | | 1 (6,7%) | 5 (33%) | 3 (20%) | 6 (40%) | 0,002 [*] |
| Inest. hemodinámica | | - | 2 (6,4%) | - | 29 (93,5%) | < 0,001 [*] |
| PESI categorizado | Clase I-III | 43 (27,7%) | 89 (57,4%) | 16 (10,3%) | 7 (4,5%) | < 0,001 [*] |
| | Clase IV-V | - | 45 (43,3%) | 39 (37,5%) | 20 (19,2) | |
| PESI simplificado | 0 | 37 (92,5%) | - | 1 (2,5%) | 2 (5%) | < 0,001 [*] |
| | 1 | 2 (2,6%) | 59 (77,6%) | 12 (15,8%) | 3 (4%) | |
| | 2 | 1 (1,4%) | 41 (57,7%) | 22 (31%) | 7 (10%) | |
| | 3 | 1 (3%) | 15 (45,5%) | 8 (24,2%) | 9 (27,3%) | |
| | 4 | - | 2 (15,4%) | 6 (46,2%) | 5 (38,5%) | |

* χ^2 Pearson; ** Anova de 1 vía; *** Kruskal Wallis

En cuanto a la valoración analítica por grupos, la valoración del D-Dímero, de la PCR, de la LDH y de la PaCO₂ no han resultado ser estadísticamente significativas, aunque se aprecia una mayor tendencia a mayores valores de los tres primeros parámetros en los grupos intermedio y alto riesgo y menor PaCO₂ en estos mismos grupos en comparación con los grupos bajo y estándar.

En cuanto a la determinación de los niveles de NT-ProBNP se observan medianas progresivamente mayores según el grupo de riesgo, siendo el máximo en el grupo de alto riesgo con 2424 pg/ml y el mínimo en el grupo de bajo riesgo con 82 pg/ml. Estas diferencias han resultado estadísticamente significativas con una $p < 0,001$.

En un análisis de comparaciones múltiples con el test de Bonferroni con variable dependiente el NT-ProBNP apreciamos que la significación estadística se ha obtenido al comparar el grupo de bajo riesgo contra el grupo de alto riesgo. Así, para un IC 95% se obtiene un rango de 198 a 8375 pg/ml, pero con una $p = 0,071$, por lo que no podemos considerarlo estadísticamente significativo aunque sí que tiende a la significación estadística, condición que se obtendría seguramente al aumentar el tamaño muestral. Ver **Tabla 40**.

Las cifras de creatinina también han tenido una distribución significativa desde el punto de vista estadístico, con unos valores iguales en los grupos estándar e intermedio y con un máximo de 1,29 mg/dl en el grupo de alto riesgo y un mínimo en el grupo de bajo riesgo con 0,93 mg/dl ($p = 0,001$).

El valor de la PaO₂ también ha tenido una distribución estadísticamente significativa, siendo mayor en los pacientes de bajo riesgo con 68 mmHg y menor en los pacientes de alto riesgo con una media de 58 mmHg ($p < 0,001$).

Realizando el test de Bonferroni esta vez con variables dependientes creatinina y PaO₂, se observa que, en el caso de las cifras de creatinina, la significación estadística se obtiene a expensas de los valores del grupo de alto riesgo. Así, y con un IC 95% se observan las siguientes diferencias: Con el grupo de bajo riesgo, IC 95% 0,11-

0,59 mg/dl ($p = 0,001$); grupo estándar IC 95% 0,05-0,47 mg/dl ($p = 0,006$); grupo intermedio IC 95% 0,02-0,5 mg/dl ($p = 0,02$). Ver **Tabla 41**.

En el caso de la PaO₂, las diferencias estadísticamente significativas se obtienen a expensas de los valores del grupo de bajo riesgo contra los del grupo intermedio y alto riesgo. Así, con el grupo intermedio y con un IC 95% 3-16 mmHg la $p = 0,001$. Con el grupo de alto riesgo, se obtiene un IC95% de 2,4-18 mmHg con una $p = 0,004$. Ver **Tabla 42**.

Tabla 40. Test de comparaciones múltiples de Bonferroni. variable dependiente: NT-ProBNP

| Variable dependiente | (I) Riesgo | (J) Riesgo | Diferencia de medias (I-J) | | Sig. | Intervalo de confianza al 95% | |
|----------------------|-------------|-------------|----------------------------|-----------------|-----------|-------------------------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior | | Límite inferior | Límite superior |
| NT-ProBNP | Bajo | Bajo | | | | | |
| | | Estándar | 1533,29508 | 1327,96599 | 1,000 | 5090,3869 | 2023,7967 |
| | | Intermedio | 2088,68571 | 1440,35563 | ,896 | 5946,8246 | 1769,4532 |
| | Estándar | Alto riesgo | 4088,85714 | 1600,39515 | ,071 | 8375,6781 | 197,9638 |
| | | Bajo | 1533,29508 | 1327,96599 | 1,000 | 2023,7967 | 5090,3869 |
| | | Estándar | | | | | |
| | Intermedio | Intermedio | -555,39063 | 1071,81629 | 1,000 | 3426,3595 | 2315,5782 |
| | | Alto riesgo | 2555,56206 | 1278,83949 | ,286 | 5981,0635 | 869,9394 |
| | | Bajo | 2088,68571 | 1440,35563 | ,896 | 1769,4532 | 5946,8246 |
| | Alto riesgo | Estándar | 555,39063 | 1071,81629 | 1,000 | 2315,5782 | 3426,3595 |
| | | Intermedio | | | | | |
| | | Alto riesgo | 2000,17143 | 1395,19214 | ,924 | 5737,3353 | 1736,9925 |
| Alto riesgo | Bajo | 4088,85714 | 1600,39515 | ,071 | -197,9638 | 8375,6781 | |
| | Estándar | 2555,56206 | 1278,83949 | ,286 | -869,9394 | 5981,0635 | |
| | Intermedio | 2000,17143 | 1395,19214 | ,924 | 1736,9925 | 5737,3353 | |
| | | Alto riesgo | | | | | |

Tabla 41. Test de comparaciones múltiples de Bonferroni. variable dependiente: creatinina

| Variable dependiente | (I) Riesgo | (J) Riesgo | Diferencia de medias (I-J) | Error típico | Sig. | Intervalo de confianza al 95% | | |
|----------------------|-------------|-------------|----------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|--|
| | | | Límite inferior | Límite superior | Límite inferior | Límite superior | Límite inferior | |
| Creatinina | Bajo | Bajo | | | | | | |
| | | Estándar | -,09190 | ,06297 | ,875 | -,2595 | ,0757 | |
| | | Intermedio | -,09099 | ,07514 | 1,000 | -,2909 | ,1090 | |
| | Estándar | Alto riesgo | -,35750(*) | ,09002 | ,001 | -,5970 | -,1180 | |
| | | Bajo | ,09190 | ,06297 | ,875 | -,0757 | ,2595 | |
| | | Estándar | | | | | | |
| | Intermedio | Intermedio | ,00091 | ,06249 | 1,000 | -,1654 | ,1672 | |
| | | Alto riesgo | -,26561(*) | ,07976 | ,006 | -,4779 | -,0534 | |
| | | Bajo | ,09099 | ,07514 | 1,000 | -,1090 | ,2909 | |
| | Alto riesgo | Estándar | -,00091 | ,06249 | 1,000 | -,1672 | ,1654 | |
| | | Intermedio | | | | | | |
| | | Alto riesgo | -,26652(*) | ,08968 | ,020 | -,5052 | -,0279 | |
| | | Bajo | ,35750(*) | ,09002 | ,001 | ,1180 | ,5970 | |
| | | Estándar | ,26561(*) | ,07976 | ,006 | ,0534 | ,4779 | |
| | | Intermedio | ,26652(*) | ,08968 | ,020 | ,0279 | ,5052 | |
| | | | Alto riesgo | | | | | |

Tabla 42. Test de comparaciones múltiples de Bonferroni. variable dependiente: presión arterial de Oxígeno

| Variable dependiente | (I) Riesgo | (J) Riesgo | Diferencia de medias (I-J) | Error típico | Sig. | Intervalo de confianza al 95% | |
|----------------------|-------------|-------------|----------------------------|--------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite superior | Límite inferior |
| PaO2 | Bajo | Bajo | | | | | |
| | | Estándar | 5,13872 | 2,00683 | ,067 | -,2107 | 10,4881 |
| | | Intermedio | 9,52372(*) | 2,39214 | ,001 | 3,1473 | 15,9002 |
| | Estándar | Alto riesgo | 10,36977(*) | 2,97400 | ,004 | 2,4423 | 18,2972 |
| | | Bajo | -5,13872 | 2,00683 | ,067 | -10,4881 | ,2107 |
| | | Estándar | | | | | |
| | Intermedio | Intermedio | 4,38500 | 1,98870 | ,172 | -,9161 | 9,6861 |
| | | Alto riesgo | 5,23105 | 2,66031 | ,304 | -1,8602 | 12,3223 |
| | | Bajo | -9,52372(*) | 2,39214 | ,001 | -15,9002 | -3,1473 |
| | Alto riesgo | Estándar | -4,38500 | 1,98870 | ,172 | -9,6861 | ,9161 |
| | | Intermedio | | | | | |
| | | Alto riesgo | ,84605 | 2,96180 | 1,000 | -7,0489 | 8,7410 |
| | | Bajo | - | 2,97400 | ,004 | -18,2972 | -2,4423 |
| | | Estándar | -5,23105 | 2,66031 | ,304 | -12,3223 | 1,8602 |
| | | Intermedio | -,84605 | 2,96180 | 1,000 | -8,7410 | 7,0489 |
| | Alto riesgo | | | | | | |

Dentro de la determinación de troponina T, los valores más bajos los ha registrado el grupo de bajo riesgo con una mediana de 0,01 ng/l y un máximo en el grupo intermedio de 0,18 ng/l de media con una $p = 0,001$. La troponina ultrasensible ha registrado también sus cifras más bajas dentro del grupo de bajo riesgo con una mediana de 13,5 ng/l y siendo progresivamente mayor conforme avanzamos en la gravedad según riesgo hasta un máximo de 60 ng/l en el grupo de alto riesgo con una $p < 0,001$. (Ver “Valoración analítica de los pacientes según su grupo de riesgo”, **Tabla 44**).

Si se realiza el test de comparaciones múltiples de Bonferroni usando como variables dependientes la troponina T y la troponina T US, se aprecia que la significación estadística la obtenemos, en el caso de la troponina T, con el grupo intermedio en comparación con los grupos bajo y estándar. Con IC 95% 0,05-0,2 ng/l

($p < 0,001$) para la comparación entre el grupo bajo e intermedio; con un IC 95% 0,034-0,16 ng/l ($p < 0,001$) para la comparación entre el grupo estándar e intermedio.

En el caso de la troponina T US la significación se obtiene del grupo intermedio contra los grupos bajo y estándar y el grupo de alto riesgo contra el grupo de bajo riesgo. Con un IC 95% 10-100 ng/l ($p = 0,008$) en el caso de la comparación entre el grupo de bajo riesgo contra el grupo intermedio; IC 95% 4,7-104 ng/l ($p = 0,024$) para la comparación del grupo bajo contra el de alto riesgo; IC 95% 3,3-78 ng/l ($p = 0,025$) para la comparación entre el grupo estándar e intermedio. Ver **Tabla 43**.

Tabla 43. Test de comparaciones múltiples de bonferroni. variables dependientes: troponina T y troponina T US

| Variable dependiente | (I) Riesgo | (J) Riesgo | Diferencia de medias (I-J) | | Error típico | Sig. | Intervalo de confianza al 95% | |
|----------------------|-------------|-------------|----------------------------|-----------------|--------------|-----------|-------------------------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| Troponina T | Bajo | Bajo | | | | | | |
| | | Estándar | -,03365 | ,02327 | ,927 | -,0976 | ,0303 | |
| | | Intermedio | -,13343(*) | ,02765 | ,000 | -,2095 | -,0574 | |
| | Estándar | Bajo | -,05725 | ,03526 | ,665 | -,1542 | ,0397 | |
| | | Bajo | ,03365 | ,02327 | ,927 | -,0303 | ,0976 | |
| | | Estándar | | | | | | |
| | Intermedio | Intermedio | -,09978(*) | ,02397 | ,001 | -,1657 | -,0339 | |
| | | Alto riesgo | -,02360 | ,03246 | 1,000 | -,1128 | ,0656 | |
| | | Bajo | ,13343(*) | ,02765 | ,000 | ,0574 | ,2095 | |
| | Alto riesgo | Estándar | ,09978(*) | ,02397 | ,001 | ,0339 | ,1657 | |
| | | Intermedio | | | | | | |
| | | Alto riesgo | ,07618 | ,03573 | ,228 | -,0221 | ,1744 | |
| | | Bajo | ,05725 | ,03526 | ,665 | -,0397 | ,1542 | |
| | | Estándar | ,02360 | ,03246 | 1,000 | -,0656 | ,1128 | |
| | | Intermedio | -,07618 | ,03573 | ,228 | -,1744 | ,0221 | |
| Trop T US | Bajo | Bajo | | | | | | |
| | | Estándar | -14,48810 | 14,24255 | 1,000 | -52,8030 | 23,8268 | |
| | | Intermedio | -55,43919(*) | 16,86654 | ,008 | -100,8130 | -10,0653 | |
| | Estándar | Alto riesgo | -54,29700(*) | 18,43878 | ,024 | -103,9004 | -4,6936 | |
| | | Bajo | 14,48810 | 14,24255 | 1,000 | -23,8268 | 52,8030 | |
| | | Estándar | | | | | | |
| | Intermedio | Intermedio | -40,95109(*) | 13,99685 | ,025 | -78,6050 | -3,2972 | |
| | | Alto riesgo | -39,80890 | 15,85623 | ,082 | -82,4648 | 2,8470 | |
| | | Bajo | 55,43919(*) | 16,86654 | ,008 | 10,0653 | 100,8130 | |
| | Alto riesgo | Estándar | 40,95109(*) | 13,99685 | ,025 | 3,2972 | 78,6050 | |
| | | Intermedio | | | | | | |
| | | Alto riesgo | 1,14219 | 18,24966 | 1,000 | -47,9525 | 50,2369 | |
| | | Bajo | 54,29700(*) | 18,43878 | ,024 | 4,6936 | 103,9004 | |
| | | Estándar | 39,80890 | 15,85623 | ,082 | -2,8470 | 82,4648 | |
| | | Intermedio | -1,14219 | 18,24966 | 1,000 | -50,2369 | 47,9525 | |
| | | Alto riesgo | | | | | | |

Tabla 44. Valoración analítica de los pacientes según su grupo de riesgo

| | Grupos de riesgo | | | | p |
|-----------------------------------|------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|-----------|
| | Bajo n = 53 | Estándar n = 134 | Intermedio n = 57 | Alto riesgo n = 29 | |
| D- Dímero (ng/ml) Md (IQR) | 2695 (3440) | 2950 (4220) | 4230 (4395) | 4250 (2692) | 0,343* |
| NT-ProBNP (pg/ml) Md (IQR) | 82 (1752) | 778 (1112) | 1389 (3401) | 2424 (7888) | < 0,001* |
| PCR (mg/l) Md (IQR) | 2,97 (3,66) | 2,9 (6,23) | 3,3 (4,84) | 9,7 (13) | 0,165* |
| Creatinina (mg/dl) X̄ (DE) | 0,93 (0,24) | 1,02 (0,34) | 1,02 (0,27) | 1,29 (0,65) | 0,001** |
| LDH (UI/l) X̄ (DE) | 427 (156) | 487 (148) | 503 (204) | 516 (174) | 0,247** |
| PaO2 (mmHg) X̄ (DE) | 67,9 (11,4) | 62,8 (10,6) | 58,4 (8,6) | 57,5 (12) | < 0,001** |
| PaCO2 (mmHg) X̄ (DE) | 35 (6,5) | 35,6 (7,6) | 34,6 (6,5) | 33 (7,5) | 0,491** |
| Troponina T (ng/l) Md (IQR) | 0,01 (0,005) | 0,02 (0,05) | 0,18 (0,18) | 0,09 (0,07) | 0,001* |
| Troponina T US (ng/l) Md (IQR) | 13,5 (23,5) | 19,4 (27) | 47 (77) | 60 (68) | < 0,001* |

* Prueba de Kruskal-Wallis; ** Anova de 1 vía

En cuanto a la valoración ecocardiográfica, el 60% de los pacientes con velocidad de regurgitación leve pertenecían al grupo estándar mientras que casi el 50% de velocidad de regurgitación moderada y severa pertenecían al grupo intermedio, siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 33.

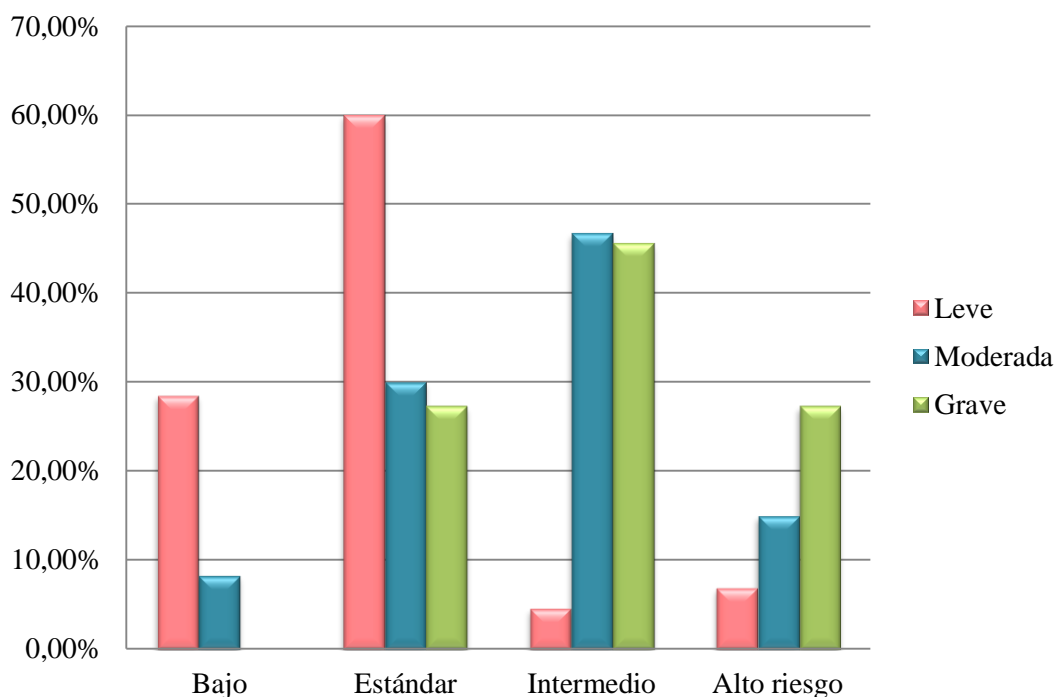


Gráfico 33. Valoración ecocardiográfica de la velocidad de regurgitación tricuspídea según grupos de riesgo

Casi el 90% de los pacientes que presentaron un área de regurgitación tricuspídea grado I pertenecían a los grupos de riesgo bajo y estándar. No se encontró ningún paciente de bajo riesgo con grados avanzados III-IV, pero sí que el 50% de los pacientes que se encontraban en dichas clases fueron pacientes del grupo intermedio, no pudiendo ser explicado por el azar con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 34.

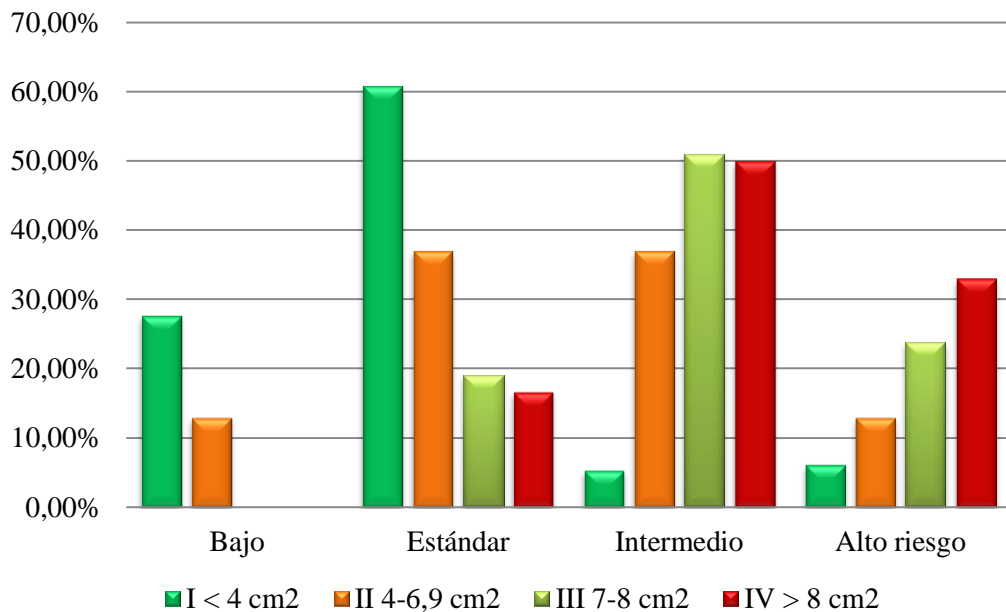


Gráfico 34. Valoración ecocardiográfica del área de regurgitación tricuspídea según grupos de riesgo

De igual manera ocurre con la dilatación de cavidades derechas. Mientras que el 60% de los pacientes sin dilatación de aurícula derecha (AD) ni de ventrículo derecho (VD) pertenecía al grupo estándar, no se halla ningún paciente con dilataciones severas ni AD ni VD dentro del grupo de bajo riesgo, siendo los pacientes del grupo de alto riesgo los que predominan en estos estadíos. Estas diferencias no pueden ser explicadas solo por el azar con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 35.

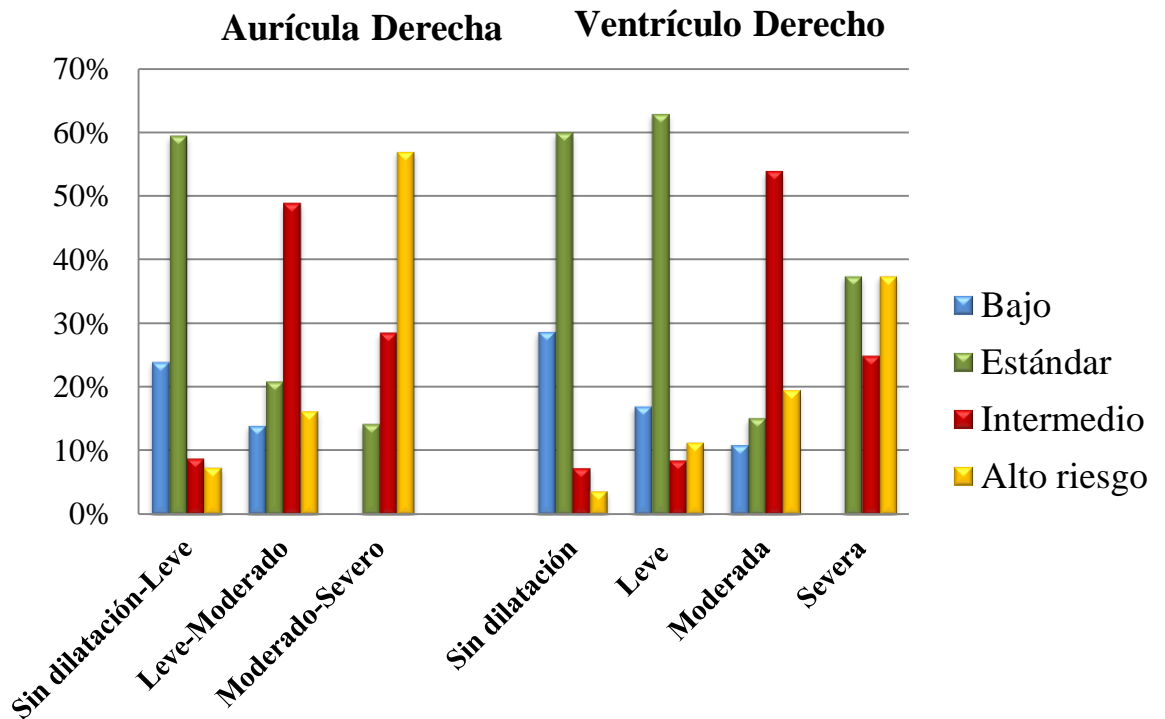


Gráfico 35. Valoración ecocardiográfica del grado de dilatación de aurícula derecha y ventrículo derecho según grupos de riesgo

Aunque más del 50% de los pacientes con derrame pericárdico fueron del grupo estándar no se han hallado diferencias significativas a ese respecto.

En cuanto a la medición de la presión de arteria pulmonar sistólica (PAPs), casi el 90% de los pacientes que se presentaban PAPs ≤ 36 mmHg pertenecía a los grupos bajo y estándar. El 37,5% de los pacientes con PAPs > 50 mmHg pertenecían al grupo intermedio, superando con un casi 20% al grupo de alto riesgo. Estas diferencias también han resultado ser estadísticamente significativas con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 36.

Los pacientes de los grupos bajo y estándar supusieron algo más del 80% de los pacientes con presión de arteria pulmonar media (PAPm) leve, mientras con estadio severo con PAPm < 45 mmHg no se encontró ningún paciente del grupo de bajo riesgo,

siendo el 80% pacientes del grupo intermedio y del grupo de alto riesgo a partes iguales, todo ello estadísticamente significativo con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 36.

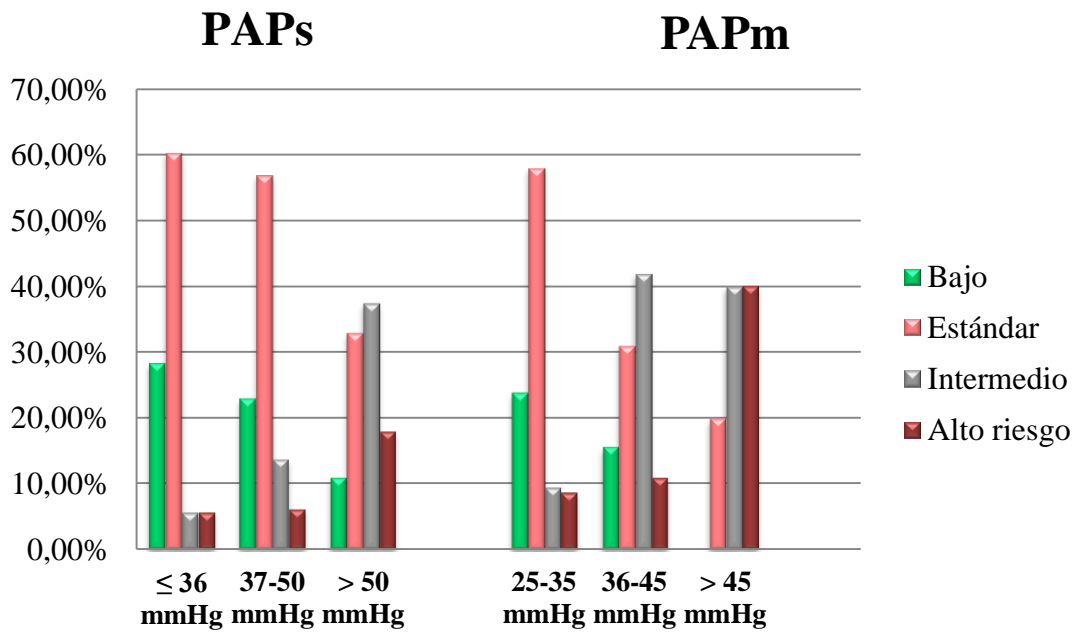


Gráfico 36. Valoración ecocardiográfica de la PAPs y PAPm según grupos de riesgo

En el estudio del TAPSE no se han hallado diferencias estadísticamente significativas pese a que el TAPSE mayor se da en pacientes de bajo riesgo y el menor en pacientes del grupo de alto riesgo. Ver **Tabla 45**.

Tabla 45. Valoración ecocardiográfica según grupos de riesgo

| | | Grupos de riesgo | | | | p |
|---------------------------|----------------------------|------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|----------|
| | | Bajo n = 53 | Estándar n = 134 | Intermedio n = 57 | Alto riesgo n = 29 | |
| Vel. Regurg tricuspídea | Leve $\leq 2,8$ m/s | 37 (28,5%) | 78 (60%) | 6 (4,6%) | 9 (6,9%) | < 0,001* |
| | Moderada 2,9-3,4 m/s | 5 (8,3%) | 18 (30%) | 28 (46,7%) | 9 (15%) | |
| | Grave $\geq 3,4$ m/s | - | 3 (27,3%) | 5 (45,5%) | 3 (27,3%) | |
| Área regurg tricusp. | I < 4 cm ² | 36 (27,7%) | 79 (60,8%) | 7 (5,4%) | 8 (6,2%) | < 0,001* |
| | II 4-6,9 cm ² | 6 (13%) | 17 (37%) | 17 (37%) | 6 (13%) | |
| | III 7-8 cm ² | - | 4 (19%) | 12 (51%) | 5 (23,8%) | |
| | IV > 8 cm ² | - | 1 (16,7%) | 3 (50%) | 2 (33%) | |
| Dilatación AD | Sin dilatación-Leve | 35 (24%) | 87 (59,5%) | 13 (8,9%) | 11 (7,5%) | < 0,001* |
| | Leve-Moderada | 6 (14%) | 9 (21%) | 21 (49%) | 7 (16,3%) | |
| | Mod-Severa | - | 1 (14,3%) | 2 (28,6%) | 4 (57%) | |
| Dilatación VD | Sin dilatación | 31 (28,7%) | 65 (60%) | 8 (7,4%) | 4 (3,7%) | < 0,001* |
| | Leve 29-33 mm | 6 (17%) | 22 (63%) | 3 (8,6%) | 4 (11,4%) | |
| | Moderada 33-39 mm | 5 (11%) | 7 (15,2%) | 25 (54%) | 9 (19,6%) | |
| | Severa > 39 mm | - | 3 (37,5%) | 2 (25%) | 3 (37,5%) | |
| Derrame pericárdico | | 2 (12,5%) | 9 (56%) | 1 (6,3%) | 4 (25%) | 0,093* |
| PAPs | Improbable: ≤ 36 mmHg | 15 (28,3%) | 32 (60,4%) | 3 (5,7%) | 3 (5,7%) | < 0,001* |
| | Posible: 37-50 mmHg | 15 (23%) | 37 (57%) | 9 (13,8%) | 4 (6,2%) | |
| | Probable: > 50 mmHg | 8 (11%) | 24 (33%) | 27 (37,5%) | 13 (18%) | |
| PAPm | Leve: 25-35 mmHg | 30 (23,8%) | 73 (58%) | 12 (9,5%) | 11 (8,7%) | < 0,001* |
| | Mod: 36-45 mmHg | 7 (15,6%) | 14 (31%) | 19 (42%) | 5 (11%) | |
| | Grave: > 45 mmHg | - | 2 (20%) | 4 (40%) | 4 (40%) | |
| TAPSE (mm) \bar{X} (DE) | | 23 (4,5) | 18 (3,6) | 21 (13) | 17 (3,7) | 0,143** |

* χ^2 Pearson; ** Anova de 1 vía.

Del total de pacientes que ingresaron en unidad de cuidados intensivos (UCI) casi un 20% pertenecieron al grupo de bajo riesgo, casi el 60% entre intermedios y estándar y un 25% de alto riesgo. Analizando el grupo de alto riesgo, solo el 50% ingresó en la unidad. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 37.

Las medias del *score* APACHE II fueron progresivamente mayores conforme se avanza en el grado de riesgo del episodio de TEP; así, se tiene una media de 12 para el grupo de bajo riesgo, de 15 para el riesgo estándar, 20 para el grupo intermedio y 27 para el grupo de alto riesgo, no pudiendo explicar estas diferencias simplemente por el azar con una $p < 0,001$. Realizando un test de comparaciones múltiples de Bonferroni, obtenemos que la significación estadística se obtiene al comparar el grupo de bajo riesgo con el intermedio (diferencia de medias de 8; IC 95% 1-15, $p = 0,013$) y alto riesgo (diferencia de medias de 15; IC 95% 8-22, $p = 0,000$); al estándar con el de alto riesgo (diferencia de medias de 12; IC 95% 6-18, $p = 0,000$) y al intermedio con el de alto riesgo (diferencia de medias de 7; IC 95% 1-13, $p = 0,011$), según podemos ver el siguiente tabla. Ver **Tabla 46**.

Tabla 46. Test de comparaciones múltiples de Bonferroni con variable independiente APACHE II. Comparativa entre grupos de riesgo ingresados en UVI.

| (I) Riesgo | (J) Riesgo | Diferencia de medias (I-J) | Error típico | Sig. | Intervalo de confianza al 95% | |
|------------|-------------|----------------------------|--------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | Límite superior | Límite inferior |
| Bajo | Estándar | -3,07639 | 2,47670 | 1,000 | -9,8751 | 3,7223 |
| | Intermedio | -8,01389(*) | 2,47670 | ,013 | -14,8126 | -1,2152 |
| | Alto riesgo | -15,17460(*) | 2,53959 | ,000 | -22,1460 | -8,2032 |
| Estándar | Intermedio | -4,93750 | 2,10155 | ,136 | -10,7064 | ,8314 |
| | Alto riesgo | -12,09821(*) | 2,17531 | ,000 | -18,0696 | -6,1268 |
| Intermedio | Alto riesgo | -7,16071(*) | 2,17531 | ,011 | -13,1321 | -1,1893 |

* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

El 46% de los fibrinolizados perteneció al grupo de alto riesgo y el 7,7% correspondiente a un paciente del grupo de bajo riesgo. El 31% lo constituían pacientes de grupo intermedio. Si se analiza el porcentaje según grupo de gravedad, esto corresponde a un 43% de los pacientes de alto riesgo y a un 25% de los intermedios no pudiendo explicar estas diferencias simplemente por el azar con una $p < 0,001$. Ver Gráfico 37.

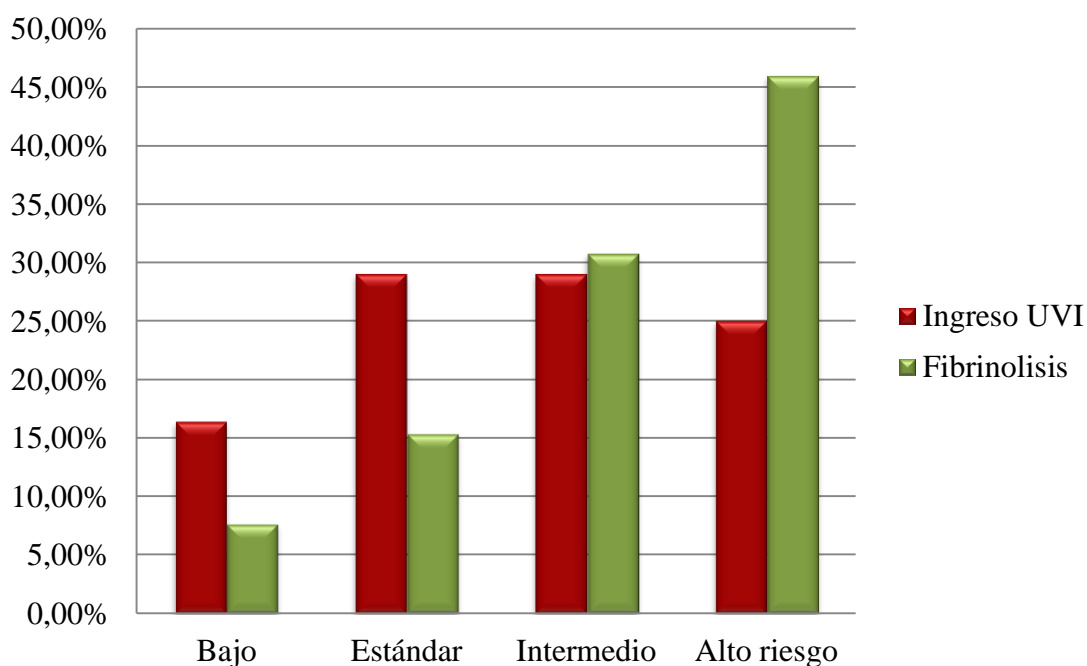


Gráfico 37. Ingreso en UVI y necesidad de fibrinólisis según grupos de riesgo

No se obtuvieron sangrados mayores y, aunque la mayoría de los sangrados menores correspondieron a pacientes del grupo intermedio, no se hallaron diferencias entre grupos.

Precisaron intubación el 6,3% de los pacientes intermedios y el 14,3% de los pacientes alto riesgo. Estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas, posiblemente por su escaso tamaño muestral ($p = 0,311$).

Dentro del estudio de mortalidad global por grupos, el 50% de los fallecidos pertenecían al grupo estándar y un casi 25% al grupo intermedio ($p = 0,022$). Dentro de la mortalidad a 30 días, no se encontraron pacientes ni del grupo de bajo riesgo ni del grupo estándar, siendo la mortalidad igual en frecuencia para los grupos intermedio y alto riesgo ($p = 0,016$). A los 6 meses, el 38% de los fallecidos pertenecía al grupo intermedio, siguiéndoles en frecuencia el grupo estándar y en tercer lugar el grupo de alto riesgo ($p = 0,011$), siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas. (Ver **Tabla 47**). Ver Gráfico 38.

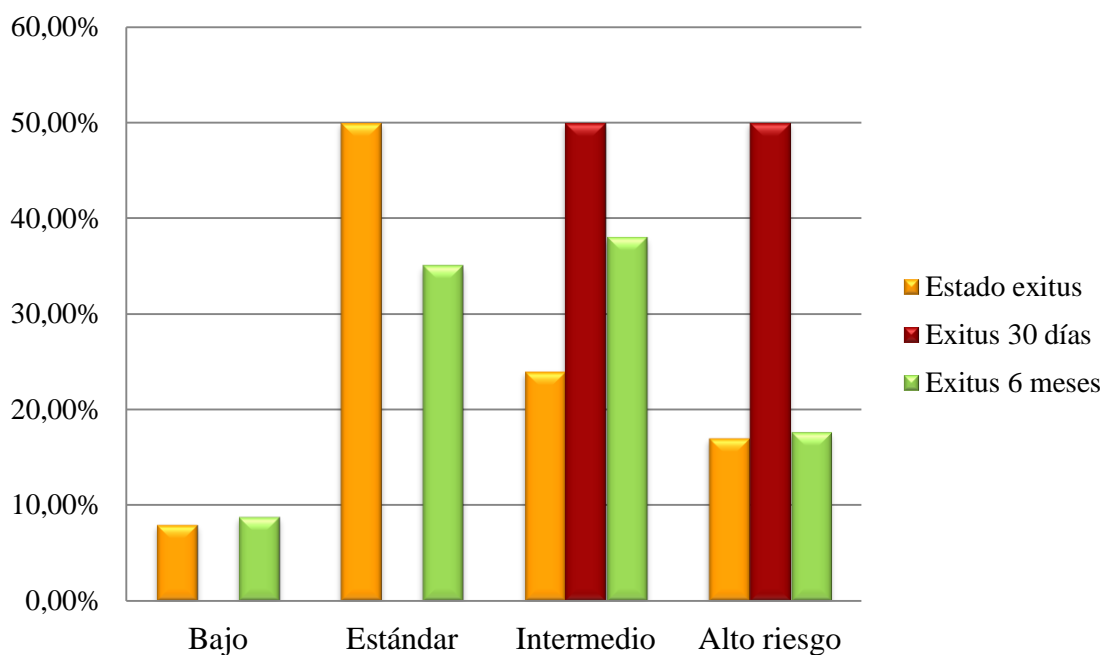


Gráfico 38. Valoración de la mortalidad según grupos de riesgo. Mortalidad global, a los 30 días y a los 6 meses

Tabla 47. Ingreso en UVI, fibrinólisis, exitus según grupos de riesgo

| | Grupos de riesgo | | | | p |
|--|------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|-----------|
| | Bajo n = 53 | Estándar n = 134 | Intermedio n = 57 | Alto riesgo n = 29 | |
| Ingreso UVI | 9 (16,4%) | 16 (29%) | 16 (29%) | 14 (25%) | < 0,001* |
| APACHE II (ingreso en UVI) \bar{X} (DE) | 12 (4) | 15 (6) | 20 (6) | 27 (6) | < 0,001** |
| Fibrinólisis | 1 (7,7%) | 2 (15,4%) | 4 (30,8%) | 6 (46%) | < 0,001* |
| Sangrado mayor | - | - | - | - | - |
| Sangrado menor | 1 (6%) | 4 (23,5%) | 7 (41,2%) | 5 (29,4%) | 0,348* |
| Ventilación mecánica invasiva | - | - | 1 (6,3%) | 2 (14,3%) | 0,311* |
| Estado- Exitus | 5 (8%) | 31 (50%) | 15 (24%) | 11 (17%) | 0,022* |
| Exitus 30 días | - | - | 2 (50%) | 2 (50%) | 0,016* |
| Exitus 6 meses | 3 (8,8%) | 12 (35%) | 13 (38%) | 6 (17,6%) | 0,011* |

* χ^2 Pearson; ** Anova

5.5. Estudio de supervivencia y análisis de riesgos proporcionales de Cox. Análisis de la supervivencia en función del sexo, antecedentes neoplásicos o necesidad de ingreso en UVI. Estudio de supervivencia según los grupos de riesgo

5.5.1. Estudio de supervivencia del global de la muestra. Estudio de supervivencia en función del sexo

Si se realiza un estudio de supervivencia de la muestra general, la estimación en la media del tiempo de supervivencia es de 8,23 años con IC 95% de 7,63 a 8,82 años. Así en un periodo de casi 11 años permanece vivo un 77,2% del total de la muestra. Ver **Tabla 48, Tabla 49 y Gráfico 39.**

Tabla 48. Resumen del procesamiento de los casos de la muestra general

| Nº total | Nº de eventos | Nº | Censurado | |
|----------|---------------|-----|-----------|------------|
| | | | Nº | Porcentaje |
| 272 | 62 | 210 | | 77,2% |

Tabla 49. Valoración de la media de supervivencia de la muestra general

| Estimación | Error típico | Media(a) | | Estimación | Error típico | Mediana | |
|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| | | Intervalo de confianza al 95% | | | | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| 8,231 | ,305 | 7,633 | 8,829 | . | . | . | . |

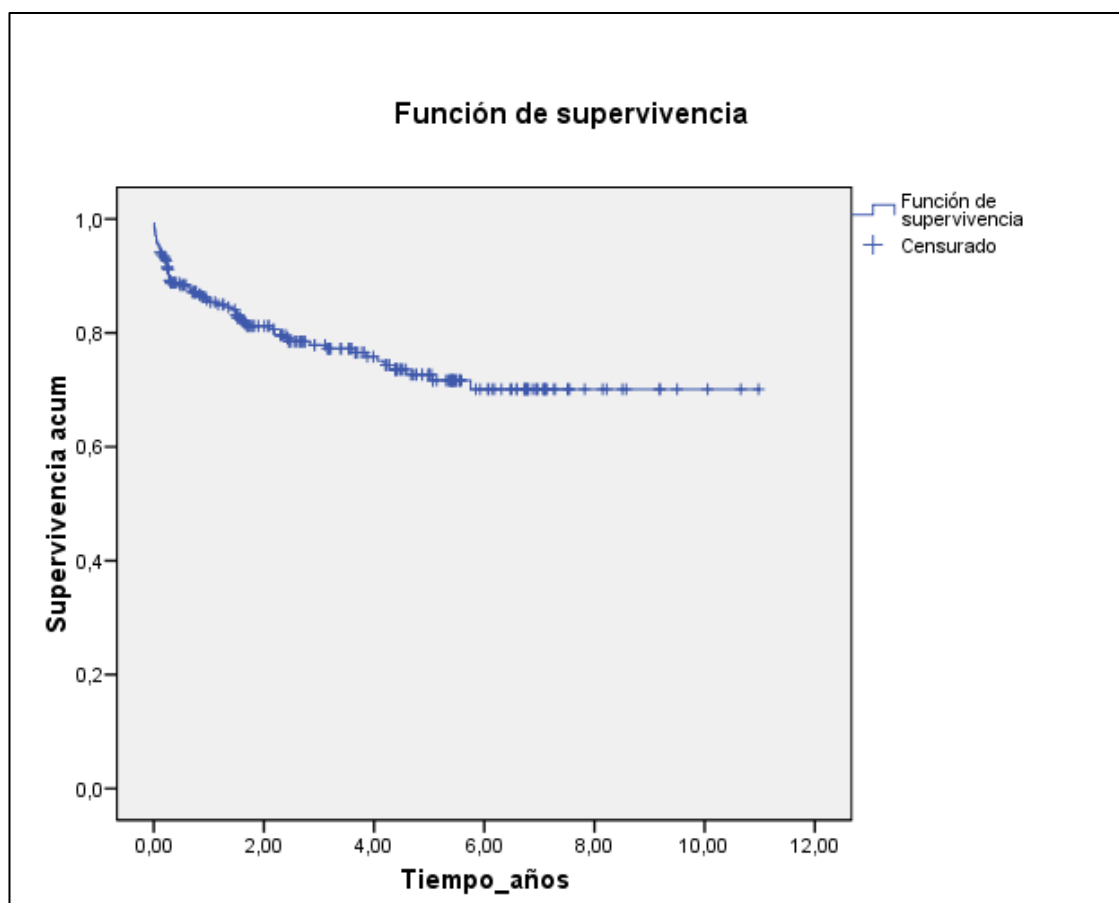


Gráfico 39. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general

Si se evalúa en un segundo paso la mortalidad de la muestra diferenciada por sexo, se obtiene una media de supervivencia, para las mujeres, de 7,97 años con un IC 95% de 7,20 a 8,75 años, mientras que, para los varones, la media de supervivencia es de 8,19 años con un IC 95% de 7,28 a 9,10 años. En un período de observación de 11 años, se obtiene una supervivencia del 78,6% para los varones y de un 75,9% para las mujeres. Al realizar un estudio de comparaciones globales (Log Rank), se aprecia que esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa con una $p = 0,693$. Ver **Tabla 50, Tabla 51, Tabla 52, Gráfico 40.**

Tabla 50. Resumen del procesamiento de casos de la muestra según sexo

| Sexo | Nº total | Nº de eventos | Censurado | |
|--------|----------|---------------|-----------|------------|
| | | | Nº | Porcentaje |
| Varón | 131 | 28 | 103 | 78,6% |
| Mujer | 141 | 34 | 107 | 75,9% |
| Global | 272 | 62 | 210 | 77,2% |

Tabla 51. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes de la muestra según sexo

| Sexo | Estimación | Media(a) | | | Estimación | Mediana | | |
|--------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| | | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| Varón | 8,196 | ,466 | 7,282 | 9,109 | . | . | . | . |
| Mujer | 7,977 | ,396 | 7,201 | 8,754 | . | . | . | . |
| Global | 8,231 | ,305 | 7,633 | 8,829 | . | . | . | . |

Tabla 52. Tabla de comparaciones múltiples Log Rank

| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | ,156 | 1 | ,693 |

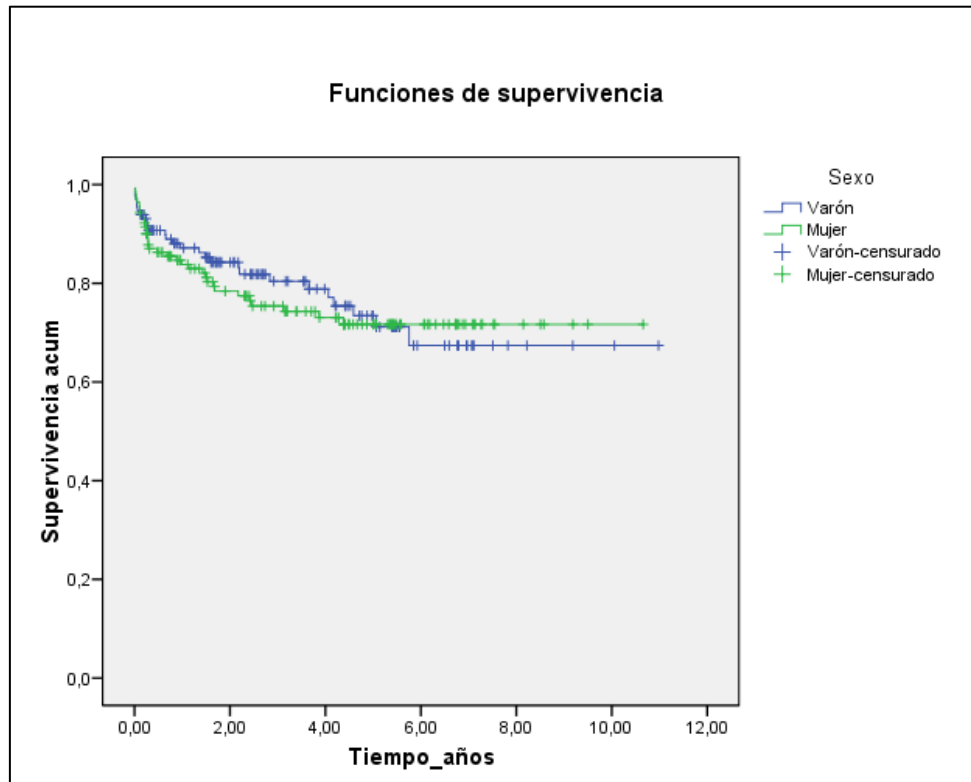


Gráfico 40. Representación de la supervivencia de la muestra general en función del sexo

5.5.2. Estudio de supervivencia según los grupos de riesgo

Si se realiza un estudio de supervivencia según los distintos grupos de riesgo, se observa que la media del tiempo de supervivencia para el grupo de bajo riesgo fue de 7,44 años con un IC 95% de 6,79 a 8,09 años. En un período de observación de 8,22 años para este grupo, se obtiene una supervivencia del 90,6% de los pacientes. Para el grupo estándar, se obtiene una media de supervivencia de 8,17 años con un IC 95% de 7,3 a 9,04 años. En un periodo de observación de casi 11 años, se aprecia una supervivencia del 76,7%. El grupo intermedio presenta una media de supervivencia de 6,79 años con un IC 95% de 5,63 a 7,95 años, con un 73,7% de pacientes vivos a los 9,5

años de observación. Finalmente, el grupo de alto riesgo presentó una media de supervivencia de 6,25 años con un IC 95% de 7,63 a 8,83 años. A los 10,6 años de estudio, seguían vivos el 62,1% de los pacientes de este grupo. Si se pasa a realizar un estudio de comparaciones múltiples (Log Rank), se aprecia que estas diferencias son estadísticamente significativas con una $p = 0,014$. Ver **Tabla 53**, **Tabla 54**, **Tabla 55**, **Gráfico 41**.

Tabla 53. Resumen del procesamiento de los casos según grupo de riesgo

| Riesgo | Nº total | Nº de eventos | Censurado | |
|-------------|----------|---------------|-----------|------------|
| | Nº | Porcentaje | Nº | Porcentaje |
| Bajo | 53 | 5 | 48 | 90,6% |
| Estándar | 133 | 31 | 102 | 76,7% |
| Intermedio | 57 | 15 | 42 | 73,7% |
| Alto riesgo | 29 | 11 | 18 | 62,1% |
| Global | 272 | 62 | 210 | 77,2% |

Tabla 54. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes de la muestra según los grupos de riesgo

| Riesgo | Media(a) | | | | Mediana | | | |
|-------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bajo | 7,443 | ,330 | 6,796 | 8,090 | . | . | . | . |
| Estándar | 8,177 | ,444 | 7,306 | 9,048 | . | . | . | . |
| Intermedio | 6,794 | ,593 | 5,631 | 7,956 | . | . | . | . |
| Alto riesgo | 6,254 | 1,009 | 4,276 | 8,232 | . | . | . | . |
| Global | 8,231 | ,305 | 7,633 | 8,829 | . | . | . | . |

Tabla 55. Tabla de comparaciones múltiples Log Rank

| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 10,590 | 3 | ,014 |

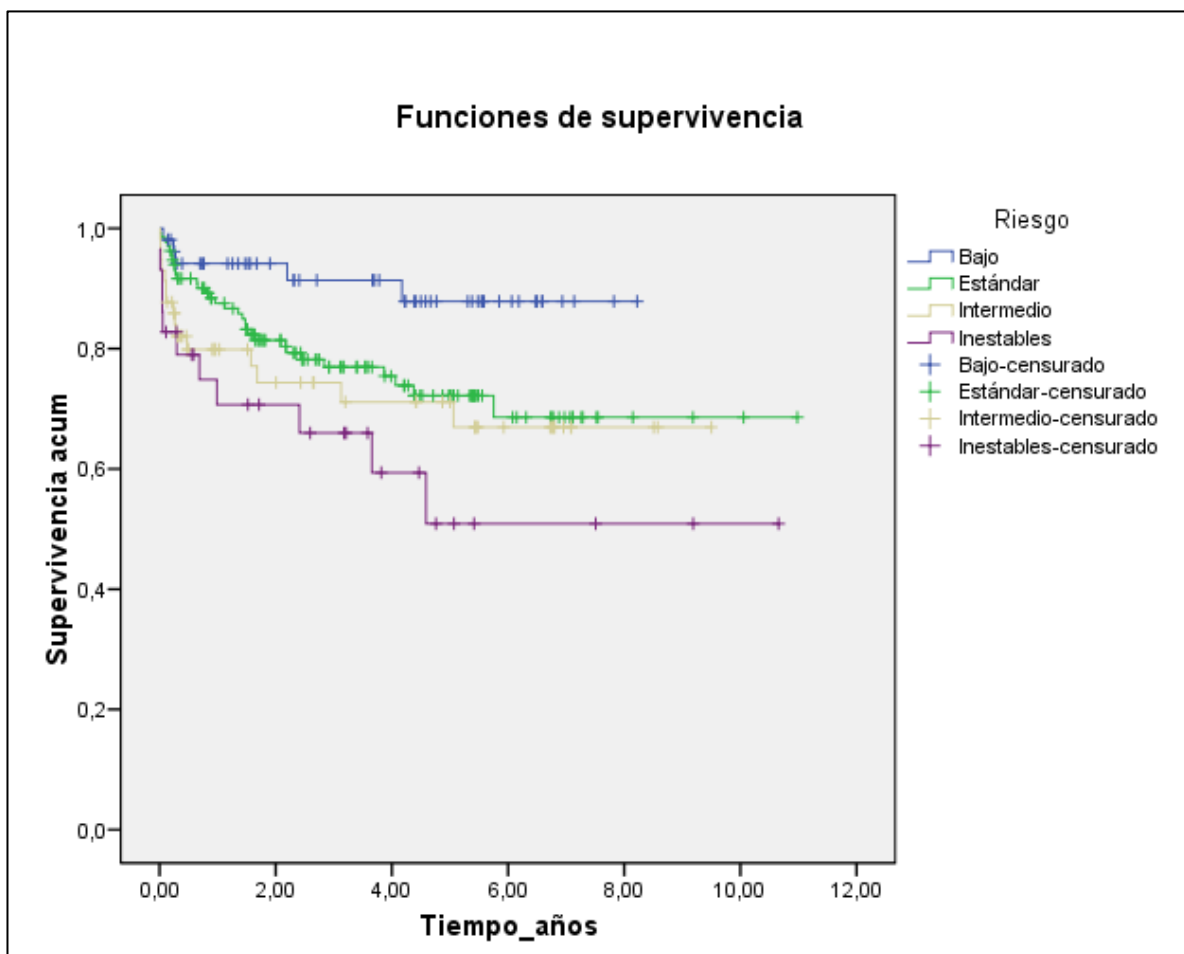


Gráfico 41. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función de los diferentes grupos de riesgo

5.5.3. Estudio de supervivencia según el antecedente de enfermedad neoplásica

Si se realiza un análisis de la supervivencia de los pacientes de la muestra y se diferencian en función de antecedentes de enfermedad neoplásica, se observa que los pacientes con cáncer presentan mayor mortalidad que los pacientes libres de enfermedad. Así, los pacientes oncológicos tienen una media de supervivencia de 5,3 años con un IC 95% de 4,1 a 6,4 años. En el periodo estudiado permanecen vivos el 59%. En cuanto a los pacientes libres de enfermedad neoplásica, se aprecia una media de supervivencia de 8,8 años con un IC 95% de 8,25 a 9,5 años, permaneciendo vivos el 83,1% de los pacientes durante el periodo de estudio. Si se realiza un estudio de comparaciones múltiples (Log Rank), se aprecia que estas diferencias son estadísticamente significativas con una $p < 0,001$. Ver **Tabla 56**, **Tabla 57**, **Tabla 58** y **Gráfico 42**.

Tabla 56. Resumen del procesamiento de los casos según la presencia o no de enfermedad neoplásica

| Cáncer | Nº total | Nº de eventos | Censurado | |
|--------|----------|---------------|-----------|------------|
| | | | Nº | Porcentaje |
| Sí | 61 | 25 | 36 | 59,0% |
| No | 201 | 34 | 167 | 83,1% |
| Global | 262 | 59 | 203 | 77,5% |

Tabla 57. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes de la muestra según antecedentes neoplásicos

| Cáncer | Estimación | Media(a) | | | Estimación | Mediana | | |
|--------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| | | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| Sí | 5,315 | ,589 | 4,161 | 6,469 | . | . | . | . |
| No | 8,886 | ,325 | 8,250 | 9,523 | . | . | . | . |
| Global | 8,268 | ,309 | 7,662 | 8,874 | . | . | . | . |

Tabla 58. Tabla de comparaciones múltiples Log Rank

| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 21,814 | 1 | ,000 |

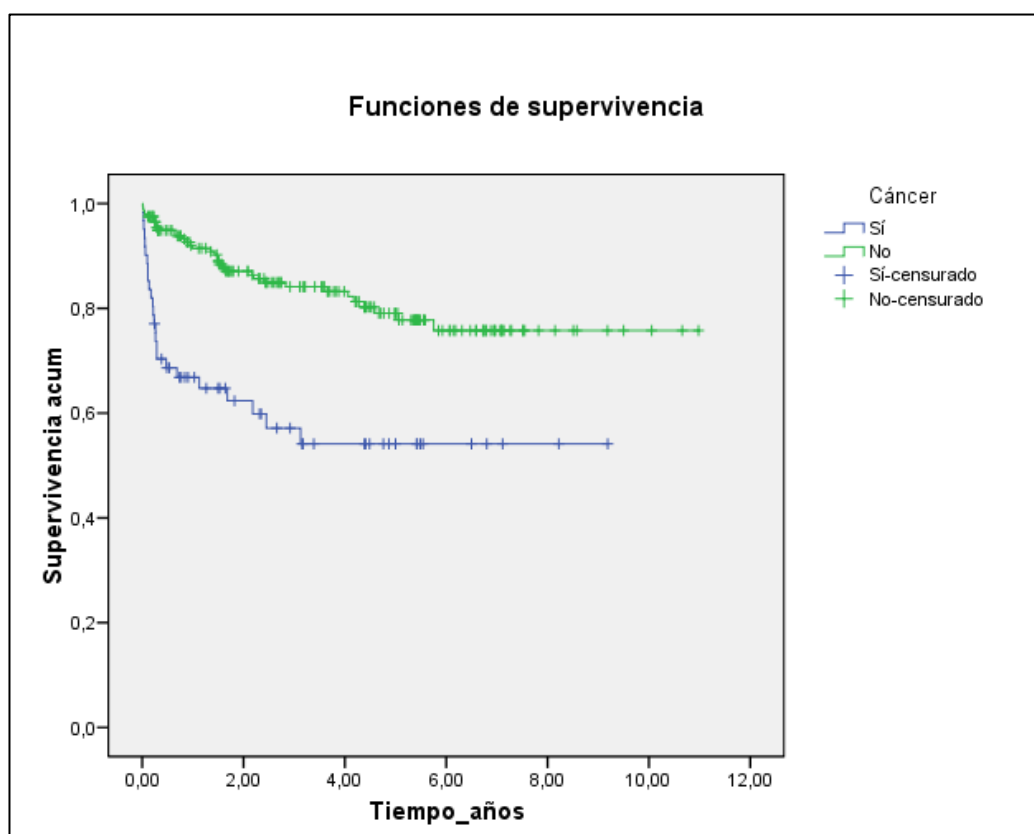


Gráfico 42. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función de la existencia de antecedentes neoplásicos

5.5.4.1. Estudio de supervivencia según la puntuación del Índice de Charlson, la escala PESI y la escala PESI simplificada

Si se realizan un análisis de la supervivencia de los pacientes de la muestra y se diferencian en función de los puntajes obtenidos en la escala de valoración de comorbilidad y las escalas de severidad, se obtiene, que para el Índice de Charlson (ICh), la media de supervivencia para los pacientes con ICh 0 puntos es de 8,64 años (IC 95% de 7,61 a 9,67 años), para ICh 1-2 puntos es de 8,18 años (IC 95% de 6,4 a 9,96 años), para ICh 3-4 puntos es de 7,69 años (IC 95% de 6,88 a 8,49 años) y para los pacientes con ICh ≥ 5 puntos es de 7,46 años (IC 95% de 6,65 a 8,26 años). Así, durante todo el periodo de estudio, se obtiene una supervivencia del 94,1% de los pacientes con ICh 0, un 77,4% de los pacientes con ICh 1-2, un 84,9% de los pacientes con ICh 3-4 y un 71,5% de los pacientes con ICh ≥ 5 puntos. Estas diferencias no han resultado estadísticamente significativas ($p = 0,10$) al realizar un estudio de comparaciones globales. Ver **Tabla 59, Tabla 60, Tabla 61, Gráfico 43.**

Tabla 59. Resumen del procesamiento de los casos

| Charlson_cat4 | N° total | N° de eventos | Censurado | |
|---------------|----------|---------------|-----------|------------|
| | | | N° | Porcentaje |
| 0 | 17 | 1 | 16 | 94,1% |
| 1 y 2 | 31 | 7 | 24 | 77,4% |
| 3 y 4 | 73 | 11 | 62 | 84,9% |
| >4 | 151 | 43 | 108 | 71,5% |
| Global | 272 | 62 | 210 | 77,2% |

Tabla 60. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes de la muestra según ICh

| Charlson_cat4 | Media(a) | | | | Mediana | | | |
|---------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| 0 | 8,643 | ,524 | 7,616 | 9,670 | . | . | . | . |
| 1 y 2 | 8,185 | ,907 | 6,407 | 9,963 | . | . | . | . |
| 3 y 4 | 7,693 | ,410 | 6,889 | 8,496 | . | . | . | . |
| >4 | 7,460 | ,409 | 6,657 | 8,263 | . | . | . | . |
| Global | 8,231 | ,305 | 7,633 | 8,829 | . | . | . | . |

Tabla 61. Tabla de comparaciones múltiples Log Rank

| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 6,256 | 3 | ,100 |

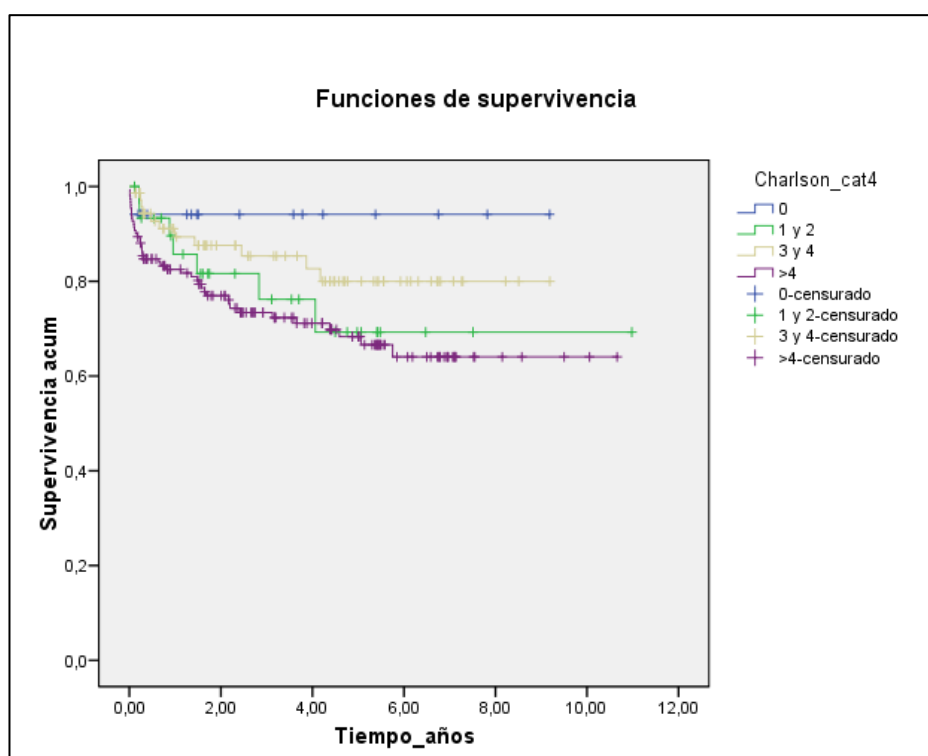


Gráfico 43. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función de los puntajes del Índice de Charlson

En cuanto a la escala PESI, la media de supervivencia de la clase I fue de 7,41 años (IC 95% de 6,6 a 8,16 años), para la clase II de 7,8 años (IC 95% de 7,39 a 8,26 años), para la clase III de 6,87 años (IC 95% de 5,85 a 7,89 años), para la clase IV de 6,91 años (IC 95% de 5,61 a 8,20 años) y para la clase V de 6,68 años (IC 95% de 5,25 a 8,12 años). Durante el periodo estudiado, la supervivencia de la clase I fue del 94,4%, de la clase II el 95,2%, de la clase III el 75,3%, de la clase IV el 68,8% y de la clase V el 63,8%. Realizando el estudio Log Rank de comparaciones globales, estas diferencias alcanzan la significación estadística con una $p < 0,001$. Ver **Tabla 62**, **Tabla 63**, **Tabla 64**, **Gráfico 44**.

Tabla 62. Resumen del procesamiento de los casos

| PESI | Nº total | | Nº de eventos | | Censurado | |
|-----------|----------|------------|---------------|------------|-----------|------------|
| | Nº | Porcentaje | Nº | Porcentaje | Nº | Porcentaje |
| Clase I | 18 | | 1 | | 17 | 94,4% |
| Clase II | 63 | | 3 | | 60 | 95,2% |
| Clase III | 73 | | 18 | | 55 | 75,3% |
| Clase IV | 48 | | 15 | | 33 | 68,8% |
| Clase V | 58 | | 21 | | 37 | 63,8% |
| Global | 260 | | 58 | | 202 | 77,7% |

Tabla 63. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes de la muestra según escala PESI

| PESI | Estimación | Media(a) | | | Estimación | Mediana | | |
|-----------|-----------------|--------------|-------------------------------|-------|-----------------|--------------|-------------------------------|---|
| | | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | Límite inferior | | Límite superior | | Límite inferior | | Límite superior | |
| Clase I | 7,417 | ,382 | 6,667 | 8,166 | . | . | . | . |
| Clase II | 7,831 | ,220 | 7,399 | 8,262 | . | . | . | . |
| Clase III | 6,875 | ,521 | 5,855 | 7,896 | . | . | . | . |
| Clase IV | 6,910 | ,661 | 5,614 | 8,206 | . | . | . | . |
| Clase V | 6,688 | ,731 | 5,255 | 8,122 | . | . | . | . |
| Global | 8,282 | ,310 | 7,673 | 8,890 | . | . | . | . |

Tabla 64. Tabla de comparaciones globales Log Rank

| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 23,215 | 4 | ,000 |

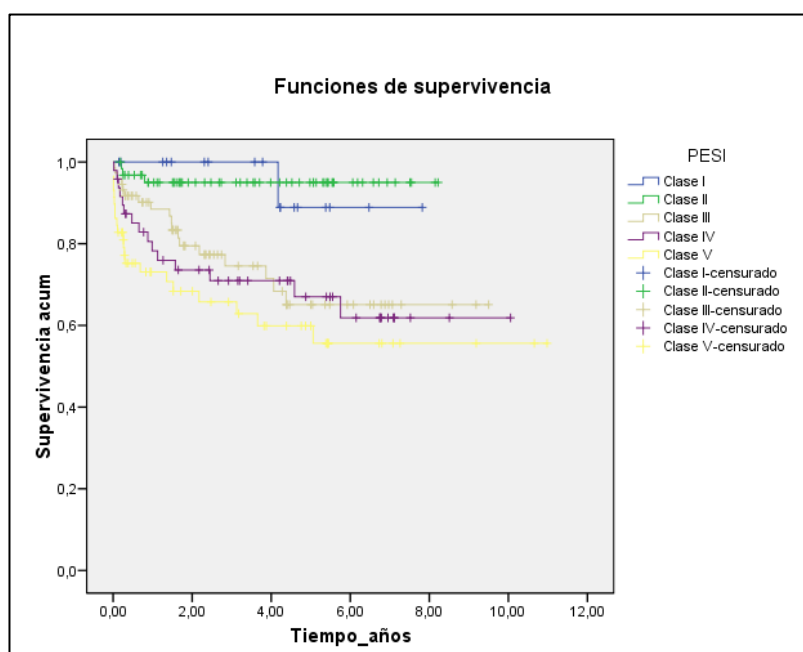


Gráfico 44. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función de la escala PESI

Por último, evaluando la escala PESI simplificada, se observa una media de supervivencia de 7,42 años (IC 95% de 6,89 a 7,95 años) para la clase 0, de 7,49 años (IC 95% de 6,62 a 8,35 años) para la clase 1, de 5,99 años (IC 95% de 5,07 a 6,91 años) para la clase 2, de 6,97 años (IC 95% de 5,07 a 8,87 años) para la clase 3 y de 4,14 años (IC 95% de 1,72 a 6,55 años) para la clase 4. Al finalizar el estudio, la supervivencia global fue del 95% (clase 0), 84% (clase 1), 71,8% (clase 2), 66,7% (clase 3) y 46,2% (clase 4) siendo estas diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0,001$. Ver **Tabla 65, Tabla 66, Tabla 67 y Gráfico 45.**

Tabla 65. Resumen del procesamiento de casos

| PESI Simplificado | N° total | N° de eventos | Censurado | |
|-------------------|----------|---------------|-----------|------------|
| | | | N° | Porcentaje |
| ,00 | 40 | 2 | 38 | 95,0% |
| 1,00 | 75 | 12 | 63 | 84,0% |
| 2,00 | 71 | 20 | 51 | 71,8% |
| 3,00 | 33 | 11 | 22 | 66,7% |
| 4,00 | 13 | 7 | 6 | 46,2% |
| Global | 232 | 52 | 180 | 77,6% |

Tabla 66. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes de la muestra según escala PESI simplificada

| PESI Simplificado | Media(a) | | | | Mediana | | | |
|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | Límite inferior | Límite superior | Límite inferior | Límite superior | Límite inferior | Límite superior | Límite inferior | Límite superior |
| ,00 | 7,425 | ,271 | 6,894 | 7,957 | . | . | . | . |
| 1,00 | 7,491 | ,443 | 6,622 | 8,359 | . | . | . | . |
| 2,00 | 5,996 | ,469 | 5,076 | 6,915 | . | . | . | . |
| 3,00 | 6,971 | ,969 | 5,072 | 8,870 | . | . | . | . |
| 4,00 | 4,140 | 1,231 | 1,727 | 6,554 | 2,171 | 2,988 | ,000 | 8,027 |
| Global | 8,195 | ,338 | 7,533 | 8,858 | . | . | . | . |

Tabla 67. Comparaciones globales Log Rank

| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 21,892 | 4 | ,000 |

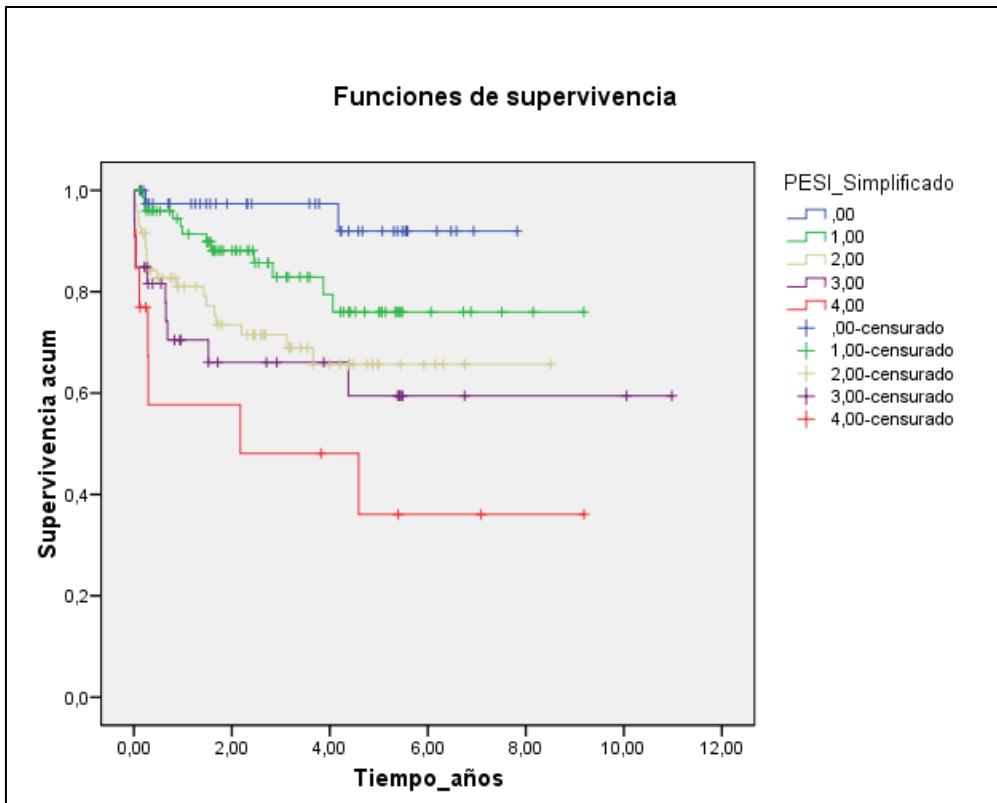


Gráfico 45. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función de la escala PESI simplificada

5.5.4.2 Estudio de supervivencia según la puntuación del Índice de Charlson, la escala PESI y la escala PESI simplificada al año del evento

Si se evalúa la supervivencia al año de ocurrir el evento, se observa un 94% de pacientes vivos del grupo con ICh 0 puntos, un 75% de los pacientes ICh 1-2, un 84,9% de los pacientes ICh 3-4 y un 71,5% de los pacientes del grupo ≥ 5 puntos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas con una $p = 0,045$. Ver **Tabla 68**.

Tabla 68. Valoración de la supervivencia al año de ocurrir el evento según el ICh

| Índice de Charlson categorizado | Exitus SI | Exitus NO | p* |
|---------------------------------|------------|-------------|-------|
| 0 puntos (17) | 1 (5,88%) | 16 (94%) | 0,045 |
| 1-2 puntos (32) | 8 (25%) | 24 (75%) | |
| 3-4 puntos (73) | 11 (15%) | 62 (84,9%) | |
| ≥ 5 puntos (151) | 43 (28,5%) | 108 (71,5%) | |

* χ^2 Pearson.

Si se realiza el mismo análisis pero esta vez con la escala PESI, se obtiene que al año de haber sufrido el episodio de tromboembolia pulmonar permanecen vivos el 94,4% de los pacientes de la clase I, el 95% de la clase II, el 74,3% de la clase III, el 68,7% de la clase IV y el 63% de la clase V, resultando significativo desde el punto de vista estadístico con una $p = 0,0001$. Ver **Tabla 69**.

Tabla 69. Valoración de la supervivencia al año de ocurrir el evento según la escala PESI

| Escala PESI | Exitus SI | Exitus NO | p* |
|----------------|-------------|-------------|--------|
| Clase I (18) | 1 (5,56%) | 17 (94,4%) | 0,0001 |
| Clase II (63) | 3 (4,76%) | 60 (95,2%) | |
| Clase III (74) | 19 (25,68%) | 55 (74,3%) | |
| Clase IV (48) | 15 (31,25%) | 33 (68,75%) | |
| Clase V (58) | 21 (36,2%) | 37 (63,8%) | |

* χ^2 Pearson.

Por último, se analiza la escala PESI simplificada y la supervivencia al año del evento, permaneciendo vivos el 95% de los pacientes de la clase 0, el 83% de la clase 1, el 72% de la clase 2, el 66,7% de la clase 3 y el 46% de la clase 4, siendo también estadísticamente significativo con una $p = 0,0008$. Ver **Tabla 70**.

Tabla 70. Valoración de la supervivencia al año de ocurrir el evento según la escala PESI simplificada

| Escala PESI simplificada | Exitus SI | Exitus NO | p* |
|--------------------------|-------------|------------|--------|
| Clase 0 (40) | 2 (5 %) | 38 (95%) | 0,0008 |
| Clase 1 (76) | 13 (17%) | 63 (82,9%) | |
| Clase 2 (71) | 20 (28,17%) | 51 (71,8%) | |
| Clase 3 (33) | 11 (33,3%) | 22 (66,7%) | |
| Clase 4 (13) | 7 (53,85%) | 6 (46,15%) | |

* χ^2 Pearson.

5.5.5 Estudio de supervivencia según lugar de hospitalización. UCI vs planta

Si se analiza la media de supervivencia de los pacientes en función de donde hayan requerido ingreso, se aprecia una media de 8,42 años (IC 95% de 7,05 a 9,78 años) para los pacientes que requirieron ingreso en UCI y una media de 7,94 años (IC 95% de 7,30 a 8,59 años) para los pacientes que cursaron ingreso en planta de hospitalización. Así, durante el periodo de estudio, el 80% de los pacientes que ingresó en UCI sobrevivió frente al 76% de los pacientes de planta, no siendo significativas estadísticamente hablando estas diferencias con una $p = 0,925$. Ver **Tabla 71**, **Tabla 72**, **Tabla 73** y **Gráfico 46**.

Tabla 71. Resumen del procesamiento de los casos

| Ingreso_UVI | Nº total | | Nº de eventos | | Censurado | |
|-------------|----------|------------|---------------|------------|-----------|------------|
| | Nº | Porcentaje | Nº | Porcentaje | Nº | Porcentaje |
| Sí | 55 | | 11 | | 44 | 80,0% |
| No | 213 | | 51 | | 162 | 76,1% |
| Global | 268 | | 62 | | 206 | 76,9% |

Tabla 72. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes en función del lugar de hospitalización

| Ingreso UVI | Estimación | Media(a) | | | Estimación | Mediana | | |
|-------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| | | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| Sí | 8,420 | ,697 | 7,053 | 9,787 | . | . | . | . |
| No | 7,948 | ,329 | 7,303 | 8,592 | . | . | . | . |
| Global | 8,199 | ,308 | 7,595 | 8,802 | . | . | . | . |

Tabla 73. Estudio de comparaciones globales (Log Rank)

| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | ,009 | 1 | ,925 |

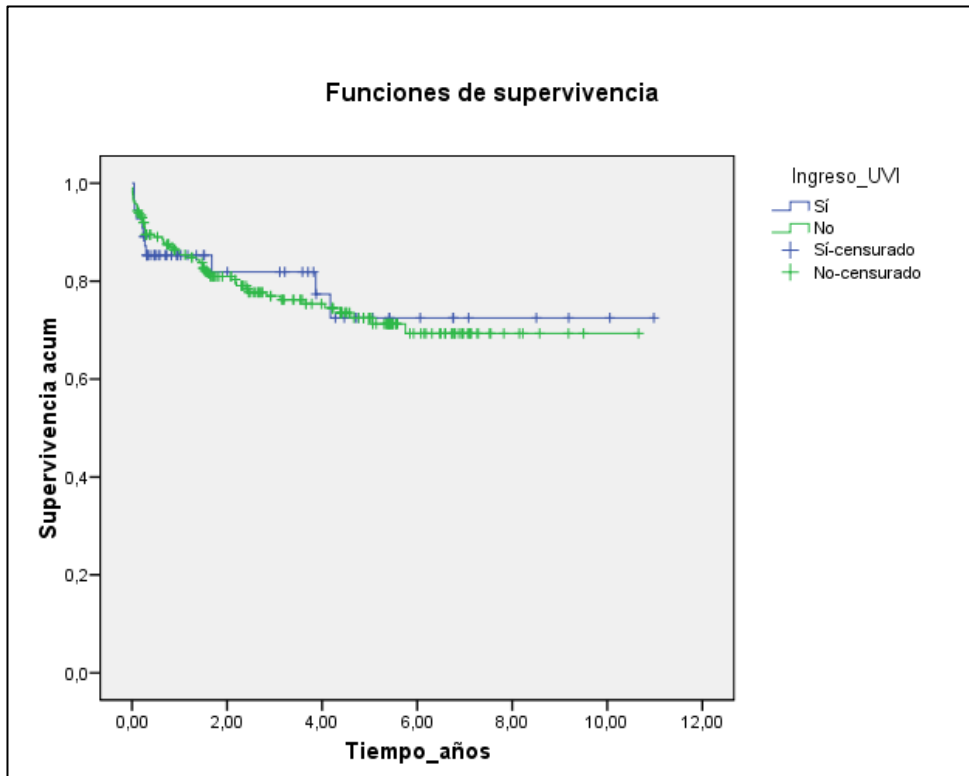


Gráfico 46. Gráfico de representación de la supervivencia de la muestra general en función del lugar de hospitalización

5.5.6 Estudio de supervivencia según la presencia de enfermedad neoplásica y lugar de hospitalización (UCI vs planta)

Igualmente se ha estudiado la supervivencia en los pacientes con enfermedad oncológica según fuera su lugar de hospitalización. De los pacientes que ingresaron en UCI, la media de supervivencia para los pacientes con cáncer fue de 4,44 años (IC 95% de 1,54 a 7,34 años) y para los pacientes sin cáncer de 9,31 años (IC 95% de 7,89 a

10,73 años). Durante el periodo de estudio, se mantuvo vivo el 50% de los pacientes con cáncer que requirieron UCI y el 87,5% de los que requirieron cuidados intensivos pero no presentaban neoplasias, siendo estadísticamente significativo con una $p = 0,008$ en el estudio de comparaciones globales.

De los pacientes que no requirieron UCI, la media de supervivencia fue de 4,93 años para los pacientes con enfermedad neoplásica (IC 95% de 3,82 a 6,04 años) y de 8,57 años (IC 95% de 7,89 a 9,25 años) para los pacientes libres de enfermedad, manteniéndose vivo durante el periodo de estudio, el 60,8% de los pacientes con cáncer y el 81,5% de los pacientes libres de enfermedad. Estas diferencias son estadísticamente significativas con una $p < 0,001$. Ver **Tabla 74**, **Tabla 75**, **Tabla 76**, **Gráfico 47** y **Gráfico 48**.

Tabla 74. Resumen del procesamiento de datos

| Ingreso_UVI | Cáncer | Nº total | Nº de eventos | Censurado | |
|-------------|--------|----------|---------------|-----------|------------|
| | | Nº | Porcentaje | Nº | Porcentaje |
| Sí | Sí | 10 | 5 | 5 | 50,0% |
| | No | 40 | 5 | 35 | 87,5% |
| | Global | 50 | 10 | 40 | 80,0% |
| No | Sí | 51 | 20 | 31 | 60,8% |
| | No | 157 | 29 | 128 | 81,5% |
| | Global | 208 | 49 | 159 | 76,4% |

Tabla 75. Valoración de la media de supervivencia de los pacientes según la presencia de cáncer y lugar de hospitalización

| Ingreso UVI | Cáncer | Media(a) | | | | Mediana | | | |
|-------------|--------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| | | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| Sí | Sí | 4,442 | 1,479 | 1,543 | 7,340 | 1,681 | 1,683 | ,000 | 4,979 |
| | No | 9,316 | ,726 | 7,894 | 10,738 | . | . | . | . |
| | Global | 8,470 | ,727 | 7,045 | 9,895 | . | . | . | . |
| No | Sí | 4,936 | ,566 | 3,825 | 6,046 | . | . | . | . |
| | No | 8,576 | ,346 | 7,898 | 9,254 | . | . | . | . |
| | Global | 7,998 | ,330 | 7,351 | 8,645 | . | . | . | . |

Tabla 76. Estudio de comparaciones globales (Log Rank)

| Ingreso_UVI | | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-------------|-----------------------|--------------|----|------|
| Sí | Log Rank (Mantel-Cox) | 7,136 | 1 | ,008 |
| No | Log Rank (Mantel-Cox) | 15,168 | 1 | ,000 |

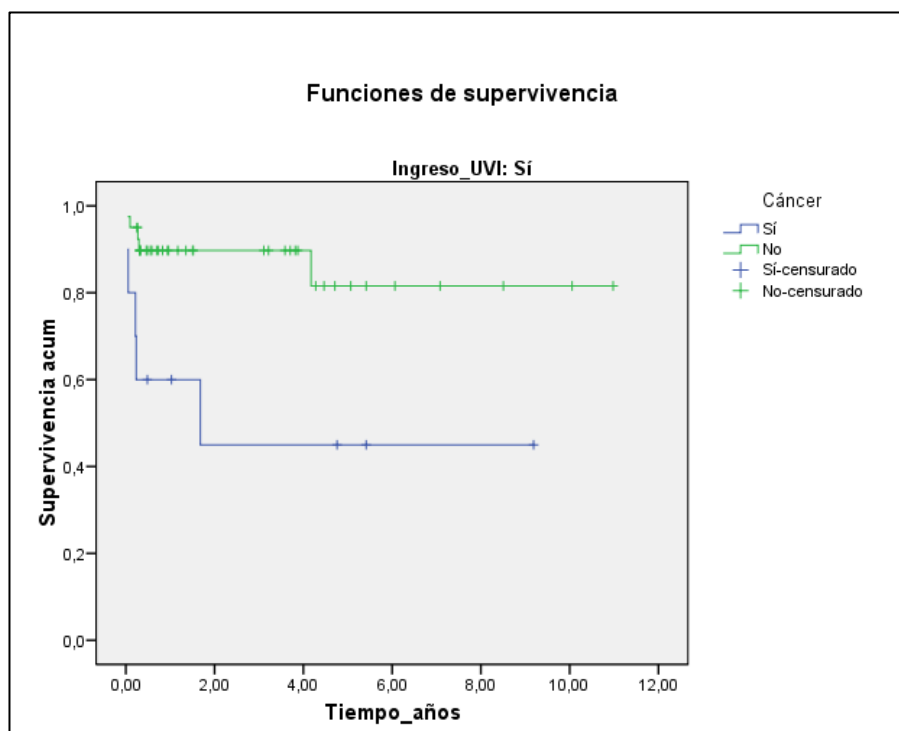


Gráfico 47. Gráfico de representación de la supervivencia de los pacientes ingresados en UCI en función de la presencia de enfermedad neoplásica

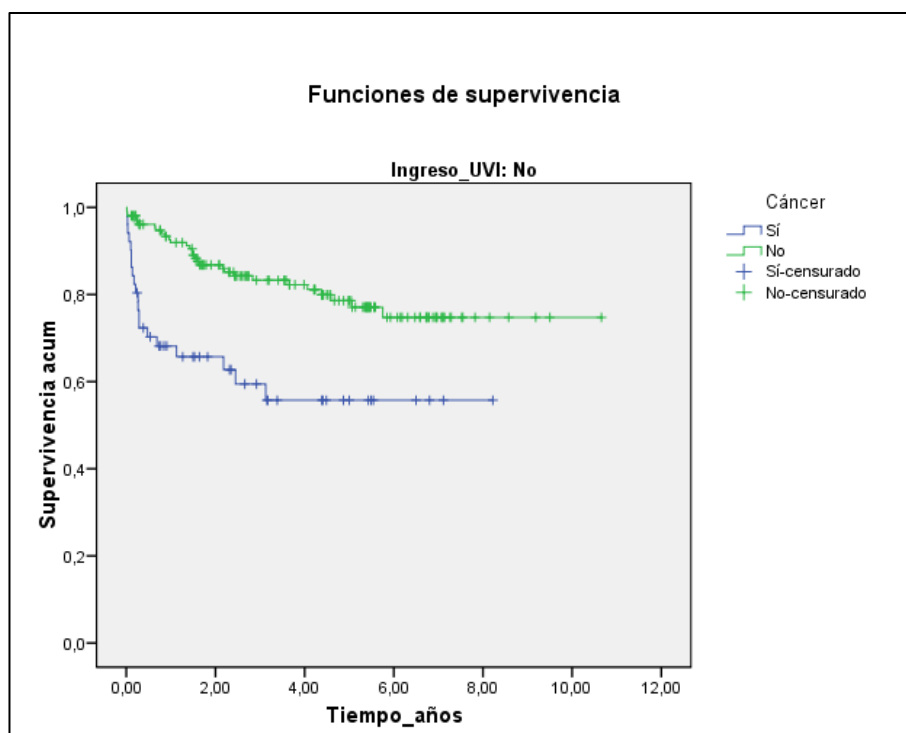


Gráfico 48. Gráfico de representación de la supervivencia de los pacientes ingresados en planta de hospitalización en función de la presencia de cáncer

5.5.2. Estudio de modelo de riesgos proporcionales de Cox

Fueron candidatos a un modelo de riesgos proporcionales de Cox las siguientes variables categóricas: Edad (categorizada en tres grupos: ≤ 50 años; 51-79 años; > 79 años), el grupo de riesgo (ya definido), la presencia de cáncer, el índice de Charlson categorizado (ICHcat4, ya definido) y el PESI.

En cuanto a la última variable (PESI), se excluyó para ser incluida en el modelo por ser una variable participante en la definición de los grupos de riesgo.

Una vez introducidas en el modelo, mediante tres pasos, en el último solo participaron la edad y el cáncer, con una $p = 0,008$ y $p < 0,001$, respectivamente.

En cuanto a su peso sobre el exitus, se obtuvo que los pacientes con cáncer mostraron 3,2 veces más riesgo de fallecer que los que no lo padecían, con un IC 95% de 1,9-5,4 ($p < 0,001$).

En cuanto a la edad, los pacientes con edades comprendidas entre los 51 y 79 años presentaron 1,3 veces más riesgo de fallecer que los pacientes ≤ 50 años sin que este resultado pudiera revelarse como estadísticamente significativo.

Tampoco se demostró un riesgo superior en pacientes > 79 años frente a los < 50 años, en donde se obtuvo una OR = 2,7 veces mayor. Ver **Tabla 77**.

Tabla 77. Modelo de riesgos proporcionales de Cox

| | | B | ET | Wald | gl | Sig. | Exp(B) | 95,0% IC para Exp(B) | |
|--------|-------------------------------------|---------|---------|--------|----|------|--------|----------------------|------------|
| | | | | | | | | Inferior | Superior |
| Paso 1 | Edad_cat3 | | | 3,759 | 2 | ,153 | | | |
| | Nombre de variable Edad_cat3(1) | -,120 | ,748 | ,026 | 1 | ,873 | ,887 | ,205 | 3,845 |
| | Nombre de variable Edad_cat3(2) | ,466 | ,781 | ,356 | 1 | ,550 | 1,594 | ,345 | 7,371 |
| | Riesgo | | | 2,776 | 3 | ,427 | | | |
| | Nombre de variable Riesgo(1) | -,895 | ,561 | 2,547 | 1 | ,110 | ,409 | ,136 | 1,226 |
| | Nombre de variable Riesgo(2) | -,415 | ,373 | 1,240 | 1 | ,265 | ,660 | ,318 | 1,371 |
| | Nombre de variable Riesgo(3) | -,279 | ,428 | ,424 | 1 | ,515 | ,757 | ,327 | 1,751 |
| | Cáncer | 1,037 | ,273 | 14,397 | 1 | ,000 | 2,821 | 1,651 | 4,821 |
| | Charlson_cat4 | | | 1,119 | 3 | ,773 | | | |
| | Nombre de variable Charlson_cat4(1) | -11,738 | 281,900 | ,002 | 1 | ,967 | ,000 | ,000 | 7,180E+234 |
| | Nombre de variable Charlson_cat4(2) | ,050 | ,528 | ,009 | 1 | ,925 | 1,051 | ,373 | 2,959 |
| | Nombre de variable Charlson_cat4(3) | -,391 | ,389 | 1,010 | 1 | ,315 | ,676 | ,316 | 1,450 |
| Paso 2 | Edad_cat3 | | | 5,049 | 2 | ,080 | | | |
| | Nombre de variable Edad_cat3(1) | -,098 | ,751 | ,017 | 1 | ,896 | ,907 | ,208 | 3,950 |
| | Nombre de variable Edad_cat3(2) | ,571 | ,780 | ,536 | 1 | ,464 | 1,770 | ,384 | 8,160 |
| | Cáncer | 1,113 | ,268 | 17,237 | 1 | ,000 | 3,042 | 1,799 | 5,144 |
| | Charlson_cat4 | | | 1,121 | 3 | ,772 | | | |
| | Nombre de variable Charlson_cat4(1) | -11,968 | 279,536 | ,002 | 1 | ,966 | ,000 | ,000 | 5,542E+232 |
| | Nombre de variable Charlson_cat4(2) | ,114 | ,527 | ,047 | 1 | ,829 | 1,120 | ,399 | 3,147 |
| | Nombre de variable Charlson_cat4(3) | -,373 | ,388 | ,928 | 1 | ,335 | ,688 | ,322 | 1,471 |
| Paso 3 | Edad_cat3 | | | 9,772 | 2 | ,008 | | | |
| | Edad 51 a 79 años | ,220 | ,611 | ,130 | 1 | ,718 | 1,247 | ,376 | 4,128 |
| | Edad > 79 años | 1,007 | ,608 | 2,744 | 1 | ,098 | 2,738 | ,831 | 9,015 |
| | Cáncer | 1,165 | ,266 | 19,195 | 1 | ,000 | 3,205 | 1,903 | 5,395 |

6. DISCUSIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa aguda es una entidad muy frecuente, cuya incidencia real se desconoce debido a que es una enfermedad sin clínica patognomónica que aparece predominantemente en población anciana que suelen estar afectados por múltiples patologías, muchas de ellas interrelacionadas y que puede simular la clínica de dichas enfermedades o sus correspondientes reagudizaciones, siendo por tanto infradiagnosticada en múltiples ocasiones. Aun así, es una afección grave debiendo ser comparada en importancia con otras enfermedades cardiovasculares como serían el infarto agudo de miocardio o el accidente cardiovascular agudo⁶.

En nuestro estudio, se reclutaron 273 pacientes con diagnóstico al ingreso o durante el mismo de enfermedad tromboembólica venosa aguda (ETV) correspondiendo a un 48% de varones y a un 52% de mujeres con una edad media de 71 años, siendo mayores los varones por una media de 5 años con respecto a las mujeres. Los resultados, son similares al estudio RIETE; de los 23858 pacientes con ETV, el 46% fueron varones y el 54% mujeres con una edad media de 67 años³⁷.

Están claramente descritos los factores que se relacionan con la aparición de ETV. Entre ellos, la obesidad juega un papel muy importante, puesto que el obeso mórbido (Índice de masa corporal IMC 40-49,9 kg/m²) tiene una probabilidad de aproximadamente dos veces de presentar una embolia pulmonar con respecto al paciente no obeso. De nuestros pacientes, el IMC medio fue de 28,2 kg/m² lo que corresponde a sobrepeso grado II o preobesidad según la clasificación de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) del año 2000³⁸. El IMC ha sido bastante similar entre la población masculina y femenina. Según el estudio ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España) y con datos del 2008 al 2010, en nuestro país hubo una prevalencia del 39% de sobrepeso y del 23% de obesidad abdominal, siendo siempre mayor el porcentaje en varones que en mujeres³⁹. La vida sedentaria también es un factor a tener en cuenta y muy relacionado con el anterior. Predispone a la trombosis venosa profunda por estasis venoso y, por tanto, a la ETV. En nuestra muestra, se observa casi un 57% de sedentarismo, correspondiendo a un 68% de los hombres y un 45% de las mujeres. Según la Encuesta Nacional de Salud España 2011/12, el 44,4% de la población española mayor o igual de 15 años es sedentaria, siendo mayoritariamente mujeres con un casi 50% para todos los grupos de edad frente

al 39% de los varones (aunque parece que entre las edades de 65 y 74 años disminuye ligeramente a un 36%)⁴⁰. Según estos datos, cabe destacar que nuestra población es más sedentaria que la población general pero curiosamente, se encuentran más mujeres activas, con un porcentaje similar al resto del país, pero con mayoría preocupante de varones sedentarios, con casi un 30% más que en la población general.

En nuestro país, el perfil de fumador lo componen varones sobre todo en edades comprendidas entre los 19 y los 29 años, aunque se aprecia una disminución en el consumo comparando el año 2015 con el período del 2010 al 2014 inclusive⁴¹. En total, se estima que, dentro de nuestra población, hay algo más del 40% de fumadores activos⁴². En nuestra muestra, observamos un 17% de fumadores y un 65% de no fumadores, correspondiendo a los exfumadores un 17%. En contra a las estadísticas nacionales, nuestra muestra presenta más mujeres fumadoras con un 21% frente al 13% de varones. Igualmente, encontramos más mujeres exfumadoras que varones, dato que va en contra de los registros nacionales, máxima en dichos rangos de edad.

Es de sobra conocida la relación entre el cáncer y el desarrollo de ETV. Según algunos estudios, el cáncer es la principal causa de ETV y la embolia pulmonar la segunda causa de fallecimiento en pacientes oncológicos⁴³; el hecho de padecer un cáncer incrementa entre 6 y 7 veces la probabilidad de presentar un episodio de ETV y en 3 veces el desarrollo de TEP^{44,45,46}. Además, en pacientes con neoplasias se suelen dar una serie de condiciones que facilitan o favorecen la aparición de ETV, como la inmovilización, cirugías, sobreexpresión de proteínas procoagulantes, infradosificación de tratamiento anticoagulante, daño endotelial o estimulación de células endoteliales que producen materiales que promueven la coagulación inducido por el tratamiento quimioterápico, inflamación debida a necrosis o a trastornos hemodinámicos que cursan con estasis^{44,47,48,49,50,51}. El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna que más frecuentemente coexiste en pacientes con ETV, aunque los mecanismos de producción no están aclarados. Se cree que los fármacos quimioterápicos en combinación con los nuevos fármacos diana (antiangiogénicos) juegan un papel fundamental, así como un alto recuento plaquetar previo al tratamiento con agentes quimioterápicos. Además, el factor tisular que es el iniciador de la cascada de coagulación se suele expresar más en las células del carcinoma pulmonar^{52,53}. Los factores de riesgo específicos vinculados al

cáncer de pulmón en el desarrollo de ETV incluyen: el diagnóstico de adenocarcinoma, enfermedad metastásica, neumonectomía, quimioterapia (especialmente si diana anti-VEGF) y niveles altos de hemoglobina sérica^{51,53,54}. Otras neoplasias frecuentemente implicadas son la de ovario, cerebro, páncreas, neoplasias hematológicas y gastrointestinales^{46,52}. En un estudio reciente, se evaluó la incidencia de ETV en pacientes con cirugías de cabeza y cuello y se observó que aquellos pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente por grandes neoplasias con cirugías complejas, prolongadas y con reconstrucción posterior tuvieron más incidencia de ETV⁵⁵. En nuestra muestra, encontramos un 23% de pacientes con antecedentes oncológicos, siendo mayoritariamente mujeres de forma estadísticamente significativa lo que podría ir estrechamente ligado al mayor consumo de tabaco en nuestra población.

Según un estudio, hay 104 millones de mujeres que toman anticonceptivos orales en todo el mundo⁵⁶. Diversas investigaciones han demostrado sobradamente la relación entre la toma de anticonceptivos orales combinados y la aparición de ETV. El riesgo varía en función del tipo de progestágeno empleado y disminuye según la duración del tratamiento y con una dosis decreciente de estrógenos^{57,58,59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66}. En un estudio francés de 2016⁶⁷, de 4 945 088 mujeres incluidas tomadoras de contraceptivos orales, 1800 tuvieron un episodio de tromboembolismo pulmonar (33 por 100.000 mujeres/año) observando el mayor riesgo en las tomadoras de desogestrel y gestodeno y a dosis altas con respecto a las tomadoras de dosis más bajas (20 vs 30-40 mcg). A dosis de 20 mcg de estrógeno se estima que el porcentaje de tromboembolismo pulmonar asciende a un, aproximadamente, 25% siendo este porcentaje menor que a dosis más altas. Los anticonceptivos que contienen levonorgestrel se asocian a un 50% menos de probabilidad de padecer ETV que los que contienen un progestágeno de tercera generación. En nuestra muestra, de todas las mujeres con ETV, solo el 2% eran tomadoras de contraceptivos orales y el 100% de ellas usaban un monofásico con 20 mcg de etinilestradiol.

También ha sido ampliamente estudiada la relación entre la ETV y la cirugía. Si bien se han hecho todo tipo de estudios con las distintas especialidades quirúrgicas, las cirugías mayores, amplias, de reconstrucción y oncológicas son las que más se relacionan con la aparición de ETV^{68,69}. En 1986, Dalen publica una revisión de

consenso en la que estima que un 4-7% de los pacientes que se operan de cadera presentan un episodio de embolia pulmonar masiva⁷⁰. Kakkar demuestra que hasta un 45% de los pacientes de cirugía general presenta actividad aumentada de fibrinógeno, aunque algo menos del 1% realizaría un episodio de TEP fatal⁷¹. En nuestro país, en un estudio del 2013 se estima que la incidencia de TVP supera el 20% de todos los pacientes que se someten a cirugía mayor, llegando incluso a un 40% en caso de ortopedia mayor. Si no se realiza una correcta profilaxis, puede llegar a un 80% en pacientes quirúrgicos de alto riesgo⁷². En pacientes con alto riesgo trombótico, el riesgo de TEP postoperatorio puede llegar a un 5% relacionándose con un 1-10% de muerte intrahospitalaria^{73,74}. En nuestra muestra, solo un 7% del total tenía como factor de riesgo una cirugía reciente, predominantemente cirugía mayor digestiva y traumatológica, siendo algo mayor el porcentaje de varones con respecto a las mujeres. Cabe destacar el bajo porcentaje de antecedente quirúrgico que hemos obtenido en nuestro estudio pudiendo corresponder a un adecuado manejo de la profilaxis anti-TVP, tanto farmacológico como de movilidad precoz en dicho grupo de nuestra muestra.

Un 6,4% del total de nuestra muestra presentó antecedente de accidente cerebrovascular agudo con una diferencia claramente mayor a favor de los varones (aunque cabe destacar que, sin embargo, presentamos más mujeres fumadoras y con más antecedente de cáncer). Como hemos visto anteriormente, la ETV/TEP se asemeja en gravedad a otras enfermedades cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio o el accidente cerebrovascular agudo (ACVA). Son numerosas las causas que predisponen a enfermedades cardiovasculares y a situaciones de hipercoagulabilidad pudiendo provocar un episodio de ETV o ACVA, pero también se sabe que el padecer un ACVA es factor predisponente para desarrollar ETV/TEP, por un lado, por la propia patología de base que desencadena el ACVA, compartiendo un mismo proceso fisiopatológico y por otro lado, las circunstancias que rodean o siguen a la recuperación de un ACVA, sedentarismo, inmovilización, etc⁷⁵. Así mismo, y por razones obvias, el hecho de haber padecido ya un antecedente de ETV/TEP predispone a padecer un nuevo episodio, siendo por tanto más frecuente en un paciente que ya haya padecido una ETV volver a presentar un nuevo episodio que otro paciente que no lo haya tenido previamente, siendo considerado como un factor de riesgo moderado⁶. En nuestra muestra, del 100% de pacientes con TEP, un 90% no presentaron episodio de TEP

previo mientras que un 9% presentaron un único antecedente de ETV y solo tres pacientes presentaron dos o más episodios. Un 3% de los pacientes refirieron antecedentes familiares de ETV/TEP. Esos mismos mecanismos fisiopatológicos de estasis venoso, hipercoagulabilidad y lesión endotelial pueden verse relacionados con la inmovilidad como hemos reseñado y se pueden ver casos en viajes de larga duración que promueven el estasis y formación de trombo en miembros inferiores, muchas veces a partir de una placa aterosclerótica en el sistema venoso de los mismos⁷⁶. Se ha visto, que a mayor duración del viaje mayor es la probabilidad de desarrollar un evento, comenzando el riesgo, normalmente, a las 6-9 horas. En pacientes de bajo riesgo, se estima que la incidencia de ETV es de un 1,6%, mientras que en pacientes con alto riesgo asciende a un 5%⁷⁷. En nuestra muestra solo un 2,2% presentó un episodio de ETV en relación a viajes de larga duración con inmovilización asociada, siendo también más frecuentemente observado en los varones.

El índice de comorbilidad de Charlson fue descrito por primera vez en 1987⁷⁸ tras un estudio con 559 pacientes médicos en un hospital de Nueva York que pretendía estimar de forma prospectiva la esperanza de vida de los pacientes a 10 años en función de la comorbilidad presentada. Se incluyeron los pacientes que ingresaron en un mes y se realizó seguimiento a un año. Se evaluaba la edad de los sujetos incluidos y, aparte, se realizaba la suma de puntos en función de la presencia o no de 19 ítems que fueron considerados como modificadores de la esperanza de vida. Inicialmente, fue concebido para evaluar la supervivencia a 1 año, pero posteriormente se prolongó a 10 años tras una validación sobre una muestra de 685 pacientes seguidos durante ese tiempo, añadiéndose aquí la edad como factor pronóstico (en el estudio inicial a un año la edad no había resultado factor predictor de mortalidad). En la actualidad, existen múltiples calculadoras online que ayudan a la obtención de la puntuación correspondiente de dicho *score*. Así tenemos que, para los distintos rangos de edad, las puntuaciones serían las siguientes (Ver **Tabla 78**)⁷⁹:

Tabla 78: Puntuación según tramos de edad

| Tramo de edad | Puntuación asignada |
|---------------|---------------------|
| 0-49 años | 0 puntos |
| 50-59 años | 1 punto |
| 60-69 años | 2 puntos |
| 70-79 años | 3 puntos |
| 80-89 años | 4 puntos |
| 90-99 años | 5 puntos |

Los 19 ítems restantes que se tienen presentes a la hora de estimar la supervivencia se resumen en la siguiente tabla (Ver **Tabla 79**)⁷⁹:

Tabla 79: Peso de cada patología en el cálculo del Índice de Charlson

| Peso de cada patología en el índice | Ítems |
|-------------------------------------|--|
| 1 | Infarto de miocardio |
| | Insuficiencia cardiaca congestiva |
| | Enfermedad vascular periférica |
| | Demencia |
| | Enfermedad cerebrovascular |
| | Enfermedad pulmonar crónica |
| | Enfermedades del tejido conectivo |
| | Diabetes mellitus |
| | Enfermedad ulcerosa |
| | Enfermedad crónica del hígado o cirrosis |
| 2 | Hemiplejia |
| | Enfermedad moderada o severa del riñón |
| | Diabetes con afectación de órgano diana |
| | Tumor sólido |
| | Tumor maligno hematológico |
| 3 | Enfermedad moderada o severa del hígado |
| 6 | Tumor maligno, enfermedad metastásica. SIDA |

Tras el estudio de los distintos ítems en nuestros pacientes, se realiza el sumatorio de puntos (entre los obtenidos por edad y los obtenidos por comorbilidad) y el resultado, predice la probabilidad de fallecer a 10 años con esas condiciones dadas. Así, en la siguiente tabla podemos ver resumido los distintos porcentajes con su mortalidad equivalente según el Índice de Charlson categorizado en 4 clases o categorías: Índice de Charlson (ICh): 0 puntos; ICh 1-2 puntos; ICh 3-4 puntos e ICh \geq 5 puntos. (Ver **Tabla 80**)⁷⁹.

Tabla 80: Probabilidad de supervivencia a 1 año y 10 años según tramos de Índice de Charlson

| Puntuación | Probabilidad de supervivencia a 1 año |
|--------------------------------|--|
| Pacientes con 0 puntos | 88% |
| Pacientes con 1-2 puntos | 74% |
| Pacientes con 3-4 puntos | 48% |
| Pacientes con \geq 5 puntos. | 15% |
| Puntuación | Probabilidad de supervivencia a 10 años |
| Pacientes con 0 puntos | 92% |
| Pacientes con 1 punto | 75% |
| Pacientes con 2 puntos | 52% |
| Pacientes con \geq 3 puntos. | 41% |

A raíz de estos estudios y su validación, el ICh ha sido ampliamente estudiado y valorado en multitud de patologías. En el caso que nos ocupa, desde hace relativamente poco tiempo se están empezando a realizar estudios sobre el impacto del ICh sobre una población con ETV/TEP para poder predecir la supervivencia. En una búsqueda en PubMed se han encontrado solo dos estudios, realizados en 2013. El primero de ellos⁸⁰, con una cohorte de 1023 pacientes reclutados consecutivamente con diagnóstico de TEP. Cabe destacar que en este estudio no se tuvo en cuenta la edad de los pacientes a la hora del cálculo del ICh. La mediana de ICh fue de 0 puntos. El 34% de los pacientes tuvieron un ICh de 0 puntos. La mortalidad intrahospitalaria de este grupo fue solo del 0,3% y a largo plazo, equiparable con la población general y mucho mejor que aquellos pacientes que tuvieron un ICh \geq 1 cuya mortalidad triplicaba a la del primer grupo (Ver

Gráfico 50), concluyendo que el ICh podía ser incorporado en modelos de riesgo por su buen poder discriminatorio para predecir eventos intrahospitalarios y a largo plazo tras un episodio de TEP y que los pacientes con ICh 0 presentaban resultados favorables a largo plazo tras un TEP.

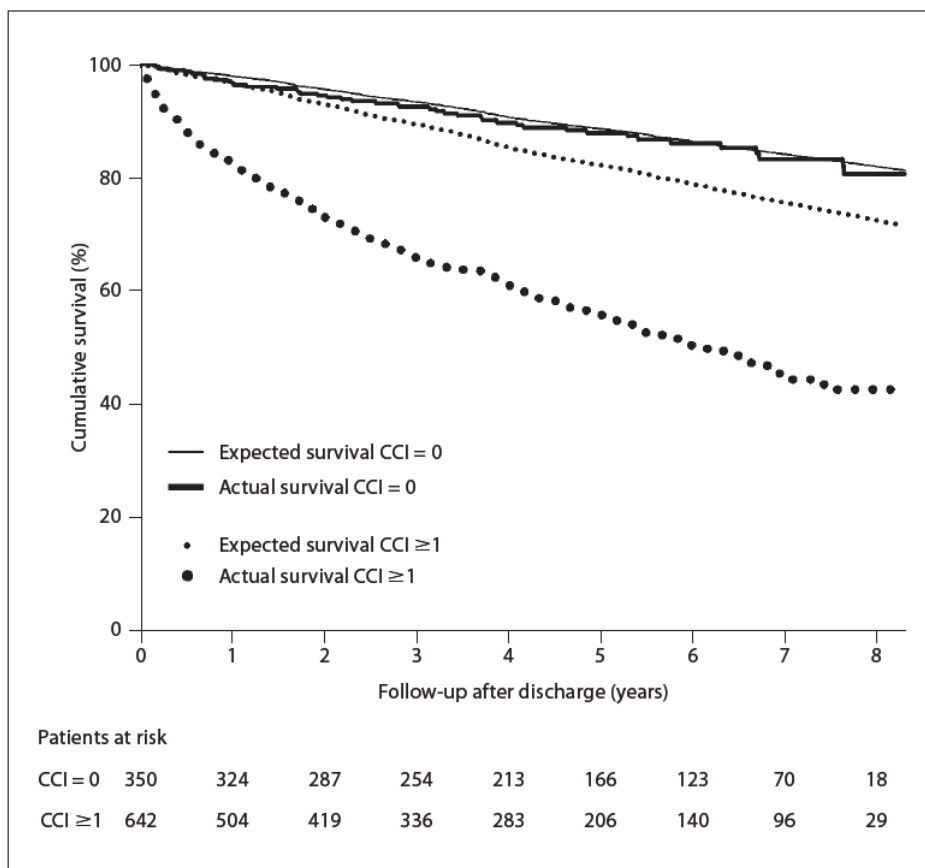


Gráfico 50. Imagen que plasma la supervivencia de ICh 0 vs ICh ≥ 1 .

Se puede apreciar el aumento de mortalidad en este último grupo y la diferencia entre la supervivencia esperada y la real. Imagen extraída de: Ng AC, Chow V, Yong AS, Chung T, Kritharides L. Prognostic impact of the Charlson comorbidity index on mortality following acute pulmonary embolism. *Respiration*. 2013;85(5):408-16. doi: 10.1159/000342024. Epub 2012 Nov 10.

Tras este estudio, a colación del mismo y en ese mismo año, salió publicado en la misma revista una pequeña revisión sobre el valor pronóstico del ICh en el embolismo pulmonar⁸¹. En este estudio se incluyeron 103 pacientes con disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar con una expectativa de vida superior a 6

meses tras un episodio de TEP hemodinámicamente estable. De forma retrospectiva y siguiendo la metodología del estudio de Ng, A et al. calcularon el ICh sin considerar la edad y posteriormente, teniéndola en cuenta según la tabla expuesta anteriormente (Ver **Tabla 78**). La mortalidad para los pacientes con ICh (sin edad) de 0 puntos (un total de 61 pacientes) fue de 4,9% vs 25,7% con un ICh (sin edad) ≥ 1 puntos. Concluyen que su estudio está a favor del estudio realizado por el grupo de Ng, A. en cuanto a la idoneidad en el uso del ICh para predecir la supervivencia a largo plazo después de un episodio de TEP, teniendo en cuenta que sus pacientes no presentaron las formas más graves de TEP, y que se excluyeron del estudio pacientes con enfermedades en estadio terminal y enfermedad renal crónica severa, datos que también podrían incurrir en sesgo puesto que dentro de los ítems se encuentran formas graves o severas de distintas enfermedades, neoplasias malignas y/o metastásicas, que podrían incluso estar en estadio terminal en el momento de realizar el cálculo del ICh. Apoyan la idea de realizar estudios que puedan incluir al ICh de forma sistemática en modelos de riesgo para predecir la evolución después de un TEP.

En nuestro estudio y tras la escasez de artículos o trabajos sobre el ICh en pacientes con episodio de ETV/TEP, se realizó el cálculo del ICh teniendo en cuenta la edad y se ha valorado el ICh según los distintos puntajes obtenidos, el promedio de ICh según sexo y el ICh categorizado en 4 clases o grupos. Así, tenemos que, de la muestra general de pacientes, solo el 6,2% de los pacientes (correspondiente a 17 de 273) tuvieron un ICh de 0 puntos (algo mayor que en el trabajo de Golpe et al pero claramente menor que en el trabajo de Ng et al. El resto de pacientes presentó un ICh ≥ 1 punto, encontrando los mayores puntajes de ICh en los 4 y 5 puntos con un 15,4 y un 19,8% respectivamente. Hay que destacar que en nuestro estudio hemos incluido a todos los pacientes con ETV/TEP, sin tener en cuenta ni excluir por la esperanza de vida o por enfermedades en grado severo. Hemos apreciado que, si bien hay mayor número de mujeres en el ICh 0 puntos (7,8% vs 4,5%), también hay mayor distribución de mujeres en las mayores puntuaciones (ICh 8-12 puntos), siendo las mujeres con un casi 3% las únicas que se encuentran con puntuaciones de 11 y 12 puntos, quizá relacionado con el mayor hábito tabáquico y más antecedente de neoplasia. Estas diferencias han resultado estadísticamente significativas por lo que sería interesante seguir esta línea de investigación y aplicarlo al estudio de los pacientes con episodio de TEP para poder

realizar un manejo más completo. Sin embargo, al hacer un promedio del ICh se aprecia que ambos sexos presentan la misma puntuación de casi 5 puntos sin hallarse diferencias. Realizando una categorización de los valores, se aprecia que más del 50% de los pacientes de la muestra general presenta un ICh ≥ 5 puntos, con más del 80% con ICh > 3 puntos. En distribución por sexo, hay más mujeres en el grupo de ICh 0 puntos y de 3-4 puntos. Aunque se ha encontrado mayor número de mujeres en las puntuaciones 8-12 como ya se ha comentado anteriormente, cabe destacar que en la categorización se encuentran más varones en el grupo ICh ≥ 5 con una diferencia de un 10% seguramente por presentar mucha más diferencia a favor de los varones en las puntuaciones 6 y 7 que la diferencia que encontramos a favor de las mujeres en las mayores puntuaciones. Pese a estas diferencias, no ha resultado significativo desde el punto de vista estadístico, aunque sí se aprecia una tendencia que seguramente se resuelve con aumento del tamaño muestral.

No podemos comparar la distribución por sexos con los estudios anteriormente mencionados puesto que no se disponen de dichos datos pero podemos concluir que nuestra población presenta mayor puntuación en el ICh teniendo menor supervivencia las mujeres aunque si resumimos las puntuaciones por grupos encontramos los peores puntajes en varones, datos que van a favor del tipo de población que tratamos en nuestro centro (más añosos y con gran comorbilidad de base y mayor población femenina con hábito tabáquico activo y más historia de neoplasia).

La escala MRC (Medical Research Council) mide el grado de disnea durante las actividades de la vida diaria. Creada por Fletcher en 1952 y revisada por Schilling en 1955, es sencilla y práctica y uno de los campos más amplios de actuación es sobre pacientes EPOC. En la siguiente tabla se puede observar los distintos grados. (Ver **Tabla 81**)

Tabla 81: Escala de disnea MRC (Medical Research Council)

Escala MRC de disnea

- 0: No sensación de falta de aire, excepto al realizar ejercicio intenso.
- 1: Sensación de falta de aire al andar deprisa en llano, o subir una pendiente poco pronunciada.
- 2: Anda más despacio que las personas de su edad en llano por falta de aire o tiene que parar para respirar cuando anda a su propio paso en llano.
- 3: Para a respirar después de andar unos 100 metros o tras pocos minutos en llano.
- 4: La falta de aire le impide salir de casa o se presenta al vestirse o desnudarse.
-

Haciendo una revisión en PubMed, no se han encontrado estudios sobre dicha clasificación en el campo de tromboembolismo pulmonar, si bien solo ha sido empleada como complemento a la hora de acotar mejor al paciente en estudio y definir de forma más científica el grado de disnea.

En nuestra muestra, del total de pacientes, cerca del 80% presentó disnea de clase 2-4 según la MRC. Más del 80% de los varones presentaron un *score* MRC en los grupos 2-3 (sin hallarse ningún varón en el estadio más severo) mientras que algo menos del 75% de las mujeres presentaron puntuaciones 2-4, hallándose solo 6 mujeres en la puntuación más alta, hallazgo que podría ir a favor del mayor tabaquismo y enfermedad neoplásica de nuestra población femenina. Igualmente, es interesante resaltar, que solo el 1% del total de pacientes presentó un grado de disnea MRC de 0, pese a que dentro de nuestra muestra hemos tenido pacientes jóvenes y/o con escasa patología previa. Estas diferencias no han resultado estadísticamente relevantes, aunque se observa tendencia a la significación estadística que podría resolverse con el aumento del tamaño muestral.

En cuanto a las características del episodio de TEP en cuanto a clínica, la mayoría de los autores coinciden en los síntomas más frecuentes de presentación, a saber, disnea de aparición brusca o mayor de la habitual, dolor torácico y síncope o hipotensión^{6,82}, aunque no es infrecuente que, según la magnitud, no existan a penas síntomas o estos sean muy vagos y pasen casi desapercibidos⁸³ por lo que se necesita contar con una alta sospecha clínica para poder encaminar el diagnóstico y solicitar las

pruebas pertinentes.

En cuanto a nuestra muestra, el 17% presentó clínica de síncope, siendo más frecuente en varones que en mujeres; un 6% presentó insuficiencia cardiaca siendo esta vez más frecuente en mujeres. Quizá en este punto, nos hubiéramos esperado mayor porcentaje en varones puesto que más de un 80% se encuentran en clases 3-4 de la MRC y que podría igualmente estar relacionado con la entrada en fallo cardiaco con el episodio de TEP. Un casi 11% a favor de los varones, presentó inestabilidad hemodinámica. En cuanto al dolor torácico, fue el síntoma más prevalente con un 52,7% a favor de las mujeres y aunque no se ha obtenido la significación estadística, creemos que con un aumento del tamaño muestral si se conseguiría. Llama la atención que predomine en mujeres, aunque parece razonable puesto que en la muestra estudiada hay más mujeres fumadoras aunque por otro lado, menos sedentarias y con menor IMC que los varones. También hay que destacar el hecho de que de un casi 5% del total de la muestra con TEP, la mayoría fueran mujeres, con una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los varones ($p = 0,023$) que pudiera explicarse también por el mayor hábito tabáquico o por los antecedentes respiratorios previos en las mujeres, encontrándose únicamente estas en el estadio máximo de la clasificación MRC como hemos comentado anteriormente.

Aunque no hemos encontrado ninguna referencia al hacer la búsqueda en PubMed, se ha querido estudiar si existe algún tipo de relación con el número de síntomas presentados a la vez por los pacientes de la muestra. Como hemos comentado previamente, se trata de una enfermedad con una clínica que puede ir desde pasar desapercibida hasta debutar con muerte súbita, pasando por presentar síntomas más o menos típicos o lo que se puede interpretar como exacerbación de otras enfermedades preexistentes. En nuestra muestra, se ha observado que el 34% de los pacientes no presentaron ningún síntoma y el 50% presentó un síntoma únicamente, bajando posteriormente a un 12% de pacientes que presentaron dos síntomas. Estos hallazgos no han resultado relevantes por lo que no se puede hacer ninguna aportación.

Igualmente, se quiso averiguar si la clínica presentada en el momento del episodio de TEP pudiera tener alguna relación con Índice de Charlson (ICh). Tampoco se ha encontrado referencia alguna ni mención si quiera a estos datos en búsquedas ni en

PubMed ni en la base Cochrane. El promedio de ICh que se ha obtenido para los distintos ítems estudiados (síncope, dolor torácico, hemoptisis, insuficiencia cardiaca e inestabilidad hemodinámica) ha sido entre 4 y 5 puntos, pero sin embargo, no se ha obtenido la significación estadística en ninguno de ellos salvo en el dolor torácico. Parece curioso observar que los pacientes con dolor torácico presentaron un promedio más bajo de ICh que los pacientes no lo presentaron (4,17 vs 5,19). Quizá pueda ser explicado por la mayor reserva cardiorrespiratoria de los pacientes más sanos y por tanto con menor ICh.

En relación a lo anterior y realizando un análisis para estudiar si existe relación entre el sumatorio de síntomas presentados y el ICh categorizado (IChcat), se observa que un 70% de los pacientes que no presentaron ningún síntoma presentaba al ingreso un IChcat ≥ 5 puntos (o lo que es lo mismo, probabilidad de supervivencia al año de un 15%), mientras que solo un 2% de los pacientes sin síntomas presentaron un IChcat de 0 puntos que se relaciona con una mortalidad similar a la población general. Los pacientes con 1, 2 y 3 síntomas predominantemente se han encontrado en la categoría IChcat ≥ 5 y los pacientes con 4 síntomas simultáneos se repartieron a partes iguales entre las categorías IChcat ≥ 5 e IChcat 0. Estas diferencias no se pueden explicar por el azar, pero aun así no se ha podido dar respuesta a tal hecho, que pudiera estar en relación como comentamos en el apartado anterior, con la peor reserva a nivel hemodinámico y respiratorio de los pacientes con IChcat ≥ 5 vs IChcat 0. Si realizamos este mismo análisis, pero segmentando por sexo, se aprecia que la significación estadística se obtiene en el análisis de los varones, en los que el 70% de ellos no presentó ningún síntoma y tenían un IChcat ≥ 5 puntos, mientras que solo el 2% de los varones sin síntomas asociados presentaban esa misma probabilidad de supervivencia. El 100% de los pacientes que presentaron 4 síntomas presentaba una supervivencia similar a la de la población general, si bien es cierto, que no podría realizar ninguna conclusión a este respecto puesto que se trata de un solo paciente. Aun así, se observa que no hay pacientes con cuatro síntomas en otras categorías de Charlson, por lo que pese a encontrarse comprometido en el momento del diagnóstico, su supervivencia al año se estima entorno a un 88-92%. En cuanto a las mujeres, los resultados resultaron ser un poco más homogéneos y esperables y contrarios a los varones. El 80% de las mujeres con 3 síntomas se encuadró dentro de la categoría IChcat ≥ 5 puntos, y el 100% de las

mujeres con 4 síntomas, dentro de este mismo grupo, traduciéndose como peor supervivencia en mujeres con más sintomatología, aunque como ocurrió en el caso de los varones, el tamaño muestral es muy pequeño como para poder sacar conclusiones, pese a lo cual nos parece una posible línea futura de investigación muy prometedora.

El Índice de Severidad del Embolismo Pulmonar (Pulmonary Embolism Severity Index– PESI–) es un *score* creado con intención de valoración rápida de los pacientes con TEP, especialmente para los servicios de Urgencias y Emergencias con la finalidad de establecer el riesgo de mortalidad a los 30 días en función de una serie de hallazgos en la clínica. Creada y validada por Aujesky et al. en 2005⁸⁴ con el propósito de poder identificar a los pacientes de bajo riesgo, experimenta una validación posterior⁸⁵ con 899 pacientes de un total de 119 hospitales. De ellos, los pacientes que fueron clasificados como de bajo riesgo (correspondientes a las clases I y II de la escala) presentaron una mortalidad del 1,2% a los 30 días (atribuible a la embolia pulmonar un 0,7%) por lo que los autores concluyen que es muy buena herramienta para identificar a los pacientes de bajo riesgo que podrían ser candidatos a seguir tratamiento domiciliario. La sensibilidad para la mortalidad total fue del 91% (con intervalo de confianza 95% de 81 a 97%) y un valor predictivo negativo del 99% (con un IC 95% de 97-100%) y para la mortalidad atribuible al embolismo pulmonar, la sensibilidad fue del 86% (con un IC 95% de 81-97%) y un valor predictivo negativo del 99% (con un IC 98-100%). El área bajo la curva para la mortalidad global y la específica fueron 0,80 (IC 95%: 0,75-0,86) y 0,77 (IC 95%: 0,68-0,86) respectivamente. En el estudio de Donzé et al de 2008, se buscaba validar la escala PESI en una cohorte de pacientes europeos (6 servicios de urgencias de tres países distintos) utilizando los datos de los pacientes estadounidenses. Se incluyeron 357 pacientes, siendo la mortalidad global del casi 6% (en la clase I del 0% y el 18% en la clase V). El 52% de los pacientes (un total de 186) fueron de bajo riesgo, siendo su mortalidad del 1,1%, mientras que en los pacientes de alto riesgo, la mortalidad fue del 11%. La sensibilidad para determinar la mortalidad del *score* PESI fue del 91% (IC 95%: 71-97%) y el valor predictivo negativo fue del 99% (IC 95%: 96-100%) con un área bajo la curva ROC de 0,78 (IC 95%: 0,70-0,86)⁸⁶, concluyendo que la escala PESI era un *score* reproducible y validada para distintas poblaciones por su exactitud, identificando a la perfección a los pacientes de bajo riesgo. Pocos años después, Jiménez et al. consideraron que debían intentar reducir

el número de ítems para facilitar su aplicación en los servicios de Urgencias hospitalarias por lo que modificaron la escala inicial, eliminando algunos de los ítems y agrupando otros, de forma que simplificara la tarea del cálculo del score, naciendo así el *score* PESI simplificado⁸⁷. El estudio se desarrolló de forma retrospectiva en una cohorte de pacientes ambulatorios españoles y se compararon los resultados del PESI simplificado (PESIs) con los resultados del PESI original. El PESIs fue sometido a validación externa retrospectiva en una cohorte de pacientes multinacional e independiente (Registro informatizado de la Enfermedad Tromboembólica RIETE) de pacientes ambulatorios. Tras regresión logística univariada de los 11 ítems que contiene el *score* PESI original, se decidió la eliminación o agrupación de algunos ítems que no consiguieron la significación estadística, por lo que la nueva escala de PESI, PESIs, mantuvo seis ítems (edad, cáncer, enfermedad cardiopulmonar crónica, frecuencia cardiaca, tensión arterial y niveles de saturación de la oxihemoglobina). La precisión pronóstica de ambos *scores* no difirió, con un área bajo la curva de 0,75 (IC 95%: 0,69-0,80). El 30,7% del total de los pacientes (305 de 995) fueron clasificados como pacientes de bajo riesgo y presentaron una mortalidad a 30 días del 1% (IC 95% 0-2,1%) comparado con el 10,9% (8,55-13,2%) del grupo de alto riesgo. En la cohorte de validación del estudio RIETE, el 36,2% de los pacientes (2569 de 7106) fueron clasificado como de bajo riesgo con la escala PESIs y presentaron una mortalidad a 30 días del 1,1% (IC 95%: 0,7-1,5%) comparado con el 8,9% (8,1-9,8%) en el grupo de alto riesgo, concluyendo que la escala PESIs tiene una precisión pronóstica, utilidad clínica y mayor facilidad de uso en comparación con la escala PESI original. Ver **Tabla 82** y **Tabla 83**.

Tabla 82. Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

| Variable | Puntuación |
|-------------------------------------|-------------------|
| Características demográficas | |
| Edad | Años |
| Sexo varón | 10 |
| Comorbilidad | |
| Cáncer | 30 |
| Fallo cardiaco | 10 |
| Enfermedad pulmonar crónica | 10 |
| Hallazgos clínicos | |
| FC \geq 110 lpm | 20 |
| PAS < 100 mmHg | 30 |
| FR \geq 30 rpm | 20 |
| T ^a < 36°C | 20 |
| Estado mental alterado | 60 |
| SatO2 < 90% | 20 |
| Clases de riesgo | Puntos |
| Clase I muy bajo | < 65 |
| Clase II bajo | 66-85 |
| Clase III intermedio | 86-105 |
| Clase IV alto | 106-125 |
| Clase V muy alto | > 125 |

Tabla 83. Escala PESI simplificada

| Ítems | Puntaje |
|---|-------------------|
| Edad > 80 años | 1 punto |
| Historia de cáncer | 1 punto |
| Historia de insuficiencia cardiaca o EPOC | 1 punto |
| Pulso > 110 lpm | 1 punto |
| Presión arterial sistólica < 100 mmHg | 1 punto |
| SatO2 < 90% | 1 punto |
| Clasificación del riesgo | Puntuación |
| Bajo riesgo | 0 puntos |
| Alto riesgo | ≥ 1 punto |

En el metaanálisis de Zhou et al.⁸⁸ se evaluaron 21 estudios de lengua inglesa con intención de evaluar el valor pronóstico de la escala PESI. Se determinó que dicha escala presentaba buen poder discriminativo para predecir la mortalidad a corto plazo y de la aparición de efectos adversos en pacientes con TEP; las escalas PESI y PESIs han demostrado similar exactitud a la hora de predecir dichos ítems, demostrándose la escala PESIs como de mayor facilidad de uso. Sin embargo, en este metaanálisis no se pudo realizar una calibración de la escala PESI como predictor del pronóstico de los pacientes. En un estudio de Venetz⁸⁹, se realizó la comparación entre PESI y PESIs utilizando una base de datos de 15 531 pacientes con TEP y se observó que, aunque el PESI simplificado identificó con precisión a los pacientes con bajo riesgo de padecer eventos adversos, el PESI original clasificó a una mayor proporción de pacientes como de bajo riesgo y tenía un poder discriminatorio mayor que el PESI simplificado.

En nuestra muestra, más del 50% de los pacientes se encontraron en las clases II y III, seguidas por la clase V, aunque si categorizamos a los pacientes solo en dos clases PESIcat I-III y PESIcat IV-V, vemos que la mayor proporción de pacientes se encuentra en el primer grupo. Comparando PESI con PESIs, observamos que también las mayores frecuencias las encontramos en los grupos 1 y 2, pero llama la atención que el PESIs ha reclutado más pacientes de bajo riesgo que el PESI original (el casi 42% con PESIs clases 0 + 1 vs el 32% con PESI original clases I + II) aunque dichas diferencias no resultaron significativas al realizar el análisis. En una búsqueda en PubMed no hemos encontrado ninguna referencia en la que los autores hubieran obtenido estos resultados, sino el contrario, como en el anteriormente referenciado trabajo de Venetz⁸⁹.

Comenzando la valoración de los pacientes con episodio de TEP en función del área de hospitalización de ingreso se observa que, de los 273 pacientes incluidos en el estudio, 55 de ellos precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Las medias de APACHE II fueron de 19 puntos, con medias significativamente superiores en varones, si bien es cierto que las mujeres de nuestra muestra fueron más fumadoras y con más historia de neoplasia, entendemos que estos datos no han influido al valorar principalmente datos analíticos y de clínica del episodio actual. Hablaremos más de este *score* y de su utilidad e interés en apartados próximos. En un estudio en dos hospitales de Ankara, Turquía⁹⁰, realizado entre enero de 2012 y junio de 2016 y de forma retrospectiva, se reclutaron 56 pacientes con diagnóstico de TEP que precisaron ingreso en UCI. Los factores de riesgo evaluados fueron los habituales ya mencionados previamente (inmovilidad, cirugía reciente, viaje reciente, cáncer, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica, tabaquismo activo, IMC > 30 m²/Kg, uso de contraceptivos orales en mujeres en edad fértil o terapia hormonal en mujeres postmenopáusicas y antecedentes de TEP. La edad media fue de 70,5 años y el sexo predominante fue el varón con un 46,4% de la muestra. Los fumadores activos supusieron un 7%. El valor de PESI medio fue de 133 puntos correspondiente con clase V. El 96,4% presentó disnea a la hora del diagnóstico, dolor torácico de características pleuríticas el 59%, sensación de palpitaciones el 50%, confusión el 25%, síncope el 21,4%, fiebre el 18%, hemoptisis el 5,4%.

En una búsqueda en PubMed incluyendo los tesauros “pulmonary embolism” AND “intensive care unit” AND “Charlson Index” no hemos obtenido resultados, aunque se hace referencia de forma indirecta, al índice de Charlson en el estudio turco. Así, para el estudio de mortalidad que se realizó, se obtiene un 51,8% de hipertensión arterial, un 26,8% de diabetes mellitus, un 17,9% de arritmias cardiacas, un 16% de enfermedad de Alzheimer o demencia, un 14,3% de insuficiencia cardiaca congestiva, un 14,3% de cardiopatía isquémica, un 7% de enfermedad pulmonar crónica.

En nuestra muestra, el sexo predominante fueron las mujeres con un 56,4%. Más de la mitad de la muestra presentó dolor torácico y síncope un 29%. Al igual que el estudio turco, el síntoma menos prevalente fue la hemoptisis con un 4%. Cabe destacar

que ningún varón presentó ni insuficiencia cardíaca ni hemoptisis, quizá explicado por los mayores antecedentes de tabaquismo en las mujeres de nuestra muestra y apoyado por el mayor porcentaje de dolor torácico entre la población femenina. Además, en nuestra población de UCI, se observa que las máximas frecuencias en cuanto al Índice de Charlson (ICh) se encuentran entre los 3 y 5 puntos. Curiosamente, hay más mujeres entre los 0-3 puntos que varones y estos, predominan en las categorías superiores a partir de los 5 puntos, siendo solo varones los encontrados en la categoría de 8 puntos y, por tanto, se resume la menor supervivencia de los varones que precisaron ingreso en UCI. En las puntuaciones de 9 a 12 no encontramos pacientes debido a que fueron rechazados para ingreso en UCI por la elevada edad y comorbilidad presentada. Es interesante que pese a la mayor historia de cáncer y de tabaquismo en nuestras mujeres, fueran los hombres los que presentaron mayores puntajes en el ICh, debido a la mayor patología pulmonar, cardiopatía isquémica crónica, diabetes con afectación de órgano, sedentarismo, obesidad, ACVA y enfermedad renal. En cuanto al promedio de ICh también se encuentra en el rango de los 3 puntos (en concreto, 3,64 puntos) y también siendo superior a los varones (4,4) con respecto a las mujeres (3 puntos) y si acotamos los valores y los categorizamos (IChcat), más de la mitad de los pacientes se encuentran en la categoría IChcat 3-4, apreciándose como en el análisis anterior que los varones se encuentran en la categoría IChcat ≥ 5 puntos predominantemente sobre las mujeres.

Al igual que para la muestra general, no se han encontrado resultados en una búsqueda en PubMed para valorar el grado de disnea definido por la escala MRC en pacientes con TEP que hayan requerido ingreso en UCI. En nuestra muestra no se encontraron pacientes en el grado I de disnea, concentrándose la mayoría de ellos en el grado IV. Estos datos, sin ser estadísticamente significativos, junto con la puntuación de ICh encontrada en ellos (estando la mayoría entre los 3 y 5 puntos), nos resume la elevada comorbilidad y la escasa reserva cardiorrespiratoria de nuestros pacientes. Curiosamente, en el grado V de la escala, solo encontramos tres mujeres. Aunque el tamaño muestral de este estadio no es significativo, es otro dato que concuerda con el mayor tabaquismo de la población femenina.

La mayoría de los estudios encontrados realizando la búsqueda en PubMed sobre la escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) y su variante simplificada (PESIs)

hablan de la importancia de esta escala junto con la determinación de los valores de una serie de biomarcadores y los resultados de la ecocardiografía a la hora de predecir eventos adversos en los pacientes con TEP, especialmente en aquellos catalogados como críticos^{91,92}. En otros, se resume la idoneidad de catalogar cuanto antes a los pacientes de alto riesgo que suelen manifestarse clínicamente con shock e/o hipotensión arterial importante para poder prevenir las complicaciones a corto plazo como el fallecimiento y por tanto indicar un tratamiento fibrinolítico temprano, así como estadificar a los pacientes de bajo riesgo para poder evitar las complicaciones precoces como serían la mortalidad por todas las causas, la recurrencia de la tromboembolia pulmonar y los eventos hemorrágicos, siendo estos pacientes los que presentan mayor precisión a la hora de ser catalogados, mientras que los de intermedio-alto riesgo deben valorarse conjuntamente con pruebas analíticas, evolución de la clínica y pruebas de imagen^{93,94}. No tenemos datos generales de otros estudios en los que se comente el PESI encontrado en unidades de pacientes críticos ni diferenciándolos por sexo. En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes correspondieron a clase V. Separándolos en dos categorías, agrupándolos como bajo riesgo (PESICat I-III) y alto riesgo (PESICat IV-V) observamos que se dividen a partes iguales, quizá por encontrar más pacientes de clase II tras los de la clase V. De forma significativa, las mujeres se repartieron mayoritariamente entre las clases I-II mientras que los hombres lo hicieron en las clases de mayor riesgo de complicaciones. Estos datos también pueden tener relación con el hecho de que nuestros varones presentan puntuaciones mayores en el ICh y por tanto menor supervivencia por mayor comorbilidad previa. En cuanto a la escala PESIs, se ha observado que al igual que su versión original, las mujeres se han congregado en las puntuaciones más bajas. Sin embargo, en la clase 4 solo se observan 7,4%, mientras que la escala original, la mayoría de nuestros pacientes se han encontrado en la clase V, por lo que podríamos decir, que en la muestra de UVI no hemos encontrado buena correlación entre ambas escalas para poder predecir el riesgo de los pacientes. Mientras que algunos autores han encontrado buena correlación entre ambas escalas^{6,88}, otros estudios, como el de Vinson⁹⁵ concluye que la escala PESIs no fue buena en su estudio para catalogar a algunos pacientes de bajo riesgo puesto que fueron catalogados como riesgo alto conllevando por tanto un alto porcentaje de hospitalizaciones innecesarias. En nuestra muestra, aunque hemos tenido PESI bajos, algunos de ellos fueron

ingresados en UVI debido a la necesidad de atención de reagudizaciones de otras enfermedades de base al no contar en nuestro centro con unidades de intermedios.

Tradicionalmente, solo los pacientes de alto riesgo hemodinámicamente eran candidatos a tratamiento fibrinolítico intravenoso o trombectomía mecánica⁹⁶ aunque con el tiempo y la mejora en el conocimiento sobre la enfermedad y los múltiples estudios realizados con objeto de caracterizar mejor a los distintos grupos de TEP, se ha observado que hay un grupo, el catalogado como intermedio, que podría beneficiarse de un manejo agresivo con trombolisis intravenosa, aunque este tema sigue siendo muy controvertido y no hay unas definiciones ni conclusiones claras^{96,97,98,99,100}, por lo que en la actualidad y según multitud de ensayos en este tipo de pacientes, quizá la actitud más acertada sea la de individualizar en función de los hallazgos ecocardiográficos, el riesgo de sangrado y la clínica del paciente y no realizarlo de rutina^{101,102}. En algunos estudios, la fibrinólisis combinada con anticoagulación con heparina vs heparina sola ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con shock por TEP masivo¹⁰³.

En nuestra muestra de pacientes con TEP en UCI, el 24% de los pacientes recibió tratamiento fibrinolítico, mayoritariamente varones, aunque este dato no resultó estadísticamente relevante. De todos ellos, no contamos con sangrados mayores (intracraneal, peritoneal...) y sin embargo encontramos un 30% de sangrados menores repartidos a partes iguales entre sexos.

Cambiando a la zona de hospitalización en planta, pese a búsquedas repetidas en PubMed y en la Cochrane, no hemos encontrado predominancia en cuanto síntomas y signos que permitan diferenciar entre pacientes ingresados en planta de hospitalización versus ingresados en UCI, refiriendo en la mayoría de los artículos un conjunto de hallazgos que valdrían para todos los pacientes con dicho diagnóstico^{6,37,104}.

Así, en nuestra muestra, obtenemos un número similar de varones y de mujeres (108 vs 110), definidos por dolor torácico (> 50%) seguido en orden de importancia de síncope con algo más de un 13%. Si se compara con la muestra de pacientes ingresados en UCI, se aprecian valores similares, con predominancia de dolor torácico y síncope, aunque este, con un porcentaje mayor del doble en los pacientes catalogados como críticos.

Por tanto, la sintomatología es prácticamente la misma pese a la diferencia de gravedad del cuadro y no se puede hacer ninguna recomendación en cuanto a diferenciación clínica de los pacientes según requieran zona de ingreso, aunque la mayor incidencia de síncope en los pacientes que requieren ingreso en la unidad de críticos puede estar en relación con mayor afectación de cavidades derechas y, por tanto, con signos de bajo gasto. De forma indirecta, diferenciamos por síntomas y signos al calcular la escala PESI y/o PESIs, de ahí la importancia en su cálculo y en la toma de decisiones basándonos en los resultados obtenidos.

En este nuevo apartado, se valorará el Índice de Charlson (ICh) en los pacientes de las plantas de hospitalización. En enero de 2016, salió publicado un estudio chino que evaluaba la mortalidad a largo plazo en pacientes diagnosticados de TEP y en función del ICh obtenido. Así, en un período de estudio de dos años, se reclutaron un total de 234 pacientes de los cuales permanecieron en el estudio 176. Estos, fueron seguidos un periodo de dos años y se fue registrando la mortalidad de dichos pacientes, falleciendo 53 pacientes que correspondían al 30% del total de la muestra. El ICh de los pacientes fallecidos fue mayor que el de los pacientes que sobrevivieron. Los pacientes con un ICh ≥ 1 punto, tuvieron una probabilidad de fallecimiento de 2,61 veces mientras que los pacientes con ICh = 0 puntos, tuvieron una probabilidad de 1,76 veces¹⁰⁵.

En nuestra población de planta los máximos puntajes del ICh se obtuvieron entre los 5 y 6 puntos. A partir de los 8 puntos, observamos más gravedad en las mujeres, pudiendo estar relacionado con el mayor antecedente tabáquico y de neoplasia del sector femenino, en comparación con los pacientes de UVI, que presentaban ICh más bajos, entre 3 y 5 puntos, siendo este punto lógico puesto que pacientes con mucha comorbilidad considerados como no recuperables no fueron admitidos en la unidad de cuidados críticos. En contraposición, en las puntuaciones más elevadas del ICh de los pacientes ingresados en UCI predominan los varones.

Si se realiza la categorización al igual que se hizo con los pacientes de UVI, en el grupo ICh ≥ 5 puntos, se observa que los varones vuelven a ganar al concentrarse en mayor proporción que las mujeres, igualándose la situación con los pacientes críticos, por lo que al categorizar, podemos observar que los pacientes con una probabilidad de mortalidad $> 85\%$ correspondiente al ICh ≥ 5 puntos son varones en su mayoría

indistintamente del lugar de hospitalización.

La mortalidad será evaluada más adelante.

En comparación con los pacientes ingresados en la unidad de cuidados críticos, los pacientes de hospitalización presentaban un grado de disnea inferior según la MRC (clase III seguida de clase IV) mientras que, al igual que en la UCI, solo encontramos tres mujeres dentro de la clase V. Aunque no es estadísticamente significativo, llama la atención que pese a presentar mayor ICh, los pacientes de hospitalización presenten mejor grado de disnea, no pudiendo dar explicación a este hecho. Al igual que en los pacientes críticos, solo encontramos mujeres en el estadio mayor de disnea, lo que iría asociado al mayor hábito tabáquico y más insuficiencia cardíaca.

Continuando con la discusión interna por no haber encontrado datos relativos a otras muestras en las búsquedas bibliográficas efectuadas, se observa que los pacientes hospitalizados en comparación con los pacientes críticos presentan, lógicamente, un valor de PESI más bajo que estos últimos, lo que se traduce en menor riesgo (clase III vs V). Según la clasificación de PESI, los pacientes de clase III, corresponderían a un riesgo intermedio, lo que recomienda el ingreso hospitalario en vez del manejo ambulatorio de las clases más bajas. Separándolos en dos categorías, se aprecia que mayoritariamente se encuentran en el grupo PESIcat I-III, también en consonancia con los resultados obtenidos previamente. El PESI ha demostrado su concordancia con la escala original, y ha catalogado a la mayoría de los pacientes entre las clases 1 y 2 seguidos por la clase de 0 puntos. Según dicha escala, solo los pacientes con 0 puntos serían catalogados como de bajo riesgo (clase I de la escala original) mientras que a partir de 1 punto ya se considerarían alto riesgo. En este caso, se puede hacer correlación entre las clases 1 y 2 de PESI con las clases II y III de PESI. El mayor riesgo lo encontramos entre la población femenina, en relación a la menor supervivencia demostrada con el ICh; si se recuerdan los pacientes de UVI, los resultados son opuestos, encontrando varones con mayor riesgo que mujeres en relación al mayor puntaje en el ICh.

Como finalización de este apartado, comentar la publicación del estudio de Vamsidhar et al. Aunque con un tamaño muestral pequeño de tan solo 30 pacientes, no

encuentran correlación entre el valor de PESI y la aparición de complicaciones, entendidas como tales, el fallecimiento intrahospitalario, necesidad de inicio de medidas de reanimación cardiopulmonar, ventilación mecánica, fibrinólisis secundaria durante hospitalización o necesidad de soporte vasoactivo. Sería interesante poder realizar un estudio ampliando el tamaño muestral para poder generalizar estos resultados y con vistas a realizar un análisis más extenso de los pacientes para poder predecir posibles complicaciones¹⁰⁶.

Al realizar una búsqueda en PubMed no hemos encontrado trabajos que hayan intentado relacionar la escala PESI con el Índice de Charlson (ICh). En nuestro estudio hemos querido saber si existe relación entre ambos y hemos enfrentado ambos *scores* (categorizando el ICh). Así, y aunque no podemos respaldar nuestros hallazgos con ningún estudio, se ha observado una relación directa entre ambas escalas de manera que los PESI de grados más bajos es decir, los de menor riesgo, predominantemente pertenecían a las clases de IChcat más bajos, es decir, con mayor supervivencia y viceversa.

Aunque la escala PESI evalúa el momento del episodio de TEP y la mortalidad a 30 días y el ICh las comorbilidades previas del paciente que influyen en la mortalidad a uno o diez años, si se evalúan los ítems de la escala PESI, podemos encontrar cierta lógica en estos hallazgos.

Entre las variables puntuadas encontramos tres que se refieren a comorbilidad (enfermedad pulmonar crónica, fallo cardiaco y cáncer) que también se evalúan en el ICh y en cuanto a hallazgos clínicos, observamos que valoramos la frecuencia cardiaca, la tensión arterial, la frecuencia respiratoria, la SatO₂, el estado mental y estas variables, que se asocian o son importantes en el momento agudo de enfermedad tromboembólica venosa, son también variables que pueden verse afectadas o enmascaradas por enfermedades previas, o lo que viene a ser lo mismo, reagudizaciones de otras entidades o complicaciones de las mismas.

Recordamos que nuestra población es añosa (parámetro también evaluado por ambos *scores*) y con mucha comorbilidad de base. Aunque este estudio es unicéntrico y el número de pacientes limitado, creemos que al no haber excluido a los pacientes más

graves ni a los que ya estaban ingresados por otras causas, hace este hallazgo más realista y aporta más información para poder caracterizar mejor a nuestros pacientes. Quizá un estudio multicéntrico, con más cantidad de pacientes, de centros con mayor patología y pacientes más jóvenes podrían aportar más información y ayudar a un estudio más certero de estos pacientes.

De esta forma y en todos los pacientes, tanto de la muestra general, de la muestra hospitalizada en planta y la muestra hospitalizada en UVI, así como la diferenciación por sexos, encontramos estas mismas diferencias.

En estas siguientes líneas se va a centrar la discusión en los valores ecocardiográficos y de laboratorio obtenidos en los pacientes con TEP, así como posteriormente en su división entre pacientes de UVI y pacientes de planta de hospitalización, aunque, en vez de separarlo en sectores diferentes, he creído conveniente aunar los datos referentes a estos apartados para poder hacer una comparativa mejor de los distintos grupos que se estudian en este trabajo.

Bien es conocido que el rendimiento del D-Dímero se basa en su especificidad y que esta disminuye con la edad, hasta ser $< 10\%$ en pacientes octogenarios^{107,108}. Los niveles pueden verse elevados en situaciones tales como, hospitalización, gestación, cáncer o antecedente quirúrgico reciente^{109,110,111,112,113}. Por tanto, y dada la variabilidad en la determinación de este biomarcador, que hace referencia a la carga trombotica, un resultado negativo obtenido mediante un test altamente sensible excluye el diagnóstico de TEP cuando la probabilidad clínica de padecer la enfermedad es baja o moderada¹⁰⁷. En nuestro caso, observamos que la mediana en las cifras de D-Dímero ha sido mayor en los pacientes ingresados en UVI y, en esta unidad, con cifras significativamente mayores en mujeres, mientras que en pacientes de hospitalización las cifras son menores y no se han encontrado diferencias entre sexos. Los valores más bajos de este biomarcador en los pacientes de planta de hospitalización pueden explicarse, según lo referenciado de los distintos artículos, por ser los pacientes de este área de mayor edad con respecto a los pacientes de cuidados críticos y teniendo en cuenta, además, que los valores pueden verse afectados por las distintas condiciones que presentan los pacientes, bien antecedentes personales, bien acontecimientos sufridos durante la hospitalización.

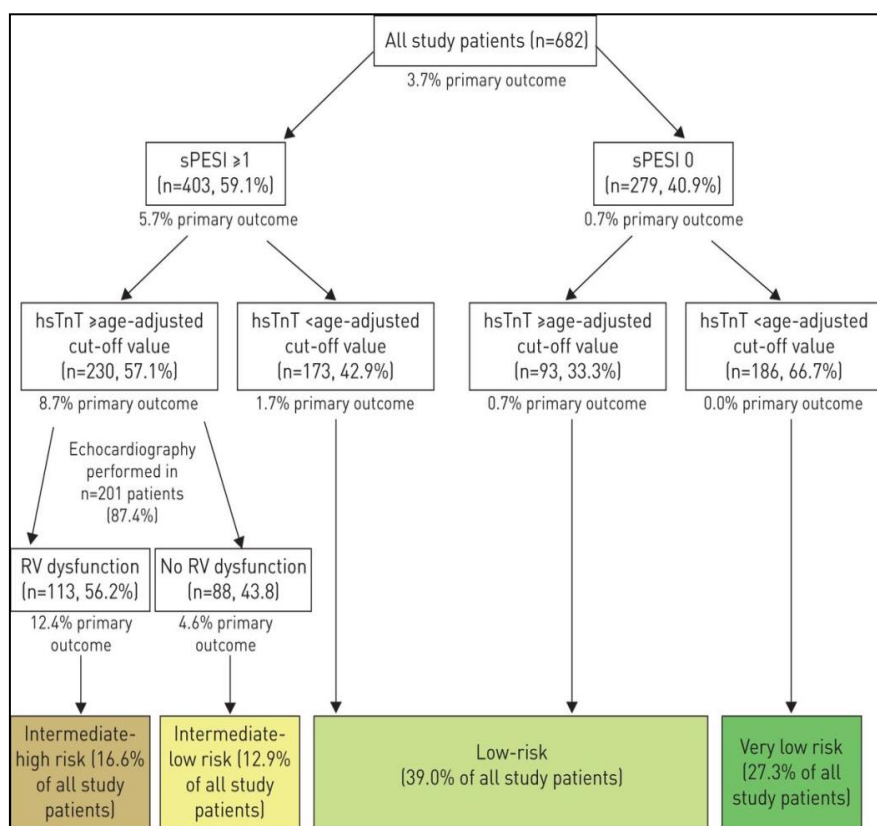
El ProBNP o, más recientemente empleado, NT-ProBNP es un marcador que cuantifica la magnitud o gravedad de la disfunción miocárdica del ventrículo derecho y por tanto, del posible deterioro hemodinámico del paciente^{114,115,116,117}. Se ha podido apreciar en distintos trabajos, que la determinación del ProBNP/NT-ProBNP proporciona a los clínicos información pronóstica adicional de la que se deriva únicamente la ecocardiografía^{117,118}. Valores elevados de este biomarcador informan de mal pronóstico y valores inferiores de menor probabilidad de mortalidad y de complicaciones a largo plazo^{115,119,120,121,122,123}. En la muestra empleada, se aprecia que los valores también son más elevados en los pacientes que requirieron cuidados intensivos, coherente con la mayor disfunción ventricular derecha observada en estos pacientes, pero no se han hallado diferencias entre sexos.

El valor de troponina está íntimamente ligado con el daño miocárdico, de tal manera, que la elevación de dicho marcador se asocia con un peor pronóstico en los pacientes. Su aumento en sangre se atribuye a infartos transmurales de ventrículo derecho aún con coronarias normales^{11,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133}. En multitud de estudios se ha correlacionado el nivel obtenido de esta enzima con la magnitud de la embolia pulmonar así como complicaciones a lo largo del curso de la enfermedad e incluso, con mortalidad intrahospitalaria^{128,130}, incluidos los pacientes hemodinámicamente estables por lo que se recomienda seriación de troponinas cada 6-12 horas cuando los valores iniciales de estas son negativas al principio y continuar la seriación hasta las 24 horas del diagnóstico¹¹. Se ha estimado que la elevación de troponina puede llegar a aumentar hasta 3,5 veces la probabilidad de fallecimiento por cualquier causa dentro de los tres primeros meses desde el diagnóstico¹²⁷. En un estudio realizado en 2016¹³⁴, se catalogó a la troponina T US como un biomarcador cuya elevación en sus cifras se correlaciona directamente con la disfunción ventricular derecha, con medianas por encima de 33,5 ng/l, relacionando estos valores con un TAPSE (tricuspid anular plane systolic excursion) < 16 mm (con lo que se definió así la disfunción de ventrículo derecho) En contra de este estudio, y como posibles sesgos, destacamos que fue un estudio retrospectivo, en un único centro y con un tamaño muestral de 40 pacientes. Así, en nuestra muestra, se observa que los valores mayores de troponina T los presentan los pacientes de UVI (con una mediana de 0,08 ng/l) sin diferencias entre sexos en ninguno de los grupos estudiados. Igualmente, para la

troponina T US, los mayores valores se hallaron en los pacientes de la unidad de críticos (con una mediana de 42 ng/l) pero tampoco se hallaron diferencias entre géneros en los distintos sectores de estudio.

Cabe destacar un estudio de Kaeberich et al. publicado en 2015¹³⁵ en el que se propone la determinación de la troponina T US ajustada a la edad para estratificar mejor el riesgo de la tromboembolia pulmonar. Así, se incluyeron en el estudio 682 pacientes normotensos con diagnóstico confirmado de embolia pulmonar. Se observó que la mediana de troponina T US fue mayor en los pacientes ≥ 75 años de forma estadísticamente significativa (30,53 pg/ml vs 15,24 pg/ml de los pacientes < 75 años) y establecieron un sistema de evaluación del riesgo mediante un enfoque en tres etapas como se puede ver en la siguiente figura (ver Tabla 84):

TABLA 84. Extraída de Anja Kaeberich et al. Eur Respir J 2015;45:1323-1331. Se representan los tres pasos para estratificar el riesgo de la embolia pulmonar basado en la relación entre el valor del PESIs, los niveles de troponina T US y la edad, añadiendo posteriormente la evaluación ecocardiográfica.



Tras estos resultados, consideran óptimo un punto de corte en 75 años de tal forma que se adicionen los resultados obtenidos con los hallazgos de ecocardiografía para poder identificar a los pacientes con mayor riesgo de padecer un evento adverso dentro de los 30 primeros días, siendo estos pacientes, aunque se encuentren estables hemodinámicamente, los que puedan beneficiarse de monitorización continua y, posiblemente, de terapia de reperfusión precoz, aunque para definir la estrategia terapéutica óptima en pacientes de riesgo intermedio-alto deberían considerarse otras variables como el riesgo de sangrado individual.

Así los puntos de corte considerados fueron:

- Pacientes < 75 años: valor ajustado de troponina T US ≥ 14 pg/ml (= 14 ng/l).
- Pacientes ≥ 75 años: valor ajustado de troponina T US ≥ 45 pg/ml (= 45 ng/l).

Actualmente, la estrategia más extendida se basa en la determinación de varios biomarcadores con intención de estratificar de manera más precisa a los pacientes estables hemodinámicamente, de tal forma que se ha comprobado que niveles conjuntamente elevados de troponina T y NT-proBNP se asocian un 30% de mortalidad a 40 días, mientras que la elevación únicamente del NT-proBNP presenta un probabilidad intermedia de fallecimiento (correspondiente a un casi 4%) y niveles bajos de ambos biomarcadores se asocian a buen pronóstico a corto plazo^{107,118}.

En otro estudio de Walter et al. publicado en 2013¹³⁶, se relacionan los niveles de troponina T US y D-Dímero. Para ello, emplearon un punto de corte para la troponina T US de 0,1 ng/ml según las directrices del momento para la angina alto riesgo/síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) y se investigó el riesgo de padecer algún efecto adverso (shock cardiogénico, necesidad de reanimación cardiopulmonar, ventilación mecánica, tratamiento vasopresor, fibrinólisis, intervencionismo con catéter o mortalidad en los 60 días del diagnóstico) en relación al valor inicial de D-Dímero. Se observó que aquellos pacientes con valores de troponina T US > 0,1 ng/ml (> 100 ng/l) presentaron valores significativamente más elevados de D-Dímero y un riesgo 5 veces mayor de padecer un evento adverso en comparación con aquellos pacientes con TEP agudo y valores de troponina T US < 0,1 ng/ml (< 100

ng/l). Además, los pacientes que presentaron algún evento adverso presentaron cifras de D-Dímero significativamente mayores que los pacientes que no lo sufrieron.

Otros marcadores han demostrado igualmente relevancia pronóstica en los pacientes con embolia pulmonar como la PCR (proteína C reactiva), la LDH (lactatodeshidrogenasa) y la creatinina^{8,107,118} aunque se han encontrado escasos estudios importantes al respecto.

Frecuentemente puede observarse hipoxemia e hipocapnia en los pacientes con embolia pulmonar, aunque estos suelen ser los de gravedad moderada. La hipoxemia suele revertir con la administración de oxígeno suplementario por mediación de gafas nasales y con la disminución del consumo del mismo (evitar agitación, fiebre, etc.) y muy raramente es preciso ventilar mecánicamente a los pacientes, dedicando este recurso para los pacientes alto riesgo hemodinámicamente y/o con mucho trabajo respiratorio. En nuestros pacientes, los valores más bajos registrados pertenecen a los pacientes de UVI con una media de 61 mm Hg de PaO₂ y 33 mm Hg de PaCO₂, aunque con valores bastante cercanos a los de la muestra general y a los de los pacientes de planta de hospitalización y sin hallarse en ninguno de los tres sectores diferencias con respecto a sexo.

Hoy en día, estas determinaciones séricas no se entienden sin la realización concomitante de la ecocardiografía como veremos más adelante.

En la actualidad, la prueba de imagen de elección para el diagnóstico es la angiografía torácica por tomografía computarizada multidetector (AngioTC multidetector)⁶ permitiendo la adecuada evaluación de la vasculatura pulmonar hasta, al menos, el territorio segmentario^{137,138,139}. Este método de imagen administra una radiación equivalente a la recibida durante dos años de radiación de fondo (es decir, siete miliSievert), lo que supondría un riesgo bajo de padecer un cáncer fatal¹⁴⁰, por lo que en mujeres embarazadas debe evaluarse el riesgo-beneficio siendo de elección la realización de la gammagrafía de perfusión siempre y cuando la radiografía torácica sea normal^{6,141}. Esta dosis de radiación se ha podido ver reducida en la actualidad en los actuales equipos. En el estudio PIOPED II¹⁴² publicado en 2006, se compararon los angioTC de 4, 6 y 8 detectores con intención de evaluar la utilidad diagnóstica en

aquellos pacientes con sospecha de diagnóstico de tromboembolia pulmonar. La sensibilidad global fue del 83% y la especificidad del 96%. El valor predictivo negativo (VPN) para pacientes con sospecha alta de presentar dicho diagnóstico fue del 60% y se pudo comprobar que el VPN aumentó al añadir el estudio con flebografía concomitantemente a dicha exploración, añadiendo además una cantidad significativa de radiación^{107,143}.

En el consenso nacional publicado en SEPAR en 2013⁶, se concluye que una angioTC multidetector negativa descarta TEP, salvo en aquellos pacientes con sospecha clínica alta para este diagnóstico, recomendando la realización de pruebas adicionales cuando no sea concluyente o sea negativa y la sospecha alta. Igualmente, se recomienda no realizar de rutina la flebografía para aumentar el rendimiento diagnóstico de la angioTC multidetector.

En nuestro centro, la prueba realizada para el diagnóstico es la angioTC multidetector, evidenciando que más del 50% de los pacientes presentaron una distribución lobar múltiple, mientras que un porcentaje mínimo, correspondiente únicamente a los pacientes que fueron ingresados en planta, presentaron localización segmentaria. Menos del 20% de los pacientes presentaron localización en arteria pulmonar principal o lobar única, pero no hemos encontrado ninguna diferencia significativa ni de interés ni en cuanto a la localización del TEP ni en cuanto a la localización por sexos.

En este estudio no se han incluido como objetivos el estudio con gammagrafía de ventilación/perfusión, la ecografía venosa de miembros inferiores ni la angiorresonancia pulmonar por lo que no haremos mención alguna a estos métodos diagnósticos.

A continuación, se procederá al análisis de los datos obtenidos durante la realización de ecocardiografía transtorácica.

Si bien es cierto que en las guías nacionales no se recomienda la realización de ecocardiografía transtorácica (ETT) de rutina a los pacientes estables con sospecha de TEP, siendo una prueba “de rescate” para centros donde la angioTC multidetector no esté disponible, o bien, para aquellos casos con inestabilidad hemodinámica marcada

que impida el traslado del paciente a sala de radiología⁶, es una medida más a tener en cuenta para poder definir mejor al paciente y poder ofrecer un mejor manejo terapéutico, sobre todo con vistas a largo plazo por la posibilidad de desarrollo de hipertensión pulmonar crónica con intención de mejorar en lo posible el pronóstico.

Principalmente se realiza el estudio del corazón derecho con la identificación de signos indirectos, como la dilatación del ventrículo derecho (VD) cuando se experimenta al menos una obstrucción del 50% de la vasculatura dependiente de la arteria pulmonar (del área de sección transversal), el aumento de la presión pulmonar y el gradiente sistólico de la válvula tricúspide que traduce sobrecarga ventricular (traducido como diámetro ventricular > 40 mm, disfunción sistólica de moderada a severa y gradiente sistólico tricuspídeo mayor a 50 mmHg)^{144,145}. Los distintos grados de disfunción van a depender, en primer lugar, de la extensión de la embolia, y por tanto de la obstrucción que condicione, y en segundo lugar, del estado cardiopulmonar previo del paciente.

Dentro de los métodos ecocardiográficos, emplearemos el modo M (para el estudio del TAPSE y el acortamiento del tracto de salida del VD), la ecografía bidimensional 2D (para mediciones del grosor del septo y las dimensiones del VD) y la ecocardiografía Doppler para la determinación de presiones pulmonares reales. Las presiones tanto sistólica como diastólica se determinan a partir de las velocidades de regurgitación tricúspide y pulmonar respectivamente. Como datos generales, disponemos de las siguientes consideraciones:

1. La velocidad de regurgitación tricuspídea suele obtenerse por Doppler de onda continua del flujo de entrada en el VD o de la posición de la vista apical de cuatro cámaras. Refleja la diferencia de presión durante la sístole entre el VD y la aurícula derecha (AD). La velocidad de regurgitación tricuspídea normal oscila entre 2 y 2,8 m/seg. Una velocidad mayor indica la existencia de hipertensión pulmonar, obstrucción a nivel del tracto de salida del VD o estenosis pulmonar. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la velocidad de regurgitación tricuspídea puede ser menor de esos valores cuando la presión de la AD esté muy aumentada (por ejemplo, en infartos de VD, insuficiencia del mismo o incluso, una insuficiencia tricuspídea

grave¹⁴⁶. Valores:

- a. Leve: $\leq 2,8$ m/seg.
- b. Moderada: 2,9-3,4 m/seg.
- c. Grave: $> 3,4$ m/seg.

2. El área de regurgitación de la válvula tricúspide. Valores:

- a. I: < 4 cm².
- b. II: 4-6,9 cm².
- c. III: 7-8 cm².
- d. IV: > 8 cm².

3. Valores normales de la presión de arteria pulmonar

- a. Presión sistólica: 25 mm Hg (18-25 mm Hg).
- b. Presión diastólica: 8 mm Hg (6-10 mm Hg).
- c. Presiones medias: 14 mm Hg (12-16 mm Hg). Hablando de hipertensión pulmonar cuando dicho valor está por encima de 25 mm Hg (en reposo y calculada mediante cateterismo cardiaco derecho)¹⁴⁷.
- d. De forma que, podemos concluir:
 - i. Hipertensión pulmonar (HTP): ligera 35-45 mm Hg.
 - ii. HTP moderada: 45-65 mm Hg.
 - iii. HTP severa: > 65 mmHg.

4. Área de AD

- a. Normal: < 18 cm².
- b. Intermedio: 18-26 cm².
- c. Severo > 26 cm².

5. Diámetro basal del VD

- a. Normal: 2-2,8 cm.
- b. Ligeramente dilatado: 2,9-3,3 cm.
- c. Moderadamente dilatado: 3,4-3,8 cm.
- d. Severamente dilatado: $\geq 3,9$ cm.

6. Valores de TAPSE:

- a. Normal > 20 mm.
- b. Límite inferior de normalidad: 15-19 mm.
- c. Patológico: < 15 mm.

Realizando una búsqueda en PubMed sobre los valores ecocardiográficos en el TEP, no hemos encontrado grandes estudios ni trabajos que estudien estas determinaciones en pacientes con embolia pulmonar (centrándose más en esta prueba diagnóstica como un método de apoyo al diagnóstico o como prueba a realizar ante inestabilidad hemodinámica), si bien, la gran mayoría están referidos a pacientes con HTP aguda o crónica. Así, en el estudio de Guerra Ramos¹⁴⁸, sobre el papel de la ecocardiografía en la sospecha de la hipertensión pulmonar, resaltan la importancia de este medio diagnóstico como fuente de información sobre parámetros que condicionan el pronóstico y la evolución de la enfermedad, datos que serían útiles en nuestros pacientes con sospecha o confirmación de desarrollo de HTP crónica post-TEP.

La presencia de insuficiencia tricuspídea es un hallazgo común en los pacientes con HTP (se puede llegar a observar en el 80% de los pacientes con presión de arteria pulmonar sistólica (PAPs) > 35 mm Hg y en el 96% de los pacientes con PAPs > 50 mm Hg. Como se ha comentado previamente, la velocidad a través de la tricúspide dependerá de la diferencia de presión entre VD y AD durante la sístole. Las guías internacionales establecen una serie de parámetros para poder establecer la existencia de HTP (según 1. la velocidad de regurgitación tricuspídea, 2. el valor de la PAP y 3. otros signos ecocardiográficos sugerentes de HTP).

La presión en la arteria pulmonar como tal, no tiene gran implicación pronóstica, sino la capacidad de adaptación del VD a ese cambio de presión¹⁴⁹. Otro dato interesante es la medición del índice de excentricidad. Hay un alto grado de interdependencia entre el VD y el VI, de tal forma que se pueden obtener los valores de sus dimensiones y estudiar los cambios morfológicos que ocurren debido a esta estrecha relación. Así, se define este índice de excentricidad del VI como la relación entre el diámetro paralelo al septum y el perpendicular al mismo entre los músculos papilares y las valvas de la mitral en la vista del eje paraesternal corto. En pacientes con sobrecarga aislada de volumen del VD, el valor de este índice es cercano a 1 al final de la sístole (como en el resto de población sana), pero al final de la diástole, se observa un aumento significativo. Pero si tenemos un paciente con sobrecarga de presión, el valor del índice es mayor a 1, tanto al final de la sístole como al final de la diástole. Esto es debido al

abombamiento que sufre el septo interventricular hacia el VI, conformando lo que se conoce como “el signo de la D”^{148,150}. En este trabajo no se ha podido medir el índice de excentricidad debido al escaso número de datos obtenidos.

Otra de las manifestaciones posiblemente encontrada en los pacientes con HTP grave es la presencia de derrame pericárdico como causa del fallo ventricular derecho¹⁵¹.

La excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) es el movimiento longitudinal del anillo lateral de la tricúspide hacia el ápex del VD. Se correlaciona con la función sistólica del VD ya que es el causante de los cambios en el volumen eyectivo^{149,152}.

Según Guerra¹⁴⁸, los parámetros ecocardiográficos que se relacionan con el pronóstico de la enfermedad serían los que siguen:

- Área AD: > 19 cm².
- Presencia de derrame pericárdico.
- Índice de excentricidad diastólico: > 1,8.
- TAPSE: < 15 mm.

Si se pasa a hacer una valoración de nuestros pacientes, en la siguiente tabla resumen se han agrupado los valores obtenidos para poder hacer una valoración conjunta:

Tabla 85. Tabla resumen de los valores ecocardiográficos obtenidos en nuestra muestra de pacientes

| Valores/Pacientes | Muestra general | UVI | Planta |
|--|---|---|---|
| Velocidad de regurg. tricuspídea | 64,7%: $\leq 2,8$ m/seg 5,5%: $\geq 3,4$ m/seg | 42%: $\leq 2,8$ m/seg 9%: $\geq 3,4$ m/seg | 71%: $\leq 2,8$ m/seg 4,5%: $\geq 3,4$ m/seg |
| Área de regurgitación tricuspídea | 64%: 4 cm^2 3%: $> 8 \text{ cm}^2$ | 35%: $< 4 \text{ cm}^2$ 4,4%: $> 8 \text{ cm}^2$ | 72%: $< 4 \text{ cm}^2$ 2,5%: $> 8 \text{ cm}^2$ |
| Dilatación AD | 74%: No dilatación 3,6%: Dilatación severa | 54%: No dilatación. 2,3%: Dilatación severa | 80%: No dilatación 4%: Dilatación severa |
| Dilatación VD | 54,8%: No dilatación 4%: Dilatación severa | 30%: No dilatación 2,2%: Dilatación severa | 62%: No dilatación 4,6%: Dilatación severa |
| TAPSE (mm) \bar{X} | 20 | 18 | 21 |
| Derrame pericárdico | 8% | 8% | 8% |
| PAPs ≤ 36 mmHg: Improbable > 50 mmHg: Probable | 28%: PAPs ≤ 36 mmHg 38%: PAPs > 50 mmHg | 8%: PAPs ≤ 36 mmHg 59%: PAPs > 50 mmHg | 32,7%: PAPs ≤ 36 mmHg 32,7%: PAPs > 50 mmHg |
| PAPm 25-35 mm Hg: Leve > 45 mHg: Grave | 69%: PAPm 25-35 mmHg 6%: PAPm > 45 mmHg | 47%: PAPm 25-35 mmHg 12%: PAPm > 45 mmHg | 75%: PAPm 25-35 mmHg 4%: PAPm > 45 mmHg |

De la presenta tabla extraemos que los pacientes de UVI presentan mayor velocidad y área de regurgitación tricuspídea, presentan mayor dilatación de aurícula derecha (especialmente en grado moderado), mayor dilatación de ventrículo derecho (especialmente en grado moderado) y son los pacientes con menor TAPSE, aunque cabe destacar que los valores de TAPSE se encuentran en el límite inferior de la normalidad (15-19 mm). Menos del 10% presenta derrame pericárdico y en cuanto a la valoración de las presiones pulmonares, los pacientes de UVI son los que mayores valores de PAPs y PAPm presentan. Todo ello concuerda con la inestabilidad y la disfunción ventricular derecha que hace que se decida el ingreso de estos pacientes en las unidades de críticos y la valoración de realización de fibrinólisis (se hablará en un apartado próximo).

Antes del comienzo del siguiente apartado, y aunque se hablará de la supervivencia con mayor detenimiento al final de este trabajo, vamos a hacer un breve resumen de los datos de mortalidad obtenidos.

Según algunos estudios prospectivos de cohortes, la tasa de casos de mortalidad en el TEP agudo oscila entre el 7% y el 11%¹⁵³, debiendo diferenciar el TEP de alto riesgo que puede llegar a presentar una mortalidad a corto plazo del 15%^{107,154}, siendo marcadores de riesgo la presencia de hipotensión o shock, la presencia de disfunción ventricular derecha y el daño miocárdico y en comparación con los TEP de bajo riesgo cuya mortalidad se estima menor al 1%¹⁰⁷. Según los datos del estudio ICOPER y el registro *Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial* (MAPPET), la tasa de mortalidad a los 90 días por cualquier causa fue del 52,4% (IC del 95%, 43,3%-62,1%) en pacientes con una tensión arterial sistólica < 90 mm Hg en comparación con el 14,7% (IC del 95%, 13,3%-16,2%) en pacientes normotensos^{107,154,155}. Según los datos del estudio MAPPET, la presión arterial sistólica < 90 mmHg o una reducción de las cifras tensionales al menos 40 mmHg durante por lo menos 15 min, parece conllevar un riesgo ligeramente menor comparado con el shock (mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa, del 15,2 vs. 24,5%, respectivamente). Sin embargo, la mortalidad esperada es aún muy elevada y apoyaría la clasificación de un paciente dentro del grupo de TEP de alto riesgo, que requiere un tratamiento agresivo inmediato¹⁵⁶. En el metaanálisis de Ten Wolde et al.¹⁵⁷ se establece que en los pacientes con signos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha, la mortalidad puede ser multiplicada por dos su tasa, mientras que los pacientes con hallazgos ecocardiográficos normales, la mortalidad intrahospitalaria no alcanza el 1%^{154,158,159}.

Son muchos los autores que han estudiado la mortalidad en el TEP, especialmente intentándola relacionar con algunos de los parámetros clínicos y/o diagnósticos. Así, Iqbal, U et al.¹⁶⁰ comprobaron en su estudio que los pacientes con TEP que presentaron síncope presentaban una mortalidad significativamente mayor a 30 días que los pacientes que no lo tuvieron. Además, observaron que los pacientes con síncope presentaban también mayor hipotensión. Al enfrentar otras características dentro de estos dos grupos (síncope vs. no síncope) no encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia (localización central del TEP o, incluso, elevación de troponinas). Quizá las limitaciones de este trabajo radican en el carácter retrospectivo del mismo, así como la limitación del estudio a un área rural. Ergon, B. et al.⁹⁰ estudiaron la mortalidad en función del grupo de riesgo. De 56 pacientes diagnosticados de TEP, 41 pertenecieron al grupo de alto riesgo y los 15 restantes a los grupos

intermedio y bajo. De forma significativa, los pacientes del primer grupo precisaron más tratamiento vasoactivo y más ventilación mecánica. La mortalidad del grupo de alto riesgo fue del 31,7% en comparación con los pacientes de menor riesgo, cuya mortalidad fue del 13,3%. Lógicamente, el APACHE II al ingreso fue mayor para el grupo de mayor riesgo (con puntuaciones > 18). Este dato junto con la necesidad de ventilación mecánica fueron los factores relacionados con la mortalidad en los pacientes de mayor riesgo. Los niveles de ProBNP o NT-ProBNP también han sido objeto de estudio en cuanto a la mortalidad, puesto que se sabe que valores bajos de estos biomarcadores se relacionan con mejores resultados (puesto que refleja la gravedad de la disfunción ventricular y el estado hemodinámico)^{115,119,120,121,123,161,162,163}.

De igual manera, se ha estudiado la relación entre la elevación de troponina y la mortalidad, encontrando relación entre los niveles elevados de dicho marcador y la aparición de eventos adversos (uno de ellos la mortalidad) a corto y largo plazo, especialmente en población añosa¹⁶⁴, pudiendo incluso cuadruplicar la probabilidad de fallecimiento intrahospitalario y triplicar la mortalidad a un año del evento^{165,166}. Además, este aumento de mortalidad se aprecia en todos los pacientes, incluidos los que permanecen hemodinámicamente estables pese al aumento de los niveles de troponina¹¹.

En nuestro trabajo, hemos hecho un primer análisis básico de la mortalidad. En él se encuentra que, en cuanto a la mortalidad global, casi una cuarta parte de los pacientes fallecieron. El 1,2% falleció dentro de los 30 primeros días del diagnóstico mientras que el 12,5% falleció a los 6 meses.

Al valorar la mortalidad dentro de los pacientes de UCI, observamos que la mortalidad global fue del 20%, concentrándose la mortalidad en el período de estudio de 6 meses.

Si, por el contrario, se valorar la mortalidad en los pacientes de hospitalización convencional, se observa que la mortalidad global fue del 23,8%, falleciendo el 11% a los 6 meses y algo más del 1% a los 30 días del evento.

Cabe destacar la mayor mortalidad global que se ha apreciado en los pacientes de planta de hospitalización, presumiblemente por ser pacientes de mayor edad que los pacientes que fueron ingresados en la unidad de críticos y por la comorbilidad asociada,

destacando la escasa reserva cardiopulmonar de dichos pacientes. Aun así, no hemos encontrado diferencias significativas entre ambas tasas de mortalidad, quizá por la rápida actuación ejercida con los pacientes candidatos a fibrinólisis y la monitorización estrecha que se aplicó en los pacientes más graves.

El siguiente punto de interés a tratar es el de los hallazgos dentro del subgrupo de pacientes con TEP ingresados en UCI que precisaron tratamiento trombolítico. El artículo publicado en JAMA en 2014 por Chatterjee et al¹⁶⁷, surgió como inquietud ante la cantidad de datos contradictorios sobre la mejora de la supervivencia del tratamiento trombolítico comparado con la terapia anticoagulante convencional. Se realizó un metaanálisis con dieciséis ensayos clínicos aleatorios (un total de 2115 individuos) en los que se comparaba la terapia trombolítica versus la terapia anticoagulante en pacientes con embolia pulmonar. En ocho de estos dieciséis ensayos (con un total de 1775 pacientes) se especificó la inclusión de pacientes de riesgo intermedio. En este trabajo se evaluaron los beneficios sobre la mortalidad y el riesgo de sangrado asociados a la terapia fibrinolítica en comparación al tratamiento anticoagulante en la embolia pulmonar aguda, incluyendo el subgrupo de pacientes definidos por la presencia de estabilidad hemodinámica, pero con disfunción cardíaca derecha (grupo de riesgo intermedio); como resultado primario de eficacia, la mortalidad por todas las causas y la aparición de sangrado mayor (como resultado de seguridad). Los resultados secundarios de eficacia y seguridad fueron la evaluación del riesgo de embolismo recurrente y la aparición de hemorragia intracraneal, respectivamente. Encontraron una menor mortalidad asociada al uso de fibrinolíticos (incluidos los pacientes de riesgo intermedio seleccionados en los ensayos más recientes) a costa de un aumento significativo de sangrado mayor y hemorragia intracraneal, especialmente en pacientes mayores de 65 años. Sin embargo, hay que tener en cuenta que parte de los ensayos evaluados, realizaron la selección de pacientes al azar, y que los últimos ensayos incluidos se seleccionaron por un motivo de contemporaneidad, debido a que estudios más antiguos no seguían ni la práctica clínica ni la metodología actuales sobre el manejo del TEP ni la valoración vigente sobre la fibrinólisis, por lo que estos resultados deben tomarse con cuidado y corroborarse con ensayos actuales que se ajusten a nuestras guías de práctica clínica. Además, en este estudio, surgieron algunas limitaciones como la falta de estandarizaciones en la definición de shock, inestabilidad hemodinámica y sangrado

mayor y menor, aplicándose de forma errática a la hora de seleccionar a los pacientes. Las dosis y tipos de trombolítico tampoco estuvieron estandarizadas. Tampoco se pudo estudiar la administración del agente fibrinolítico a través de catéter en las arterias pulmonares (solo intravenoso). El aumento de sangrado mayor en los mayores de 65 años sugiere prudencia a la hora de valorar la trombolisis en estos pacientes, hallazgos y recomendación que apoyan los del mayor estudio randomizado sobre fibrinolisis, el estudio PEITHO¹⁶⁸ (Pulmonary Embolism Thrombolysis Trial; trabajo organizado para investigar la eficacia clínica y la seguridad de la fibrinolisis con bolo único de tenecteplasa iv adicionada a anticoagulación con heparina sistémica en pacientes con embolia pulmonar, normotensos y riesgo intermedio de resultado adverso), que demostraba mayores tasas de sangrado mayor en pacientes mayores de 75 años. Obviamente, de estos estudios fueron excluidos los pacientes que presentaban un riesgo inusualmente elevado de sangrado mayor o hemorragia intracraneal (cirugía mayor reciente o trauma, sangrado activo, hipertensión grave no controlada, embarazo, trauma intracraneal, accidente isquémico transitorio o cerebrovascular agudo).

El estudio PEITHO, ensayo clínico randomizado, doble ciego, multicéntrico en el que participaron 13 países, realizado entre noviembre de 2007 y julio de 2012 con un total de 1006 pacientes, incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años, con embolia pulmonar aguda confirmada con un inicio de síntomas ≤ 15 días antes de la aleatorización, disfunción ventricular derecha confirmada mediante ecocardiografía transtorácica o TC de tórax y lesión miocárdica confirmada mediante la elevación de los niveles de troponina I ($> 0,06 \mu\text{g/L}$) o T ($> 0,01 \mu\text{g/L}$).

La disfunción ventricular derecha fue definida como (al menos uno de los siguientes criterios ecocardiográficos):

- Diámetro final diastólico del ventrículo derecho > 30 mm (paraesternal eje largo o eje corto).
- Diámetro diastólico final ventricular derecho-izquierdo $> 0,9$ (vista apical o subcostal de 4 cámaras).
- Hipocinesia de la pared libre del ventrículo derecho (cualquier vista);
- Velocidad sistólica de la tricúspide $> 2,6$ m/seg desde la vista apical o subcostal de 4 cámaras.

La ecocardiografía fue fuertemente recomendada para el diagnóstico de disfunción ventricular derecha en todos los pacientes. Si la ecocardiografía no estuviera disponible, la disfunción ventricular derecha podría ser evaluada en imágenes tomográficas computarizadas midiendo el eje menor (diámetro interno) del ventrículo derecho e izquierdo en el plano transversal y calculando la relación del diámetro interno ventricular derecha a izquierda (> 0.9 denota el agrandamiento ventricular derecho y consecuentemente disfunción).

Los criterios de exclusión fueron los que siguen:

- Descompensación hemodinámica (o colapso) en la presentación como se define a continuación;
- Riesgo de sangrado significativo conocido (exposición reciente a aspirina o a cualquier otro antiagregante plaquetario no se consideró un criterio de exclusión);
- Administración de agentes trombolíticos en los últimos 4 días;
- Inserción de filtro de vena cava o trombectomía pulmonar en los 4 días previos;
- Hipertensión no controlada definida como presión arterial sistólica > 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica > 110 mm Hg;
- Tratamiento con un fármaco en investigación bajo otro protocolo de estudio en los 7 días anteriores o más, de acuerdo con los requisitos locales;
- Inscripción previa en este estudio;
- Hipersensibilidad conocida a tenecteplase, alteplasa, heparina no fraccionada o a cualquiera de los excipientes;
- Embarazo, lactancia o parto dentro de los 30 días anteriores. Las mujeres en edad fértil tenían que someterse a una prueba de embarazo (cuyo resultado fuera negativo) o utilizar un método anticonceptivo aceptado por médicos;
- Trastorno de coagulación conocido (incluyendo tratamiento con antagonistas de la vitamina K y un recuento plaquetario inferior a

100.000 mm³);

- Cualquier otra condición que el investigador considerara que podría colocar al paciente en mayor riesgo si se inicia la terapia objeto de investigación.

La descompensación hemodinámica (o colapso) se definió como:

- Necesidad de reanimación cardiopulmonar; o
- Presión arterial sistólica < 90 mm Hg durante al menos 15 minutos, o
- Caída de la presión arterial sistólica por al menos 40 mmHg durante al menos 15 minutos con signos de hipoperfusión en el órgano final (extremidades frías o baja producción urinaria < 30 ml/h o confusión mental); o
- Necesidad de administración de catecolaminas para mantener una adecuada perfusión de órganos y una presión arterial sistólica > 90 mm Hg (incluyendo la dopamina a razón de > 5 microgramos/kg por minuto).

La hemorragia mayor (excluyendo hemorragia intracraneal) dentro de los 7 días se definió como hemorragia moderada o grave:

- Definición de hemorragia moderada: episodio de hemorragia que requiere transfusión de sangre, pero que no se consideró mortal y no condujo a compromiso hemodinámico que requiriera reemplazo de líquidos de emergencia, apoyo inotrópico o tratamiento intervencionista.
- Definición de hemorragia grave: episodio de hemorragia que conduce a un compromiso hemodinámico que requiere intervención de emergencia (como reemplazo de líquidos y/o productos sanguíneos, apoyo inotrópico o tratamiento quirúrgico) o hemorragia fatal.

Los pacientes a los que se les asignó fibrinólisis recibieron un solo bolo intravenoso basado en peso (administrado en un tiempo de 5 a 10 segundos) de tenecteplase. La dosis varió de 30 mg a 50 mg, dependiendo del peso corporal. Los

pacientes asignados a placebo recibieron un solo bolo intravenoso del mismo volumen y aspecto que el bolo de tenecteplase.

La administración de heparina no fraccionada se inició como un bolo intravenoso inmediatamente después de la aleatorización en ambos grupos. El bolo no se administró a pacientes que ya habían recibido un bolo intravenoso o una infusión de heparina no fraccionada. El bolo inicial de heparina no fraccionada también se omitió en pacientes que recibieron una dosis terapéutica de heparina de bajo peso molecular o fondaparinux y el inicio de la infusión se retrasó hasta 12 horas después de la última inyección de heparina de bajo peso molecular o hasta 24 horas después de la última inyección de fondaparinux. La tasa de infusión de heparina se ajustó para conseguir y mantener un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) que era 2,0 a 2,5 veces el límite superior del intervalo normal, correspondiente a los niveles terapéuticos de heparina (equivalente a la inhibición del factor Xa de 0,3 a 0,7 UI por mililitro). El uso de agentes anticoagulantes distintos de la heparina no fraccionada no se permitió hasta 48 horas después de la aleatorización.

Todos los pacientes fueron seguidos durante 30 días y fueron evaluados en cuanto a mortalidad, descompensación hemodinámica (o colapso), sangrado, accidente cerebrovascular agudo, embolismo pulmonar recurrente y eventos adversos graves.

El resultado de eficacia primario fue el compuesto clínico de muerte por cualquier causa o descompensación hemodinámica (o colapso) dentro de los 7 días después de la aleatorización. Los resultados secundarios incluyeron la muerte dentro de los 7 días después de la aleatorización, la descompensación hemodinámica dentro de los 7 días, la confirmación de la recurrencia sintomática de embolismo pulmonar dentro de los 7 días, el fallecimiento dentro de los 30 días y los eventos adversos mayores en 30 días. Los resultados de seguridad se definieron como accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico (incluyendo la conversión hemorrágica del accidente cerebrovascular isquémico) dentro de los 7 días posteriores a la aleatorización, hemorragia mayor (moderada o grave) extracraneal dentro de los 7 días y eventos adversos graves dentro de los 30 días.

Valorando las características basales de los pacientes incluidos, se aprecia que la edad mediana en la población estudiada fue de 70 años. Todos los pacientes estaban normotensos al momento de la randomización. En la gran mayoría de los casos, el diagnóstico de embolia pulmonar fue confirmado por la angiografía pulmonar por TC. La disfunción ventricular derecha fue diagnosticada por ecocardiografía o TC en todos los casos, y la lesión miocárdica fue confirmada con la troponina I o troponina T. Se administró heparina de bajo peso molecular o fondaparinux antes de la aleatorización en 303 pacientes (30,1%), y los restantes pacientes recibieron heparina no fraccionada antes de la aleatorización o en el momento de la asignación al grupo correspondiente. Las características de los pacientes y de la forma de diagnóstico se resumen en la Tabla 86 y Tabla 87.

Tabla 86. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio. ¹⁶⁸

| Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.* | | |
|---|---------------------------------|----------------------------|
| Characteristic | Tenecteplase (N=506) | Placebo (N=499) |
| Demographic data | | |
| Age — yr | | |
| Mean | 66.5±14.7 | 65.8±15.9 |
| Median (interquartile range) | 70.0 (59.0–77.0) | 70.0 (57.0–78.0) |
| Male sex — no. (%) | 242 (47.8) | 231 (46.3) |
| Mean weight — kg | 82.5±17.9 | 82.6±18.2 |
| Clinical status | | |
| Systolic blood pressure — mm Hg | 130.8±18.3 | 131.3±18.5 |
| Missing data — no. (%) | 3 (0.6) | 4 (0.8) |
| Heart rate — beats per min | 94.5±17.1 | 92.3±16.7 |
| Missing data — no. (%) | 6 (1.2) | 7 (1.4) |
| Respiratory rate — breaths per min | 21.8±5.8 | 21.6±5.7 |
| Missing data — no. (%) | 95 (18.8) | 107 (21.4) |
| Oxygen treatment — no. (%) | 436 (86.2) | 421 (84.4) |
| Medical history | | |
| Chronic pulmonary disease — no. (%) | 26 (5.1) | 34 (6.8) |
| Missing data | 6 (1.2) | 6 (1.2) |
| Chronic heart failure — no. (%) | 21 (4.2) | 26 (5.2) |
| Missing data | 5 (1.0) | 7 (1.4) |
| Previous venous thromboembolism — no. (%) | 126 (24.9) | 147 (29.5) |
| Missing data | 2 (0.4) | 9 (1.8) |
| Active cancer — no. (%) | 41 (8.1) | 32 (6.4) |
| Missing data | 20 (4.0) | 20 (4.0) |
| Surgery or major trauma in previous month — no. (%) | 31 (6.1) | 27 (5.4) |
| Missing data | 1 (0.2) | 4 (0.8) |
| Immobilization — no. (%) | 55 (10.9) | 56 (11.2) |
| Missing data | 5 (1.0) | 9 (1.8) |
| Estrogen use — no. (%) | 30 (5.9) | 33 (6.6) |
| Missing data | 7 (1.4) | 5 (1.0) |

* Plus-minus values are means ±SD. Between-group differences in the characteristics listed here were not significant; for heart rate, P=0.05.

Tabla 87. Características del diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio. Imagen extraída de Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402-1411.

| Table 2. Diagnostic Evaluation and Initial Management.* | | |
|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Characteristic | Tenecteplase (N = 506) | Placebo (N = 499) |
| | <i>no. (%)</i> | |
| Confirmation of pulmonary embolism | | |
| CT | 480 (94.9) | 472 (94.6) |
| Ventilation–perfusion lung scanning | 31 (6.1) | 35 (7.0) |
| Pulmonary angiography | 6 (1.2) | 8 (1.6) |
| Confirmation of right ventricular dysfunction | | |
| Echocardiography | 278 (54.9) | 255 (51.1) |
| CT | 74 (14.6) | 72 (14.4) |
| Both echocardiography and CT | 154 (30.4) | 172 (34.5) |
| Confirmation of myocardial injury | | |
| Elevated cardiac troponin I | 364 (71.9) | 361 (72.3) |
| Elevated cardiac troponin T | 164 (32.4) | 164 (32.9) |
| Either troponin I or troponin T elevation | 502 (99.2) | 494 (99.0) |
| Low-molecular-weight heparin or fondaparinux given before randomization | 170 (33.6) | 133 (26.6) |

* Between-group differences in the characteristics listed here were not significant except for low-molecular-weight heparin or fondaparinux given before randomization (P=0.02).

Este estudio nos ha servido para introducir, en este apartado, la fibrinolisis y algunos esquemas de actuación. Los resultados y la discusión se verán más adelante, en el apartado de grupos de riesgo.

En un pequeño estudio realizado en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid¹⁶⁹, se analizaron las características de 68 pacientes diagnosticados de embolia pulmonar y

que fueron sometidos a trombolisis local. Si bien en nuestro centro no tenemos posibilidad de realizar esta técnica, este estudio nos sirve para comparar las características de los pacientes de nuestra muestra con otra muestra de pacientes sometidos a fibrinolisis.

La edad media fue de 61,4 años. El 12% presentó algún episodio de tromboembolia previa y el 6,6%, antecedentes de neoplasia activa conocida. El 6% contaba haber realizado un viaje de más de 6 horas en las tres semanas previas. Un 6% había sido sometido a cirugía en los últimos 2 meses. Un 28% había estado inmovilizado durante más de 4 días en los últimos 2 meses. Ningún paciente estaba diagnosticado de trombofilia. El 67% de los casos fue catalogado como idiopático.

El síntoma más frecuente fue la disnea (90,8%), seguido del dolor torácico (40,5%) y síncope (28,4%). Un 10% presentó inestabilidad hemodinámica en el momento del ingreso. Del 90% restante, un 82% presentaba alto riesgo de mortalidad a los 30 días medido por la escala PESI simplificada.

El valor de la troponina I y del proBNP fue patológico en el 91% y 89% respectivamente. En el 98,4% la angioTC torácica objetivó TEP bilateral. El 86,4% presentaba disfunción del ventrículo derecho valorado mediante ecocardiografía transtorácica, con TAPSE ≤ 15 y el 95% datos sugestivos de hipertensión pulmonar, con presión media de 52,8 mmHg (mediana 47 mmHg).

Se decidió la realización de fibrinolisis sistémica con alteplasa en 6 pacientes; en los 62 casos restantes se realizó fibrinolisis local con urokinasa. La presión arterial pulmonar media (PAPm) disminuyó de forma significativa después de la fibrinolisis ($36,8 \text{ mmHg} \pm 11,5$ vs $24,7 \text{ mmHg} \pm 9,1$; $p < 0,001$). Igualmente, se objetivó una mejoría significativa del TAPSE tras el procedimiento: $22,4 \pm 4,9$ vs $14,9 \pm 3,8$, $p < 0,001$. El 11,8% de los pacientes presentó complicaciones hemorrágicas, 4 de ellas hemorragias mayores. El 11,7% falleció durante el ingreso. El seguimiento medio fue de 20,5 meses sin diagnosticarse recurrencias de enfermedad tromboembólica.

Si volvemos a nuestra muestra, tenemos un total de 13 pacientes (de los 55 ingresados en la unidad de críticos). La edad media fue de 67 años, similar a los estudios anteriormente mencionados y, de forma no significativa, algo mayores que los pacientes que no recibieron fibrinolisis. Las medias de APACHE II fueron similares en

ambos grupos por lo que no podemos hacer ninguna recomendación al respecto (seguramente no se hallaron diferencias por el pequeño tamaño muestral).

El 23% tuvo antecedentes de neoplasia. En nuestro estudio fue valorado tanto el cáncer activo como el cáncer ya intervenido quirúrgicamente y/o puesto en tratamiento médico y en seguimiento, por lo que este dato puede justificar el elevado porcentaje comparado con el estudio del Hospital Puerta de Hierro.

A parte de la disnea, que estuvo presente en el 100% de los pacientes, la clínica predominante fue el síncope y el dolor torácico a partes iguales, seguido por la insuficiencia cardiaca. Paradójicamente, no hubo ningún paciente con hemoptisis, mientras que dentro del grupo de los no fibrinolisados hubo casi un 5%. Llama la atención, los porcentajes tan elevados de disnea, de dolor torácico y síncope, especialmente al compararlo con una muestra mayor de los compañeros de Majadahonda. Quizá esta diferencia tan evidente puede deberse a la menor reserva cardiopulmonar que presentaron los pacientes incluidos en nuestra muestra de estudio, pudiendo exacerbar la clínica propia del evento de TEP. Igualmente, y de forma significativa, se observó más síncope en pacientes que fueron fibrinolisados frente a los que no lo fueron y que nos habla de la afectación ventricular y estabilidad hemodinámica que lleva a decidir sobre la terapia a emplear.

El riesgo de los pacientes fue evaluado mediante las escalas PESI y PESIs. Casi las tres cuartas partes de la muestra de pacientes fibrinolisados presentaron alto riesgo de evento adverso, en comparación con los pacientes no fibrinolisados que fueron la mitad de la muestra aproximadamente. Concordantemente con este parámetro, dentro de los pacientes que fueron trombolisados, hubo más porcentaje de inestabilidad hemodinámica. Curiosamente, la escala PESIs ha dado valores dispares a la hora de seleccionar a los pacientes, no habiendo encontrado buena correlación entre las dos escalas en estos pacientes.

El 40% de los pacientes no fibrinolisados, se catalogaron dentro del grupo de ICh de 3-4 puntos, seguido del grupo de ≥ 5 puntos. Sin embargo, el 40% de los no fibrinolisados, perteneció a este último grupo, lo que también puede estar en relación al mayor porcentaje de hemoptisis de este grupo y puede haber influido en la toma de

decisiones sobre si aplicar un agente trombolítico o no.

Tras la terapia, el 62% de los pacientes fibrinolizados presentó sangrado menor, frente al 21% de los pacientes no fibrinolizados y tratados únicamente con heparina sistémica. El fármaco empleado para la trombolisis fue la alteplasa, a razón de 100 mg intravenosos. No obtuvimos ningún episodio de sangrado mayor, aunque entendemos que nuestra muestra es muy pequeña y no se puede realizar ninguna recomendación ni aportación a este respecto. Solo tres pacientes debieron ser intubados, todos ellos varones. Además, los pacientes ventilados fueron fibrinolizados, dato importante a tener en cuenta, puesto que ya se sabe que la inestabilidad hemodinámica acontecida durante un TEP de alto riesgo puede conducir a una situación de shock que requiera intubación orotraqueal con el manejo de la ventilación. La media de APACHE II de los pacientes ventilados fue significativamente mayor que la de los no ventilados, dato que va a favor de la mayor gravedad de estos pacientes. Debido a este pequeño tamaño muestral, hablaremos de la ventilación mecánica más adelante, junto al estudio por grupos de riesgo.

Al igual que en otros estudios, se demostró la elevación de D-Dímero, NT-proBNP, troponina T y US, como marcadores de daño miocárdico. Hay que resaltar que, aunque generalmente todos estos valores fueron mayores en los pacientes que recibieron fibrinólisis, no hubo diferencias significativas comparándolo con los pacientes de UVI que no recibieron tratamiento fibrinolítico. Otros marcadores fueron estudiados, pero salvo los niveles de LDH, no han presentado significación estadística.

En cuanto a los valores ecocardiográficos, lógicamente, se ha apreciado mayor área y velocidad de regurgitación tricuspídea en los pacientes que fueron fibrinolizados, al igual que mayor grado de dilatación de aurícula y ventrículo derechos. También debemos destacar que ningún paciente fibrinolizado presentó derrame pericárdico, frente al más del 10% de pacientes no fibrinolizados que sí lo tuvieron.

De los pacientes con fibrinólisis, el 90% presentó una PAPs > 50 mm Hg con mayoría de PAPm moderadas y un 22% de PAPm con valores > 45 mm Hg y TAPSE en el límite de 15,5 mm (aunque esperábamos que el valor fuera incluso menor).

Todos estos datos apoyan el diagnóstico de disfunción ventricular derecha y

justifican el tratamiento trombolítico en estos pacientes.

En cuanto a la mortalidad, si bien haremos un examen más exhaustivo al final de este trabajo, observamos mayor mortalidad dentro del grupo de pacientes que no recibieron la alteplasa, con una mortalidad global del 23,8% frente al 7,7% de los fibrinolizados. La totalidad de la mortalidad del grupo trombolizado se produjo dentro de los 6 meses del diagnóstico, al igual que la mayoría de la mortalidad de los pacientes únicamente anticoagulados. Sin embargo, no se han hallado diferencias significativas en cuanto a mortalidad comparando los dos grupos de estudio. Nuevamente y aunque estos datos irían a favor de la realización de fibrinólisis de los pacientes alto riesgo e/o de riesgo intermedio, no podemos realizar recomendaciones fuertes basadas en nuestro estudio por el pequeño tamaño muestral.

En este siguiente apartado vamos a proceder a caracterizar mejor los distintos grupos de riesgo, haciendo especial hincapié en el grupo intermedio, grupo que ha sido objeto de numerosos estudios en el último tiempo. Son numerosos los estudios que han valorado a los grupos de embolia pulmonar según su riesgo. En cuanto al grupo de bajo riesgo, se realizó un estudio¹⁷⁰ con el objeto de identificar precozmente a estos pacientes con la intención de identificar a aquellos que puedan seguir tratamiento ambulatorio o alta temprana con el fin de ahorrar costos en la sanidad. La conclusión de este estudio es la creación de un modelo validado externamente con 5 variables categorizadas (con un mínimo de 1 punto y un máximo de 3): PAS (> 120; 100-119; < 99 mm Hg); PAD (> 80; 65-79; < 64 mm Hg); PaO₂ (> 80; 60-79; < 59 mm Hg); FC (< 80; 81-100; > 101 lpm) y alteración electrocardiográfica. Con este modelo, se caracterizó a los distintos grupos de riesgo, evaluándose a posteriori, la mortalidad a 30 días de cada grupo. Así, el grupo de bajo riesgo (definido entre los 0 y 6 puntos) presentó una mortalidad del 0%, el grupo intermedio (de 7 a 10 puntos) presentó una mortalidad entre el 7,5 y 8,5% y el grupo de alto riesgo (\geq 11 puntos), una mortalidad del 18,2-18,8%. Llegan a la conclusión que este modelo (denominado HOPPE) tiene mayor poder discriminatorio que el PESI *score* validado. Proponen una validación prospectiva de este modelo de predicción antes de su implementación en la práctica clínica.

El estudio de Miguel Díez et al.¹⁷¹, un 15,8% del total de la muestra (de 101 pacientes) cumplió criterios de bajo riesgo. Al comparar este grupo con los restantes,

observaron diferencias en cuanto a edad (más jóvenes los del grupo de bajo riesgo con una mediana de 53,5 años frente a los 74 años del grupo de no bajo riesgo) y en parámetros hemodinámicos y de oxigenación (como es lógico por su condición de presentar bajo riesgo de mortalidad evaluado mediante escala PESI). La evolución fue satisfactoria en el 100% de los pacientes en comparación con el 88% de no bajo riesgo. Tras la evaluación de todos los parámetros incluidos, concluyen que los pacientes de bajo riesgo que fueron hospitalizados podrían ser tratados ambulatoriamente de manera segura con una baja probabilidad de complicaciones. En el estudio de Aujesky et al.¹⁷² se analizaron aleatoriamente de forma retrospectiva a 15 531 pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar, reclutados de un total de 186 hospitales de Pennsylvania (EEUU). Aplicando los datos de un estudio prospectivo europeo para validación externa, propusieron un modelo para poder predecir la mortalidad a 30 días del evento basado en 10 factores (edad ≥ 70 años, historia de cáncer, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, FC ≥ 110 lpm, PAS < 100 mm Hg, alteración del estado mental y saturación arterial de O₂ $< 90\%$). Los pacientes que no cumplieron ninguno de estos factores fueron catalogados como de bajo riesgo. Las tasas de mortalidad a 30 días fueron del 0,6%, 1,5% y 0% (en las muestras de derivación, validación interna y externa respectivamente). Las tasas de resultados clínicos adversos no fatales en este grupo supusieron $< 1\%$. El grupo concluye que esta regla de predicción es útil en la identificación y manejo de pacientes de bajo riesgo, aunque recomiendan la realización de una validación prospectiva antes de su implementación como ayuda para decidir el manejo ambulatorio.

El habitualmente denominado TEP masivo, ahora llamado TEP de alto riesgo, define su gravedad por la clínica de los pacientes, en cuanto a hipotensión y shock debido a la dilatación y disfunción ventricular derecha, y no exclusivamente por la extensión anatómica o por la imagen radiológica. De esto se extrae, que la repercusión clínica no depende únicamente de la magnitud de la embolia (en cuanto a tamaño o extensión) sino de la reserva cardiopulmonar previa del paciente. La mayoría de los fallecimientos de los casos más alto riesgo se producen dentro de la primera hora del diagnóstico. Esta entidad sigue conllevando una alta morbimortalidad a pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento¹⁷³, pudiendo ser la mortalidad, según las series, de

hasta un 35-58%^{84,90,174}. Por ello, la evaluación inicial del riesgo en pacientes con TEP es un paso determinante para el manejo de estos pacientes. La escala PESI, evaluada en este trabajo, resultó muy útil para caracterizar a los pacientes de bajo y alto riesgo, no estando tan claro para los pacientes de riesgo intermedio, debiendo complementar el diagnóstico con pruebas de laboratorio y ecocardiografía. Hoy en día la caracterización de los pacientes de alto riesgo ha cambiado con respecto a la clasificación empleada hace pocos años. Si bien antes se entendía como TEP de alto riesgo al TEP masivo, esta condición de “masivo” es muy rara realmente, estimándose en un, aproximadamente, < 5% de todos los TEP^{155,175}, por lo que lo más adecuado es definir esta entidad, como aquella situación hemodinámica (o de hipoxemia severa) que amenaza la vida del paciente de forma inmediata, requiriendo por lo general, ingreso en la unidad de críticos. Ya hemos comentado el estudio de Ergan et al.⁹⁰, en el que se recogieron de forma retrospectiva pacientes desde enero de 2012 y junio de 2016. Tras comprobar criterios de inclusión se aplicaron los criterios para seleccionar a los pacientes de alto riesgo: TEP agudo con hipotensión sostenida y disfunción ventricular derecha; el grupo intermedio como la presencia de disfunción ventricular derecha o daño miocárdico confirmado mediante la elevación de los niveles de enzimas cardiacas en ausencia de hipotensión con PESI > 2. Todos los pacientes que no cumplieron ninguno de los criterios anteriores fueron clasificados como de bajo riesgo. Ver Tabla 88.

Tabla 88. Tabla extraída de Can Respir J. 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29. Representa la distribución de los pacientes según el grupo de riesgo

TABLE 2: Distribution of patients according to European Society of Cardiology risk class.

| | | Shock or hypotension | PESI classes III-V | RV dysfunction | Cardiac biomarkers |
|---------------------|---------------|----------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|
| High-risk n = 41 | | + | + | + | + |
| | High n = 4 | - | + | + | + |
| Intermediate-risk | Low n = 8 | - | + | Either one (or none) positive | |
| Low-risk n = 3 | | - | - | Optional assessment | |

PESI: pulmonary embolism severity index; RV: right ventricle.

Tabla 89. Tabla extraída de Can Respir J. 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29. Representa las características basales de los pacientes incluidos a estudio

| TABLE 1: Patient characteristics of study cohort (n = 56). | | | |
|--|---------------------|---|------------------|
| Age (years) | 70.5 (61.3–77.8) | <i>Electrocardiography findings</i> | |
| Male gender | 26 (46.4) | Sinus tachycardia | 35 (62.5) |
| Active smoking | 4 (7.1) | New RBBB | 12 (21.4) |
| APACHE II score | 18.0 (16.0–21.0) | RV strain | 25 (44.6) |
| PESI score | 133.5 (104.5–163.5) | SIQ3T3 pattern | 19 (33.9) |
| <i>Comorbidities</i> | | <i>Echocardiography findings</i> | |
| Hypertension | 29 (51.8) | PA pressure (mmHg) | 50.0 (45.0–60.0) |
| Diabetes mellitus | 15 (26.8) | RV dysfunction | 45 (80.4) |
| Arrhythmia | 10 (17.9) | LV ejection fraction (%) | 55.0 (55.0–60.0) |
| Alzheimer's disease/dementia | 9 (16.1) | <i>Computer tomography pulmonary angiography findings</i> | |
| Congestive heart failure | 8 (14.3) | Central PE | 46 (82.1) |
| Coronary artery disease | 8 (14.3) | Lobar PE | 10 (17.9) |
| Stroke | 8 (14.3) | Vessel diameter (mm) | |
| COPD | 4 (7.1) | Main PA | 29.8 (27.2–32.9) |
| <i>Major symptoms on admission</i> | | Right PA | 22.2 (20.1–26.1) |
| Dyspnea | 54 (96.4) | Left PA | 23.7 (21.7–26.8) |
| Pleuritic chest pain | 33 (58.9) | <i>Other findings</i> | |
| Palpitation | 28 (50.0) | Pleural effusion | 21 (37.5) |
| Confusion | 14 (25.0) | Atelectasis | 20 (35.7) |
| Syncope | 12 (21.4) | Ground glass appearance | 16 (28.6) |
| Fever | 10 (17.9) | Infarct | 16 (28.6) |
| Cough | 10 (17.9) | Reticular shadows | 15 (26.8) |
| Hemoptysis | 3 (5.4) | Consolidation | 13 (23.2) |
| | | <i>Compression ultrasonography for lower extremities (available in 39 patients)</i> | |
| | | Acute thrombosis | 10 (19.2) |
| | | Chronic thrombosis | 22 (42.3) |

Finalmente, un total de 56 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales el 46,4% fueron varones con una mediana de edad de 70 años. Las comorbilidades más comunes fueron la hipertensión y la diabetes mellitus y, como factores de riesgo para el desarrollo de TEP: inmovilización, cirugía reciente, cáncer, insuficiencia cardiaca congestiva, tromboembolismo venoso previo, enfermedad respiratoria crónica, obesidad y viaje reciente. Todos los pacientes presentaban émbolos en la vasculatura pulmonar principal (correspondiendo a un 82% los pacientes que presentaban TEP central). El 80,4% presentó disfunción ventricular derecha. La mediana de PAP fue de 50 mm Hg, con una mediana de FEVI de 55%. Ver características basales de los pacientes en Tabla 89.

Una vez obtenidos estos datos, compararon los dos grupos de estudio (grupo 1, el referente a los pacientes de alto riesgo y grupo 2, los catalogados como grupo intermedio + bajo riesgo). El 73,2% fue clasificado dentro del grupo 1 y el 26,8%

restante dentro del grupo 2. El grupo tuvo significativamente menor tensión arterial sistólica (90 mm Hg vs 100 mm Hg con una $p < 0,001$) y diastólica (58 mm Hg vs 68 mm Hg con una $p = 0,002$). Las PAPm fueron mayores en el grupo 1 aunque sin diferencias estadísticamente significativas. El pH en los pacientes del grupo 2 fue significativamente mayor en comparación con el grupo 1 (7,48 vs 7,43; $p = 0,003$); la PaCO₂ no presentó diferencias entre los grupos; la PaO₂ fue similar en ambos. El 46,3% del grupo 1 y el 73,3% del grupo 2 fueron tratados con oxigenoterapia; el 17,1% del grupo 1 y el 20% del grupo 2 precisaron ventilación no invasiva. Debido a la severidad del fallo respiratorio, 36,6% de pacientes del grupo 1 y un 6,7% del grupo 2 (correspondiente a un único paciente) precisaron ventilación mecánica invasiva ($p = 0,043$). El 68,3% de los pacientes del grupo 1 y ningún paciente del grupo 2 precisaron vasopresores ($p < 0,001$). Ver Tabla 90.

Tabla 90. Tabla extraída de Can Respir J. 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29. Representa las características basales, hallazgos clínicos, de laboratorio y de tratamiento según los grupos de riesgo.

TABLE 3: Admission clinical parameters of patients according to ESC classification (group 1: high-risk; group 2: intermediate- and low-risk).

| | Group 1 <i>n</i> = 41 | Group 2 <i>n</i> = 15 | <i>p</i> value |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| Age (years) | 72.0 (59.5–79.5) | 68.0 (62.0–75.0) | 0.493 |
| Male gender | 18 (43.9) | 8 (53.3) | 0.560 |
| APACHE II score | 18.0 (16.0–20.5) | 18.0 (13.0–21.0) | 0.243 |
| Central PE in CTPA | 35 (85.4) | 11 (73.3) | 0.431 |
| Vital signs on admission | | | |
| Heart rate (beats/min) | 111.0 (100–120) | 105.0 (95.0–121.0) | 0.572 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 90.0 (85.0–100.0) | 110.0 (100.0–120.0) | <0.001 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 58.0 (51.5–64.0) | 68.0 (60.0–70.0) | 0.002 |
| Breathing frequency (/min) | 22 (20–25) | 22.0 (18.0–24.0) | 0.675 |
| Shock index > 1* | 32 (78.0) | 6 (40.0) | 0.011 |
| PA pressure (mmHg) | 50.0 (45.0–60.0) | 45.0 (40.0–55.0) | 0.406 |
| Arterial blood gas on admission | | | |
| pH | 7.43 (7.37–7.47) | 7.48 (7.46–7.51) | 0.003 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 31.0 (27.2–35.9) | 29.8 (23.7–35.5) | 0.480 |
| PaO ₂ (mmHg) | 62.0 (48.0–81.7) | 59.9 (47.6–67.2) | 0.440 |
| HCO ₃ ⁻ (mEq/L) | 21.5 (18.3–23.5) | 24.1 (19.5–26.2) | 0.093 |
| O ₂ saturation (%) | 91.1 (84.2–97.0) | 89.3 (81.3–94.0) | 0.369 |
| Lactate (mmol/L) | 2.0 (1.1–3.3) | 1.5 (1.1–2.1) | 0.319 |
| Troponin-T (ng/mL) | 0.13 (0.05–0.73) | 0.09 (0.05–0.47) | 0.508 |
| D-dimer (ng/mL) | 7489 (2688–23476) | 11000 (1807–16753) | 0.627 |
| Platelets (×10 ³ /mCL) | 223.0 (168.5–321.5) | 264.0 (180.0–350.0) | 0.566 |
| Invasive mechanical ventilation | 15 (36.6) | 1 (6.7) | 0.043 |
| Need for vasopressor therapy** | 28 (68.3) | 0 (0.0) | <0.001 |
| Thrombolytic therapy | 29 (70.7) | 4 (26.7) | 0.005 |
| Mortality | 13 (31.7) | 2 (13.3) | 0.306 |

All values are expressed as numbers (percentages) or median (interquartile range).

* Shock index: heart rate/systolic blood pressure.

** Vasopressors used for sustaining blood pressure were either noradrenaline or dopamine.

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; CTPA: computer tomography pulmonary angiography; PA: pulmonary artery; PaCO₂: partial pressure of carbon dioxide; PaO₂: partial pressure of oxygen; PE: pulmonary embolism.

De los pacientes del grupo 1, 29 fueron fibrinolizados (con estrategia común con tPA, con dosis de 100 mg iv en 2 horas) y 12 fueron anticoagulados. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos como puede apreciarse en la Tabla 91.

Tabla 91. Tabla extraída de Can Respir J. 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29. Representa las características basales, hallazgos clínicos, de laboratorio y de tratamiento según la pertenencia al grupo fibrinolizado o anticoagulado

TABLE 4: Comparison of group 1 patients according to therapy for pulmonary embolism.

| | Thrombolysis (n = 29) | Anticoagulation (n = 12) | p value* |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------|
| Age (years) | 70.0 (56.5–77.0) | 73.5 (68.5–88.0) | 0.094 |
| Male gender | 14 (48.3) | 4 (33.3) | 0.497 |
| Cancer history | 3 (10.3) | 4 (33.3) | 0.165 |
| Cardiopulmonary resuscitation | 11 (37.9) | 5 (41.7) | 1.000 |
| APACHE II score | 29.0 (17.0–20.5) | 18.0 (15.0–23.0) | 0.453 |
| Central emboli on CTPA | 24 (82.8) | 11 (91.7) | 0.423 |
| PA pressure (mmHg) | 50.0 (48.0–60.0) | 47.5 (35.0–60.0) | 0.287 |
| Vital signs | | | |
| Heart rate (beats/min) | 108.0 (98.5–120.0) | 115.5 (107.0–120.0) | 0.216 |
| Systolic blood pressure | 88.0 (83.5–97.0) | 96.0 (88.5–102.0) | 0.250 |
| Diastolic blood pressure | 58.0 (56.0–64.0) | 56.0 (50.0–61.5) | 0.328 |
| Shock index > 1* | 22 (75.9) | 10 (83.3) | 0.702 |
| Cardiopulmonary resuscitation | 16 (39.0) | 0 (0.0) | 0.003 |
| Arterial blood gas analysis | | | |
| pH | 7.43 (7.34–7.47) | 7.43 (7.40–7.51) | 0.158 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 31.1 (27.3–36.6) | 30.9 (26.5–33.7) | 0.488 |
| PaO ₂ (mmHg) | 59.0 (47.3–78.1) | 72.0 (57.1–92.7) | 0.205 |
| O ₂ saturation (%) | 90.1 (79.8–95.6) | 94.0 (91.4–97.3) | 0.068 |
| Troponin-T (ng/mL) | 0.13 (0.03–0.71) | 0.19 (0.08–1.00) | 0.342 |
| Invasive mechanical ventilation | 11 (37.9) | 4 (33.3) | 0.536 |
| Need for vasopressor therapy | 19 (65.5) | 9 (75.0) | 0.719 |
| Length of ICU stay (days) | 4.0 (2.0–7.0) | 3.5 (2.3–14.5) | 0.944 |
| Length of hospital stay (days) | 12.0 (6.5–20.5) | 14.0 (5.0–23.5) | 0.832 |
| ICU Mortality | 8 (27.6) | 5 (41.7) | 0.469 |

All values are expressed as numbers (percentages) or median (Interquartile range).

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; CTPA: computer tomography pulmonary angiography; ICU: intensive care unit; PA: pulmonary artery; PaCO₂: partial pressure for carbon dioxide; PaO₂: partial pressure for oxygen.

* Shock index: heart rate/systolic blood pressure.

Del grupo 2, solo 4 pacientes fueron fibrinolizados y estos pertenecían al grupo de riesgo intermedio-alto. Se desconoce el criterio seguido para decidir su fibrinólisis y los resultados de la misma. Las complicaciones relacionadas con la fibrinólisis, se produjeron solo en tres pacientes, correspondiente a un 9,1% del total de fibrinolizados, y fueron catalogadas como dos episodios de sangrado menor en la zona de inyección y un hematoma femoral en el área de canalización de un catéter arterial.

En cuanto al estudio de mortalidad realizado, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos aunque se observó una mayor mortalidad en el grupo 1 (31,7% vs 13,3%). En la muestra analizada, se resume una tabla con los factores que influyeron en la mortalidad y que resultaron ser estadísticamente significativos (Ver Tabla 92). Se aprecia mayor cantidad de varones fallecidos. Dentro de los no supervivientes, se observa mayor APACHE II, mayor necesidad de soporte vasoactivo, resucitación cardiopulmonar y de ventilación mecánica y menor tiempo de estancia.

Tabla 92. Tabla extraída de Can Respir J. 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29. Representa las diferencias entre los pacientes fallecidos y no fallecidos

TABLE 5: Statistically significant factors for mortality in group 1 patients ($n = 41$).

| | Survivors ($n = 28$) | Nonsurvivors ($n = 13$) | p value |
|---------------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------|
| Male gender | 9 (32.1) | 9 (69.2) | 0.043 |
| APACHE II score | 18.0 (16.0–20.0) | 20.0 (19.0–30.5) | 0.002 |
| Cardiopulmonary resuscitation | 3 (10.7) | 13 (100.0) | <0.001 |
| Invasive mechanical ventilation | 4 (14.3) | 11 (84.6) | <0.001 |
| Need for vasopressor therapy | 15 (53.6) | 13 (100.0) | 0.003 |
| Hospital length of stay (days) | 15.0 (10.0–24.8) | 5.0 (4.5–8.0) | <0.001 |

All values are expressed as numbers (percentages) or median (interquartile range).

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation.

Como se representa en la Tabla 93, el sexo masculino, el APACHE II y la necesidad de ventilación mecánica fueron factores de riesgo para el fallecimiento de los pacientes del grupo 1, pero al realizar una regresión logística multivariante, se encontró que era factores independientes de mortalidad.

Tabla 93. Tabla extraída de Can Respir J. 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29. Representa los OR para mortalidad del grupo 1

TABLE 6: Odds ratios for mortality in group 1.

| | Unadjusted odds ratio | 95% CI | Adjusted odds ratio | 95% CI |
|---------------------------------|-----------------------|-------------|---------------------|--------------|
| Male gender | 4.75 | 1.15–19.65 | 16.67 | 0.79–350.00 |
| APACHE II score > 18 | 13.75 | 2.47–76.43 | 42.47 | 1.50–1201.05 |
| Invasive mechanical ventilation | 33.00 | 5.23–208.06 | 30.10 | 1.96–463.31 |
| Thrombolytic therapy | 0.53 | 0.13–2.18 | 0.03 | 0.01–0.98 |

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; CI: confidence interval.

Por tanto, en el comentado estudio, se evaluaron los posibles factores predictivos de mortalidad en TEP de alto riesgo que ingresaron en la unidad de críticos (concluyendo que la puntuación APACHE II > 18 y la ventilación mecánica invasiva aumentan el riesgo de muerte, mientras que la terapia trombolítica tiene efecto protector). La hipoxemia (81%), el aumento del gradiente alveolar-arterial (80%) y la hipocapnia (74%) fueron las anomalías observadas con mayor frecuencia en cuanto a alteraciones del intercambio gaseoso. Estos hallazgos, se relacionan directamente con el tamaño de los émbolos, con el grado de obstrucción y con la patología cardiopulmonar de base concomitante. En los TEP de alto riesgo puede apreciarse una mayor necesidad de ventilación mecánica (bien por la hipoxemia severa o por la insuficiencia respiratoria secundaria a alteración muscular por el shock)¹⁷⁶. Según algunos trabajos, la incidencia de insuficiencia respiratoria es de alrededor de un 5% en los TEP de alto riesgo¹⁵⁵. Sin embargo, Ergan et al. encontraron una tasa más alta en el citado estudio, siendo la necesidad de ventilación mecánica invasiva del 36,6% en los pacientes de alto riesgo (mientras que el 17,1% de los pacientes precisaron ventilación mecánica no invasiva). Explican estos hallazgos tan distintos a los de los otros autores, presumiblemente por la mayor gravedad que presentaron los pacientes de su muestra (ya que la mayoría de sus pacientes presentaron un índice de shock > 1) y el 68,3% precisó terapia vasoactiva. Algunos autores¹⁷⁵ han llegado a establecer una tasa de insuficiencia respiratoria de hasta el 47% en pacientes que precisan terapia vasoactiva. Como se pudo ver en sus resultados, el hecho de precisar ventilación mecánica invasiva aumentaba significativamente el riesgo de muerte en los pacientes con TEP de alto riesgo. Muchos autores hicieron esta observación en sus respectivos trabajos: Soh et al.¹⁷⁷ concluyeron que la intubación orotraqueal fue más frecuente en los pacientes que no sobrevivieron al final de su estudio, lo que va en favor de la mayor gravedad del cuadro en esos pacientes; Khemasuwan et al.¹⁷⁸ informaron que la necesidad de ventilación mecánica se asoció directamente con aumento de mortalidad tanto en la unidad de críticos (OR, 12,0; IC del 95%, 4,6-32,3) como hospitalaria general¹⁷⁹ (OR, 11,9; IC del 95%, 5,3-27,0).

Estos resultados pueden ser explicados, aparte de por la mayor gravedad de esos pacientes, por el efecto de la ventilación con presión positiva, que puede ejercer efectos devastadores en un paciente con colapso circulatorio.

La presión positiva de la ventilación mecánica afecta negativamente a la función cardíaca, por disminución del retorno venoso y, por tanto, de la precarga¹⁷⁴. Además, se ha tenido en cuenta que los agentes farmacológicos empleados en la inducción previo a la intubación podrían tener un efecto deletéreo contribuyendo a la disminución de la presión sanguínea. La hipoxia, y la ventilación mecánica en sí misma, pueden aumentar la resistencia vascular pulmonar¹⁷⁶, de modo que todos estos cambios fisiopatológicos pueden dar lugar a colapso hemodinámico en los pacientes con TEP que precisan ventilación artificial.

La mayoría de estos pacientes fueron ventilados con volúmenes corrientes bajos y baja presión positiva al final de la espiración (PEEP), asegurando una presión meseta baja^{174,176,180}. Aunque actualmente esta es la estrategia recomendada para ventilar pacientes con TEP, las maniobras óptimas siguen siendo un reto y se precisan de más estudios para poder optimizar el enfoque de ventilación de este grupo de pacientes. Aunque es factible aplicar en algunos pacientes seleccionados ventilación mecánica con modalidad no invasiva, el papel de este tipo de ventilación y su eficacia es otro tema controvertido y que precisa de más estudios para poder establecer el momento óptimo de aplicación, así como un protocolo de ajuste de parámetros que permitiera el mantenimiento de una hemodinámica lo más óptima posible. Hay otro tipo de terapias más recientes, como la oxigenoterapia de alto flujo, la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) y el óxido nítrico inhalado que deben abordarse también en futuros estudios^{174,181}.

La puntuación del *score* APACHE II > 18 (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*) se posicionó como predictor independiente de mortalidad en el estudio de Ergan et al. El valor de corte (> 18) se eligió de acuerdo con las puntuaciones medias de este *score* de los supervivientes y los no supervivientes.

Para la puntuación de APACHE II^{182,183}, los enfermos se clasifican mediante el registro de una serie de 12 parámetros fisiológicos obtenido evaluando los peores valores registrados del enfermo durante las primeras 24 horas de ingreso en la Unidad de Terapia Intensiva. Por definición, no se recalcula durante la estancia. Únicamente si el paciente es dado de alta y reingresa, se volverá a recalcular. A estos valores fisiológicos se añaden parámetros de la salud previa del paciente y datos demográficos

como la edad. Con todo ello, y dependiendo de la desviación de cada uno de los datos respecto de la normalidad se analizan mediante una ecuación logística, que permite evaluar (siempre desde el punto de vista estadístico) la probabilidad de muerte del enfermo en el episodio actual. El modelo se ha simplificado, redondeando los coeficientes de la ecuación de regresión para que, con bastante fiabilidad, pueda ser empleado mediante un formulario en papel.

Su rendimiento predictivo para la mortalidad en pacientes con TEP se ha estudiado menos. En un estudio, aunque la mediana APACHE II fue mayor en los no supervivientes, no se encontró como un predictor independiente de mortalidad¹⁸⁴, pero hay que tener en cuenta que la cohorte del estudio consistió en pacientes moderadamente enfermos y fue realizado con pacientes no propiamente de UCI, sino ingresados en una planta de respiratorio.

Bach et al. compararon el rendimiento pronóstico de los diferentes sistemas de puntuación, concluyendo que el APACHE II presentaba mejores resultados que PESI y su versión simplificada¹⁸⁵. El buen rendimiento predictivo de APACHE II en los enfermos críticos depende de la evaluación global del paciente. Se compone de tres partes: parámetros de fisiología aguda, comorbilidades y estado neurológico (según escala de coma de Glasgow, GCS). Estos parámetros son también factores predictivos conocidos y empleados para el resultado en TEP. Todos estos datos sugieren que el APACHE II podría ser empleado para predecir la mortalidad en pacientes con TEP que precisan ingreso en UCI. De vuelta al estudio de Ergan et al., recomiendan el punto de corte en la puntuación APACHE II en > 18 (lo que se correspondería con una mortalidad del 29%) para seleccionar a los pacientes que tienen mayor riesgo de fallecimiento debido al TEP.

El tratamiento de elección en el TEP de alto riesgo es la trombólisis¹⁸⁰. En el estudio de Ergan, el 70,7% de los pacientes en el grupo 1 recibieron terapia fibrinolítica, cifra superior a la de otros estudios como en el de Kucher¹⁵⁵ y Bradford¹⁷⁵. En el análisis de regresión logística posterior se mostró un efecto beneficioso de la trombolisis siendo este hallazgo similar a los resultados de otros autores demostrando la superioridad de la trombolisis sobre la anticoagulación con heparina sola para acelerar

la lisis de los émbolos y restaurar tanto la hemodinámica como la función del ventrículo derecho^{186,187}.

La mayoría de los pacientes responden satisfactoriamente a la trombolisis, evidenciado tanto por la mejoría clínica como por la valoración ecocardiográfica posterior y habitualmente esta mejoría es más evidente a las 36 horas de administrado el tratamiento¹⁸⁸.

Sin embargo, se han recogido datos de pacientes que sufren un deterioro hemodinámico significativo poco después del inicio de los síntomas y que, incluso, fallecen antes de llegar a ingresar en la unidad de cuidados críticos; se ha llegado a describir el aumento de riesgo de fallecimiento en los pacientes en los que se retrasa la terapia anticoagulante¹⁷⁴, por lo que decidir el momento óptimo de iniciar la fibrinólisis es un punto clave y uno de los factores más importantes para conseguir un mejor resultado en el TEP de alto riesgo. De hecho, algunos autores abogan por el inicio de terapia anticoagulante precoz en pacientes con TEP en estado crítico^{176,189}.

Uno de los inconvenientes importantes de la terapia de trombolisis es un mayor riesgo de sangrado. En general, la tasa global de sangrado mayor es del 10%¹⁸⁷. En el estudio turco⁹⁰, aunque la tasa de fibrinólisis es más alta que en los estudios previos de otros autores, la tasa de complicaciones fue relativamente baja (recordamos que solo se observó en tres pacientes, que suponía un 9,1%; dos sangrados menores en la zona de inyección y un hematoma femoral en la región de inserción de un catéter arterial). Los autores opinan que esta tasa tan baja de complicaciones fue debida a la evaluación multidisciplinaria realizada a la hora de establecer las indicaciones y posibles contraindicaciones para la administración del tratamiento fibrinolítico. Resaltan también la posibilidad de la existencia de sangrados ocultos en los pacientes que fallecieron.

Otro dato interesante es que el sexo masculino se asoció con un aumento de mortalidad, pese a lo cual, en el análisis de modelos multivariados no se pudo mostrar un efecto independiente del género. La mayor tasa de mortalidad en varones fue descrita ya en otros estudios^{190,191}.

En el estudio de Borrero et al.¹⁹⁰, se recogió una gran base datos en la que se objetivaba una tasa de mortalidad en TEP del 8,9% para las mujeres y del 9,8% para los

varones a 30 días y que el género femenino tenían un menor riesgo de mortalidad a los 30 días en un análisis posterior (OR 0,8, IC del 95% 0,7-0,9). Panigada et al. demostraron que, aunque las mujeres con TEP estaban clínicamente peor, tenían signos ecocardiográficos de disfunción cardíaca derecha y valores de troponina positivos, la mortalidad fue menor que en los varones, aunque la diferencia no alcanzó una significación estadística¹⁹¹.

No se ha encontrado explicación a por qué la mortalidad en los varones es mayor que en las mujeres, por lo que este dato merece más investigación con objeto de identificar las causas y ofrecer una mejor atención sanitaria.

Aunque los resultados del estudio turco son interesantes, hay que tener en cuenta el carácter retrospectivo del mismo y el limitado número de pacientes en él incluidos por lo que hay que tener prudencia a la hora de generalizar o extrapolar los resultados a la población general. Después, llama la atención que la determinación del ProBNP no fue una determinación de rutina en estos pacientes, evaluándose el daño miocárdico únicamente con el análisis de la troponina (y apoyado con la valoración ecocardiográfica). A continuación, hay que destacar que la estrategia de fibrinólisis fue la misma en todos los hospitales (no incluyendo, por tanto, ni la opción de cirugía ni la introducción de catéter para realización de embolectomía), por lo que no se pueden comparar los resultados de las distintas opciones. Los pacientes que precisaron ventilación artificial fueron ventilados con parámetros estándar (de PEEP, presión meseta y volumen tidal), sin realizar el estudio de la mejor estrategia de ventilación, hecho que pudiera tener efectos deletéreos sobre los pacientes y, por tanto, sobre los resultados obtenidos.

La fortaleza de este estudio quizá resida en el estudio de los TEP de alto riesgo, con casos muy severos, ya que en la literatura el estudio de este subgrupo de pacientes no es muy abundante. Además, se ha podido observar la gran variación de indicaciones de ingreso en UCI en los distintos hospitales, ya que muchos pacientes son ingresados en las unidades de críticos sin haber demostrado claros criterios de ingreso¹⁹². Para terminar, hay que concluir que, pese a las mejoras tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, la mortalidad en el TEP permanece relativamente elevada. El tratamiento de esta entidad depende del riesgo de tener un evento adverso, en principio determinado

por el posible fallecimiento, por lo que la clasificación de los pacientes según su riesgo de mortalidad no es importante solo para seleccionar la mejor opción terapéutica sino para que se inicie precozmente. El valor del *score* APACHE II y la necesidad de ventilación mecánica pueden ser útiles para realizar una mejor caracterización en los pacientes de cuidados críticos. En los pacientes con contraindicación o limitación para la fibrinólisis farmacológica, la cirugía/catéter o incluso la aplicación de ECMO podrían ser útiles.

A raíz del estudio PEITHO ya comentado anteriormente¹⁶⁸, en 2015 vio la luz el trabajo de Marín et al.¹⁹³ con intención de evaluar las herramientas y estrategias disponibles en la actualidad para poder definir mejor a aquellos pacientes con TEP de riesgo intermedio que pudieran beneficiarse de una actitud terapéutica más agresiva (dada la variabilidad dentro de este grupo), por ejemplo con la fibrinólisis, a colación de la incertidumbre generada a raíz del estudio PEITHO.

En este estudio se evalúan las características de este grupo de riesgo. Tal y como apoyan otros estudios, la justificación de realizar fibrinólisis en los grupos de riesgo intermedio podría justificarse por la posibilidad de recurrencia del episodio embólico (con el aumento de mortalidad consiguiente) y el riesgo de desarrollo de hipertensión pulmonar crónica (HTPc)^{8,98,194,195}. En ciertos estudios^{196,197,198}, de hecho, se ha comparado la fibrinólisis contra la anticoagulación, demostrándose la superioridad de la primera estrategia a la hora de disminuir el riesgo de desarrollo de HTPc tras un episodio de TEP, mientras que en otros¹⁰¹, se ha empleado como único criterio para decidir la administración de trombolítico la disfunción ventricular derecha, no demostrando mejorar la supervivencia. Se han evaluado distintos agentes trombolíticos. Se ha observado que estos reducen las resistencias y presiones pulmonares a las dos horas de haber sido iniciada la terapia y podrían ser útiles hasta catorce días después de haber empezado los síntomas¹⁹⁹. En general, se prefieren agentes fibrino-selectivos, ya que es un fármaco (alteplasa) muy estudiado y disponible, y que presenta una tasa de complicaciones secundarias relativamente toleradas y asumibles^{200,201,202}. Así, el resto de trombolíticos han demostrado presentar diferencias significativas al ser comparados con alteplasa: mayor rapidez y duración de acción (reteplasa), mayor especificidad por

la fibrina y menor aclaramiento (tenecteplasa) y vida media larga y dos veces más potente (desmoteplasa)^{203,204,205,206,207,208}.

Como ya se ha comentado anteriormente, la controversia en cuanto a administrar el tratamiento fibrinolítico reside en los pacientes estables hemodinámicamente pero con disfunción ventricular derecha¹⁵⁷, que pueden llegar a tener un aumento de mortalidad del 66% con respecto a los pacientes con TEP estable sin alteración ventricular derecha. Volviendo al estudio de Marín et al.¹⁹³, la disfunción ventricular derecha se identificó como ya se ha resumido en otros apartados (ecocardiografía, angioTC valorando la relación VD/VI como > 0,9, electrocardiografía y determinación de biomarcadores). Debido a que la mortalidad intrahospitalaria de los TEP de riesgo intermedio se ha estimado en un 2,5%, es complicado realizar diseños de estudios para evaluar la efectividad de la fibrinólisis en estos pacientes²⁰⁹, debiendo recurrir a grandes estudios de cohortes para valorar la existencia o no de diferencias significativas, por lo que la disfunción persistente de VD, la HTPc y el consiguiente empeoramiento de la calidad de vida pueden ser objetivos para guiar la fibrinólisis y la realización de estudios para evaluar su efectividad. Por ello, el estudio PEITHO¹⁶⁸ que también se comentó anteriormente, demostró al comparar el tratamiento fibrinolítico con la anticoagulación sola con heparina no fraccionada (HNF) en la muestra de pacientes con TEP estable y disfunción ventricular derecha (evaluada mediante ecocardiografía o TC y elevación de biomarcadores), reducción de la inestabilidad hemodinámica (1,6% vs 5%, $p = 0,002$), así como diferencias del *outcome* primario combinado de inestabilidad hemodinámica y mortalidad a los 7 días (2,6% vs 5,6%, $p = 0,02$). Como punto negativo cabe destacar el aumento significativo en el número de sangrados mayores, tanto intra como extracraneal (6,3% vs 1,5%, $p < 0,001$), significativamente mayor en mujeres y en mayores de 75 años, pero sin aumento significativo de mortalidad a corto plazo. Han surgido algunas dudas o controversias²¹⁰ con respecto al PEITHO que se resumen en los siguientes puntos:

- ✓ Del total de la muestra, a 303 pacientes se les difirió la administración de HNF o esta no se administró por haber recibido HBPM o fondaparinux como tratamiento anticoagulante en las 12 o 24 horas previas. La HBPM tiene un retraso en el inicio de acción de aproximadamente 4-6 horas (cuando su efecto

es completo), por lo que este retraso en el efecto del tratamiento pudo ser desfavorable en aquellos pacientes que no recibieron Tenecteplasa en los que la incidencia de descompensación hemodinámica fue mayor que en los pacientes que fueron fibrinolizados con dicho fármaco.

- ✓ Las guías nacionales e internacionales respaldan la seguridad de la HBPM en pacientes con TEP. En el metaanálisis de Quinlan²¹¹, en 10 de 12 ensayos clínicos evaluados emplearon HBPM después de un bolo inicial de HNF. La omisión de este bolo inicial podría ser inadecuado, especialmente en los pacientes de alto riesgo como los que se incluyeron en el estudio PEITHO. Las guías anteriores recomendaban este bolo inicial previo a la administración de HBPM²⁰¹, pero en guías posteriores esa recomendación desapareció.
- ✓ Se ha observado²¹² una variabilidad significativa en la respuesta a los activadores del plasminógeno²¹³. Esta variabilidad es mayor en pacientes ancianos²¹⁴ y en pacientes con ciertas condiciones inflamatorias, dando como resultado la variación en los niveles de inhibidores endógenos de la fibrinólisis. La tromboelastografía evalúa la viscoelasticidad y sus cambios en sangre completa y ha sido validada como una herramienta útil para cuantificar la hiperfibrinólisis en paciente traumatizado y así poder guiar el tratamiento trombolítico²¹⁵. Estas variaciones en la respuesta a fibrinolíticos no ha sido tomada en cuenta ni evaluada en el estudio PEITHO, aunque a su favor, cabe destacar que la preocupación principal con la fibrinólisis es el sangrado y no la falta de efecto, especialmente en mayores de 75 años.
- ✓ Otro problema o limitación a tener en cuenta es la falta de centralización a la hora de evaluar la disfunción de VD²¹⁶, por lo que puede haber una amplia variabilidad en la interpretación de las imágenes ofrecidas por la ecocardiografía, así como a la hora de establecer o calcular el índice VD/VI mediante angioTC. Otro dato a tener en cuenta es que hubiera sido interesante poder saber a cuántos de los pacientes clasificados como de riesgo intermedio mediante la escala de la Sociedad Europea de Cardiología, hubieran sido clasificados como de bajo riesgo por la escala PESI simplificada. Quizá a este subgrupo de pacientes no se le debiera administrar fibrinolíticos, pero no se ha tenido en cuenta en este estudio por lo que no se ha podido evaluar los

resultados en estos pacientes.

- ✓ Nadie ha estudiado la incidencia exacta de HTPc en los TEP de riesgo intermedio²¹⁷. Hay algunos autores^{218,219} que han descrito la reducción de presiones sistólicas de ventrículo derecho (< 40 mm Hg) y mejoraron la función ventricular tras trombolisis. Podría ser interesante desarrollar un estudio en los pacientes de riesgo intermedio con HTPc persistente post-trombolisis, para poder definir mejor este grupo y los potenciales beneficios de desarrollar un protocolo específico de fibrinólisis y con ello poder disminuir la mala calidad de vida y el aumento de mortalidad. En la actualidad, se está desarrollando un seguimiento a dos años en la población del estudio PEITHO para la evaluación del desarrollo de HTPc.
- ✓ Algunos autores, decidieron emplear dosis menores de trombolíticos en pacientes > 75 años, tanto con tenecteplasa (en IAM) como con alteplasa (en TEP)¹⁹⁶. En el estudio PEITHO no se ha realizado ningún protocolo específico para pacientes añosos, pero hay que tener en cuenta que estos pacientes podrían beneficiarse de una reducción en la dosis.
- ✓ En un porcentaje no despreciable de pacientes (14,5%), la disfunción ventricular derecha únicamente se evaluó mediante TC, por lo que en este grupo de pacientes podría haber un sesgo a la hora de evaluar este parámetro tan imprescindible en el estudio que nos ocupa.

Algunos autores²²⁰ comentaron la existencia del estudio MOPETT (*Moderate Pulmonary Embolism Treated with Thrombolysis*)²²¹, estudio realizado en un solo centro, aleatorizado, sin cegamiento ni control con placebo, con intención de compararlo con el estudio PEITHO, en el que en el grupo de pacientes con TEP intermedio se emplearon trombolítico (alteplasa), pero a mitad de la dosis estándar (50 mg iv.). La mortalidad por cualquier causa fue similar en el grupo de trombolisis y el de control tratado solo con anticoagulación (1,6% vs 5%, $p = 0,30$) y no se observaron complicaciones hemorrágicas en ninguno de los dos grupos. Ambos grupos se anticoagularon con HNF o HBPM. En este estudio también se pudo demostrar la disminución de HTPc a largo plazo (tiempo medio de seguimiento 2,3 años; 16 vs 57%, $p < 0,001$) con la estabilidad cardiovascular en estos pacientes, pero sin una

disminución significativa de TEP recurrente (0% vs 5%, $p = 0,08$). Resultado combinado de HTPc y TEP recurrente (16% vs 63%, $p < 0,001$). No se encontraron beneficios en cuanto a la supervivencia, aunque sí hubo un descenso en el *endpoint* compuesto por mortalidad por todas las causas o por TEP recurrente (1,6% vs 10%, $p = 0,049$). Hay que resaltar que, en este estudio, se definió el riesgo intermedio únicamente por criterios anatómicos (oclusión trombótica de arterias lobares o principales $> 70\%$ en TAC) sin considerarse ni los niveles de biomarcadores medidos ni los signos ecocardiográficos de disfunción VD.

Antes de realizar ninguna generalización, podría ser interesante el desarrollo de nuevos estudios en los que se puedan evaluar la eficacia de la reducción de la dosis en el trombolítico en pacientes con TEP de riesgo intermedio, puesto que el estudio MOPETT es un estudio unicentro, sin cegamiento, que incluía solo 121 pacientes y la definición del riesgo se basa solo en criterios de anatomía según TAC. Además, resulta extraño que no se haya encontrado ningún evento hemorrágico en ninguno de los dos grupos. Por todo lo resumido hasta aquí, no es aconsejable realizar ninguna recomendación por el momento.

Otro estudio interesante es el TOPCOAT²²² (*Tenecteplase or Placebo: Cardiopulmonary Outcomes at Three Months*) en el que se pretendió demostrar la utilidad de trombolizar a los pacientes con TEP intermedio con Tenecteplasa. Como objetivos se incluían disminuir la mortalidad, el shock o necesidad de intubación y, a los tres meses, el *outcome* compuesto por aparición de nuevo evento de TEP, estado de la función cardiopulmonar y la percepción de salud. En este estudio, y a diferencia del PEITHO, sí usaron HBPM incluso en aquellos pacientes que recibieron HNF. Este estudio multicéntrico y desarrollado en cuatro años, solo reclutaron 84 pacientes, pero no demostraron que hubiera diferencias significativas en cuanto a los eventos adversos precoces (2,5% vs 6,9%) ni en la valoración funcional cardiopulmonar, aunque sí en la percepción de los pacientes sobre su estado de salud, que era subjetivamente mejor en los pacientes pertenecientes al grupo de tenecteplasa (3,3 vs 2,4, $p = 0,036$). Si bien el tiempo considerado como “a largo plazo” son solo tres meses, el número de pacientes es pequeño y la medición de la percepción de la salud es algo muy subjetivo que puede dar lugar a interpretaciones diversas, la importancia de este estudio radica en el

protagonismo creciente que adquiere la necesidad de valorar la morbilidad de estos pacientes a largo plazo. También hay que señalar que el estudio se cortó antes de tiempo (antes de recoger los 200 pacientes que estaban previstos inicialmente) por reubicación del investigador principal en otro centro.

El estudio MAPPETT-3¹⁰¹ (*Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3*), ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, que incluía 256 pacientes con TEP de riesgo intermedio, comparaba la anticoagulación con HNF adicionado a 100 mg iv de alteplasa o HNF junto con placebo administrado durante dos horas. Los objetivos principales fueron evaluar la mortalidad intrahospitalaria o el empeoramiento clínico que requiriera escalar en el manejo terapéutico (soporte vasoactivo, fibrinólisis de rescate, intubación, necesidad de maniobras de RCP, embolectomía quirúrgica de emergencia o fragmentación del trombo). Si bien no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad (3,4% vs 2,2%, $p = 0,71$), sí que se apreció un deterioro clínico significativo en los pacientes del grupo HNF + placebo (24,6% vs 10,2%, $p = 0,004$) que obligó a la escalada terapéutica, principalmente con trombolisis de rescate (7,6% vs 23,2%, $p = 0,001$); no se apreciaron diferencias en cuanto a la incidencia de sangrado mayor (0,8% vs 3,6%, $p = 0,29$). La fortaleza de este estudio reside en el carácter multicéntrico, aleatorizado y con doble ciego, así como en la definiciones claramente establecidas y definidas de disfunción ventricular derecha y de HTP. El estudio se detuvo antes de tiempo por haber encontrado resultados positivos estadísticamente significativos tras un análisis intermedio. Lo que se puede concluir en este estudio es que la trombolisis en los pacientes con TEP intermedio no afecta a la mortalidad ni a la aparición de eventos adversos, aunque sí reduce la necesidad de trombolisis de rescate por empeoramiento clínico de los pacientes.

Si regresáramos a estudios más antiguos, como el RIETE²²³ con 15 944 pacientes, los pacientes con TEP de riesgo intermedio que fueron fibrinolisados presentaron mortalidad elevada en comparación con los que únicamente fueron anticoagulados (OR 2,32; IC 95%, 1,15-4,68, $p = 0,018$). En el registro ICOPER⁸, destacó el aumento de eventos hemorrágicos intracraneales en los pacientes

fibrinolizados con respecto a los que no recibieron trombolíticos (3% vs 0,3%), además de sangrados mayores (22% vs 9%).

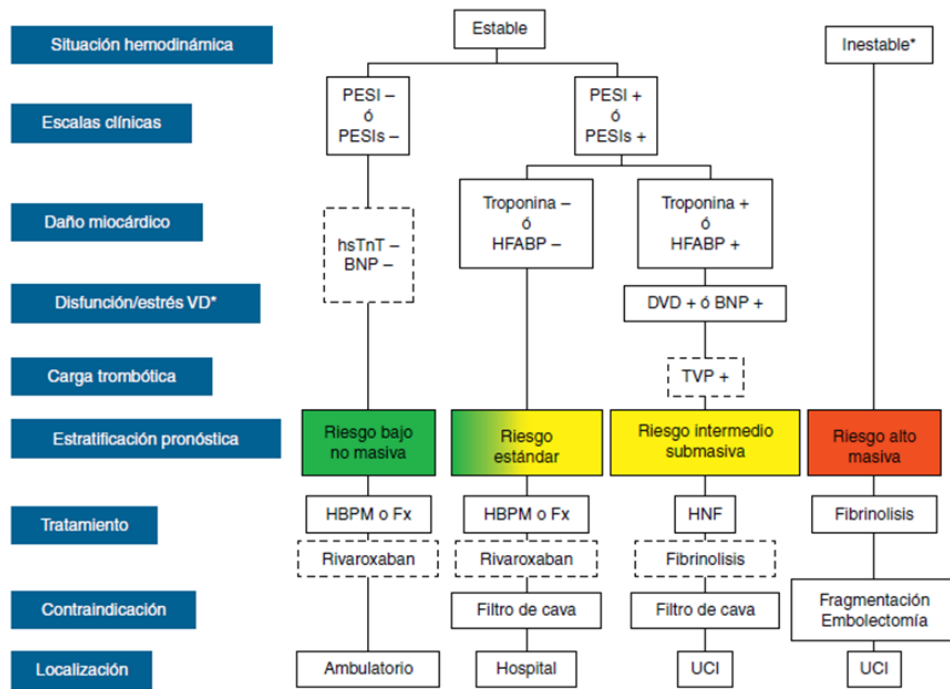
En 2014, Chatterjee et al.¹⁶⁷ realizaron una revisión sistemática con 16 ensayos clínicos aleatorizados en el que se evaluaba la fibrinólisis en TEP (sin diferenciar en concreto en los de riesgo intermedio). Se incluyeron un total de 2115 pacientes; de ellos, el 37% fueron considerados de riesgo intermedio. El uso de trombolíticos se asoció a una reducción de la mortalidad por todas las causas (OR 0,53, IC 95% 0,32-0,88; 2,17% [23/1061] vs 3,89% [41/1054]), con un número necesario para tratar (NNT) de 59 pacientes, pero asociándose con una incidencia de sangrado mayor más alto (OR 2,73; IC 95% 1,91-3,91; 9,24% [98/1061] vs 3,42% [36/1054]), con número necesario para dañar de 18 pacientes, y a una mayor incidencia de hemorragia intracraneal (OR 4,63; IC 95% 1,78-12,04; 1,46% [15/1024] vs 0,19% [2/1019]) con un número necesario para dañar de 78 pacientes. En el análisis por subgrupos se demostró que en pacientes > 65 años no disminuye la mortalidad (OR 0,55; IC 95%: 0,29-1,05; 2,08% vs 3,65%,) y se mantiene el riesgo de sangrado mayor (OR 3,10; IC 95% 2,10-4,56; 12,9% vs 4,1%,); la hemorragia mayor no aumentó significativamente en los pacientes de ≤ 65 años (OR 1,25; IC 95% 0,50-3,14); tampoco la mortalidad. La fibrinólisis se asoció con un menor riesgo de embolia recurrente (OR 0,4; IC 95% 0,22-0,74; 1,17% [12/1024] vs 3,04% [31/1019]) con un NNT de 54 pacientes. En los ensayos de embolismo pulmonar de riesgo intermedio (N = 1775), la fibrinólisis se asoció con menor mortalidad (OR 0,48; IC 95% 0,25-0,92; 1,39% vs 2,92%) y más eventos hemorrágicos importantes (OR 3,19; IC 95% 2,07-4,92; 7,74% vs 2,25%).

Nakamura et al.²²⁴. realizaron otro metaanálisis incluyendo 6 estudios diseñados para TEP de riesgo intermedio con una N = 1510. Los estudios incluidos ya fueron valorados en el estudio de Chatterjee¹⁶⁷. En este nuevo metaanálisis se demostró una reducción del *outcome*, compuesto por mortalidad general y deterioro clínico (RR 0,44; IC 95% 0,29-0,67; 3,9% vs 9,4%), pero sin percibir aumento del riesgo de hemorragia mayor (RR 2,07; IC 95% 0,58-7,35; 6,6% vs 1,9%).

Una vez comentado los principales estudios sobre los diferentes grupos de riesgo, vamos a pasar a comentar los resultados de nuestra muestra. Para este estudio se ha considerado el establecimiento de cuatro grupos de riesgo, tal y como se resume en la guía nacional publicada en Archivos de bronconeumología en 2013⁶ (ver Tabla 94). En estudio consideran distintas variables para la estratificación en cuatro grupos:

1. En un primer escalón la situación de estabilidad, de lo que se desprende el grupo de pacientes alto riesgo que serían catalogados como de alto riesgo y que precisarían ingreso en UVI.
2. Dentro de los pacientes estables, el siguiente escalón a valorar sería la valoración de la escala PESI (o PESIs). Los pacientes con PESI negativo, o lo que es lo mismo, PESI bajo, son catalogados como de *bajo riesgo*.
3. Dentro de los pacientes con PESI “positivo”, se evalúa la presencia o no de disfunción ventricular derecha con medición de biomarcadores (troponina, troponina ultrasensible, proBNP) y datos ecocardiográficos. Los pacientes con negatividad en estos parámetros serían catalogados como *riesgo estándar*, mientras que los que presenten datos de disfunción ventricular serían dirigidos al grupo de *riesgo intermedio*. Lo más normal y lógico es que los pacientes que en el escalón anterior catalogamos como de bajo riesgo, presenten negatividad en las pruebas de disfunción ventricular derecha.
4. Como puede verse en el gráfico, aún hay cuestiones para las que no se puede hacer recomendaciones en firme. Estas cuestiones principalmente son las concernientes al tratamiento (anticoagulación con Rivaroxaban en los grupos bajo y estándar y fibrinólisis en el grupo intermedio).
5. Lo que sí que parece claro es el destino de los pacientes. Así, los pacientes de bajo riesgo pueden ser dados de alta a domicilio con seguimiento ambulatorio, mientras que los pacientes con riesgo estándar deben ingresar en planta de hospitalización y los de riesgo intermedio y alto en unidad de críticos.

TABLA 94. Estratificación pronóstica y tratamiento de la tromboembolia pulmonar en fase aguda.



Leyenda de abreviaturas empleadas: BNP: péptido natriurético cerebral; DVD: disfunción ventricular derecha; Fx: fondaparinux; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HFABP: proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos; HNF: heparina no fraccionada; hsTnT: troponina T de alta sensibilidad; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; PESIs: PESI simplificada; TVP: trombosis venosa profunda; UCI: unidad de cuidados intensivos.

* Inestabilidad definida como: Shock cardiogénico o presión arterial sistólica < 90 mm Hg mantenida, no debida a hipovolemia, sepsis o arritmias cardiacas.

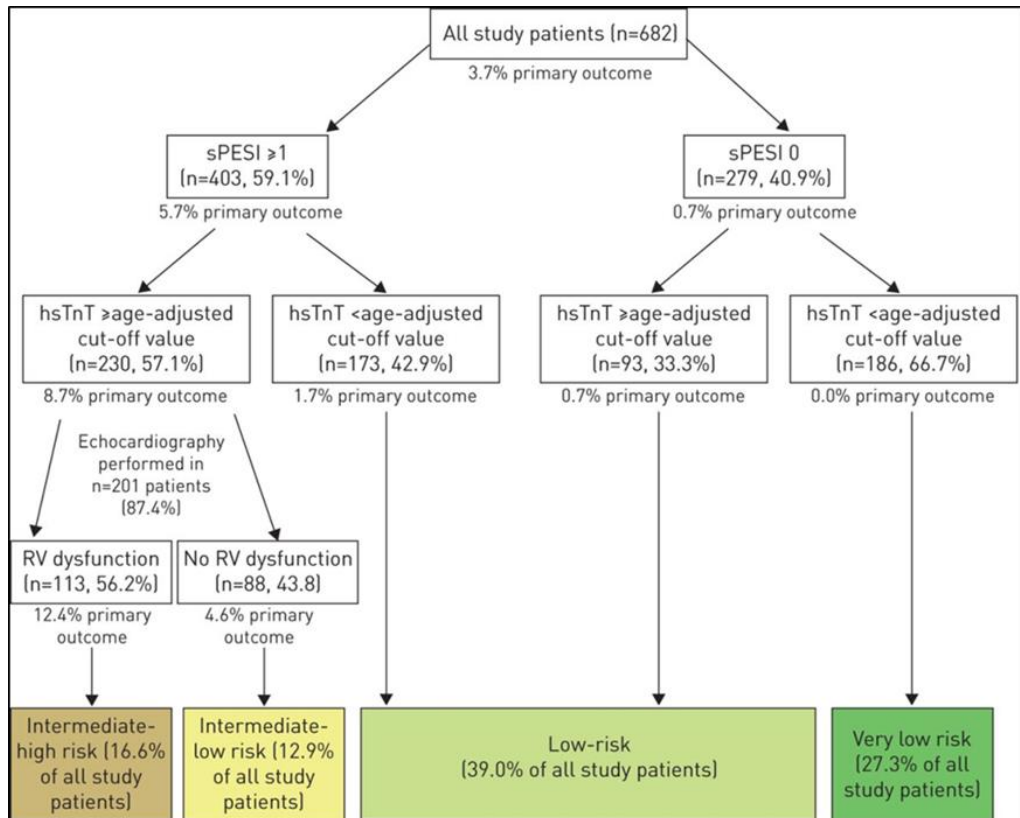
La línea discontinua indica ausencia de evidencia definitiva (fibrinólisis) o de experiencia clínica amplia (rivaroxaban).

Para aquellas situaciones no contempladas en el algoritmo, se recomienda hospitalización y tratamiento anticoagulante convencional.

Gráfico y texto extraído de: F. Uresandi et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. Arch Bronconeumol. 2013;49(12):534–547.

Otro estudio que sigue un esquema similar y la división en cuatro grupos de riesgo es el ya comentado de Anja Kaeberich et al135 (Tabla 95).

TABLA 95. Pasos para estratificar el riesgo de la embolia pulmonar basado en la relación entre el valor del PESIs, los niveles de troponina T US y la edad, añadiendo posteriormente la evaluación ecocardiográfica²²⁵.



La diferencia principal con el anterior resumen es que en este estudio comienzan calculando el PESIs, dividiendo en un primer paso en dos grupos (PESIs 0 y PESIs ≥ 1). Posteriormente, realizan la medición de la troponina ultrasensible ajustada a edad. Así en el grupo de PESIs 0, se divide posteriormente en los grupos de bajo riesgo y muy bajo riesgo (que equivale a los grupos de bajo riesgo y riesgo estándar del estudio español). Los pacientes con PESIs ≥ 1 con valores bajos de troponina ultrasensible ajustada a la edad, también forman parte del grupo de bajo riesgo o estándar. El resto de pacientes del grupo PESIs ≥ 1 , con valores altos de troponina ultrasensible ajustada a edad, que presenten datos de disfunción ventricular derecha se

catalogan como pacientes de riesgo intermedio-alto y los que no presentan datos de disfunción ventricular derecha, como de riesgo intermedio-bajo.

Sin embargo lo que llama la atención de este estudio es precisamente la clasificación que se hace de los pacientes con PESIs ≥ 1 . Si nos fijamos en la clasificación que acabamos de hacer y en la estratificación de los pacientes, tras hacer la ecocardiografía se separa a los pacientes según la presencia o no de disfunción ventricular derecha. Según lo visto hasta ahora, los pacientes de riesgo intermedio, presentan estabilidad hemodinámica con datos de disfunción ventricular, pero en este estudio, los pacientes con PESIs alto, positividad en biomarcadores y ecografía sin datos relevantes son los denominados “intermedios-bajos” y si ya aparecen datos ecocardiográficos de malfunción de VD, “intermedios-altos”, pero estas definiciones no son superponibles a los grupos de riesgo intermedio y alto riesgo del estudio español ni a otros estudios que emplean estas mismas gradaciones.

Según esto y decantándonos por seguir el estudio nacional, hemos obtenido más de un 50% de pacientes repartidos entre los grupos de bajo riesgo y riesgo estándar, seguido en frecuencia por los pacientes de grupo intermedio y por último, los alto riesgo. Hemos decidido calcular el *score* APACHE II a todos los grupos de riesgo (a la totalidad de pacientes incluida en el estudio y no solo a los pacientes de UVI). Así, hemos observado claramente un aumento progresivo en las medias de este *score* conforme aumentamos el riesgo del episodio de TEP, observando APACHE II con medias de 9 en los grupos de bajo riesgo hasta llegar a los máximos de 20 puntos para el grupo intermedio y 28 para el grupo de alto riesgo o alto riesgo. Si seleccionamos posteriormente solo a los pacientes ingresados en UVI, obtenemos las siguientes medias de APACHE II: grupo bajo riesgo, 12; 15 en el grupo estándar; 20 en el grupo intermedio y 27 en el grupo de alto riesgo. Estos datos son muy interesantes pues, como hemos visto en el estudio turco, habría que empezar a considerar las puntuaciones > 18 en este *score* para caracterizar mejor a los pacientes que puedan ingresar en cuidados críticos, en nuestra muestra, los pacientes intermedios y alto riesgo. Como también resulta lógico, los pacientes de bajo riesgo son significativamente más jóvenes; hay que recordar que uno de los parámetros evaluados en la escala PESI es la edad, de forma que, por ejemplo, un paciente de > 80 años de edad, sin más comorbilidad, tendría un

PESIs = 1 (que correspondería a un alto riesgo) y en la escala PESI, una edad de 85 años sin más comorbilidad correspondería a una clase III. Si a esto añadimos la puntuación correspondiente por comorbilidad previa y por hallazgos clínicos propios del episodio del TEP el riesgo de mortalidad aumenta. A raíz de esto se ha realizado un test de comparaciones múltiples de Bonferroni y se ha observado que la significación estadística se ha obtenido al comparar el grupo de bajo riesgo con los demás (con una $p < 0,001$ para todas las comparaciones realizadas). Igualmente, los pacientes de bajo riesgo, quizá por ser más jóvenes, fueron significativamente más activos y con menos antecedentes de cáncer, mientras que los más sedentarios y con más neoplasia fueron los pacientes del grupo estándar seguido por los del grupo intermedio.

Si procedemos al estudio de las comorbilidades y a su supervivencia esperable según ellas, se observa, también de forma lógica, que los pacientes del grupo de bajo riesgo son los que mayoritariamente presentan un Índice de Charlson (ICh) de 0 puntos, mientras que en los pacientes de riesgo intermedio no hay ninguno con ICh = 0 puntos. Cabe destacar que en el grupo de riesgo estándar, es donde más se aprecian categorías de ICh ≥ 1 punto, aunque hay que tener en cuenta que el número de pacientes incluido en este grupo es más del doble de los demás (134 pacientes frente a 53 de bajo riesgo; 57 de riesgo intermedio y 29 del grupo de alto riesgo) por lo que podría influir en estos datos aunque no deja de ser sorprendente que este grupo son los que menos supervivencia presentan por sus comorbilidades previas y que, sin embargo, no han parecido afectar en el episodio actual de TEP.

Tras observar estos datos, se realizó el promedio de ICh en el que, de forma significativa, también hay diferencias de forma que los pacientes del grupo de bajo riesgo presentan una mediana de 3 puntos y el resto de grupos, una mediana de 5 puntos.

Igualmente, se ha realizado el Test de comparaciones múltiples de Bonferroni para estudiar estos resultados, observando que la significación estadística se obtiene al comparar nuevamente al grupo de bajo riesgo con los demás grupos, con una $p < 0,001$ al enfrentar a los de bajo riesgo contra el grupo estándar e intermedio y una $p = 0,002$ al enfrentarlos con el grupo de alto riesgo.

En cuanto a la clínica, cabe señalar que, de forma significativa, la mayoría de los pacientes con síncope pertenecieron al grupo estándar, hecho que podría ser explicado por la mayor comorbilidad previa de estos pacientes. Siguiendo este mismo hilo, la mayoría de los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca fueron los pacientes alto riesgo o de alto riesgo, explicado por la mayor afectación de la función cardiopulmonar afectada por la magnitud del TEP, seguido de los pacientes del grupo estándar, volviendo a la explicación de la mayor puntuación del ICh y por tanto, mayor comorbilidad previa y menor supervivencia en estos pacientes.

En el estudio del desarrollo de inestabilidad hemodinámica, lógicamente > 90% de los pacientes pertenecían al grupo de alto riesgo. Curiosamente, el 6,4% (los restantes) pertenecieron al grupo estándar y, sin embargo, ningún paciente del grupo intermedio se desestabilizó desde el punto de vista hemodinámico. La única explicación que encontramos para estos hallazgos, en cuanto al grupo estándar, sigue radicando en la peor clase funcional basal por la comorbilidades presentadas, aunque hay que tener en cuenta también que ese porcentaje corresponde únicamente a dos pacientes; y en cuanto al grupo intermedio y revisando las historias clínicas de los pacientes, la explicación a dichos hallazgos fue el estrecho seguimiento ecocardiográfico que se realizó, la monitorización continua y la administración precoz de trombolíticos a su ingreso en UVI.

Al realizar la valoración de la escala PESI, la gran mayoría de los pacientes dentro de las clases I-III correspondieron a pacientes de riesgo bajo y estándar, mientras que > 50% de los pacientes dentro de los grupos IV-V lo conformaron los de los grupos intermedio y alto grado. Posteriormente, se realizó la escala PESIs encontrando diferencias igualmente significativas, puesto que prácticamente el 100% de los pacientes con PESIs = 0 puntos fueron los pacientes de bajo riesgo y > 80% de los pacientes con PESIs máximo de 4 puntos lo conformaron los pacientes con riesgo alto e intermedio, encontrando una correlación bastante aceptable entre las dos escalas.

Analíticamente, se encuentran valores progresivamente mayores de NT-ProBNP conforme aumentó el riesgo, encontrando, por tanto, el máximo valor en el grupo de alto riesgo. Esta significación estadística se ha observado al enfrentar los grupos bajo y

de alto riesgo en un test de Bonferroni, pese a lo cual, la p resultante es de 0,071, cuestión que podría solucionarse al aumentar el tamaño muestral.

En cuanto a las cifras de creatinina, se observan los valores más altos en los pacientes de alto riesgo (lógicamente al tener alterada la hemodinámica) y menores valores en los pacientes de bajo riesgo (al tener menos comorbilidad y menor afectación por el episodio de TEP). La significación estadística se obtiene en el Test de Bonferroni, al enfrentar al grupo de alto riesgo contra los demás.

En cuanto a la PaO₂ se observan también mayores valores en los pacientes de bajo riesgo y menores cifras en los pacientes alto riesgo (explicado por la afectación de la vasculatura pulmonar y el aumento de resistencias en los pacientes de alto riesgo). Esta vez, en el test de comparaciones múltiples, la significación estadística se obtiene al comparar el grupo de bajo riesgo contra los grupos intermedio y de alto riesgo.

Los valores más bajos de troponina T los ha registrado el grupo de bajo riesgo, por menor afectación cardíaca, y las mayores cifras, los pacientes del grupo intermedio ($p = 0,001$). Con el Test de Bonferroni se aprecia que la significación estadística se ha obtenido al enfrentar el grupo de riesgo intermedio contra los grupos de riesgo bajo y estándar. Estos hallazgos concuerdan con la mejor hemodinámica y función cardíaca de los pacientes de bajo riesgo y la mayor afectación cardiopulmonar aguda de los pacientes del grupo intermedio. Aunque los resultados son esperables, quizá se pudieran haber podido esperar mayores cifras de troponina en los pacientes del grupo estándar, acorde con la menor reserva cardiopulmonar previa de estos pacientes pero a la vez, el síncope y la insuficiencia cardíaca presentada por estos pudieran deberse precisamente a la escasa capacidad de respuesta de estos pacientes ante eventos agudos cardiopulmonares, sin necesidad de que hubiera un empeoramiento significativo en su función cardíaca o daño añadido (en cuyo caso, seguramente, no hubieran podido ser encuadrados dentro del grupo estándar).

En el caso de la troponina ultrasensible, los valores más bajos también han correspondido a los pacientes de bajo riesgo mientras que los valores más altos, a los pacientes de alto riesgo. En este caso, en el Test de Bonferroni se encuentra la

significación estadística nuevamente al enfrentar al grupo de alto riesgo contra los grupos de bajo riesgo y estándar y al grupo de alto riesgo contra el grupo de bajo riesgo.

En el siguiente escalón de valoración, tenemos la exploración ecocardiográfica. La gran mayoría de los pacientes con una velocidad de regurgitación tricuspídea leve y un área de regurgitación de $< 4 \text{ cm}^2$ lo conformaron los pacientes de los grupos bajo y estándar. En el caso del grupo de bajo riesgo, es lógico pensar que a menor afectación o magnitud del TEP menor afectación cardíaca y en el caso del grupo estándar iría a favor de la explicación vertida en cuanto a los valores de troponina. Se observa además, que la mayoría de los pacientes con velocidad moderada o grave y con áreas mayores de regurgitación tricuspídea corresponden a los pacientes del grupo intermedio, lo que va a favor de la mayor afectación cardíaca derecha en estos pacientes y que comienza a orientar a la disfunción ventricular típicamente presentada en este grupo.

No se ha hallado ningún paciente del grupo de bajo riesgo con dilataciones severas ni de aurícula ni ventrículo derechos, mientras que son los pacientes de alto riesgo los que predominan en estos estadíos. Aun así, llama la atención observar que el grupo estándar presenta un 37,5% de pacientes con dilatación severa ventricular al igual que el grupo de alto riesgo, mientras que el grupo intermedio, solo un 25%, a expensas de un mayor porcentaje en el estadio moderado con más de un 50%.

Se ha valorado igualmente la presión de arteria pulmonar sistólica (PAPs) y media (PAPm). En cuanto a la primera, se observan las mayores cifras en los pacientes de riesgo intermedio seguido del grupo estándar, mientras que en cuanto a la PAPm, las mayores cifras se observan en los pacientes del grupo intermedio (con HTP moderada y grave) mientras que en el grupo de alto riesgo predomina la HTP grave y en el grupo estándar la HTP moderada. Los hallazgos del grupo estándar concuerdan con la mayor dilatación de cavidades cardíacas de estos pacientes, si bien, como se ha visto, presentan baja regurgitación tricuspídea, quizá asociado a la media de TAPSE (18 mm) de estos pacientes. En este apartado debemos destacar que, si bien no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al TAPSE, el grupo intermedio presenta una media de 21 mm, superior a la del grupo de alto riesgo y grupo estándar, hecho que no concuerda con la mayor regurgitación tricuspídea, mayor dilatación ventricular y mayores presiones pulmonares, por lo que pensamos que puede haber un sesgo de

observador, al no haber sido las ecocardiografías realizadas siempre por el mismo operador y ser una técnica y unas medidas muy subjetivas, por lo que este dato debe ser tomado con cautela.

Del total de pacientes ingresados en UVI por TEP, el 60% correspondieron a grupo intermedio y estándar, el 25% a alto riesgo y el 20% a bajo riesgo. Debemos hacer constar que los pacientes de bajo riesgo no debieron haber sido ingresados en UCI por lo que puede existir un sesgo de selección, que podría afectar al posterior análisis de los pacientes de cuidados críticos. Los pacientes ingresados del grupo estándar lo hicieron mayoritariamente, no por el episodio de TEP sino por petición de monitorización continua para vigilancia de enfermedades previas al no contar en nuestro hospital con unidad de cuidados intermedios. Hay que hacer constar igualmente que solo el 50% de los pacientes de alto riesgo fueron ingresados en nuestra unidad. El resto fueron rechazados de la unidad de críticos por tratarse de pacientes muy mayores con mucha comorbilidad y mala calidad de vida previa y escasa respuesta a las medidas iniciadas o pacientes en situación preterminal, por lo que se consideró que no se beneficiarían de cuidados críticos.

En cuanto a la fibrinólisis efectuada, se realizó en el 46% de los pacientes de alto riesgo (el resto presentaba contraindicaciones para la administración del fármaco o negativa por su parte a recibir fibrinolítico) y el 31% de los pacientes del grupo intermedio. Destacamos la fibrinólisis en un único paciente del grupo de bajo riesgo por empeoramiento significativo por retrombosis. Este paciente tras fibrinólisis se derivó a su hospital de procedencia y no pudo seguirse en el tiempo para conocer la causa de la retrombosis (presumiblemente alteración congénita de la coagulación). Los pacientes que no se fibrinolisaron pese a ser de alto riesgo fue por rechazo del paciente o por contraindicación para fibrinólisis.

No se han registrado sangrados mayores en los pacientes ingresados en UVI (incluyendo fibrinolisados y no fibrinolisados) y en cuanto a sangrados menores (catalogados como epistaxis yugulable, sangrado en zonas de punción o sangrado menor vesical con hematuria controlable), la mayoría aconteció en el grupo de intermedios con un 41%, seguido por el grupo de alto riesgo con un casi 30%. Aun así, no se hallaron diferencias significativas en este dato.

En cuanto a la necesidad de intubación orotraqueal y necesidad de ventilación mecánica, precisaron ventilación artificial únicamente tres pacientes de los 55 precisaron ingreso en UVI, siendo todos ellos varones, repartiéndose entre intermedios (un único paciente) y alto riesgo (dos pacientes) tampoco empleamos una estrategia exclusiva de ventilación sino que los parámetros ventilatorios fueron guiados por valores gasométricos y respuesta hemodinámica a los cambios realizados. Con respecto a la alta mortalidad en los pacientes que precisaron intubación, desconocemos si la aplicación de una estrategia específica de ventilación para embolia pulmonar, como sucede con el síndrome de distress respiratorio del adulto, puede tener influencia positiva. Por tanto, recomendamos la realización de nuevos estudios orientados a la ventilación de estos pacientes para ayudar a esclarecer estas dudas.

Haciendo un análisis rápido de la mortalidad global (puesto que después se estudiará con más detalle), se aprecia que un 50% de los fallecidos perteneció al grupo estándar y un 25%, al grupo intermedio. La elevada mortalidad del grupo estándar puede nuevamente hacer referencia al elevado ICh que presentaban estos pacientes, debiendo recordar que un ICh de 5 puntos se corresponde con una supervivencia estimada a los 10 años del 20%. Dentro de la mortalidad a 30 días, no falleció ningún paciente del grupo de bajo riesgo ni del estándar, mientras que dos pacientes del grupo intermedio y otros dos del alto riesgo fallecieron (correspondiente a un 3,5% y a un 6,8% respectivamente) siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico. Por último, en la mortalidad a los 6 meses, también fueron protagonistas los pacientes del grupo intermedio con un 38%, seguidos por el grupo estándar con un 35% y por último, el grupo de alto riesgo con un 17,6%. Estas diferencias también fueron significativas y se analizarán con más profundidad al final de este trabajo.

Por último y para concluir, haremos un análisis de la mortalidad. No hemos encontrado estudios muy amplios ni que aporte demasiada información sobre la mortalidad en estos pacientes, si bien, la mayoría de ellos se centran en intentar determinar un porcentaje de fallecimiento según grupo de riesgo o escala de severidad.

Como se ha ido comentando a lo largo de este trabajo es de vital importancia, no solo establecer el diagnóstico precoz de TEP, sino realizar una evaluación del riesgo de mortalidad y una evaluación, por tanto, del pronóstico para la toma de decisiones

terapéuticas y ubicación del paciente donde más beneficios le pueda aportar. Recordamos que la presencia de inestabilidad hemodinámica (existencia de shock o hipotensión arterial persistente definida como presión arterial sistólica < 90 mm Hg o caída de la presión de > 40 mm Hg durante más de 15 minutos cuando no la causan arritmias cardíacas de nueva aparición, hipovolemia o sepsis), define sin más a los pacientes de alto riesgo que requieren un manejo y tratamiento inmediatos y específicos^{10,155,226}. En este grupo de pacientes se ha estimado que la mortalidad a corto plazo puede llegar a superar el 15%^{8,154}. En los pacientes que hemos definido como de riesgo intermedio (por su estabilidad clínica y la positivización de biomarcadores cardíacos con disfunción ventricular definida ecocardiográficamente) se ha descrito una mortalidad a corto plazo entre el 3 y el 15%¹⁰ pero hay estudios que la cuantifican superior al 30%, aunque la falta de evidencia hasta el momento, no permite poder establecer una afirmación definitiva al respecto^{118,227}. Así, y estudiando la significación en el pronóstico de la disfunción ventricular diagnosticada radiológicamente, Schoepf et al.²²⁸ concluye que el VPP para mortalidad por cualquier causa a 30 días en este grupo de pacientes era del 16%, mientras que en el estudio de Van der Meer et al.²²⁹, el VPP de la EP fatal (mortalidad a 90 días) era del 10%.

La escala PESI con su puntuación ponderada y que tiene en cuenta datos como comorbilidad, edad, factores preexistentes y afectación cardiopulmonar y neurológica del episodio actual de TEP, es de ayuda, no solo a la hora de clasificar al paciente según gravedad, sino a la hora de toma de decisiones en cuanto a la ubicación del paciente y a la correlación entre el puntaje y la probabilidad de fallecimiento. Es de especial interés en los pacientes que son catalogados de bajo riesgo, puesto que pueden ser dados de alta a domicilio con seguimiento ambulatorio (la mortalidad a corto plazo esperada en este grupo no llega al 1%)¹⁰. La siguiente imagen muestra nuevamente la escala mencionada y la correlación con la mortalidad (Tabla 96 y Tabla 97).

Tabla 96. Escala PESI. Ítems. la puntuación se correlación con la predicción de mortalidad a los 30 días por cualquier causa¹⁰.

| Variable | Puntos |
|--|--------|
| Edad | 1/año |
| Sexo masculino | 10 |
| Cancer | 30 |
| Insuficiencia cardiaca | 10 |
| Enfermedad pulmonar crónica | 10 |
| Frecuencia cardiaca > 110 lat/min | 20 |
| Presion arterial sistolica < 100 mmHg | 30 |
| Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min | 20 |
| Temperatura corporal < 36 °C | 20 |
| Desorientacion, letargo, estupor, coma | 60 |
| SaO ₂ < 90% | 20 |

Tabla 97 Categorías de riesgo de mortalidad a 30 días por cualquier causa: Leyenda: SaO₂: Saturación arterial de oxígeno (pulsioximetría).

| Clase | Puntuación | Riesgo asociado |
|------------------|----------------|---------------------------|
| Clase I | ≤ 65 puntos | 0% (riesgo bajo) |
| Clase II | 66-85 puntos | 1% (riesgo bajo) |
| Clase III | 86-105 puntos | 3,1% |
| Clase IV | 106-125 puntos | 10,4% |
| Clase V | > 125 puntos | 24,4% |

En estas misma guías de la Sociedad Española de Cardiología¹⁰, se reseñan los *scores* de Miller y Walsh^{230,231} para el estudio de la distribución anatómica de los trombos así como la carga de oclusión trombótica del lecho pulmonar arterial mediante angiografía, o la realización de escintigrafía pulmonar²³² o la determinación del índice de obstrucción mediante TC en espiral²²⁹, aunque reflexionan sobre la escasa importancia que pudiera tener en la estratificación del riesgo la evaluación de la

anatomía de la vasculatura pulmonar, sobre la afectación hemodinámica secundaria por lo que en la actualidad, la evaluación anatómica no se emplea como fin pronóstico.

Ya se ha hablado anteriormente del estudio RIETE²³³, en el que se evaluaron 15 520 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa aguda sintomática, con objeto de poder establecer los predictores clínicos independientes de mortalidad en el denominado TEP fatal. Si bien en este estudio aún se emplean las denominaciones de TEP masivo, submasivo o no masivo, nos sirve para intentar extraer una correlación entre la mortalidad y distintos factores que pudieran estar influyendo en la misma. El porcentaje de trombosis venosa profunda (TVP) sin embolia pulmonar fue del 58%; de TEP no masivo sintomático, un 40,4% y de TEP masivo sintomático, un 1,6%. La tasa acumulada de TEP fatal al tercer mes fue del 1,68%. En un análisis multivariable posterior, el riesgo de TEP fatal se multiplicó por 5,42 en los pacientes con TEP no masivo y por 17,5 en los TEP masivo, comparados con los pacientes con TVP sin embolismo pulmonar. Otros factores clínicos independientes estudiados fueron el cáncer (con un OR = 2); la edad > 75 años (con un OR = 2,54) y la inmovilización permanente secundaria a enfermedad neurológica (con un OR = 4,9).

El ya comentado metaanálisis de Becattini et al. de 2007, demostró que los pacientes con TEP y cifras elevadas de troponina presentaban 5 veces más probabilidad de fallecimiento por cualquier causa a corto plazo en los 915 pacientes que estudiaron de siete estudios distintos, aunque el problema principal fue que el estado hemodinámico de estos pacientes era variado o desconocido, los periodos de seguimiento eran diversos y los puntos de corte elegidos para el valor de troponina tampoco eran homogéneos. En la actualidad, y desde el 2010, se están realizando estudios con la determinación de la troponina ultrasensible. En ese año, Lankeit et al.²³⁴ determinaron que el punto de corte para el valor de troponina en el que el VPN para presentar un curso clínico complicado era del 100%, fue de 14 pg/ml. Sin embargo el escaso número de pacientes de la muestra (n = 156) no permitía generalizar sus resultados al resto de la población. Un año más tarde, el mismo grupo ha estudiado dicho punto de corte en una muestra con 500 pacientes, siendo el VPN del 98%²³⁵.

Desde los años 2008-2009, algunos autores parecen concluir que el valor pronóstico de los péptidos natriuréticos es superior al de la troponina convencional, de

forma que permiten distinguir a los pacientes que pudieran seguir un manejo ambulatorio de aquellos que precisarían una actitud más agresiva²³⁶, de tal forma que Klok et al.²³⁷ publicaron un metanálisis incluyendo cuatro estudios que valoraban el péptido natriurético (BNP) en 261 pacientes y otros cuatro en el que se incluían 410 pacientes y que valoraban el NT-proBNP. Encontraron una OR para mortalidad a corto plazo de 7,56 (IC 95%, 3,35-17,09). Sin embargo, y como dato en contra de estudio, no se tuvo en cuenta el estado hemodinámico de los pacientes por lo que esa OR suponemos que está infraestimada en los pacientes de alto riesgo.

Más tarde, Lega et al.²³⁸ publicaron un estudio en el que se incluían a los pacientes hemodinámicamente estables. En este estudio, se demostró un valor pronóstico similar al estudio de Klok, con una OR resultante de 8,2 para la mortalidad a corto plazo (IC 95%, 2,5-26,4).

Si se emplean como puntos de corte 100 pg/ml para el BNP y 500 pg/ml para el NT-proBNP, los VPN para la mortalidad llegan a alcanzar el 98%²³⁶. En un estudio publicado en 2009²³⁹, se redujo ese punto de corte a < 300 pg/ml de NT-proBNP, encontrando un VPN del NT-proBNP para presentar un curso complicado a los 90 días era del 100%, con IC 95% de 92-100, frente a un VPN del 91% para la troponina I, con un IC 95% de 84-95.

Posteriormente, se ha intentado involucrar al NT-proBNP, no solo para seleccionar a aquellos pacientes que puedan seguir manejo domiciliario-ambulatorio²⁴⁰, sino en la valoración del subgrupo de pacientes con TEP con disfunción ventricular derecha (grupo intermedio), dado que, de forma coherente, valores más altos de NT-proBNP se asociarán correlativamente con mayor severidad de disfunción ventricular y por ello, el VPP de mortalidad debería ser elevado²³⁶. De esta forma, han visto la luz diversos estudios que han relacionado cifras de BNP > 500 pg/ml y de NT-proBNP > 1000 pg/ml asociados a la valoración ecocardiográfica de disfunción ventricular, con VPPs elevados, por lo que justificaría el empleo de medidas más agresivas, incluyendo la fibrinólisis^{117,122,234}.

Hay otros estudios que evalúan nuevas sustancias que pudieran estar relacionadas con la mortalidad como la proteína transportadora de ácidos grasos (H-

FABP)²⁴¹ que es un marcador de daño miocárdico precoz y que se piensa pudiera tener un valor superior al de la troponina a la hora de estratificar el pronóstico del TEP estable hemodinámicamente.

Un año más tarde, en 2007, el grupo de Puls²⁴² estudió en una cohorte de 107 pacientes, incluyendo pacientes alto riesgo, la implicación de la proteína H-FABP con un punto de corte de 6 ng/ml, observando que el 41% de los pacientes presentaba un curso clínico complicado (definido como mortalidad por cualquier causa o complicaciones mayores a 30 días), mientras que los pacientes con cifras normales presentaban un curso clínico libre de eventos adversos, con una OR de 71,45 y una $p < 0,0001$. En el análisis multivariante posterior, la H-FABP predecía el resultado con una $p < 0,0001$, mientras que ni la troponina T ni el NT-proBNP lo hicieron. Además, observaron que los pacientes con cifras normales de H-FABP presentaron un excelente pronóstico independientemente de los hallazgos ecocardiográficos, mientras que los pacientes con niveles elevados, presentaron un 23,1% de complicaciones, incluso con ecocardiografía normal (OR = 5,6), porcentaje que aumentó a un 57,1% si se asociaba a disfunción ventricular derecha diagnosticada ecocardiográficamente (OR = 81,4).

Dos años después, el mismo grupo²⁴³ publicaba una cohorte 126 de pacientes con TEP estables hemodinámicamente. Observaron que de los 29 pacientes que presentaron cifras de H-FABP por encima del punto de corte, el 28% presentó complicaciones, frente a uno de los 97 pacientes con niveles de la proteína bajos, lo que supone un VPN del 99%; $p < 0,001$. Posteriormente, se realizó una regresión logística, en la que el punto de corte de > 6 ng/ml se asociaba a un aumento de 36,6 veces el riesgo de muerte o de complicaciones. Además, descubrieron que los valores negativos de la proteína se mantenían negativos 24 horas después de su primera determinación, por lo que concluían que no era necesario repetir la medición como sin embargo hay que hacer con la troponina. Aun con todo, no es posible generalizar la asociación presumiblemente existente entre la proteína H-FABP y la mortalidad dado el reducido número de pacientes incluido en el estudio.

Con todo esto, y volviendo a nuestra muestra de pacientes, el análisis de mortalidad realizado del global de pacientes de la muestra, revela una media del tiempo de supervivencia de 8,23 años, en el que las mujeres viven menos (7,97 años) que los

hombres (8,19) pero esta diferencia no ha resultado estadísticamente importante. Aun así, que hay que recordar que nuestras mujeres eran más fumadores y con más antecedentes neoplásicos, con Índices de Charlson (ICh) superiores por lo que estos resultados resultan coherentes con lo encontrado en la muestra.

Posteriormente, se realiza el estudio de mortalidad según los grupos de riesgo evaluados previamente. Para los grupos de bajo riesgo y estándar se observa una supervivencia similar, con una media de 7,44 años para el primer grupo y 8,17 para el segundo. Llama la atención que el grupo estándar, que presentaba mayor ICh y por tanto, menor supervivencia, presente una vida media más larga que el grupo de bajo riesgo, sin embargo al evaluar once años de estudio, observamos que el 90,6% de los pacientes de bajo riesgo continúan vivos, mientras que del grupo estándar el 76,7%. Posteriormente, se observa un descenso en la vida media tanto del grupo intermedio como del alto riesgo, a 6,97 años y 6,25 años respectivamente. A los siete años, continúan vivos el 73,7% de los intermedios y el 62,1% de los alto riesgo. Estos datos, estadísticamente significativos ($p = 0,014$) concuerdan con el aumento progresivo de gravedad y, por tanto, con el mayor riesgo presentado conforme avanzamos en los distintos grupos de TEP.

A continuación, estudiamos la mortalidad de los pacientes con TEP con antecedentes neoplásicos. De forma lógica, estadísticamente relevante y como ya se ha venido comentando de estudios anteriores, los pacientes con enfermedad oncológica presentaron una media de supervivencia de 5,3 años mientras que los pacientes libres de enfermedad de 8,8 años. En el tiempo de estudio, el 59% de los pacientes oncológicos continuaba vivo mientras que los pacientes sin cáncer continuaban vivos un 83,1%.

Si valoramos la mortalidad en función de ICh, PESI y PESI:

Tabla 98 Mortalidad acontecida en función de las categorías de PESI, PESIs e ICh

| Escala | Media de supervivencia (años) | Supervivencia al finalizar estudio | Significativo |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|----------------------|
| ICh 0 puntos | 8,64 | 94,1% | No |
| ICh 1-2 puntos | 8,18 | 77,4% | |
| ICh 3-4 puntos | 7,69 | 84,9% | |
| ICh \geq 5 puntos | 7,46 | 71,5% | |
| PESI clase I | 7,41 | 94,4% | Sí |
| PESI clase II | 7,8 | 95,2% | |
| PESI clase III | 6,87 | 75,3% | |
| PESI clase IV | 6,91 | 68,8% | |
| PESI clase V | 6,68 | 63,8% | |
| PESIs0 | 7,42 | 95% | Sí |
| PESIs 1 | 7,49 | 84% | |
| PESIs 2 | 5,99 | 71,8% | |
| PESIs 3 | 6,97 | 66,7% | |
| PESIs 4 | 4,14 | 46,2% | |

Llama la atención el porcentaje tan alto de vivos al finalizar el estudio de los pacientes con ICh 3-4 puntos, superior al escalón de pacientes con ICh 1-2 puntos. Tras revisar nuevamente las historias encontramos que presentaban menor enfermedad neoplásica y menos antecedentes tabáquicos, por lo que seguramente estos resultados estén relacionados. Por el contrario, observamos que las escalas PESI y PESIs se relacionan adecuadamente con la mortalidad en función del grado o clase presentados.

Una vez realizado este estudio, quisimos comprobar que ocurría al año del evento, por lo que volvemos a presentar la Tabla 99.

Tabla 99 Mortalidad acontecida en función de las categorías de PESI, PESIs e ICh, al año

| Escala | Supervivencia al año | Significativo |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------|
| ICH 0 puntos | 94% | |
| ICH 1-2 puntos | 75% | Sí |
| ICH 3-4 puntos | 84,9% | |
| ICH ≥ 5 puntos | 71,5% | |
| PESI clase I | 94,4% | |
| PESI clase II | 95% | |
| PESI clase III | 74,3% | Sí |
| PESI clase IV | 68,7% | |
| PESI clase V | 63% | |
| PESIs0 | 95% | |
| PESIs 1 | 82,9% | |
| PESIs 2 | 71,8% | Sí |
| PESIs 3 | 66,7% | |
| PESIs 4 | 46,15% | |

Como podemos observar, los resultados han sido similares a los de mortalidad global, y continúan observando las diferencias que encontramos con respecto al grupo ICh 3-4 puntos, pero esta vez, los hallazgos al año, han sido significativos. Debemos recordar, que la escala de Charlson originariamente evaluaba la mortalidad al año.

A continuación, pasamos a valorar la mortalidad según el lugar de hospitalización, y así, se obtuvo una media de supervivencia de 8,42 años para los pacientes de UVI (80% vivo al finalizar el estudio) frente a los 7,94 años de los pacientes de planta de hospitalización (76% vivo al final el estudio). Aunque estas diferencias no han resultado ser estadísticamente relevantes, se aprecia que los pacientes de UVI han sobrevivido más que los de planta de hospitalización, resultados coherentes con el menor ICh de los pacientes del primer grupo y con la precocidad en el diagnóstico e instauración del tratamiento.

Ahora, pasamos a hacer un estudio combinado entre la presencia o no de enfermedad neoplásica y el lugar de hospitalización, según la Tabla 100.

Tabla 100 Presencia de enfermedad neoplásica y lugar de hospitalización

| Pacientes | Media de supervivencia (años) | Supervivencia al finalizar estudio | Significativo |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------|
| Oncológico SI/ UVI | 4,44 | 50% | |
| Oncológico NO/ UVI | 9,31 | 87,5% | Sí |
| Oncológico SI/ Planta | 4,93 | 60,8% | |
| Oncológico NO/ Planta | 8,57 | 81,5% | Sí |

Como se puede observar, para ambos grupos, la supervivencia es menor para los pacientes con enfermedad neoplásica y dentro de los pacientes sin cáncer, sobreviven más los pacientes que ingresaron en UVI. Este subgrupo de pacientes presentó menor ICh que los pacientes de planta sin enfermedad oncológica.

Para finalizar este trabajo, hemos realizado un estudio de modelo de riesgos proporcionales de Cox. Tras proponer los candidatos para ser incluidos y tras las exclusiones pertinentes mediante tres pasos, se quedaron incluidas las variables de edad y cáncer, siendo significativas ambas como se ha ido viendo además a lo largo del trabajo. Para conocer su peso real sobre la mortalidad, se obtuvo que los pacientes con cáncer presentaron 3,2 veces más riesgo de fallecer que los pacientes libres de enfermedad (IC 95% de 1,9-5,4; $p < 0,001$), mientras que la edad no obtuvo un resultado estadísticamente significativo tras valorar tres grupos etarios.

Futuras líneas de investigación

Quedan abiertas distintas líneas de investigación de las que quiero resaltar las siguientes:

- ✓ En estudios futuros es recomendable la valoración de realización de trombolisis aguda guiada con catéter para pacientes de riesgo intermedio por el menor riesgo de sangrado que supone al compararlo con la trombolisis sistémica. Igualmente la

comparación de técnicas (trombolisis sistémica, cirugía o catéter) en estos pacientes es prioritario para establecer la mejor técnica en el manejo del grupo intermedio.

✓ Deben realizarse los trabajos necesarios orientados para establecer la mejor estrategia a la hora de ventilar a los pacientes con TEP que precisan ventilación mecánica. En nuestro estudio, debido al escaso tamaño muestral no fue posible un estudio más exhaustivo del que poder sacar conclusiones.

✓ Es recomendable analizar el *score* APACHE II en los pacientes con TEP para definir mejor y seleccionar a aquellos pacientes que puedan precisar un manejo más estrecho.

✓ Igualmente, si bien el problema principal de la fibrinólisis son los eventos hemorrágicos, es recomendable realizar estudios con objeto de estudiar la variabilidad de la respuesta a los agentes fibrinolíticos, dato que podría dar respuesta a los pacientes con retrombosis pese a trombolisis sistémica.

✓ En pacientes del grupo intermedio mayores de 75 años, podría ser interesante el estudio reglado del efecto de la administración de la mitad de dosis del fármaco fibrinolítico, dada la gravedad de las complicaciones hemorrágicas.

✓ Igualmente, y como sugiere el estudio MOPETT, podrían plantearse estudio con reducción de dosis de fibrinolítico en todos los pacientes que deban ser fibrinolisados, con intención de minimizar el riesgo hemorrágico.

7. CONCLUSIONES

1. La enfermedad tromboembólica venosa aguda es una entidad que se ha manifestado en pacientes con una edad media de 71 años, sedentarios y obesos.

2. Las mujeres con enfermedad tromboembólica venosa presentan antecedente tabáquico, importante comorbilidad (índice de Charlson) y cáncer, siendo menor su supervivencia.

3. Los varones con enfermedad tromboembólica venosa presentan una mayor comorbilidad neurológica y vascular.

4. Se observa una correlación directa entre la escala pronóstica PESI y el índice de Charlson con la mortalidad en pacientes con ETV.

5. Los marcadores séricos ultrasensibles (troponina, NT-proBNP) valorados de forma aislada, no han mostrado utilidad en la muestra global, excepto la determinación del D-dímero que reveló un incremento de la carga trombótica en pacientes con ETV ingresados en UVI. Su determinación debe ser valorada en el contexto clínico (estabilidad o inestabilidad hemodinámica) junto a técnicas de imagen (ecocardiografía transtorácica y TC vascular torácico).

6. La ecocardiografía transtorácica mostró escasa utilidad en pacientes con ETV catalogados como de bajo riesgo. Sin embargo, demostró ser una técnica útil en pacientes con ETV de riesgo intermedio y alto (estos últimos asociados a inestabilidad hemodinámica).

7. En nuestra serie, un 20% de los pacientes presentaron ETV de riesgo intermedio, siendo la anticoagulación la terapia estándar y, excepcionalmente, la fibrinólisis.

8. Los pacientes varones con ETV ingresados en UVI mostraron una mayor comorbilidad, severidad en la escala PESI y APACHE II y menor supervivencia respecto a las mujeres con ETV en UVI. No se observaron diferencias en cuanto a la respuesta a la terapia fibrinolítica según género.

9. La mortalidad de los pacientes de grupo intermedio fue significativamente mayor que la de los pacientes de bajo riesgo y riesgo estándar, mientras que la mortalidad en todos ellos continuó siendo menor que en los pacientes alto riesgo. Los pacientes con cáncer sobreviven menos que los pacientes libres de enfermedad. La escala de Charlson ha evaluado mejor la supervivencia al año del evento que al finalizar el estudio, con datos concordantes a los de PESI y PESI simplificada.

10. El análisis de mortalidad a 30 días no mostró diferencias significativas entre pacientes con riesgo intermedio y los de alto riesgo.

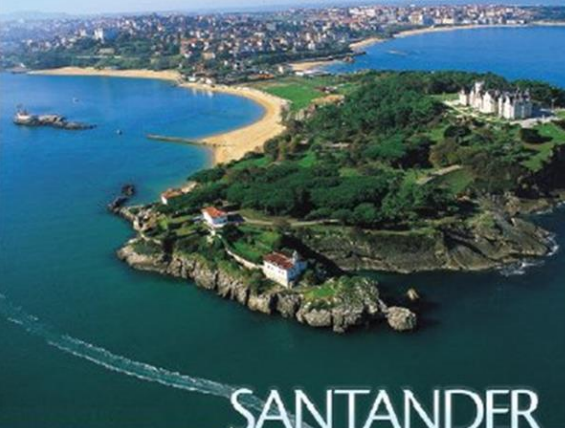
8. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DEL PRESENTE
ESTUDIO

XLVII Congreso Nacional de la SEMICYUC

AVANCE PROGRAMA

XXXVIII Congreso Nacional de la SEEUC

"Medicina intensiva mas allá de la UCI. Nuevos retos"



SANTANDER

DEL 10 AL 13 DE JUNIO DE 2012

SEEUC
Sociedad Española de Unidades Coronarias e Unidades de Cuidados Intensivos

SEMICYUC
Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias

medicina intensiva

Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias
Federación Española de Sociedades de Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Incluido en Índice Medicamentoso del OMS/ES/América Latina 2009

Volumen 36, Especial Congreso. Junio 2012

XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)
Santander, 10-13 de junio de 2012

Lunes 11 de junio (páginas 1-66)

| | |
|---|-------------|
| Simposio: 11 de junio (páginas 1-66) | 1-66 |
| Simposio: 12 de junio (páginas 67-122) | 67-122 |
| Simposio: 13 de junio (páginas 123-178) | 123-178 |
| Simposio: 14 de junio (páginas 179-234) | 179-234 |
| Simposio: 15 de junio (páginas 235-290) | 235-290 |
| Simposio: 16 de junio (páginas 291-346) | 291-346 |
| Simposio: 17 de junio (páginas 347-402) | 347-402 |
| Simposio: 18 de junio (páginas 403-458) | 403-458 |
| Simposio: 19 de junio (páginas 459-514) | 459-514 |
| Simposio: 20 de junio (páginas 515-570) | 515-570 |
| Simposio: 21 de junio (páginas 571-626) | 571-626 |
| Simposio: 22 de junio (páginas 627-682) | 627-682 |
| Simposio: 23 de junio (páginas 683-738) | 683-738 |
| Simposio: 24 de junio (páginas 739-794) | 739-794 |
| Simposio: 25 de junio (páginas 795-850) | 795-850 |
| Simposio: 26 de junio (páginas 851-906) | 851-906 |
| Simposio: 27 de junio (páginas 907-962) | 907-962 |
| Simposio: 28 de junio (páginas 963-1018) | 963-1018 |
| Simposio: 29 de junio (páginas 1019-1074) | 1019-1074 |
| Simposio: 30 de junio (páginas 1075-1130) | 1075-1130 |
| Simposio: 31 de junio (páginas 1131-1186) | 1131-1186 |
| Simposio: 1 de julio (páginas 1187-1242) | 1187-1242 |
| Simposio: 2 de julio (páginas 1243-1298) | 1243-1298 |
| Simposio: 3 de julio (páginas 1299-1354) | 1299-1354 |
| Simposio: 4 de julio (páginas 1355-1410) | 1355-1410 |
| Simposio: 5 de julio (páginas 1411-1466) | 1411-1466 |
| Simposio: 6 de julio (páginas 1467-1522) | 1467-1522 |
| Simposio: 7 de julio (páginas 1523-1578) | 1523-1578 |
| Simposio: 8 de julio (páginas 1579-1634) | 1579-1634 |
| Simposio: 9 de julio (páginas 1635-1690) | 1635-1690 |
| Simposio: 10 de julio (páginas 1691-1746) | 1691-1746 |
| Simposio: 11 de julio (páginas 1747-1802) | 1747-1802 |
| Simposio: 12 de julio (páginas 1803-1858) | 1803-1858 |
| Simposio: 13 de julio (páginas 1859-1914) | 1859-1914 |
| Simposio: 14 de julio (páginas 1915-1970) | 1915-1970 |
| Simposio: 15 de julio (páginas 1971-2026) | 1971-2026 |
| Simposio: 16 de julio (páginas 2027-2082) | 2027-2082 |
| Simposio: 17 de julio (páginas 2083-2138) | 2083-2138 |
| Simposio: 18 de julio (páginas 2139-2194) | 2139-2194 |
| Simposio: 19 de julio (páginas 2195-2250) | 2195-2250 |
| Simposio: 20 de julio (páginas 2251-2306) | 2251-2306 |
| Simposio: 21 de julio (páginas 2307-2362) | 2307-2362 |
| Simposio: 22 de julio (páginas 2363-2418) | 2363-2418 |
| Simposio: 23 de julio (páginas 2419-2474) | 2419-2474 |
| Simposio: 24 de julio (páginas 2475-2530) | 2475-2530 |
| Simposio: 25 de julio (páginas 2531-2586) | 2531-2586 |
| Simposio: 26 de julio (páginas 2587-2642) | 2587-2642 |
| Simposio: 27 de julio (páginas 2643-2698) | 2643-2698 |
| Simposio: 28 de julio (páginas 2699-2754) | 2699-2754 |
| Simposio: 29 de julio (páginas 2755-2810) | 2755-2810 |
| Simposio: 30 de julio (páginas 2811-2866) | 2811-2866 |
| Simposio: 31 de julio (páginas 2867-2922) | 2867-2922 |
| Simposio: 1 de agosto (páginas 2923-2978) | 2923-2978 |
| Simposio: 2 de agosto (páginas 2979-3034) | 2979-3034 |
| Simposio: 3 de agosto (páginas 3035-3090) | 3035-3090 |
| Simposio: 4 de agosto (páginas 3091-3146) | 3091-3146 |
| Simposio: 5 de agosto (páginas 3147-3202) | 3147-3202 |
| Simposio: 6 de agosto (páginas 3203-3258) | 3203-3258 |
| Simposio: 7 de agosto (páginas 3259-3314) | 3259-3314 |
| Simposio: 8 de agosto (páginas 3315-3370) | 3315-3370 |
| Simposio: 9 de agosto (páginas 3371-3426) | 3371-3426 |
| Simposio: 10 de agosto (páginas 3427-3482) | 3427-3482 |
| Simposio: 11 de agosto (páginas 3483-3538) | 3483-3538 |
| Simposio: 12 de agosto (páginas 3539-3594) | 3539-3594 |
| Simposio: 13 de agosto (páginas 3595-3650) | 3595-3650 |
| Simposio: 14 de agosto (páginas 3651-3706) | 3651-3706 |
| Simposio: 15 de agosto (páginas 3707-3762) | 3707-3762 |
| Simposio: 16 de agosto (páginas 3763-3818) | 3763-3818 |
| Simposio: 17 de agosto (páginas 3819-3874) | 3819-3874 |
| Simposio: 18 de agosto (páginas 3875-3930) | 3875-3930 |
| Simposio: 19 de agosto (páginas 3931-3986) | 3931-3986 |
| Simposio: 20 de agosto (páginas 3987-4042) | 3987-4042 |
| Simposio: 21 de agosto (páginas 4043-4098) | 4043-4098 |
| Simposio: 22 de agosto (páginas 4099-4154) | 4099-4154 |
| Simposio: 23 de agosto (páginas 4155-4210) | 4155-4210 |
| Simposio: 24 de agosto (páginas 4211-4266) | 4211-4266 |
| Simposio: 25 de agosto (páginas 4267-4322) | 4267-4322 |
| Simposio: 26 de agosto (páginas 4323-4378) | 4323-4378 |
| Simposio: 27 de agosto (páginas 4379-4434) | 4379-4434 |
| Simposio: 28 de agosto (páginas 4435-4490) | 4435-4490 |
| Simposio: 29 de agosto (páginas 4491-4546) | 4491-4546 |
| Simposio: 30 de agosto (páginas 4547-4602) | 4547-4602 |
| Simposio: 31 de agosto (páginas 4603-4658) | 4603-4658 |
| Simposio: 1 de septiembre (páginas 4659-4714) | 4659-4714 |
| Simposio: 2 de septiembre (páginas 4715-4770) | 4715-4770 |
| Simposio: 3 de septiembre (páginas 4771-4826) | 4771-4826 |
| Simposio: 4 de septiembre (páginas 4827-4882) | 4827-4882 |
| Simposio: 5 de septiembre (páginas 4883-4938) | 4883-4938 |
| Simposio: 6 de septiembre (páginas 4939-4994) | 4939-4994 |
| Simposio: 7 de septiembre (páginas 4995-5050) | 4995-5050 |
| Simposio: 8 de septiembre (páginas 5051-5106) | 5051-5106 |
| Simposio: 9 de septiembre (páginas 5107-5162) | 5107-5162 |
| Simposio: 10 de septiembre (páginas 5163-5218) | 5163-5218 |
| Simposio: 11 de septiembre (páginas 5219-5274) | 5219-5274 |
| Simposio: 12 de septiembre (páginas 5275-5330) | 5275-5330 |
| Simposio: 13 de septiembre (páginas 5331-5386) | 5331-5386 |
| Simposio: 14 de septiembre (páginas 5387-5442) | 5387-5442 |
| Simposio: 15 de septiembre (páginas 5443-5498) | 5443-5498 |
| Simposio: 16 de septiembre (páginas 5499-5554) | 5499-5554 |
| Simposio: 17 de septiembre (páginas 5555-5610) | 5555-5610 |
| Simposio: 18 de septiembre (páginas 5611-5666) | 5611-5666 |
| Simposio: 19 de septiembre (páginas 5667-5722) | 5667-5722 |
| Simposio: 20 de septiembre (páginas 5723-5778) | 5723-5778 |
| Simposio: 21 de septiembre (páginas 5779-5834) | 5779-5834 |
| Simposio: 22 de septiembre (páginas 5835-5890) | 5835-5890 |
| Simposio: 23 de septiembre (páginas 5891-5946) | 5891-5946 |
| Simposio: 24 de septiembre (páginas 5947-6002) | 5947-6002 |
| Simposio: 25 de septiembre (páginas 6003-6058) | 6003-6058 |
| Simposio: 26 de septiembre (páginas 6059-6114) | 6059-6114 |
| Simposio: 27 de septiembre (páginas 6115-6170) | 6115-6170 |
| Simposio: 28 de septiembre (páginas 6171-6226) | 6171-6226 |
| Simposio: 29 de septiembre (páginas 6227-6282) | 6227-6282 |
| Simposio: 30 de septiembre (páginas 6283-6338) | 6283-6338 |
| Simposio: 1 de octubre (páginas 6339-6394) | 6339-6394 |
| Simposio: 2 de octubre (páginas 6395-6450) | 6395-6450 |
| Simposio: 3 de octubre (páginas 6451-6506) | 6451-6506 |
| Simposio: 4 de octubre (páginas 6507-6562) | 6507-6562 |
| Simposio: 5 de octubre (páginas 6563-6618) | 6563-6618 |
| Simposio: 6 de octubre (páginas 6619-6674) | 6619-6674 |
| Simposio: 7 de octubre (páginas 6675-6730) | 6675-6730 |
| Simposio: 8 de octubre (páginas 6731-6786) | 6731-6786 |
| Simposio: 9 de octubre (páginas 6787-6842) | 6787-6842 |
| Simposio: 10 de octubre (páginas 6843-6898) | 6843-6898 |
| Simposio: 11 de octubre (páginas 6899-6954) | 6899-6954 |
| Simposio: 12 de octubre (páginas 6955-7010) | 6955-7010 |
| Simposio: 13 de octubre (páginas 7011-7066) | 7011-7066 |
| Simposio: 14 de octubre (páginas 7067-7122) | 7067-7122 |
| Simposio: 15 de octubre (páginas 7123-7178) | 7123-7178 |
| Simposio: 16 de octubre (páginas 7179-7234) | 7179-7234 |
| Simposio: 17 de octubre (páginas 7235-7290) | 7235-7290 |
| Simposio: 18 de octubre (páginas 7291-7346) | 7291-7346 |
| Simposio: 19 de octubre (páginas 7347-7402) | 7347-7402 |
| Simposio: 20 de octubre (páginas 7403-7458) | 7403-7458 |
| Simposio: 21 de octubre (páginas 7459-7514) | 7459-7514 |
| Simposio: 22 de octubre (páginas 7515-7570) | 7515-7570 |
| Simposio: 23 de octubre (páginas 7571-7626) | 7571-7626 |
| Simposio: 24 de octubre (páginas 7627-7682) | 7627-7682 |
| Simposio: 25 de octubre (páginas 7683-7738) | 7683-7738 |
| Simposio: 26 de octubre (páginas 7739-7794) | 7739-7794 |
| Simposio: 27 de octubre (páginas 7795-7850) | 7795-7850 |
| Simposio: 28 de octubre (páginas 7851-7906) | 7851-7906 |
| Simposio: 29 de octubre (páginas 7907-7962) | 7907-7962 |
| Simposio: 30 de octubre (páginas 7963-8018) | 7963-8018 |
| Simposio: 31 de octubre (páginas 8019-8074) | 8019-8074 |
| Simposio: 1 de noviembre (páginas 8075-8130) | 8075-8130 |
| Simposio: 2 de noviembre (páginas 8131-8186) | 8131-8186 |
| Simposio: 3 de noviembre (páginas 8187-8242) | 8187-8242 |
| Simposio: 4 de noviembre (páginas 8243-8298) | 8243-8298 |
| Simposio: 5 de noviembre (páginas 8299-8354) | 8299-8354 |
| Simposio: 6 de noviembre (páginas 8355-8410) | 8355-8410 |
| Simposio: 7 de noviembre (páginas 8411-8466) | 8411-8466 |
| Simposio: 8 de noviembre (páginas 8467-8522) | 8467-8522 |
| Simposio: 9 de noviembre (páginas 8523-8578) | 8523-8578 |
| Simposio: 10 de noviembre (páginas 8579-8634) | 8579-8634 |
| Simposio: 11 de noviembre (páginas 8635-8690) | 8635-8690 |
| Simposio: 12 de noviembre (páginas 8691-8746) | 8691-8746 |
| Simposio: 13 de noviembre (páginas 8747-8802) | 8747-8802 |
| Simposio: 14 de noviembre (páginas 8803-8858) | 8803-8858 |
| Simposio: 15 de noviembre (páginas 8859-8914) | 8859-8914 |
| Simposio: 16 de noviembre (páginas 8915-8970) | 8915-8970 |
| Simposio: 17 de noviembre (páginas 8971-9026) | 8971-9026 |
| Simposio: 18 de noviembre (páginas 9027-9082) | 9027-9082 |
| Simposio: 19 de noviembre (páginas 9083-9138) | 9083-9138 |
| Simposio: 20 de noviembre (páginas 9139-9194) | 9139-9194 |
| Simposio: 21 de noviembre (páginas 9195-9250) | 9195-9250 |
| Simposio: 22 de noviembre (páginas 9251-9306) | 9251-9306 |
| Simposio: 23 de noviembre (páginas 9307-9362) | 9307-9362 |
| Simposio: 24 de noviembre (páginas 9363-9418) | 9363-9418 |
| Simposio: 25 de noviembre (páginas 9419-9474) | 9419-9474 |
| Simposio: 26 de noviembre (páginas 9475-9530) | 9475-9530 |
| Simposio: 27 de noviembre (páginas 9531-9586) | 9531-9586 |
| Simposio: 28 de noviembre (páginas 9587-9642) | 9587-9642 |
| Simposio: 29 de noviembre (páginas 9643-9698) | 9643-9698 |
| Simposio: 30 de noviembre (páginas 9699-9754) | 9699-9754 |
| Simposio: 1 de diciembre (páginas 9755-9810) | 9755-9810 |
| Simposio: 2 de diciembre (páginas 9811-9866) | 9811-9866 |
| Simposio: 3 de diciembre (páginas 9867-9922) | 9867-9922 |
| Simposio: 4 de diciembre (páginas 9923-9978) | 9923-9978 |
| Simposio: 5 de diciembre (páginas 9979-10034) | 9979-10034 |
| Simposio: 6 de diciembre (páginas 10035-10090) | 10035-10090 |
| Simposio: 7 de diciembre (páginas 10091-10146) | 10091-10146 |
| Simposio: 8 de diciembre (páginas 10147-10202) | 10147-10202 |
| Simposio: 9 de diciembre (páginas 10203-10258) | 10203-10258 |
| Simposio: 10 de diciembre (páginas 10259-10314) | 10259-10314 |
| Simposio: 11 de diciembre (páginas 10315-10370) | 10315-10370 |
| Simposio: 12 de diciembre (páginas 10371-10426) | 10371-10426 |
| Simposio: 13 de diciembre (páginas 10427-10482) | 10427-10482 |
| Simposio: 14 de diciembre (páginas 10483-10538) | 10483-10538 |
| Simposio: 15 de diciembre (páginas 10539-10594) | 10539-10594 |
| Simposio: 16 de diciembre (páginas 10595-10650) | 10595-10650 |
| Simposio: 17 de diciembre (páginas 10651-10706) | 10651-10706 |
| Simposio: 18 de diciembre (páginas 10707-10762) | 10707-10762 |
| Simposio: 19 de diciembre (páginas 10763-10818) | 10763-10818 |
| Simposio: 20 de diciembre (páginas 10819-10874) | 10819-10874 |
| Simposio: 21 de diciembre (páginas 10875-10930) | 10875-10930 |
| Simposio: 22 de diciembre (páginas 10931-10986) | 10931-10986 |
| Simposio: 23 de diciembre (páginas 10987-11042) | 10987-11042 |
| Simposio: 24 de diciembre (páginas 11043-11098) | 11043-11098 |
| Simposio: 25 de diciembre (páginas 11099-11154) | 11099-11154 |
| Simposio: 26 de diciembre (páginas 11155-11210) | 11155-11210 |
| Simposio: 27 de diciembre (páginas 11211-11266) | 11211-11266 |
| Simposio: 28 de diciembre (páginas 11267-11322) | 11267-11322 |
| Simposio: 29 de diciembre (páginas 11323-11378) | 11323-11378 |
| Simposio: 30 de diciembre (páginas 11379-11434) | 11379-11434 |
| Simposio: 31 de diciembre (páginas 11435-11490) | 11435-11490 |

Martes 12 de junio (páginas 67-122)

Miércoles 13 de junio (páginas 123-178)

Jueves 14 de junio (páginas 179-234)

Viernes 15 de junio (páginas 235-290)

Sábado 16 de junio (páginas 291-346)

Domingo 17 de junio (páginas 347-402)

Lunes 18 de junio (páginas 403-458)

Martes 19 de junio (páginas 459-514)

Miércoles 20 de junio (páginas 515-570)

Jueves 21 de junio (páginas 571-626)

Viernes 22 de junio (páginas 627-682)

Sábado 23 de junio (páginas 683-738)

Domingo 24 de junio (páginas 739-794)

Lunes 25 de junio (páginas 795-850)

Martes 26 de junio (páginas 851-906)

Miércoles 27 de junio (páginas 907-962)

Jueves 28 de junio (páginas 963-1018)

Viernes 29 de junio (páginas 1019-1074)

Sábado 30 de junio (páginas 1075-1130)

Domingo 1 de julio (páginas 1131-1186)

Lunes 2 de julio (páginas 1187-1242)

Martes 3 de julio (páginas 1243-1298)

Miércoles 4 de julio (páginas 1299-1354)

Jueves 5 de julio (páginas 1355-1410)

Viernes 6 de julio (páginas 1411-1466)

Sábado 7 de julio (páginas 1467-1522)

Domingo 8 de julio (páginas 1523-1578)

Lunes 9 de julio (páginas 1579-1634)

Martes 10 de julio (páginas 1635-1690)

Miércoles 11 de julio (páginas 1691-1746)

Jueves 12 de julio (páginas 1747-1802)

Viernes 13 de julio (páginas 1803-1858)

Sábado 14 de julio (páginas 1859-1914)

Domingo 15 de julio (páginas 1915-1970)

Lunes 16 de julio (páginas 1971-2026)

Martes 17 de julio (páginas 2027-2082)

Miércoles 18 de julio (páginas 2083-2138)

Jueves 19 de julio (páginas 2139-2194)

Viernes 20 de julio (páginas 2195-2250)

Sábado 21 de julio (páginas 2251-2306)

Domingo 22 de julio (páginas 2307-2362)

Lunes 23 de julio (páginas 2363-2418)

Martes 24 de julio (páginas 2419-2474)

Miércoles 25 de julio (páginas 2475-2530)

Jueves 26 de julio (páginas 2531-2586)

Viernes 27 de julio (páginas 2587-2642)

Sábado 28 de julio (páginas 2643-2698)

Domingo 29 de julio (páginas 2699-2754)

Lunes 30 de julio (páginas 2755-2810)

Martes 31 de julio (páginas 2811-2866)

Miércoles 1 de agosto (páginas 2867-2922)

Jueves 2 de agosto (páginas 2923-2978)

Viernes 3 de agosto (páginas 2979-3034)

Sábado 4 de agosto (páginas 3035-3090)

Domingo 5 de agosto (páginas 3091-3146)

Lunes 6 de agosto (páginas 3147-3202)

Martes 7 de agosto (páginas 3203-3258)

Miércoles 8 de agosto (páginas 3259-3314)

Jueves 9 de agosto (páginas 3315-3370)

Viernes 10 de agosto (páginas 3371-3426)

Sábado 11 de agosto (páginas 3427-3482)

Domingo 12 de agosto (páginas 3483-3538)

Lunes 13 de agosto (páginas 3539-3594)

Martes 14 de agosto (páginas 3595-3650)

Miércoles 15 de agosto (páginas 3651-3706)

Jueves 16 de agosto (páginas 3707-3762)

Viernes 17 de agosto (páginas 3763-3818)

Sábado 18 de agosto (páginas 3819-3874)

Domingo 19 de agosto (páginas 3875-3930)

Lunes 20 de agosto (páginas 3931-3986)

Martes 21 de agosto (páginas 3987-4042)

Miércoles 22 de agosto (páginas 4043-4098)

Jueves 23 de agosto (páginas 4099-4154)

Viernes 24 de agosto (páginas 4155-4210)

Sábado 25 de agosto (páginas 4211-4266)

Domingo 26 de agosto (páginas 4267-4322)

Lunes 27 de agosto (páginas 4323-4378)

Martes 28 de agosto (páginas 4379-4434)

Miércoles 29 de agosto (páginas 4435-4490)

Jueves 30 de agosto (páginas 4491-4546)

Viernes 31 de agosto (páginas 4547-4602)

Sábado 1 de septiembre (páginas 4603-4658)

Domingo 2 de septiembre (páginas 4659-4714)

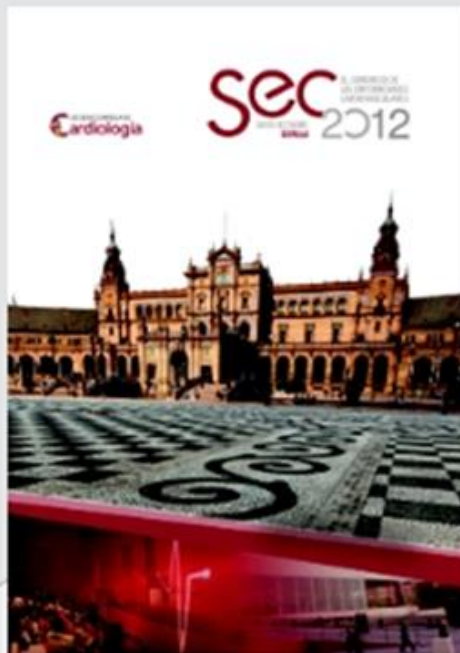
Lunes 3 de septiembre (páginas 4715-4770)

Martes 4 de septiembre (páginas 4771-4826)

Miércoles 5 de septiembre (páginas 4827-4882)

Jueves 6 de septiembre (páginas 4883-4938)

Viernes 7 de septiembre (páginas 4939-4



SEC 2012 - El Congreso de las Enfermedades
Cardiovasculares

Sevilla,
18-20 de octubre de 2012

6000-195 - BIOMARCADORES SÉRICOS, ESCALAS PRONÓSTICAS Y
ECOCARDIOGRAFÍA EN EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Edume López Soberón, José Javier Jareño Esteban, Esperanza Molero Silvero, Lucio Yuri Vásquez Barahona, María de Fátima González Sánchez, Joaquín Virgilio Pérez Guzmán, Salvador Álvarez Antón y Carlos Gutiérrez Ortega del Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid.

Resumen

Objetivos: Analizar la utilidad de los biomarcadores séricos junto a escalas pronósticas y ecocardiografía en la identificación del tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo con ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

Métodos: Análisis de 138 pacientes diagnosticados de TEP agudo entre el 01/01/2009 y el 31/12/2012. Los pacientes fueron clasificados en 1.º - TEP con ingreso en UCI (15 pacientes (11%)) y TEP hospitalizados en planta (123 pacientes (89%)). Análisis con escala pronóstica Pulmonary Embolism Severity Index (PESI). Batería de biomarcadores séricos: troponina T, D-dímero, NT-ProBNP. Recogida de datos clínicos al ingreso (síncope, clase funcional de la NYHA, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardíaca derecha, etc.), parámetros gasométricos (PaO₂/PaCO₂) y hallazgos de ecocardiografía transtorácica. Necesidad de intubación orotraqueal (IOT) y uso de agentes fibrinolíticos. Se analizaron los datos estadísticamente.

Resultados: Se muestran en la tabla.

Resultados

| | UCI | Hospitalización | p |
|------------------------------------|-----------------|--------------------|-----------|
| Edad (años) | 64,3 (15,4) | 73,6 (13,2) | 0,012* |
| Sexo (hombre/mujer) | 6/9 | 57/66 | 0,642** |
| Síncope (sí/no) | 6 (40%)/9 (60%) | 12 (10%)/111 (90%) | 0,005** |
| PESI (I-III/IV y V) | 1 (7%)/14 (93%) | 70 (57%)/52 (43%) | < 0,001** |
| Insuficiencia cardíaca (sí/no) | 2/9 | 5/114 | 0,108** |
| Eco PMPs | 5/6 (34) | 4/6 (20) | 0,408*** |
| NT ProBNP | 433 (7,808) | 1,023 (3,330) | 0,376*** |
| D-dímero US | 4,45 (0,32) | 4,2 (1,65) | 0,075*** |
| Troponina T | 0,1 (0,12) | 0,01 (0,05) | 0,002*** |
| PaO ₂ | 60,1 (9,4) | 62,4 (11) | 0,472* |
| PaCO ₂ | 32,6 (8,4) | 35,2 (5,3) | 0,306* |
| Inestabilidad hemodinámica (sí/no) | 6 (40%)/8 (60%) | 8 (6%)/112 (94%) | < 0,001** |
| IOT (sí/no) | 2/13 | 0/123 | 0,01** |
| Fibrinólisis (sí/no) | 6/8 | 0/123 | < 0,001** |
| Exitus (sí/no) | 1/14 | 11/106 | 1** |

*t Student; **Chi² Pearson; Prueba exacta de Fisher; ***Mann Whitney.

Conclusiones: 1.º El TEP en UCI se presenta en pacientes de menor edad y con mayor gravedad pronóstica



Molero Silvero, E., Jareño Esteban, JJ., Gutiérrez Ortega, C., González Estébanez, A., Acosta Rivera, I., Borrego Jiménez, P., et al. **Embolia pulmonar en un hospital de tercer nivel. Criterios de derivación a una unidad de Cuidados Intensivos.** XLVIII Congreso Nacional de la SEMICYUC. 9-12 de Junio de 2013, Tenerife. Med Intensiva. 2013;37(Espec Cong):66-67.



Molero-Silvero, E., Jareño-Esteban, JJ., González-Estébanez, A., Gutiérrez-Ortega, C., Acosta-Rivera, I., Borrego-Jiménez, et al. **Nuevos biomarcadores ultrasensibles en la identificación de la enfermedad tromboembólica venosa alto riesgo.** XVIII Reunión anual de la SOMIAMA. V Jornadas Madrileñas de atención al paciente crítico. 18-19 de Noviembre de 2013, Madrid.



Molero Silvero, E., Jareño Esteban, JJ., Gutiérrez Ortega, C., González Estébanez, A., Santos Conde, M. A., López Soberón, E., et al. **Utilidad de la ecocardiografía transtorácica, biomarcadores séricos ultrasensibles y escalas pronósticas en la identificación de la enfermedad tromboembólica venosa aguda alto riesgo en una unidad de cuidados intensivos.** X Congreso Panamericano e Ibérico de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. XLIX Congreso Nacional de la SEMICYUC. 15-18 de Junio de 2014, Madrid. Med Intensiva. 2014;38(Espec Cong):344.



Jareño Esteban, JJ; *Molero Silvero, E*; González Estébanez, A., Sánchez Randolpho, J., Hernández, L. et al. **Escalas pronósticas, biomarcadores y ecocardiografía en la enfermedad tromboembólica venosa aguda sintomática.** Hospital Central de la Defensa. Servicios de Neumología, Medicina Intensiva y Grupo de Circulación Pulmonar de Neumomadrid. Congreso SEPAR. Las Palmas de Gran Canaria. Junio 2015.

SEMI
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

Sociedad Española de Medicina Interna
SEMI

XXXVI Congreso Nacional
de la Sociedad Española
de Medicina Interna (SEMI)

IX Congreso de la Sociedad
Extremeña de Medicina Interna (SEXMI)

Libro de Casos Clínicos

11-13 de Noviembre de 2015
Palacio de Exposiciones y Congresos de Sevilla

Rev Clin Esp. 2015;215 (Espec Congr):686



REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

<http://www.revclinesp.es/>



T-006 - UTILIDAD DE LA ESTRATEGIA COMBINADA DE TROPONINA ULTRASENSIBLE, ECOCARDIOGRAFÍA Y ESCALA PRONÓSTICA PESI EN LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA AGUDA

L. Fernández Bermejo¹, J. Jareño Esteban², E. Molero Silvero³, M. Santos Conde⁴, B. Rueda Rodríguez¹, J. Pérez Mochales¹, A. Domínguez Alegría¹

¹Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Neumología. ³UCI. ⁴Servicio de Cardiología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Max Planck Institute for the History of Science. Biografía y bibliografía de R. Virchow. ISSN 1866-4784. Disponible en: <http://vlp.mpiwg-berlin.mpg.de/references?id=per149>.
- 2 Friedrich Trendelenburg: historical background and significant medical contributions. Cassidy L, Bandela S, Wooten C, Jennifer C, Tubbs RS, Loukas M. Clin Anat. 2014 Sep;27(6):815-20. doi: 10.1002/ca.22368. Epub 2014 Jan 17.
- 3 Francesc J. Casals Solé. *Trombosis venosa*. Págs. 1-16. Ed. Masson. Barcelona, 1999.
- 4 Francesc J. Casals Solé. *Trombosis venosa*. Págs. 17-31. Ed. Masson. Barcelona, 1999.
- 5 West, J. B. Fisiopatología pulmonar. Fundamentos. Págs. 100-106. 8ª ed. Ed: Lippincott Williams & Wilkins. Barcelona, 2012.
- 6 F. Uresandi et al. Normativa SEPAR. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. Arch Bronconeumol. 2013;49(12):534–547
- 7 National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. NICE clinical guidelines 2012 [acceso Feb 2013].
- 8 Goldhaber SZ, Visani L, de Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. Lancet 1999;353:24–7.
- 9 Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hulls RD, et al., PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2006;354:2317–27.

- 10 Torbicki, A. et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(12):1330.e1-1330.e52.
- 11 Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2007;116:427–33.
- 12 Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with nonmassive pulmonary embolism: Systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009;136:974–82.
- 13 Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2005;112:1573–9.
- 14 Aujesky D, Obrosky S, Stone RA, et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *AJRCCM* 2005;172:1041–46.
- 15 Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al., for the RIETE investigators. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for prognosticating patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170:1383–9.
- 16 Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004;140:175–83.
- 17 The Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349:1695–702.
- 18 Jaff MR, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins S, et al., on behalf of the American Heart, Association Council on Cardiopulmonary CC,

Perioperative and Resuscitation, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1788–830.

19 Normativa sobre gasometría arterial. Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Ed. Doyma; 1987.

20 Ficha técnica Gasómetro Roche cobas b 221 POC system. Analizador de medio interno.

21 Severinghaus JW, Brandley AF. Electrodes for blood PO₂ and PCO₂ determinations. *J Appl Physiol* 1958; 13: 515-520.

22 Clark LC. Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1956, 2: 41-48.

23 Severinghaus JW. Blood gas calculator. *J Appl Physiol* 1966; 21: 1.108-1.116.

24 Ficha técnica del analizador Roche/Hitachi cobas c® y método de Jaffé para determinación de creatinina.

25 Ficha técnica del analizador Roche/Hitachi cobas c® para determinación de LDH.

26 Ficha técnica del analizador Roche/Hitachi® y test Tina-quant para determinación de PCR.

27 Ficha técnica del analizador Siemens® mediante ensayo turbidimétrico y reactivos para determinación de d-dímero.

28 Ficha técnica del analizador Roche cobas e® y reactivos para determinación de Troponina T y Troponina T ultrasensible.

- 29 Ficha técnica del analizador Roche cobas e® y reactivos para determinación de NT-proBNP.
- 30 Oh, J., Seward, J., Tajik, A. Cap 9 Cardiopatías valvulares. En: The Eco-manual. 2ª ed. Madrid: Marban; 2004. p. 103, 129.
- 31 Recomendaciones para la Cuantificación de las cavidades: Informe del Comité de Guías y Estándares de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y del Grupo Redactor de la Cuantificación de las Cavidades, desarrollado conjuntamente con la Asociación Europea de Ecocardiografía, rama de la Sociedad Europea de Cardiología. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:1440-1463.
- 32 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;23:685-713.
- 33 Germing A, Gotzmann M, Rausse R, Brodherr T, Holt S, Lindstaedt M, et al. Normal values for longitudinal function of the right ventricle in healthy women >70 years of age. Eur J Echocardiogr. 2010; 11:725-8.
- 34 Oh, J., Seward, J., Tajik, A. Cap 17 Hipertensión pulmonar. En: The Eco-manual. 2ª ed. Madrid: Marban; 2004. p. 215-222.
- 35 Oh, J., Seward, J., Tajik, A. Cap 14 Patología del pericardio. En: The Eco-manual. 2ª ed. Madrid: Marban; 2004. p. 181-194.
- 36 Sagristá, J. Diagnóstico y guía terapéutica del paciente con taponamiento cardiaco o constricción pericárdica. Rev Esp Cardiol. 2003;56:195-205. - Vol. 56 Núm.02
- 37 Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE).

- 38 Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 587-597.
- 39 Rodríguez Artalejo F. Conferencia: Epidemiología de la obesidad en España: estudio ENRICA. *Rev Esp Obes* 2011 Septiembre-octubre 2011;9(Suplemento 2) :65.
- 40 Encuesta Nacional de Salud España 2011/12. Serie Informes monográficos. Actividad física, descanso y ocio.
- 41 Sociedad Española de Especialistas en Tabaquismo (SEDET) (visitado el 05 de agosto de 2016).
- 42 El consumo de cocaína y otras drogas ilegales, en mínimos históricos en la población Española. Notas de prensa del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Marzo 2015 (Visitado el 05 de agosto de 2016).
- 43 Gerotziafas, GT.; Elalamy, I. Risk of venous thromboembolism in cancer patients: Reality, actuality and perspectives. *Bull Cancer*. 2016 Jul 29. pii: S0007-4551(16)30106-0. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.07.001. [Epub ahead of print]
- 44 Cukic, V. et Ustamujic, A. Lung Cancer and Pulmonary Thromboembolism. *Mater Sociomed*. 2015 Oct;27(5):351-3. doi: 10.5455/msm.2015.27.351-353. Epub 2015 Oct 5.
- 45 Heit JA, Silverstain MD, Mohr DN, Peterson TM, O Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism; a population based case-control study. *Arc Intern Med*. 2000; 160: 809-815.
- 46 Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715–22. 12.
- 47 Bloom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients. Higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma . *J*

Thromb Haemost. 2004; 2: 1760-1765.

48 Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Semin Throm Hemost.* 1999; 25: 173-182.

49 Gale AJ, Gordon SG. Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol.* 2001; 106: 25-32.

50 Donati MB, Falanga A. Patogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol.* 2001; 106: 18-24.

51 Tesselear ME, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13: 362-367.

52 Sorensen HT, Mellem Kjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1846-1850.

53 Wang J, Zhou W, Xu L, Yang M, Fan W, Pu X, Yang Y. Risk factors and prognosis of lung cancer combined with pulmonary embolism. *Zhngguo Fei Ai Za Zhi* 2011 Oct; 14 (10): 780-784.

54 Jung-Woo L, Seung-Ick C, Chi -Young J, Won- Il C, Kyung-Nyeo J and al. Clinical course of pulmonary embolism in lung cancer patients. *Respiration.* 2009; 78: 42-48.

55 Ali, NS.; Nawaz, A.; Junaid, M.; Kazi, M.; Akhtar, S. Venous Thromboembolism- Incidence of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Patients with Head and Neck Cancer: A Tertiary Care Experience in Pakistan. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Jul;19(3):200-4. doi: 10.1055/s-0035-1549153. Epub 2015 Mar 27.

56 Compiled by Earth Policy Institute from U.N. Population Division. *World Contraceptive Use 2011*, wall chart, February 2011.

57 Parkin L, Skegg DCG, Wilson M, Herbison GP, Paul C. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet* 2000;355:2133-4. doi:10.1016/S0140-6736(00)02382-5.

- 58 Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921. doi:10.1136/bmj.b2921.
- 59 Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890. doi:10.1136/bmj.b2890.
- 60 Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;36:123-9. doi:10.1783/147118910791749416.
- 61 Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;342:d2139. doi:10.1136/bmj.d2139.
- 62 Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011;342:d2151. doi:10.1136/bmj.d2151.
- 63 Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011;183:E1319-25. doi:10.1503/cmaj.110463.
- 64 Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5298. doi:10.1136/bmj.f5298.
- 65 Bitzer J, Amy JJ, Beerthuisen R, et al. Statement on combined hormonal

contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2013;39:156-9. doi:10.1136/jfprhc-2013-100624.

66 Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015;350:h2135. doi:10.1136/bmj.h2135.

67 Alain Weill, Marie Dalichampt, Fanny Raguideau, Philippe Ricordeau, Pierre-Olivier Blotière, Jérémie Rudant et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016 May 10;353:i2002. doi: 10.1136/bmj.i2002.

68 Wallace SK, Fazzari MJ, Chen H, Cliby WA, Chalas E. Outcomes and Postoperative Complications After Hysterectomies Performed for Benign Compared With Malignant Indications. *Obstet Gynecol*. 2016 Aug 5. [Epub ahead of print]

69 Hernandez S, Valdes J, Salama M. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Plastic Surgery: A Literature Review. *AANA J*. 2016 Jun;84(3):167-72.

70 Dalen JE, Paraskos JA, Ockene IS, et als. Venous thromboembolism. Scope of the problem. *Chest* 1986; 89: 370-3.

71 Kakkar VV, Corrigan T, Spindler J, et als. 2.- Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery: a double-blind, randomized trial. *Lancet* 1972; 1: 101-106.

72 Otero Candeler R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubete E, et al. Normativa SEPAR. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:160–9.

73 María Teresa Gómez-Hernández, María Rodríguez-Pérez, Nuria Novoa-Valentín, Marcelo Jiménez-López, José Luis Aranda-Alcaide y Gonzalo Varela-Simó.

Prevalencia de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía torácica programada. Arch Bronconeumol. 2013;49(7):297–302

74 Burns PJ, Wilsom RG, Cunningham C. Venous thromboembolism prophylaxis used by consultant general surgeons in Scotland. J R Coll Surg Edinb. 2001;46:329–33.

75 A. Balóira Villar y L.A. Ruiz Iturriaga. Tromboembolismo pulmonar. Arch Bronconeumol. 2010;46(Supl 7):31-37

76 Martínez Murillo, C.; Quintana González, S. Factores de riesgo para trombosis. Revista de Hematología Vol. 6, No. 1, 2005.

77 Nuria Ruiz-Giménez Arrieta, Carmen Suárez Fernández. Tromboembolismo venoso y síndrome de la clase turista: medidas preventivas. Inf Ter Sist Nac Salud 2007; 31: 118-126.

78 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.

79 Rodríguez Mendiola, Nuria. Tesis Doctoral: Predicción de Mortalidad en paciente en hemodiálisis: Diseño y validación de un índice pronóstico. Universidad de Alcalá de Henares. Facultad de Medicina. 2012.

80 Ng AC, Chow V, Yong AS, Chung T, Kritharides L. Prognostic impact of the Charlson comorbidity index on mortality following acute pulmonary embolism. Respiration. 2013;85(5):408-16. doi: 10.1159/000342024. Epub 2012 Nov 10.

81 Golpe R, Pérez-de-Llano LA, Castro-Añón O. Prognostic value of the Charlson comorbidity index in pulmonary embolism. Respiration. 2013;85(5):438. doi: 10.1159/000346982. Epub 2013 Mar 7.

- 82 Adam Torbicki. Enfermedad tromboembólica pulmonar. Manejo clínico de la enfermedad aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:832-49 - Vol. 63 Núm.07 DOI: 10.1016/S0300-8932(10)70186-X.
- 83 Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med* 2016;3(3):117-125.
- 84 Aujesky, D., Obresky, DS., Stone, RA et al. Derivation and validation of a prognosis model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care* 2005; 172(8): 1041-6.
- 85 Aujesky, D., Perrier, A., Roy, PM. et al. Validation of clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med* 2007; 261(6): 597-604.
- 86 Donzé, J., Le Gal, G., Fine, MJ., et al. Prospective validation of PESI. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis* 2008; 100(5): 943-948.
- 87 Jimenez, D., Aujesky, D. et al. Simplification of PESI for prognostication of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 190(15):1383-1389.
- 88 Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res.* 2012 Dec 4;13:111. doi: 10.1186/1465-9921-13-111.
- 89 Venetz C1, Jiménez D, Mean M, Aujesky D. A comparison of the original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index. *Thromb Haemost.* 2011 Sep;106(3):423-8. doi: 10.1160/TH11-04-0263. Epub 2011 Jun 28.
- 90 Ergan B. et al. Mortality Related Risk Factors in High-Risk Pulmonary Embolism in the ICU. *Can Respir J.* 2016;2016:2432808. doi: 10.1155/2016/2432808. Epub 2016 Nov 29.

- 91 Olivier Sanchez et al. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2013 Sep;42(3):681-8. doi: 10.1183/09031936.00097512. Epub 2012 Dec 20.
- 92 Chan CM, Woods CJ, Shorr AF. Comparing the pulmonary embolism severity index and the prognosis in pulmonary embolism scores as risk stratification tools. *J Hosp Med*. 2012 Jan;7(1):22-7. doi: 10.1002/jhm.932. Epub 2011 Oct 31.
- 93 Jiménez D, Lobo JL, Barrios D, Prandoni P, Yusen RD. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2016 Feb;11(1):11-8. doi: 10.1007/s11739-015-1388-0. Epub 2016 Jan 14.
- 94 Chan CM¹, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost*. 2010 Jul;8(7):1509-14. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03888.x. Epub 2010 Apr 16.
- 95 Vinson DR et al. Risk stratifying emergency department patients with acute pulmonary embolism: Does the simplified Pulmonary Embolism Severity Index perform as well as the original? *Thromb Res*. 2016 Dec;148:1-8. doi: 10.1016/j.thromres.2016.09.023. Epub 2016 Sep 24.
- 96 Martin C, Sobolewski K, Bridgeman P, Boutsikaris D. Systemic Thrombolysis for Pulmonary Embolism: A Review. *P T*. 2016 Dec;41(12):770-775.
- 97 Konstantinides S. Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? Yes. *J Thromb Haemost* 2003;1:1127–1129.
- 98 Vanni S, Nazerian P, Pepe G, et al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost* 2011;9:1916–1923.
- 99 Long B, Koyfman A. Current controversies in thrombolytic use in acute pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2016;51:37–44.

100 M.R. Jaff,S.L. Archer,M. Cushman,N. Goldenberg,S.Z. Goldhaber,S. Jenkins,on behalf of the American Heart, Association Council on Cardiopulmonary CC, Perioperative and Resuscitation, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 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*, 123 (2011), pp. 1788-1830

101 S. Konstantinides,A. Geibel,G. Heusel,F. Heinrich,W. Kasper. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 347 (2002), pp. 1143-1150 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021274>

102 The Steering Committee, on behalf of the PEITHO investigators. 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*, 163 (2012), pp. 33-38 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.10.003>

103 The Urokinase Pulmonary Embolism Trial: A national cooperative study. *Circulation*, 47 (1973), pp. III-III108.

104 F. Uresandia et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004;40(12):580-94

105 Zhou H, Tang Y, Wang L, Shi C, Feng Y, Yi Q. Risk factors associated with long-term mortality in patients with pulmonary embolism and the predictive value of Charlson comorbidity index. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016 Jan 26;96(4):273-6. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.009.

- 106 Vamsidhar A et al. Comparison of PESI, echocardiogram, CTPA, and NT-proBNP as risk stratification tools in patients with acute pulmonary embolism. *Indian Heart J.* 2017 Jan - Feb;69(1):68-74. doi: 10.1016/j.ihj.2016.07.010. Epub 2016 Aug 1.
- 107 Torbicki A et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(12):1330.e1-1330.e52.
- 108 Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 2000;109:357-61.
- 109 Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1239-42.
- 110 Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;95:715-9.
- 111 Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, De Moerloose P, Slosman DO, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 1999;13:1365-70.
- 112 Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, De Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001;115:150-2.
- 113 Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, et al. D-Dimer in intra-uterine growth retardation and gestational hypertension. *Thromb Res.* 1995;80:89-92
- 114 Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;108:e94-5.

- 115 Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*.2003;22:649-53.
- 116 Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, Van der Wall EE, Van Veldhuisen DJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2001;86:1193-6.
- 117 Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2006;97:1386-90.
- 118 Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pachó R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005;26:2166-72.
- 119 Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:1576-8.
- 120 Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:2545-7.
- 121 Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:2082-4.
- 122 . Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:1573-9.

- 123 Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta*. 2007;382:124-8.
- 124 Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez OP, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1988;9:534-40.
- 125 Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, De Lourdes GM, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2:227-9.
- 126 Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2002;162:79-81.
- 127 Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Sohne M, Ten Wolde M, et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3:508-13.
- 128 Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000;102:211-7.
- 129 Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ*. 2003;326:312-3.
- 130 Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002;106:1263-8.
- 131 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;36:1632-6.

- 132 Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123:1947-52.
- 133 Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2003;145:821-5.
- 134 Daquarti G et al. High-sensitivity troponin and right ventricular function in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2016 Aug;34(8):1579-82. doi: 10.1016/j.ajem.2016.05.071. Epub 2016 May 29.
- 135 Kaeberich A et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1323-31. doi: 10.1183/09031936.00174514. Epub 2015 Jan 22.
- 136 Walter T et al. Predictive value of high-sensitivity troponin I and D-dimer assays for adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Exp Ther Med*. 2013 Feb;5(2):586-590. Epub 2012 Nov 22.
- 137 Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology*. 2001;219:629-36.
- 138 Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multidetector row CT. *Radiology*. 2003;227:455-60.
- 139 Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique —comparison with pulmonary angiography. *Radiology*. 1992;185:381-7.
- 140 Radiological Society of North America 2013 [acceso Feb 2013]. Disponible en: www.radiologyinfo.org

141 Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al., ATS/STR Committee on Pulmonary Embolism in Pregnancy. American Thoracic Society documents: An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Radiology*. 2012;262:635–46.

142 Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hulls RD, et al., PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354:2317–27

143 Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography —an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357:2277-84.

144 Morales-Blanchir Jaime Eduardo, Salas-Pacheco José Luis, Rosas-Romero María de Jesús, Valle-Murillo Miguel Ángel. Diagnóstico de tromboembolia pulmonar. *Arch. Cardiol. Méx.* [revista en la Internet]. 2011 Jun [citado 2017 Jun 19] ; 81(2): 126-136. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402011000200009&lng=es.

145 Nazeyrollas, Metz, Jolly, et al. Use of transthoracic Doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1996 ;17:778–779.

146 Oh, Seward, Tajik. Capítulo 17: Hipertensión pulmonar. En: *Eco-manual*. Madrid. Marbán. 2004. p 215-222.

147 Escribano Subias P et al. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(5):583-96

148 F.J. Guerra ramos. Papel de la ecocardiografía ante la sospecha de hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(Supl 7):7-11

- 149 Badano LP, et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:27-37.
- 150 Ryan T, et al. An echocardiographic index for separation of right ventricular volumen and pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:918-27.
- 151 Hinderliter AL, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. Primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1999;84:481-4, A10.
- 152 Smith JL, et al. Three-dimensional assessment of two-dimensional technique for evaluation of right ventricular function by tricuspid annulus motion. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2003;19:189-97.
- 153 Arcelus JJ, Barba R, Blanco A, Barrón M, Beato JL, Calvo JM, et al. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Eur J Intern Med.* 2008;19:443-6.
- 154 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;30:1165-71.
- 155 Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2006;113:577-82.
- 156 Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2005;112:e28–e32.
- 157 Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2004;164:1685-9.

- 158 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;134:479-87.
- 159 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;101:2817-22.
- 160 Iqbal U, Jameel A, Anwar H, Scribani MB, Bischof E, Chaudhary A. Does Syncope Predict Mortality in Patients With Acute Pulmonary Embolism? A Retrospective Review. *J Clin Med Res.* 2017 Jun;9(6):516-519. doi: 10.14740/jocmr3037w. Epub 2017 Apr 26.
- 161 Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Yıldız Aİ, Rota S. Evaluation of cardiac biomarkers and right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Anatol J Cardiol.* 2016 Apr;16(4):276-82. doi: 10.5152/akd.2014.5828. Epub 2014 Dec 31.
- 162 Jenab Y, Pourjafari M, Sotoudeh M, Lotfi-Tokaldany M, Etesamifard N, Shirani S, Jalali A, Nozari Y, Poorhosseini HR. Comparing the effect of cardiac biomarkers on the outcome of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2017 May 18;87(1):767. doi: 10.4081/monaldi.2017.767.
- 163 Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2005;112:1573-9.
- 164 Ng AC, Yong AS, Chow V, Chung T, Freedman SB, Kritharides L. Cardiac troponin-T and the prediction of acute and long-term mortality after acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol.* 2013 Apr 30;165(1):126-33. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.107. Epub 2011 Aug 24.
- 165 Janata KM, Leitner JM, Holzer-Richling N, Janata A, Laggner AN, Jilma B. Troponin T predicts in-hospital and 1-year mortality in patients with pulmonary

embolism. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1357-63. doi: 10.1183/09031936.00033109. Epub 2009 Jun 18.

166 Aksay E, Yanturali S, Kiyani S. Can elevated troponin I levels predict complicated clinical course and inhospital mortality in patients with acute pulmonary embolism? *Am J Emerg Med*. 2007 Feb;25(2):138-43.

167 Chatterjee S, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2414-21. doi: 10.1001/jama.2014.5990.

168 Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-1411.

169 N. Vicente López et al. Análisis de 68 pacientes diagnosticados de tromboembolismo pulmonar submasivo sometidos a trombolisis local en un hospital terciario. *Rev Clin Esp*. 2013;213(Espec Congr):855

170 Barrios D, Yusen RD, Jiménez D. Risk Stratification for Proven Acute Pulmonary Embolism: What Information Is Needed? *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Feb;38(1):11-17. doi: 10.1055/s-0036-1597556. Epub 2017 Feb 16.

171 J. de Miguel Díez et al. Identificación de pacientes con un tromboembolismo pulmonar de bajo riesgo. *Rev Patol Respir* 2009; 12(3): 115-118

172 Aujesky D. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2006 Jan 23;166(2):169-75.

173 Marcelo Mercado, Andrés Aizman, Max Andersen. Controversias en tromboembolismo pulmonar masivo. *Rev Med Chile* 2013; 141: 486-494

- 174 G. Meyer, A. Vieillard-Baron, and B. Planquette, "Recent advances in the management of pulmonary embolism: focus on the critically ill patients," *Annals of Intensive Care*, vol. 6, no. 1, article 19, 2016.
- 175 M. A. Bradford, P. K. Lindenauer, and A. J. Walkey, "Practice patterns and complication rates of thrombolysis for pulmonary embolism," *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, vol. 42, no. 3, pp. 313–321, 2016.
- 176 P. S. Marshall, K. S. Mathews, and M. D. Siegel. Diagnosis and management of life-threatening pulmonary embolism. *Journal of Intensive Care Medicine*, vol. 26, no. 5, pp. 275–294, 2011.
- 177 S. Soh, J. M. Kim, J. H. Park, S. O. Koh, and S. Na, "Delayed anticoagulation is associated with poor outcomes in high-risk acute pulmonary embolism," *Journal of Critical Care*, vol. 32, pp. 21–25, 2016.
- 178 D. Khemasuwan, T. Yingchoncharoen, P. Tunsupon et al., "Right ventricular echocardiographic parameters are associated with mortality after acute pulmonary embolism," *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 28, no. 3, pp. 355–362, 2015.
- 179 D. Khemasuwan, A. Klein, and A. R. Tonelli, "The effect of thrombolytic use and mechanical ventilation on echocardiographic parameters of survival after acute pulmonary embolism," *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 28, no. 7, pp. 846–847, 2015.
- 180 S. V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli et al., "ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism," *European Heart Journal*, vol. 35, no. 43, pp. 3033–3069, 2014.
- 181 R. Malekan, P. C. Saunders, C. J. Yu et al., "Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 94, no. 1, pp. 104–108, 2012.

- 182 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE-II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10):819-29.
- 183 Draper EA, Wagner DP: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II) and Medicare Reimbursement. *Health Care Financ Rev* 1984; Suppl. 91-105
- 184 S. Kakavas, A. Papanikolaou, E. Ballis, N. Tatsis, C. Goga, and G. Tatsis, "Carboxyhemoglobin and methemoglobin levels as prognostic markers in acute pulmonary embolism," *American Journal of Emergency Medicine*, vol. 33, no. 4, pp. 563–568, 2015.
- 185 A. G. Bach, B. M. Taute, N. Baasai et al., "30-Day mortality in acute pulmonary embolism: prognostic value of clinical scores and anamnestic features," *PLoS ONE*, vol. 11, no. 2, Article ID e0148728, 2016.
- 186 Q.Hao, B. R.Dong, J. Yue, T. Wu, and G. J. Liu, "Thrombolytic therapy for pulmonary embolism," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 9, Article ID CD004437, 2015.
- 187 C. Marti, G. John, S. Konstantinides et al., "Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis," *European Heart Journal*, vol. 36, no. 10, pp. 605–614, 2015.
- 188 N.Meneveau,M.-F. S´eronde,M.-C. Blonde et al., "Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism," *Chest*, vol. 129, no. 4, pp. 1043–1050, 2006.
- 189 M. Levine, J. Hirsh, J. Weitz et al., "A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism," *Chest*, vol. 98, no. 6, pp. 1473–1479, 1990.

- 190 S. Borrero, D. Aujesky, R. A. Stone, M. Geng, M. J. Fine, and S. A. Ibrahim, "Gender differences in 30-day mortality for patients hospitalized with acute pulmonary embolism," *Journal of Women's Health*, vol. 16, no. 8, pp. 1165–1170, 2007.
- 191 G. Panigada, L. Masotti, C. Rosi et al., "Thromboembolic burden, prognostic assessment and outcomes of females compared to males in acute pulmonary embolism," *Acta Clinica Belgica*, vol. 71, no. 3, pp. 142–148, 2016.
- 192 A. J. Admon, C. W. Seymour, H. B. Gershengorn, H. Wunsch, and C. R. Cooke, "Hospital-level variation in ICU admission and critical care procedures for patients hospitalized for pulmonary embolism," *Chest*, vol. 146, no. 6, pp. 1452–1461, 2014.
- 193 Arnaldo Marín V.; José Tomás Gazmuri B.; Max Andresen V.; Max Andresen. Terapia trombolítica en TEP submasivo/riesgo intermedio: Evidencias y sugerencias post estudio Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO). *Rev Med Chile* 2015; 143: 895-904.
- 194 Todd JL, Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Chest* 2009; 135: 1321-9.
- 195 Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004; 125: 1539-45.
- 196 Zarrabi K, Zolghadrasli A, Ostovan MA, Azimifar A. Short-term results of retrograde pulmonary embolectomy in massive and submassive pulmonary embolism: a single-center study of 30 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 890-3.
- 197 Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 2013; 111: 273-7.
- 198 Greelish JP, Leacche M, Solenkova NS, Ahmad RM, Byrne JG. Improved midterm outcomes for type A (central) pulmonary emboli treated surgically. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1423-9.

- 199 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: 520-6.
- 200 Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008; 133 (suppl): S445-54
- 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: 470-83.
- 202 Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
- 203 Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am.Heart J* 1999; 138: 39-44.
- 204 Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, Berleau L, Nguyen H, Chow A, et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3670-4
- 205 Sze DY, Carey MBL, Razavi MK. Treatment of massive pulmonary embolus with catheter-directed tenecteplase. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 1456-7.
- 206 Caldicott D, Parasivam S, Harding J, Edwards N, Bochner F. Tenecteplase for massive pulmonary embolus. *Resuscitation* 2002; 55: 211-3.
- 207 Kline J, Hernández-Nino J, Jones AE. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23: 101-5

- 208 Tebbe U, Graf A, Bramlage P, Lechleitner P, Bode C, Riess FC, et al. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009; 101: 557-62
- 209 Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 700-6.
- 210 Smulders Y, Kramers C, Letter N. *Engl J Med* 2014; 371 (6): 579-82.
- 211 Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-183
- 212 González, E.; Moore, H. B.; More, E. Fibrinolysis for Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2014; 371:579-582 August 7, 2014 DOI: 10.1056/NEJMc1406283
- 213 Genet GF, Ostrowski SR, Sorensen AM, Johansson PI. Detection of tPA-induced hyperfibrinolysis in whole blood by RapidTEG, KaolinTEG, and functional fibrinogenTEG in healthy individuals. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:638-644
- 214 Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J, Saito H. Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly. *Cardiovasc Res* 2005;66:276-285
- 215 Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, et al. Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:961-967

- 216 Nobre, C.; Thomas, B. Fibrinolysis for Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2014; 371:579-582 August 7, 2014 DOI: 10.1056/NEJMc1406283
- 217 Mateo Porres-Aguilar, M.D., Debabrata Mukherjee, M.D. Fibrinolysis for Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2014; 371:579-582 August 7, 2014 DOI: 10.1056/NEJMc1406283
- 218 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;136:1202-1210
- 219 Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, 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;341:33-39
- 220 Rory J. Spiegel, Christopher P. Nickson, Ryan P. Radecki. Fibrinolysis for Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2014; 371:579-582 August 7, 2014 DOI: 10.1056/NEJMc1406283
- 221 Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:273-277
- 222 Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 459-68
- 223 Riera-Mestre A, Jiménez D, Muriel A, Lobo JL, Moores L, Yusen RD, et al. RIETE investigators. Thrombolytic therapy and outcome of patients with an acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012; 10 (5): 751-9.

- 224 Nakamura S, Takano H, Kubota Y, Asai K, Shimizu W. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (7): 1086-95.
- 225 Anja Kaeberich et al. *Eur Respir J* 2015;45:1323-1331
- 226 Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:496-501.
- 227 Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2005;96:303-5.
- 228 Schoepf PUJ, Kucher N, Kipfmüller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276-80.
- 229 Van der Meer RW, Pattynama PM, Van Strijen MJ, Van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005;235:798-803.
- 230 Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J*. 1971;2:681-4.
- 231 Walsh PN, Greenspan RH, Simon M, Simon A, Hyers TM, Woosley PC, et al. An angiographic severity index for pulmonary embolism. *Circulation*. 1973;47 Suppl II:101-8.
- 232 The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation*. 1973;47 (2 Suppl II):1-108.

- 233 Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. RIETE Investigators, Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous. Thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE). *Circulation*. 2008;117:1711-6.
- 234 Lankeit M, Friesen D, Aschoff L, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31:1836-44.
- 235 Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive Value of the High-Sensitivity Troponin T Assay and the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in Hemodynamically Stable Patients With Acute Pulmonary Embolism A Prospective Validation Study. *Circulation*. 2011;124:2716-24.
- 236 J. L. Lobo; A. Rivas. La valoración pronóstica del tromboembolismo pulmonar. *Medicina respiratoria* 2012,5 (1):7-15.
- 237 Klok FA, Mos ICM, Huisman MV. Brain-Type Natriuretic Peptide Levels in the Prediction of Adverse Outcome in Patients with Pulmonary Embolism A Systematic Review and Meta-analysis. *AJRCCM* 2008;178:425-30.
- 238 Lega JC, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax* 2009;64:869-75.
- 239 Vuilleumier N, Le gal G, Verschuren F, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7:391-98.
- 240 Agterof MJ, Schutgens REG, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NTproBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8:1235-41.
- 241 Kaczynska A, Pelsers M, Bochowicz A, et al. Plasma heart-type fatty acid protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clinica Chimica Acta* 2006;371:117-123.

242 Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2007;28,224-229.

243 Dellas C, Puls M, Lankeit M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2150-2157.