



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA (Q̄ 大)  
Facultat de Medicina i Odontologia

PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA

**TESIS DOCTORAL**

**TROMBOEMBOLISMO PULMONAR  
SIN TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.  
INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICAS Y POSIBLES MECANISMOS  
ETIOPATOGÉNICOS.**

Tesis presentada por: **DELFINA FLETCHER SANFELIU**  
Licenciada en Medicina

**Abril 2017**





VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA [ò ʌ]  
Facultat de Medicina i Odontologia

PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA

**TROMBOEMBOLISMO PULMONAR  
SIN TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.  
INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICAS Y POSIBLES MECANISMOS  
ETIOPATOGÉNICOS.**

Tesis presentada por: **DELFINA FLETCHER SANFELIU**  
Licenciada en Medicina

Tesis dirigida por:  
**Dra. MARÍA JOSÉ GARCÍA-FUSTER GONZÁLEZ-ALEGRE**  
**Prof. JUAN MARTÍNEZ LEÓN**

**Abril 2017**



D<sup>a</sup>. MARÍA JOSÉ GARCÍA-FUSTER GONZÁLEZ-ALEGRE, Doctora en Medicina, Jefe Clínico del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

D. JUAN MARTÍNEZ LEÓN, Doctor en Medicina, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de Valencia, Jefe de Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital General Universitario de Valencia.

#### CERTIFICAN

Que la licenciada en Medicina y Cirugía DELFINA FLETCHER SANFELIU, ha realizado bajo nuestra dirección, en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia, el trabajo titulado: "TROMBOEMBOLISMO PULMONAR SIN TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA. INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y POSIBLES MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS", que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmamos la presente en Valencia, a 25 de Abril de 2017.

MJ García-Fuster González-Alegre

J. Martínez León



A mis padres y a mi hermano  
A Álvaro





## **AGRADECIMIENTOS**

A María José García-Fuster González-Alegre, ejemplo de profesionalidad, elegancia, calidad humana e inteligencia. Gracias por haberme dado la oportunidad, por el cariño recibido y por haberme acogido como a una hija. Sin ti, esta tesis no existiría.

A Juan Martínez León por sus consejos, ayuda y supervisión en la elaboración y redacción de esta tesis, siempre con gran cercanía.

A Eduardo García-Granero Ximénez, por el apoyo constante recibido y por compartir tus sabios conocimientos de forma desinteresada. Ejemplo de valentía y capacidad de trabajo. Gracias a tu impulso, esta tesis comenzó a elaborarse.

A Matteo Frasson, por su ayuda indispensable e inteligencia a la hora de realizar la estadística para los resultados de esta tesis.

Al servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico, por permitirme disponer de todos los datos recogidos de sus pacientes, indispensables para la elaboración de este trabajo.

A todo el equipo de Cirugía Cardiovascular del Hospital Clínico: cirujanos, residentes, perfusionistas, enfermeras (en especial Concha, Mónica y Chelo), auxiliares, secretaria (Juani) y pacientes, el servicio que tanto me ha enseñado y dado grandes momentos en estos 5 años de residencia. Y en especial a mis maestros: Eduardo Otero, José Ángel Bahamonde e Iván Martín, por ser quienes me han inculcado los mejores valores de esta profesión tanto dentro del quirófano como fuera de él, he tenido la gran suerte de poder formarme con ellos. También, a Cristina y Alberto, por haberme cuidado y enseñado tanto, siempre en un entorno de diversión y responsabilidad.

A mis padres, Tomás y Paqui, por vuestro amor y apoyo incondicional. Gracias por la educación y constancia que me habéis inculcado, sois todo un ejemplo a seguir.

A mi hermano Paco, quien me ha enseñado mucho a pesar de su corta edad, siento una gran admiración por ti. A mis otros dos *hermanos*, Gonzalo y Edu, por haberme acogido como una más desde el principio, no podría elegir mejores compañeros.

A Álvaro, por ser la luz que me guía y me hace más fácil el camino. Sin ti no habría sido capaz de llegar hasta aquí. Gracias, porque nunca pensé que se podría sentir así.



# ÍNDICE

# **I. INTRODUCCIÓN**

## **1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

1.1 Incidencia

1.2 Recurrencia

1.3 Supervivencia

## **2. HISTORIA NATURAL DE LA EMBOLIA PULMONAR**

2.1 Factores de riesgo

2.2 Fisiopatología del embolismo pulmonar

2.2.1 Repercusión hemodinámica

2.2.2 Repercusión respiratoria

2.2.3 Infarto pulmonar

2.3 Evolución

## **3. EMBOLIA PULMONAR SIN TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**

3.1 Evidencia

3.2 Hipótesis etiopatogénicas

## **4. PROCESO INFLAMATORIO Y TROMBOSIS**

4.1 Mediadores de la inflamación

4.1.1 Sustratos plasmáticos

4.1.2 Sustratos origen celular

4.1.2.1 Citocinas o citoquinas – Receptores de  
citocinas

4.1.2.2 Quimiocinas – Receptores de quimiocinas

4.1.3 Glicoproteínas de membrana

4.1.3.1 Familia Selectinas

4.1.3.2 Familia Integrinas

4.1.3.3 Superfamilia Inmunoglobulinas

4.2 Células implicadas en el proceso inflamatorio

4.2.1 Endotelio

4.2.2 Leucocitos

4.2.3 Plaquetas

4.3 Formación del trombo

5. INFLAMACIÓN PULMONAR Y TROMBOSIS

5.1 Barrera endotelio/alveolo pulmonar (e/a)

5.2 Lesión de la barrera e/a pulmonar y trombosis

5.2.1. Factores desencadenantes

5.2.2. Función plaquetaria y leucocitaria

5.2.3. Formación y lisis del trombo

## **II. HIPÓTESIS y OBJETIVOS**

## **III. MATERIAL Y MÉTODO**

1. DISEÑO DEL ESTUDIO
2. PROTOCOLO
3. MÉTODO ESTADÍSTICO

#### **IV. RESULTADOS**

1. INCIDENCIA DE EMBOLISMO PULMONAR DE NOVO
2. VALORES DEMOGRÁFICOS
  - 2.1 Edad
  - 2.2 Sexo
  - 2.3 Obesidad. Índice de Masa Corporal
  - 2.4 Tensión arterial durante el evento
3. COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO.
  - 3.1 Comorbilidades
    - 3.1.1. Diabetes Mellitus
    - 3.1.2 Hipertensión arterial
    - 3.1.3 Dislipemia
    - 3.1.4 Cardiopatía isquémica
    - 3.1.5 Insuficiencia cardíaca
    - 3.1.6 Insuficiencia renal
    - 3.1.7 Enfermedad inflamatoria intestinal
    - 3.1.8 Colagenopatía

3.1.9 Fibrilación auricular

3.1.10 EPOC

3.1.11 Infección

3.1.12 Localización o tipo de infección

3.2 Factores de riesgo

3.2.1. Factores de riesgo adquiridos

3.2.1.1 Sedentarismo

3.2.1.2 Inmovilización

3.2.1.3 Cirugía previa

3.2.1.4 Insuficiencia venosa

3.2.1.5 Retrombosis

3.2.1.6 Tratamiento hormonal

3.2.1.7 AAFL

3.2.2 Factores de riesgo congénitos

3.3 Análisis Multivariante

4. CONSIDERACIONES CLÍNICAS

4.1 Clasificación según pronóstico clínico

4.2 Valoraciones analíticas y ecocardiográficas

4.2.1 Hemograma

4.2.2 Parámetros bioquímicos

4.2.3 Parámetros inflamatorios y Dímero D

4.2.4 Indicadores de lesión y sobrecarga miocárdica



#### 4.3 Características morfológicas del trombo pulmonar y venoso

##### 4.3.1 Localización del trombo pulmonar

##### 4.3.2 Localización de TVP/relación con EP

#### 5. DÍAS DE ESTANCIA Y GASTO HOSPITALARIO

#### 6. REINGRESO, MORTALIDAD, SUPERVIVENCIA

##### 6.1. Reingreso

##### 6.2. Mortalidad

##### 6.3. Supervivencia

##### 6.4. Relación de la supervivencia y la localización del trombo pulmonar

### **V. DISCUSIÓN**

### **VI. CONCLUSIONES**

### **VII. ANEXOS**

#### 1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

#### 2. ÍNDICE DE TABLAS

#### 3. ÍNDICE DE FIGURAS

## VIII. BIBLIOGRAFÍA



# **I. INTRODUCCIÓN**

Desde los estudios en autopsias realizados por Virchow a mediados del siglo XIX (Figura 1) en los que se relacionó por primera vez la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP), se han considerado ambas patologías como dos manifestaciones clínicas de la misma enfermedad, denominándose “Enfermedad Tromboembólica Venosa” (ETV) (1,2).



**Figura 1.** Rudolf Ludwig Karl Virchow durante su período en Wuerzburg (1849-1856). Tomado de: Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol. 2008; 134:180-90.

La enfermedad tromboembólica venosa es una patología frecuente, sobre todo en la edad avanzada, y se asocia a una alta tasa de recurrencia, a la aparición de complicaciones como el síndrome postrómbotico y la hipertensión pulmonar; así como a una reducción de la supervivencia y a altos costes sanitarios.

Es considerada una enfermedad multifactorial con factores de riesgo derivados tanto de predisposiciones genéticas como de situaciones adquiridas. A pesar de los avances en la terapia profiláctica primaria y secundaria, la prevalencia de la ETV es constante en el tiempo o incluso está aumentada (3).

Es de destacar que hasta en un 40% de pacientes con embolia de pulmón, a pesar de realizar diversas técnicas diagnósticas como ecografía Doppler de los 4 miembros, angiografía por tomografía computerizada helicoidal (angio-TC) toraco-

abdomino-pélvico o Resonancia Magnética (RM) del sistema venoso de todo el cuerpo, no se ha encontrado trombosis venosa profunda acompañante, considerándose en estos casos la posibilidad de que se trate de una embolia pulmonar *de novo* (EPN) o *in situ*, cuya fisiopatología está por dilucidar (2,4-6).

Actualmente es reconocida la importancia del endotelio en la homeostasis, siendo una disfunción endotelial capaz de poner en marcha los mecanismos de la coagulación o alterar la fibrinólisis. Recientemente, se ha propuesto como entidad clínica de la trombosis de *novo* una respuesta inflamatoria endotelial a diferentes agresiones como pueden ser la hipoxia, las infecciones o los traumatismos locales.

La posible prevención, repercusión clínica y posible abordaje terapéutico de la trombosis de *novo*, justifican la necesidad de plantear estudios que ayuden a aclarar su origen, historia natural y fisiopatología, circunstancias que han sido motivo del planteamiento del presente trabajo.

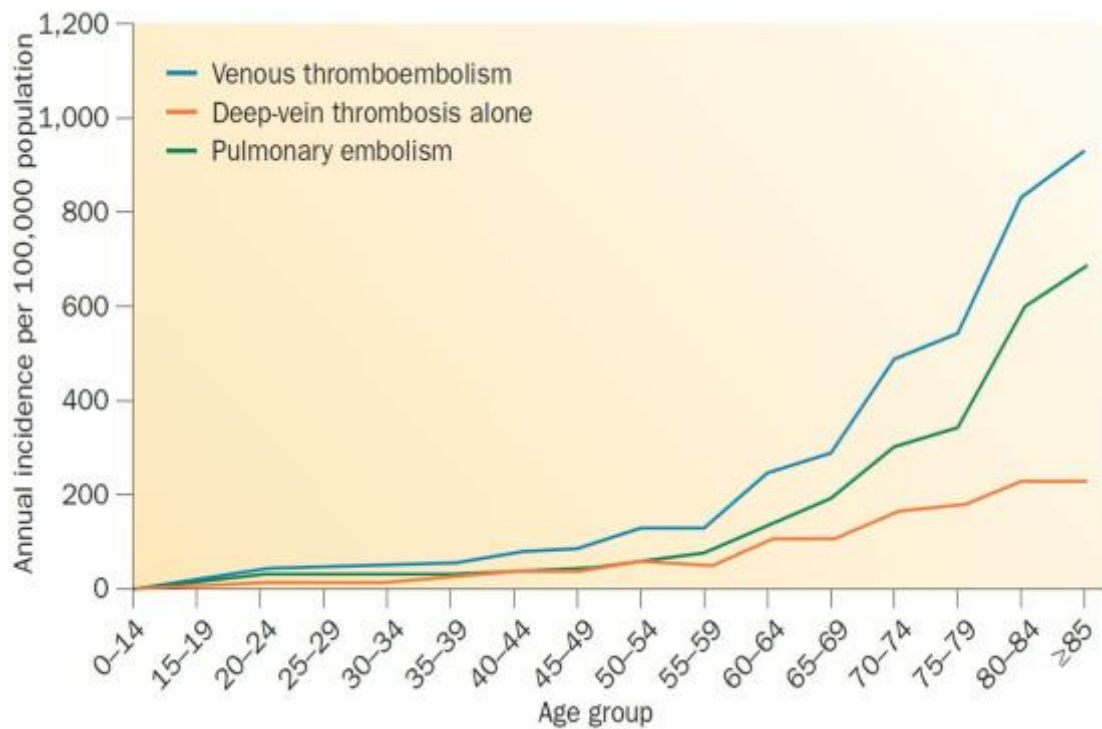
## **1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETV**

### **1.1 Incidencia**

La incidencia anual estimada de la ETV en la población europea se sitúa entre 104-183 por 100.000 personas/año. Incidencia elevada que es comparable a la del accidente vascular cerebral. En poblaciones Afro-Americanas es ligeramente superior, siendo menor en Asiáticos y Americanos nativos (3,7).

Si se desdobra en EP y TVP vemos que:

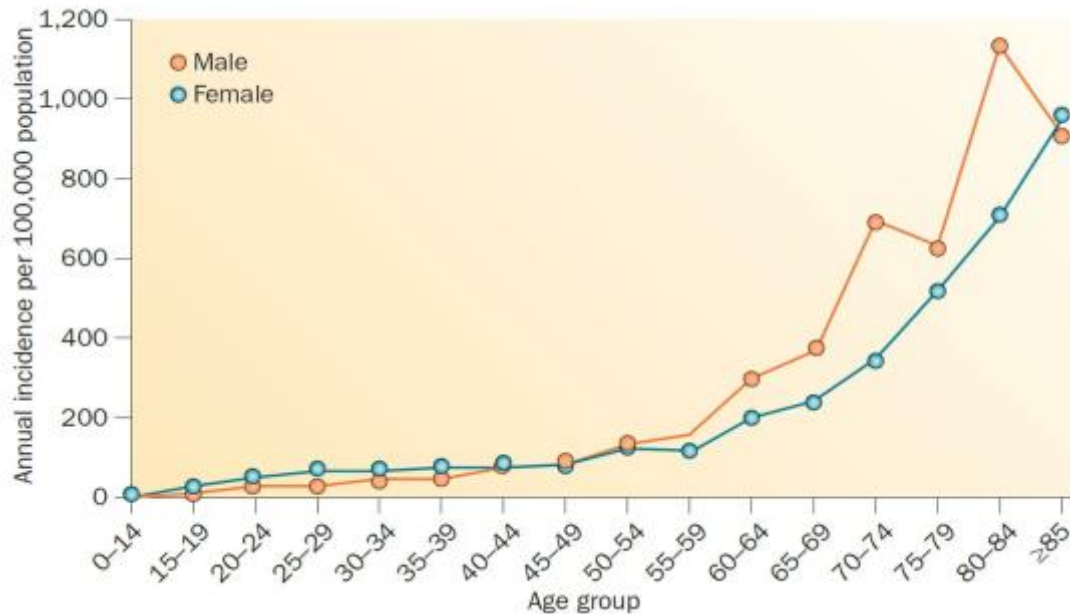
La embolia pulmonar tiene una incidencia de 29-78 por 100.000 personas/año y la trombosis venosa profunda (sin EP) varía entre 45-117 por 100.000 personas/año.



**Figura 2.** Incidencia anual de enfermedad tromboembólica entre residentes de *Olmsted County*, MN, USA, desde 1966 hasta 1990, por edad. La incidencia global de ETV se muestra, junto con la incidencia de trombosis venosa profunda a solas y de embolia pulmonar (con o sin TVP). Permiso obtenido de la *American Medical Association*©. Tomado de: Silverstein, M. D. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 585-593.

La tasa de incidencia aumenta con la edad, observando una marcada inflexión de la curva a partir de los 60 años, sobre todo en EP (Figuras 2 y 3).

Con respecto al género, se observa una mayor incidencia de ETV en hombres (130 por 100.000 personas/año) que en mujeres (110 por 100.000 personas/año). No obstante, hay que destacar que es más alta en mujeres en la edad fértil para después invertirse a partir de los 45 años. La EP aumenta con la edad por igual en ambos sexos (8) (Figura 3).

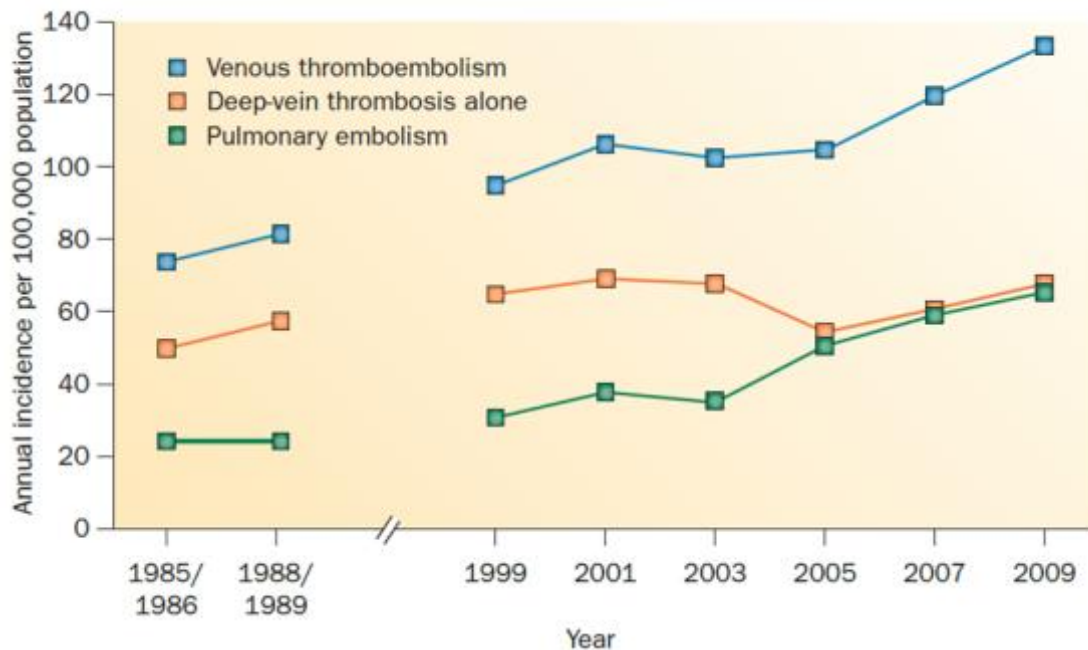


**Figura 3.** Incidencia anual de enfermedad tromboembólica entre residentes de *Olmsted County*, MN, USA, desde 1966 hasta 1990, por edad y sexo. Permiso obtenido de la *American Medical Association*©. Tomado de: Silverstein, M. D. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 585-593.

Analizando la evolución histórica de la incidencia de ETV, observamos que permanecieron constantes o incluso se incrementaron desde el año 1981 hasta el 2000, con un aumento sustancial de las mismas entre 2001 y 2009, principalmente de embolismo pulmonar (Figura 4).

Este aumento podría, al menos en parte, reflejar un incremento de la utilización de las pruebas de imagen y una mejoría en la resolución de las mismas, particularmente con el angio-TC pulmonar y con la RM.





**Figura 4.** Tendencias a lo largo del tiempo de la incidencia de ETV, TVP sola, y EP (con o sin TVP) entre residentes de *Worcester, MA, USA*. Permiso obtenido de Elsevier©. Tomado de: Huang, W. et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am. J. Med.* 2014; 127: 829-839.

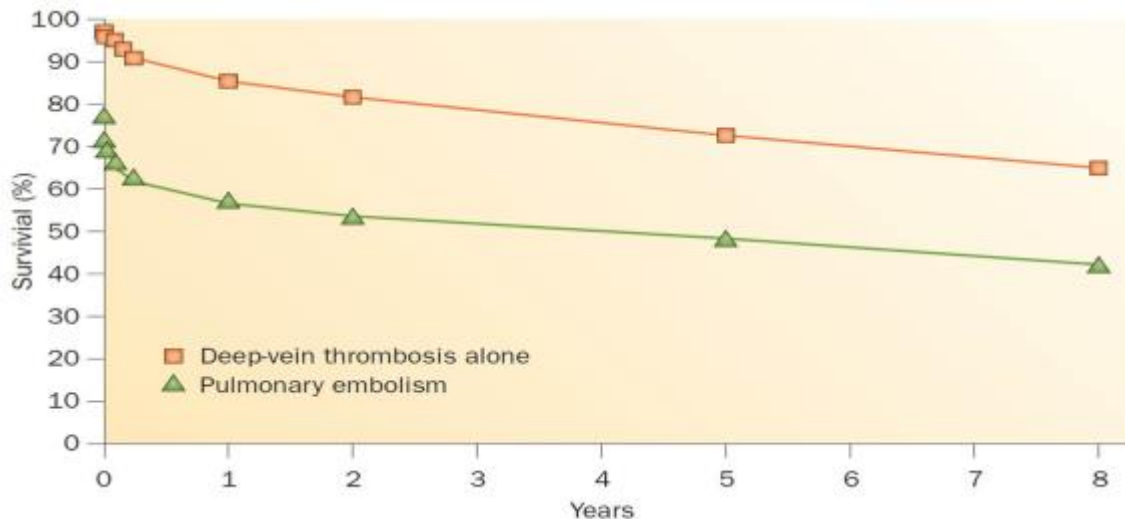
## 1.2 Recurrencia

La ETV es una enfermedad recurrente, aproximadamente el 30% de los pacientes experimentan una retrombosis en 10 años. Las tasas de recurrencia descritas para ETV, TVP y EP son del 19-39, 4-13 y 15-29 por 100.000 personas/año, respectivamente (9). Como se puede observar, la probabilidad de recurrencia de la EP es mayor que la de TVP.

El riesgo de primera recurrencia es más alto dentro de los primeros 6-12 meses. La duración del tratamiento en la fase aguda no afecta a la tasa de recurrencia más allá de un período inicial de 3 meses de anticoagulación (10). Estos datos sugieren que la ETV es una enfermedad crónica con recurrencias episódicas.

## 1.3 Supervivencia

La supervivencia global tras ETV es peor que la supervivencia esperada en una población de similar edad, sexo y distribución étnica; siendo peor la supervivencia tras EP, con o sin TVP, que en el caso de TVP aislada (Figura 5).



**Figura 5.** Estimaciones de Kaplan-Meier de supervivencia entre residentes de *Olmsted County*, MN, USA con ETV incidente diagnosticada entre 1966-1990. 111 embolias pulmonares incluyen casos con o sin TVP, donde la EP fue la causa de muerte. Tomado de: Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12: 464-474.

El riesgo de muerte en pacientes que experimentan una EP es 18 veces superior que en pacientes con TVP sola. La EP es un predictor independiente de disminución de supervivencia hasta 3 meses después del evento, aunque más allá de los tres primeros meses, la supervivencia tras EP se iguala a la supervivencia esperada en la población general (11). Para casi un cuarto de los pacientes con EP, la clínica inicial de presentación es la muerte súbita.

Predictores independientes de reducción temprana de la supervivencia tras ETV son: la senectud, el sexo masculino, índices de masa corporal bajos, la hospitalización prolongada, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad pulmonar crónica, las neuropatías graves y el cáncer activo. Otros predictores clínicos adicionales de pobre supervivencia son el síncope y la hipotensión arterial, así como la evidencia de fallo cardíaco derecho en el momento agudo del proceso (12).

En cuanto a la relación de la localización del trombo pulmonar y la mortalidad, se ha observado que ésta es similar en pacientes con embolias pulmonares periféricas (segmentarias o subsegmentarias) que en aquellos con EP más proximales (13).

## 2. HISTORIA NATURAL DE LA EMBOLIA PULMONAR

### 2.1 Factores de riesgo

La EP es consecuencia generalmente de la emigración de un trombo desde el sistema venoso profundo hasta el pulmón, aunque tal y como se ha argumentado en diferentes ocasiones, motivo del presente estudio, también podría formarse *in situ*. La etiopatogenia de ambas entidades sería muy distinta.

En el caso de la formación del trombo en el sistema venoso profundo y su emigración hacia el pulmón, los factores etiopatogénicos clásicamente se han incluido en la tríada de Virchow: estado de hipercoagulabilidad, estasis y alteración del endotelio (1). A nivel práctico estos tres factores se han unificado y clasificado en la literatura hasta la fecha en factores de riesgo congénitos y adquiridos.

- **Factores de riesgo congénitos:** cuando el origen de la hipercoagulabilidad es de carácter hereditario. Actualmente son básicamente reconocidos el déficit de antitrombina, el déficit de proteína C y el déficit de proteína S, el factor V Leiden y la disprotrombinemia (14). No obstante el avance en estudios moleculares genéticos hace que continuamente aparezcan nuevos polimorfismos de factores que participan en la hemostasia que podrían ser responsables de dichos estados de hipercoagulabilidad.

- **Factores de riesgo adquiridos:** cuando la alteración de la tríada obedece a situaciones temporales como los traumatismos, la inmovilización, la cirugía, el embarazo, el cáncer, las enfermedades inflamatorias crónicas, el tratamiento hormonal, la quimioterapia, la existencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAFL), la elevación de la homocisteína, etc. (15)

Generalmente se precisa la suma de varios factores de riesgo para que se forme el trombo venoso, lo que ha dado lugar al concepto de que la TVP es un enfermedad multifactorial (16).

Actualmente los factores de riesgo arteriales (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, diabetes...) se han añadido como cofactores importantes de la etiopatogenia en la ETV (17).

La formación del trombo pulmonar *in situ* exige un mecanismo etiopatogénico distinto precisando generalmente un proceso inflamatorio o infeccioso que altera el endotelio vascular arterial pulmonar. Este mecanismo etiopatogénico será, no obstante, desarrollado exhaustivamente en el punto 3 de la presente introducción.

## **2.2 Fisiopatología del embolismo pulmonar**

Las manifestaciones clínicas de una embolia pulmonar: hipoxia, taquipnea, taquicardia, hipotensión... derivan de los efectos hemodinámicos y respiratorios que ocurren tras la obstrucción arterial pulmonar (18).

### **2.2.1 Repercusión hemodinámica**

La repercusión hemodinámica depende de la extensión de la obstrucción del lecho vascular, del estado previo del sistema cardiovascular y pulmonar, de la hipoxia y del efecto vasoconstrictor de los mediadores neurohormonales liberados en la agresión, como la serotonina y el tromboxano-A<sub>2</sub>. La combinación de todos estos factores da lugar a una sobrecarga de presión sobre el ventrículo derecho (VD), siendo éste una cámara mal dotada para hacer frente a altas presiones, y como última consecuencia a un fallo hemodinámico.

Podemos encontrar fisiopatológicamente 2 situaciones:

1) Que no exista patología cardiopulmonar previa: la obstrucción del 20% del lecho vascular da lugar a una serie de eventos compensatorios de las arterias pulmonares y del volumen de contracción del VD que minimizan las consecuencias hemodinámicas. Cuando la obstrucción es del 30-40%, por mecanismo adaptativo de

Frank-Starling todavía se consigue mantener el volumen contráctil y el gasto cardíaco. Pero cuando excede al 50-60%, el volumen de contracción cae y la presión auricular derecha aumenta dramáticamente. A partir de estas cifras el VD se dilata, aumenta la tensión en la pared ventricular, y se produce una isquemia con fallo ventricular y la caída tensional. En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa la máxima presión arterial pulmonar (PAP) que pueden resistir es de 70 mmHg, lo que corresponde a una presión pulmonar media de 40 mmHg.

2) Pacientes con patología cardiopulmonar previa: en estos pacientes, los grados de hipertensión arterial pulmonar son desproporcionados al lecho vascular obstruido, generándose a veces un gran aumento de presión con pequeñas obstrucciones vasculares. La existencia de una hipertrofia de pared de VD en un paciente con una PAP media de 40 mmHg nos debe hacer pensar en la existencia de una patología previa.

### **2.2.2 Repercusión Respiratoria**

El intercambio gaseoso pulmonar depende de la difusión de los gases y de la relación ventilación/perfusión (V/Q). (19,20).

En la EP se va a producir una hipoxia e hipocapnia consecuencia de la menor difusión de los gases en los alveolos, de la alteración de la relación V/Q y la alteración de la membrana surfactante.

#### **- Difusión de los gases en los alveolos:**

Fisiológicamente el intercambio gaseoso de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> de la sangre con el medio externo está regido por la Ley de Fick:

*“El volumen de un gas (V<sub>gas</sub>) que difunde a través de una membrana es directamente proporcional al área de la superficie disponible (S), a la diferencia de presiones entre las dos partes de la membrana (ΔP) y al coeficiente de difusión del gas (D), e inversamente proporcional al grosor de la membrana (G)”*

$$V_{\text{gas}} = S \times \Delta P \times D / G$$

En el pulmón:  $S = \pm 80 \text{ m}^2$ .

G: grosor pared alveolar  $\pm 0,5 \mu\text{m}$ .

D del  $\text{CO}_2 = 0,57$ , y D del  $\text{O}_2 = 0,024$

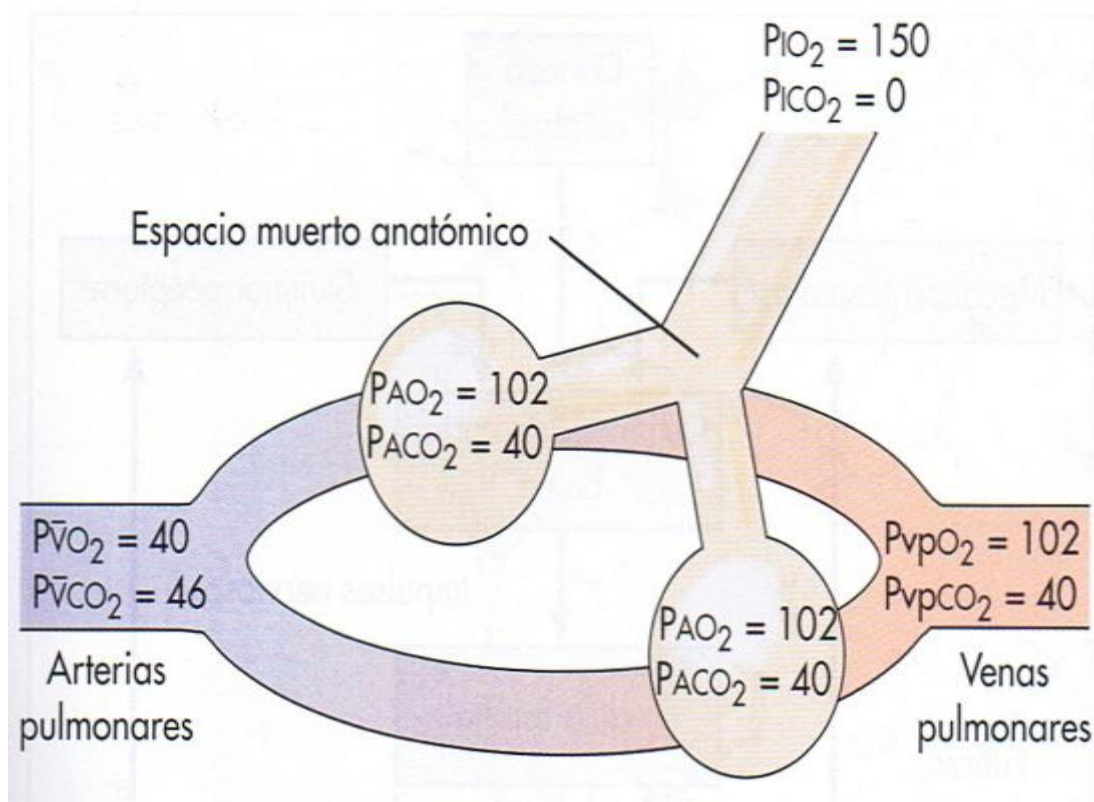
$\Delta P$ : gradiente de presión alvéolo-capilar

El coeficiente de difusión de un gas según la Ley de Graham es directamente proporcional a la solubilidad del gas (la cual depende de la temperatura) e inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular:

$$D = \text{Solubilidad} / \sqrt{Pm}$$

Los coeficientes de solubilidad del oxígeno y del anhídrido carbónico, a  $37^\circ\text{C}$ , son  $0,024$  y  $0,57$ , respectivamente. De este modo, la difusión (D) del  $\text{O}_2$  es de  $1,0$  y la D del  $\text{CO}_2$  de  $20,3$ . Es decir, el  $\text{CO}_2$  es  $20$  veces más difusible que el  $\text{O}_2$ , por lo que requiere menor gradiente de presión para difundir.

Las distintas presiones de oxígeno y dióxido de carbono en el árbol bronquial y alveolo las podemos observar en la siguiente figura:



**Figura 6.** Intercambio gaseoso alveolar. Presiones de O<sub>2</sub> y PCO<sub>2</sub> en distintos niveles del alveolo y capilar pulmonar. PIO<sub>2</sub>, PICO<sub>2</sub> (oxígeno y dióxido de carbono en espacio exterior). PAO<sub>2</sub>, PACO<sub>2</sub> (oxígeno y dióxido de carbono en alveolo). PVO<sub>2</sub>, PVCO<sub>2</sub> (oxígeno y dióxido de carbono en capilar arterial). PvpO<sub>2</sub>, PvpCO<sub>2</sub> (oxígeno y dióxido de carbono en capilar venoso). Tomado de: Principios de Fisiología. Berne, Robert; N. Levy Matthew (2002). 3ª Edición. Madrid: Editorial Harcourt S.A.

Tal y como se expone en la Figura 6, si se trata del oxígeno: P en espacio exterior (PIO<sub>2</sub>) es de 150 mmHg, en el alveolo (PAO<sub>2</sub>) 102 mmHg, P en capilar arterial (PVO<sub>2</sub>) 40 mmHg y P en el capilar venoso (PvpO<sub>2</sub>) 102 mmHg.

Si se trata del dióxido de carbono: P en espacio exterior (PICO<sub>2</sub>) es de 0 mmHg, P en el alveolo (PACO<sub>2</sub>) 40 mmHg, P en capilar arterial pulmonar (PvCO<sub>2</sub>) 46 mmHg y en capilar venoso (PvpCO<sub>2</sub>) 40 mmHg.

Realmente, el valor de la PO<sub>2</sub> en la circulación arterial es de 95 mmHg en lugar de 102 mmHg como en el capilar venoso pulmonar, esta diferencia se debe principalmente a las derivaciones arterio-venosas anatómicas existentes con la circulación bronquial y coronaria, donde se produce mezcla de sangre arterial y venosa, y a la falta de uniformidad en el eje vértices - bases pulmonares entre la ventilación alveolar y la perfusión pulmonar (VA/Q), como consecuencia del efecto de la gravedad.

En la embolia pulmonar se produce una disminución de la superficie de intercambio gaseoso, una disminución del gradiente de presión alveolo-capilar al aumentar la presión intracapilar, y un aumento del grosor de membrana de intercambio. Todo ello se traduce en una disminución de la difusión de los gases.

- En cuanto a la relación ventilación / perfusión (V/Q):

En un sujeto normal y en reposo, la ventilación alveolar es de unos 4 litros/min y la perfusión de unos 5 litros/min. La relación ventilación/perfusión será por tanto de 4/5 o de 0,8 para el pulmón en su totalidad. Es decir, en un pulmón ideal, cada alvéolo debería presentar una relación VA/Q de 0,8; sin embargo la realidad nos demuestra que no es así en todos los alveolos, ya que en condiciones normales y

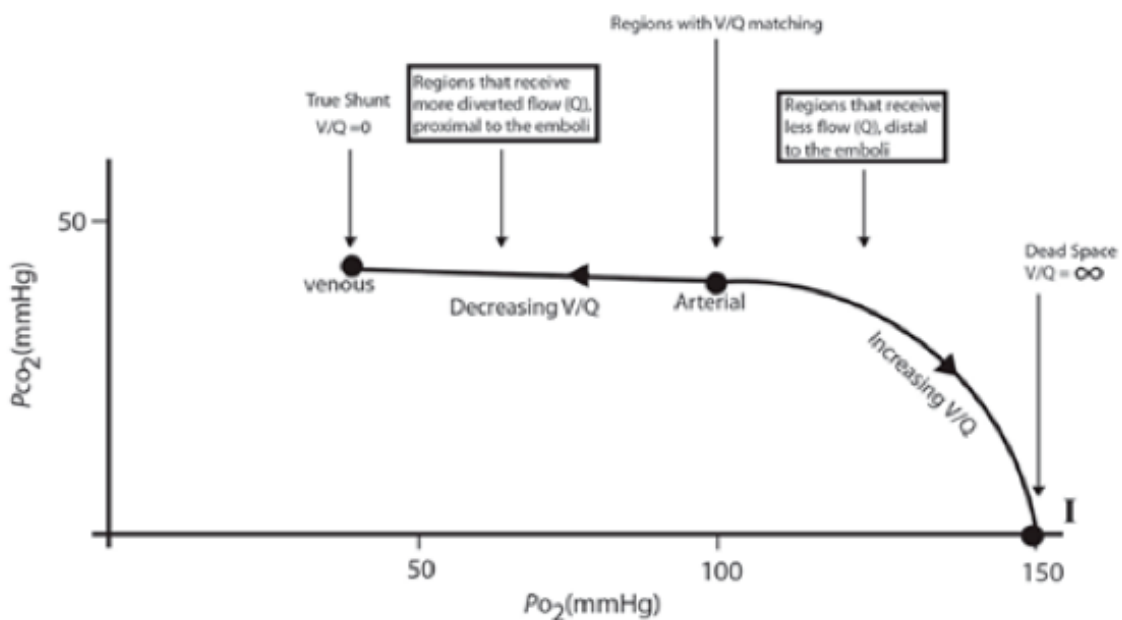
como consecuencia de la gravedad, hay diferencias regionales entre la ventilación alveolar y la perfusión, aunque el resultante final sea 0,8.

Existen situaciones patológicas que varían esta relación: como ocurre cuando hay perfusión pero no ventilación tendiendo la relación V/Q a "0"; o cuando hay perfecta ventilación y falta de perfusión en cuyo caso la relación V/Q tiende a "∞", creándose un espacio muerto donde no se produce intercambio hemato-gaseoso.

En la curva ventilación/perfusión podemos ver las cifras de PO<sub>2</sub> y PCO<sub>2</sub> alveolares o arteriales dependientes de ambas tendencias (Figura 7).

Cuando va disminuyendo la ventilación (o aumentando la perfusión con respecto a la ventilación) se produce disminución de la PO<sub>2</sub> alveolar y discreto aumento de PCO<sub>2</sub>, y cuando por el contrario disminuye la perfusión se produce aumento de PO<sub>2</sub> alveolar y disminución de PCO<sub>2</sub>:

Curva de ventilación /perfusión (Figura 7):



**Figura 7.** Diagrama de O<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> tras tromboembolismo pulmonar agudo en la cámara aérea. Las PO<sub>2</sub> y PCO<sub>2</sub> normales están marcadas como 100 y 40 Torr, respectivamente, con una buena relación ventilación-perfusión (V-Q), representando V/Q en aproximadamente 0.86. Para propósitos prácticos, P<sub>A</sub>O<sub>2</sub>=P<sub>C</sub>O<sub>2</sub>=P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, y P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>=P<sub>C</sub>CO<sub>2</sub>= P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>. (esto es, valores

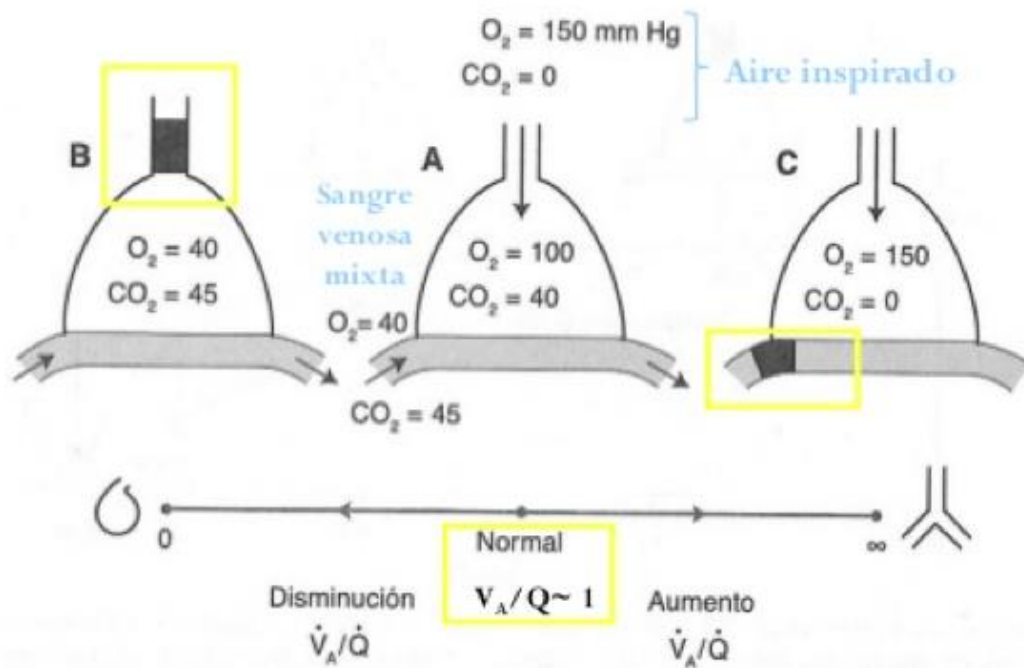


alveolares, capilares y arteriales son iguales). I: punto de gas inspirado. Tomado de: Tsang JY, Hogg JC. Gas exchange and pulmonary hypertension following acute pulmonary thromboembolism: has the emperor got some new clothes yet? *Pulm Circ* 2014; 4: 220-236.

En el caso de la trombosis pulmonar, se ha observado la afectación de la perfusión no es homogénea. En las zonas próximas a la trombosada se recibe más flujo y en las zonas distales menos, lo que tiene como consecuencia que las zonas próximas tengan hipoxia con discreto aumento de PCO<sub>2</sub> y en las distales se observa hipocapnia con PO<sub>2</sub> normales o incluso aumentadas (Figura 8).

Este mecanismo explica por qué no existe una relación directa entre la hipoxia y el grado de obstrucción vascular y por qué se produce una hipocapnia en los primeros momentos.

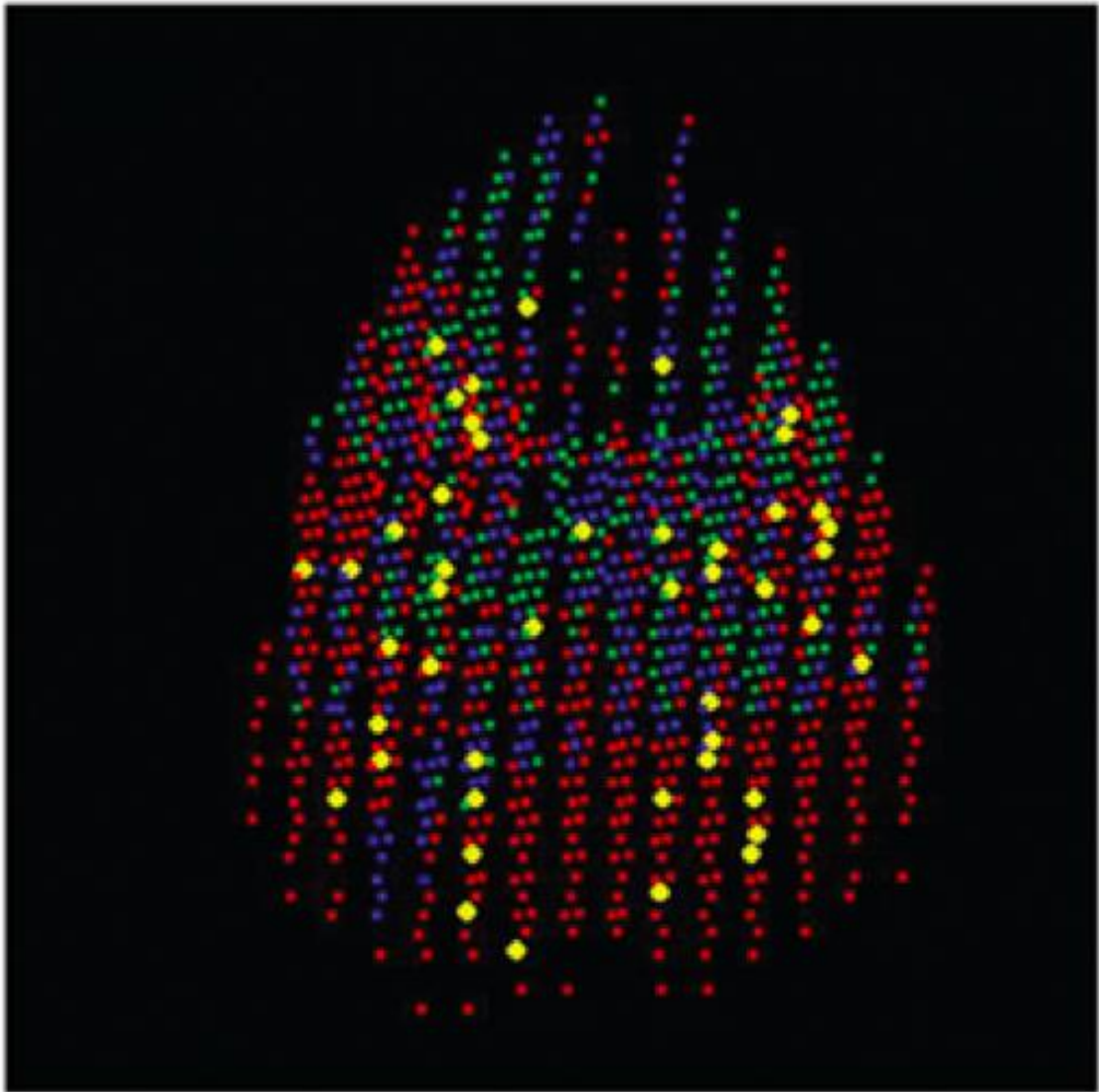
El conocimiento de la relación V/Q tras el embolismo pulmonar ha sido un objetivo perseguido desde hace años, tanto con estudios gammagráficos pulmonares (19) o con angio-TCs, y actualmente con tomografías computerizadas con emisión de fotones (SPECT V/Q) (22). La medida simultánea de V/Q en pequeñas regiones pulmonares embolizadas fue realizada en estudios con animales por investigadores que usaron microesferas fluorescentes, tanto inyectadas como inhaladas, y *post mortem* hacían una reconstrucción en 3D (23-27).



**Figura 8.** Efecto de la alteración del cociente V/Q. Tomado de: Fisiología respiratoria. Fundamentos. West, John B. 9ª Edición. Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins 2012.

En un modelo creado con cerdos, marcaban con microesferas fluorescentes diferentes regiones pulmonares tanto por aerosolización como por perfusión y valoraban la V/Q antes y después de provocarles embolias, así como se calculaba el O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> de las distintas regiones. Al final se realizaban más de 1000 cortes en los pulmones para su valoración (28,29).

La conclusión obtenida fue que en el embolismo pulmonar existe un parcheado heterogéneo de zonas de intercambio gaseoso alveolo-capilar: la zona alrededor de la embolia puede recibir más perfusión con la misma ventilación (menor V/Q) y la zona en continuidad al trombo menos perfusión con la misma ventilación (mayor V/Q), lo que implica distintas respuestas con respecto a la hipocapnia y la hipoxia (Figura 9).



**Figura 9.** Los puntos rojos representan regiones donde el flujo sanguíneo se redujo tras un tromboembolismo pulmonar agudo; las regiones de puntos azules donde se mantuvo el flujo sanguíneo; y las regiones de puntos verdes donde se incrementó el flujo. Los puntos amarillos marcan la localización de la embolia mayor. Tomado de: Tsang JY, Hogg JC. Gas exchange and pulmonary hypertension following acute pulmonary thromboembolism: has the emperor got some new clothes yet? *Pulm Circ* 2014; 4: 220-236.

- En cuanto a la afectación de la membrana surfactante:

La membrana surfactante es un complejo de lípidos y proteínas que reducen la tensión superficial y evitan el colapso pulmonar. La pérdida de surfactante suele ocurrir 24 horas después de la obstrucción capilar por falta de aporte de nutrientes para formarlo (30). Una vez que esto ocurre se producen atelectasias y aumento de

la permeabilidad alveolo-capilar causando más dificultades para el intercambio gaseoso.

### **2.2.3 Infarto pulmonar**

En menos del 10% de las embolias pulmonares se produce un infarto pulmonar. Es poco frecuente porque el parénquima pulmonar tiene tres fuentes de oxígeno: los capilares pulmonares, las arterias bronquiales y el propio oxígeno del aire (31).

Cuando existe patología pulmonar o cardíaca asociada, la probabilidad de aparición de un infarto pulmonar aumenta a un 20-33%, ya que tienen comprometida o bien la vía aérea en el caso de la patología pulmonar, o bien la aportación bronquial en la disfunción ventricular izquierda (VI) (32).

## **2.3 Evolución**

La desaparición o persistencia del material trombótico intraarterial depende del balance entre la fibrinólisis fisiológica, el porcentaje de arterias afectadas y la existencia o no de una enfermedad cardiopulmonar subyacente.

El porcentaje de pacientes con resolución completa de los trombos a los 4 meses del episodio agudo varía del 67% (cuando los defectos de perfusión son  $\leq 15\%$ ), al 20% (cuando los defectos de perfusión se acercan al 50%) (33).

La existencia de patología cardiopulmonar previa disminuye la capacidad de recuperación. Tal y como se demostró en una serie de pacientes recogida por Hall et al. (34) en la que se observaba, a largo plazo, una total recuperación en el 46% de los pacientes sin enfermedad cardiovascular asociada, pero solo un 22% de pacientes tenían una total recuperación de los que sí que padecían cardiopatía (18). Con estos datos, es predecible que la recuperación de la perfusión pulmonar en pacientes con patología cardiopulmonar sea un tercio inferior al resto (33).

En una pequeña proporción de pacientes con EP persiste la hipertensión pulmonar dando lugar a una hipertensión pulmonar crónica de origen tromboembólico. Dicha hipertensión se ha asociado al porcentaje de arterias obstruidas, a recurrencias del embolismo pulmonar y a distintas maneras de reaccionar las arterias pulmonares a la agresión tromboembólica, dando lugar a una mayor proliferación de fibroblastos en la pared arterial (35).

Diferentes evidencias relacionan la resistencia de la fibrina a la lisis con el desencadenamiento del remodelado vascular o hiperplasia de la íntima. La fibrina activaría las células endoteliales vía el receptor vascular cadherina, induciendo la liberación de interleucina-8 y facilitaría la restauración de las células lesionadas por interacción con la molécula de adhesión-1 y del receptor de leucocitos MAC-1 (36-38).

En algunos casos, variantes genéticas del fibrinógeno podrían estar envueltos en el desarrollo de la hipertensión pulmonar crónica. Por ejemplo, la mutación del fibrinógeno dando lugar al fibrinógeno San-Diego o el fibrinógeno Bellngham que disminuyen su capacidad de fibrinólisis (39-40).

### **3. EMBOLIA PULMONAR SIN TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**

#### **3.1 Evidencia**

La existencia de EP sin TVP detectable ha sido un hecho ya observado por numerosos autores. Así, Velmahos et al. (4) en 247 pacientes ingresados en el Servicio de Traumatología y tras realizarles un angio-TC pulmonar y abdómino-pélvico extendido a zona proximal de los miembros inferiores, observaron que el 19% tenían un EP y que solo en el 7% de ellos se localizaba una TVP.

Posteriormente, Van Gent et al. (6) en un estudio retrospectivo de 11330 pacientes ingresados en traumatología, observaron una incidencia de EP en el 1% y en un 60% de los casos no hallaron TVP acompañante.

También Tadlock et al. (41) en un análisis *post mortem* de 380 pacientes con EP realizaron una disección del sistema venoso profundo de los miembros superiores (MMSS) e inferiores (MMII) sin encontrar TVP acompañante en el 22% de éstos.

Langevelde et al. (2) con el fin de localizar trombosis venosas en pacientes diagnosticados de EP, diseñaron el “PEDLAR study”, en el cual realizaban un *body scan* a 99 pacientes con una EP diagnosticada por TC. Para el estudio utilizaban una nueva técnica de Resonancia nuclear magnética (RM) en la que no se inyectaba gadolinio, sino que se detectaba el trombo por la presencia de hemoglobina reducida (metahemoglobina) (*MRDTI: Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging*). Esta técnica utiliza una secuencia T1 en la que la metahemoglobina emite una fuerte señal que desaparece a los 6 meses. Tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 96% cuando se compara con la ecografía y la flebografía (42-43). Dado que con esta técnica no es necesario tener acceso físico a las venas, ni seleccionar regiones anatómicas, permite localizar el trombo a cualquier nivel corporal. Como resultado, observaron que en el 56% de los pacientes con EP no hallaban trombosis acompañante y que la localización más frecuente, en caso de haberla, era en los miembros inferiores.

### **3.2 Hipótesis etiopatogénicas**

Tras el estudio PEDLAR y recogiendo experiencias de trabajos previos, se han enunciado una serie de hipótesis etiopatogénicas que puedan explicar la existencia de EP sin TVP:

1) Falta de sensibilidad de los métodos utilizados para el diagnóstico de la TVP, o falta de exploración del territorio afectado. Actualmente las técnicas utilizadas para el diagnóstico de la TVP son:

- Ecografías de compresión que tienen una sensibilidad del 96% y una especificidad del 98% (44).
- Ecografía Doppler que completa la información de las ecografías con la medición del flujo venoso, con una sensibilidad y especificidad del 96%.

- Angio-TC que puede ampliar la zona de estudio a la pelvis, abdomen, miembros superiores (MMSS) y sistema venoso profundo dependiente de cava superior.

- Resonancia magnética con gadolinio.

- RM con marcaje directo de la metahemoglobina.

- Flebografía (*gold standar*) reservada hoy en día para casos especiales dada su complicidad y difícil interpretación .

Técnicas todas ellas con gran sensibilidad y que pueden complementarse entre sí, lo que permitiría la localización del trombo, en caso de existir, en la mayoría de las situaciones.

2) Emigración del trombo hacia el pulmón previa a la exploración diagnóstica de la TVP. Sin embargo, esta teoría no está apoyada por los hallazgos de las autopsias en donde se observa que solo parte de los trombos han emigrado quedando siempre restos en las venas de origen (4,45-46). Así mismo, en los estudios de Langevelde valoraron los días de demora entre la realización de la RM y el evento agudo. Si la teoría fuera cierta, a más días de demora entre el evento agudo y la exploración habría menor posibilidad de hallar el trombo; sin embargo esta relación no se pudo demostrar ya que no hallaron diferencias cronológicas con un *odds ratio* de 0,99 (95% CI 0,81-1,21).

3) El origen cardíaco por fibrilación auricular (ACxFA) sería otra posible explicación, por formación del trombo intraauricular y emigración a las arterias pulmonares. No obstante, a pesar del mayor número de EP que ocurren en la insuficiencia cardíaca (47), no siempre se acompañan de ACxFA. De hecho, en el estudio de Langevelde solo el 4% de los pacientes que presentaron EPN la padecían.

4) Por último, la posible formación del trombo *de novo* en las arterias pulmonares secundario a una reacción inflamatoria *in situ*, es una etiología cada vez más contemplada. Ya Velmahos y Knudson en sus estudios con pacientes que habían sufrido un traumatismo atribuyeron la formación del trombo pulmonar a una disfunción autonómica, un proceso inflamatorio e hipoxia (4,48). Así mismo, otros

autores habían observado que la existencia de una inflamación crónica persistente del lecho pulmonar, como ocurre en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma, aumenta el riesgo de EP en mayor porcentaje que de TVP (49-51). La misma observación ha sido descrita en procesos infecciosos y patologías con aumento de reactantes de fase aguda (52).

Esta conexión entre inflamación y trombosis pulmonar in situ nos lleva a las consideraciones del siguiente punto de la introducción.

#### **4. PROCESO INFLAMATORIO Y TROMBOSIS**

La inflamación es una respuesta fisiológica del organismo a agresiones físicas, químicas o biológicas. En ella tiene lugar la sucesión de una serie de fenómenos moleculares, celulares y vasculares de carácter generalmente inespecífico en el que se produce: liberación de mediadores químicos, afluencia de elementos formes sanguíneos y activación tisular con el fin de contrarrestar y reparar el daño producido en la agresión. En una primera etapa, la inflamación es un fenómeno local pero con frecuencia se desencadena una respuesta sistémica.

Las principales alteraciones observadas son: la producción de mediadores solubles, alteración de la coagulación, exudación plasmática, activación del sistema del complemento, diapédesis y migración leucocitaria, activación de células mononucleares y polimorfonucleares y activación plaquetaria.

##### **4.1 Mediadores de la inflamación**

###### **4.1.1 Sustratos plasmáticos**

Moléculas que se encuentran habitualmente en el plasma como el sistema del complemento, o los factores de la coagulación y que se activan ante diferentes agresiones.

###### **4.1.2 Sustratos de origen celular**



#### 4.1.2.1 Citocinas o citoquinas - Receptores de citocinas

Se trata de pequeñas proteínas solubles producidas y secretadas de forma transitoria por algunas células tras diferentes estímulos (se considera el lenguaje universal celular). Estas proteínas pueden alterar el comportamiento de la propia célula o de otras células de manera generalmente transitoria.

Las citocinas participan en la inflamación, proliferación y diferenciación celular, en la hematopoyesis, en la actividad microbicida, en la respuesta inmune específica y no específica y en procesos relacionados con el desarrollo de organismos vivos.

La primera citocina fue descubierta en el año 1957 denominándose interferón gamma (IFN $\gamma$ ) y desde entonces, el descubrimiento de nuevas citocinas ha aumentado en progresión geométrica.

Las citocinas tienen diferente nomenclatura según su composición, tal y como se muestra en la Tabla 1.

Nombre	Abreviatura	Ejemplo
<i>Interleukins</i>	IL	IL-1, IL-2 etc..
<i>Interferons</i>	IFN	IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$
<i>Tumor necrosis factors</i>	TNF	TNF $\alpha$ , TNF $\beta$
<i>Growth factors</i>	GF	NGF, EGF
<i>Colony stimulating factors</i>	CSF	M-CSF, G-CSF, GM-CSF
<i>Chemokines</i>		RANTES, MCP-1, MIP-1 $\alpha$

Tabla 1. Familias de citocinas. Fuente: <https://journals.prous.com/journals>

La mayor parte de las citocinas se clasifican según su peso molecular (PM), secuencia de DNA, y secuencia de aminoácidos, incluso en ocasiones por los genes que codifican para ellas en los cromosomas. Su producción es controlada a nivel transcripcional y existe un segundo nivel de control por el mRNA. En general, son producidas por una gran variedad de células, como el caso de la IL-1, que puede ser generada por todas las células nucleadas. La producción de una citocina puede

inducir o suprimir la secreción de otra citocina e incluso puede inducir una cascada de citocinas.

Tienen unos receptores específicos de membrana en las células donde van a actuar. A través de dichos receptores ejercen su mecanismo de acción molecular, ocasionando un reordenamiento de la misma, dando lugar a la activación de proteínas que se encuentran en forma latente en el citoplasma.

Su acción es local, pudiendo ejercer su función sobre la misma célula productora (actividad autocrina), sobre células vecinas (actividad paracrina) o pasar a la circulación general (actividad endocrina). Son pleiotrópicas (pueden ejercer su actividad funcional sobre varios tipos celulares) y redundantes (una determinada función puede ser realizada por diferentes citocinas).

De las numerosas citocinas presentes en la inflamación, la IL-1 y TNF- $\alpha$ , juegan un papel fundamental, ya que inducen la producción de prostaglandinas, mediadores lipídicos, enzimas proteolíticas y radicales libres (como el NO) y ejercen su actividad sobre tejidos como el endotelio vascular.

Otras citocinas como la IFN- $\gamma$ , IL-3 o GM-CSF, amplían la respuesta inflamatoria aumentando la producción de IL-1 y TNF- $\alpha$  por los macrófagos. Las citocinas producidas en el sitio de la inflamación participan directamente en el reclutamiento de leucocitos en el foco inflamatorio, mediante quimiocinas como la IL-8 y MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein*).

En las células endoteliales la IL-1, el TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$  inducen la expresión de moléculas de adhesión como la ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1*) y la VCAM (*Vascular Cell Adhesion Molecule*) que inducen la adherencia de células sanguíneas.

A su vez las citocinas IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-8 alteran la permeabilidad vascular y permiten extravasación de proteínas plasmáticas.

El TNF es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda frente a bacterias gram negativas y otros microorganismos infecciosos. En infecciones graves se producen grandes cantidades de éste y causa alteraciones histológicas y clínicas sistémicas.

Los **receptores de las citocinas** son proteínas de transmembrana altamente específicas (Figura 10). Las células pueden presentar en su superficie receptores para varias citocinas observando entre 100 y 1000 receptores por célula. Se clasifican en

familias según homologías estructurales y funcionales, o por la presencia de ciertos dominios.

Según homologías estructurales se dividen en:

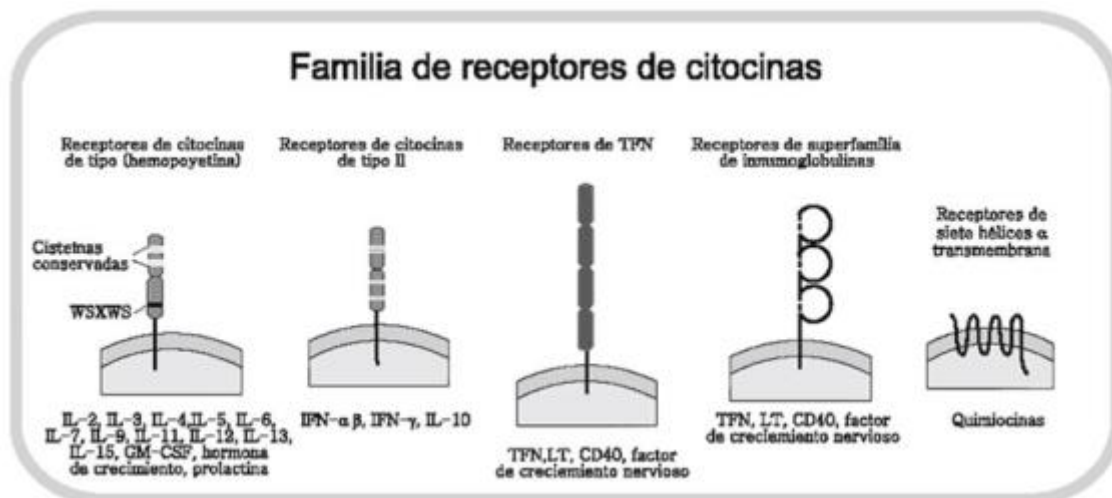
- Receptores de citocinas tipo I: es la familia más numerosa. Pertenecen a este grupo gran número de IL. Cuando la citocina se une al receptor provoca su dimerización en dos subunidades, la cadena  $\alpha$  que es la subunidad específica de membrana y la  $\beta$  o transductora de señal y que no es específica de una citocina solo. Necesita de la acción de las quinasas JAK (JANUS QUINASAS)

- Receptores de citocinas tipo II. A estos receptores se unen principalmente los IFN y la IL10. Precisa también de la acción de quinasas de la familia JAK.

- Receptores de TNF. Tienen un dominio extracelular rico en cisteínas.

- Superfamilia de inmunoglobulinas. Poseen varios dominios extracelulares. Tienen actividad tirosina quinasa intrínseca. El mecanismo de transducción de señal involucra oligomerización que produce autofosforilización del receptor, lo que lleva a unión de otras proteínas que contienen dominios SH2 y que están involucrados en la cascada de señales.

- Receptores de 7 hélices alfa transmembrana.



**Figura 10.** Familias de receptores de citocinas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología 2005. Vol. 25, Nº2. Abril-Junio. Publicación oficial de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Por otra parte, últimamente se han descubierto formas solubles de muchos de los receptores de las citocinas, que se cree que son producidos por ruptura enzimática con lo cual impedirían que la citocina efectuara su acción sobre la célula blanco, considerándolos como **antagonistas de las citocinas**, o **factores de regulación**.

#### **4.1.2.2 Quimiocinas – Receptores de quimiocinas**

Son citocinas pequeñas (8-14 kDa) con actividad quimiotáctica, inducidas en la inflamación y capaces de atraer monocitos, neutrófilos y linfocitos T activados. Cumplen un importante papel en la coordinación del tráfico linfocitario. No son específicas y pueden unirse a distintos receptores.

Se conocen aproximadamente 40 tipos. Todas tienen cisteína en su composición y según su situación se deriva la nomenclatura.

- C solo tiene una cisteína (LINFOTAXINA)
- CC dos cisteínas juntas (RANTES, EOTAXINA...)
- CXC con un aminoácido entre las cisteínas (GRO-ALFA, GRO-BETA...)
- CX3C (FRACTALQUINA) con tres aminoácidos entre las cisteínas.

Otra clasificación según criterios estructurales y localización cromosómica, las divide en:

- Quimiocinas  $\alpha$  (cromosoma 4) actúan principalmente sobre los neutrófilos.
- Quimiocinas  $\beta$  (cromosoma 17) actúan principalmente sobre los monocitos.

Existen a su vez **receptores de las quimiocinas** que se nombran añadiendo la letra "R" a su ligando como CXC-R. Un rasgo característico de todos ellos es tener una estructura como una serpiente que se ha denominado "siete dominios transmembrana". Tienen una parte extracelular que se une a la quimiocina y una intracelular implicada en el envío de señales a la misma.

#### **4.1.3 Glicoproteínas de membrana.**

Son moléculas de adhesión celular (MAC) que aseguran la secuencia ordenada de actividades celulares en la inflamación (54,55).

Se clasifican en tres familias:

#### **4.1.3.1 Familia de las selectinas**

Son glicoproteínas con un dominio de tipo lecitina en la porción amino-terminal (N terminal), son responsables de la adhesión primaria que permite el rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio (56,57). Se conocen los siguientes tipos:

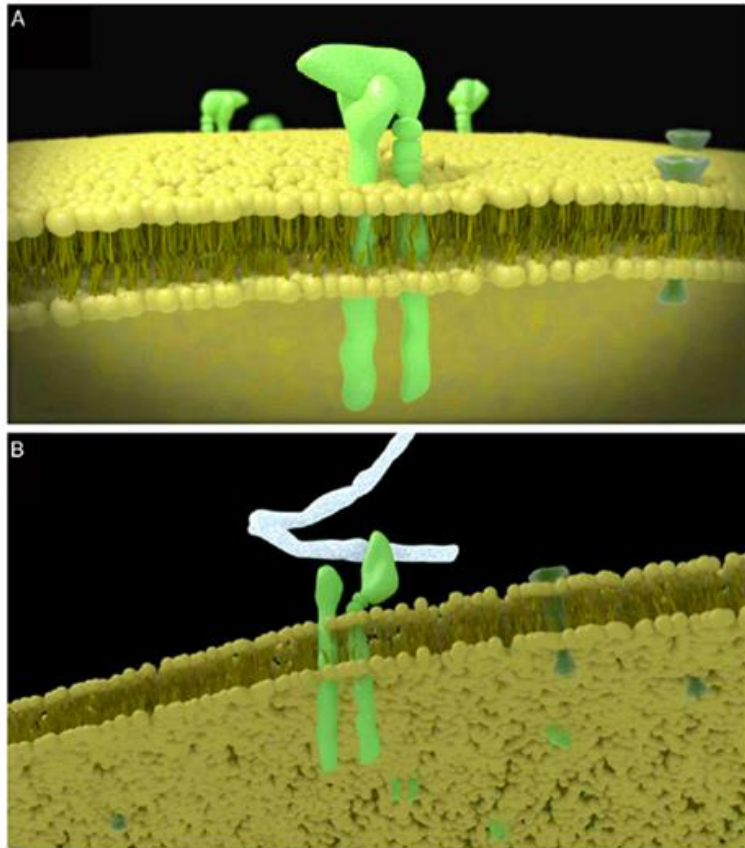
- L-selectina: se expresa de forma constitutiva en los leucocitos.
- E-selectina: está en la superficie celular del endotelio y es inducida por distintos mediadores inflamatorios como citocinas, toxinas bacterianas, etc.
- P-selectina: se almacena preformada en gránulos intracelulares específicos en las plaquetas (gránulos  $\alpha$ ) y también en las células endoteliales (cuerpos de Weibel-Palade). Desde éstos puede mobilizarse rápidamente a la superficie por diversos estímulos.

La E y la P-selectina de endotelio o plaquetas se unen a los leucocitos a través de su ligando PSGL-1 (57-60).

#### **4.1.3.2 Familia de las integrinas**

Las integrinas son glicoproteínas de membrana heterodiméricas, constituidas por una subunidad  $\alpha$  y una  $\beta$  que se unen entre sí mediante enlaces no covalentes (Figura 11). Se expresan sobre todo en los leucocitos (55). Los ligandos de estas MAC pueden ser otras MAC o moléculas solubles (fibrinógeno, factor de von Willebrand) (54).

Participan en interacciones célula - célula y célula - matriz extracelular, mediando fundamentalmente la adhesión firme de los leucocitos a las células endoteliales activadas, la migración y la quimiotaxis de los leucocitos hacia los sitios de inflamación (61). Interaccionan a nivel intracelular con proteínas del citoesqueleto (como la actina) para integrar la información del medio extracelular con la actividad de la célula, acción de la cual deriva su nombre.



**Figura 11.** A. Modelo de integrina en la membrana celular. La integrina es un heterodímero transmembrana compuesto por subunidades alfa y beta en una proporción 1:1. En reposo, la subunidad  $\alpha$  se cubre por la subunidad  $\beta$ , y así la integrina no es capaz de unirse a ligandos. B. Tras la activación, la extensión de la subunidad  $\beta$  expone la subunidad  $\alpha$ . La subunidad  $\alpha$  principalmente media la union reversible y específica entre integrinas y sus ligandos. Tomado de: Wang L, Duan Q et als. The origin and onset of acute venous thrombus. *Int J Clin Exp Med* 2015;8 (11)19804-19814.

#### 4.1.3.3 Superfamilia de las inmunoglobulinas

Estas MAC son proteínas transmembrana que tienen uno o más dominios extracelulares homólogos a las inmunoglobulinas. Entre ellas se encuentran moléculas como las ICAM-1 e ICAM-2 (*Intercellular Adhesion Molecule*), las VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) y las PECAM-1 (*Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1*).

Se localizan sobre todo en el endotelio y algunas, además, en plaquetas, leucocitos y otras células (54).

En general, son los ligandos endoteliales complementarios de otras MAC leucocitarias (sobre todo integrinas) y también se unen a proteínas de la matriz extracelular o a moléculas solubles (62). Están involucradas, como las integrinas, en los mecanismos de adhesión célula - célula y célula - matriz extracelular que determinan la firme adhesión y transmigración de los leucocitos (63).

## 4.2 Células implicadas en el proceso inflamatorio

### 4.2.1 Endotelio

El endotelio vascular es un órgano estructuralmente simple y funcionalmente complejo. Es una capa unicelular que recubre la superficie interna de los vasos y que interviene en una gran variedad de procesos fisiológicos como el mantenimiento de la hemostasia vascular, la permeabilidad de los vasos y el control de la presión del flujo sanguíneo (64).

Las células endoteliales liberan diferentes mediadores que intervienen en la regulación hemostásica y en el mantenimiento de la integridad vascular, tal y como se expone en la Tabla 2 (65, 66).

Moléculas liberadas por CE	Función
Prostaciclina y Óxido nítrico	Vasodilatación, inhibición, adhesión, agregación plaquetaria
Activador tisular del plasminógeno	Regulación de la fibrinólisis
Trombomodulina	Anticoagulante
Tromboplastina	Promueve la coagulación
Factor Von Willebrand y activación de la coagulación	Promueve la adhesión plaquetaria
Endotelina	Vasoconstricción
Factor tisular	Promueve la coagulación

Receptor de la proteína C	Hemostasia
MAC: E-selectina, ICAM, VCAM..	Adhesión y migración leucocitaria

**Tabla 2.** Moléculas liberadas por las células endoteliales y su función. Tomado de: Ramcharan KS, Lip GY, Stonelake PS, Blann AD. The endotheliome: a new concept in vascular biology. Thrombosis research. 2011;128(1):1-7.

Tras el daño o disfunción en la pared vascular y ante un estímulo inflamatorio, se desencadena todo un proceso de activación endotelial con liberación de sustratos al torrente sanguíneo y expresión de diferentes ligandos y receptores, por el cual las plaquetas se adhieren al endotelio vascular y se agregan entre sí para finalmente formar un coágulo. Asimismo, los leucocitos sufren el proceso de adhesión y migración para acercarse al foco infeccioso.

#### 4.2.2 Leucocitos

Los leucocitos de linaje mieloide (monocitos y neutrófilos) acuden a los lugares de agresión tisular de cualquier origen para eliminar el agente patógeno y reparar el daño producido. Para ello deben abandonar el torrente circulatorio mediante un proceso denominado **migración leucocitaria**.

Este proceso conlleva 3 etapas: rodamiento, adhesión y migración.

- El rodamiento de los leucocitos está mediado por las selectinas expresadas en la membrana del endotelio vascular activado por citocinas. Debido a que las interacciones selectina - ligando son de baja afinidad con una rápida velocidad de disociación, son fácilmente interrumpidas por las fuerzas de cizallamiento del flujo sanguíneo. Como resultado, los leucocitos se despegan y se vuelven a unir rodando sobre la superficie endotelial.

- Adhesión: las citocinas TNF e IL-1 liberadas en el proceso infeccioso aumentan la expresión endotelial de los ligandos de las integrinas, sobre todo VCAM-1, VLA-4 e ICAM-1, LFA-1 y MAC-1, de los leucocitos con lo que estos se unen firmemente al endotelio y se extienden sobre su superficie.

- Migración o extravasación leucocitaria: tras una ruptura transitoria y reversible de las proteínas de unión celular endotelial, sobre todo el complejo



*cadherina-VE*, los leucocitos transmigran entre los bordes celulares y alcanzan los tejidos extravasculares.

#### 4.2.3. Plaquetas

Las plaquetas son pequeñas células anucleadas provenientes de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos medulares. Circulan de forma no activa y al activarse, expresan en su superficie diferentes moléculas que van a facilitar su interacción con otras plaquetas y/o leucocitos y su adhesión al endotelio vascular.

Estas moléculas se almacenan en gránulos intraplaquetarios, que son principalmente:

- **Lisosomas:** contienen elastasas y otras proteasas que facilitan la degradación de la matriz extracelular.

- **Gránulos  $\alpha$ :** contienen diferentes citocinas (RANTES, IL-8, etc.), factores de crecimiento (PDGF, VEGF, etc.), factores de coagulación (factor V, VII, etc.), de fibrinólisis (PAI-1) y del sistema inmune, así como moléculas de adhesión como P-selectina, trombospondina, fibronectina, PECAM-1 y glicoproteínas (GP) Ib y  $\alpha$ IIb3 (GIIb/IIa) (68).

- **Cuerpos densos:** contienen difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), serotonina y calcio entre otros, los cuales inducen la activación y agregación plaquetaria, vasoconstricción y liberación de citocinas (69).

La membrana plaquetaria está dividida en tres capas: una cubierta exterior o glicocálix, que contiene los diferentes receptores glicoproteicos; una segunda capa o bicapa fosfolipídica, esencial soporte de los factores de coagulación; y la capa más interna submembranosa, que está unida a las porciones transmembrana de algunas glicoproteínas y contiene filamentos que forman parte del citoesqueleto.

Las principales **glicoproteínas (GP) de membrana** son:

- **GP IIb/IIIa ( $\alpha$ IIb/ $\beta$ 3 o CD41/CD61):** es la más abundante en la membrana plaquetaria, y la única integrina exclusiva de la plaqueta. Es el lugar de unión de diferentes proteínas de adhesión: fibrinógeno, fibronectina, factor de Von Willebrand, vitronectina, trombospondina y colágeno. Su papel es esencial en la agregación plaquetaria, actuando como receptor del fibrinógeno (70).

- **GP Ia/IIa** ( $\alpha 2\beta 1$ ): es la segunda integrina más abundante en la plaqueta. Juega un papel crucial en la adhesión plaquetaria al ser receptor para el colágeno de la superficie endotelial (71).

- **GP Ib/V/IX**: está compuesta por dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ , unidas por puentes disulfuro. Forma complejos con otras GP de membrana y desempeña un papel fundamental en la hemostasia primaria, actuando como receptor de contacto de las plaquetas con el endotelio a través del factor de Von Willebrand. También está descrita su participación en la interacción de las plaquetas con la trombina, ya que se ha visto que algunos anticuerpos anti-GPIb inhiben la agregación y secreción plaquetaria inducida por trombina (72).

- **GP IV** (IIIb o CD36): se encuentra en la superficie también de otras células y es receptor para varios ligandos como el colágeno, actuando en el proceso de adhesión (73).

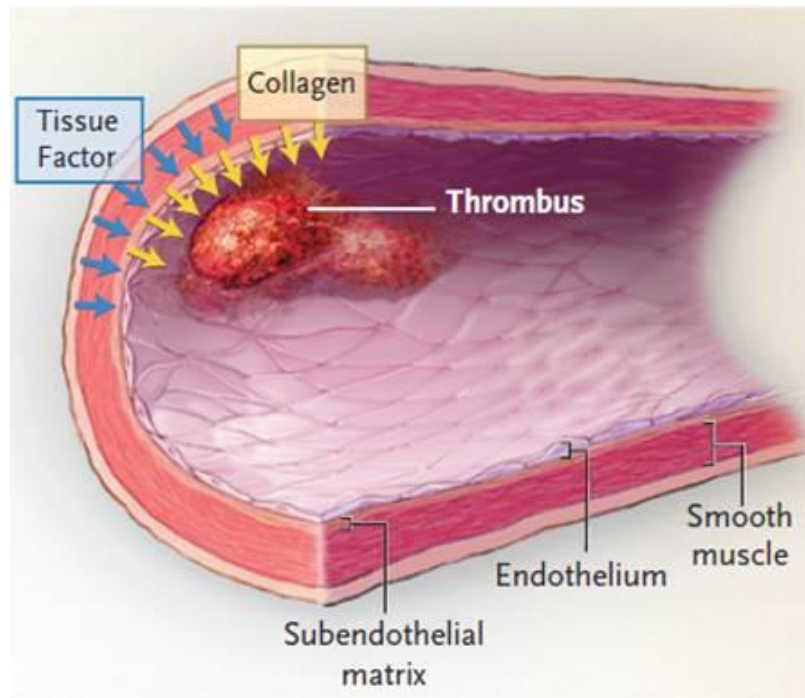
- **GP Ic-IIA**. Puede actuar como receptor de la laminina, proteína de la estructura subendotelial del vaso (73).

Otros receptores de membrana de gran interés para su activación y reclutamiento son:

- **P2Y1** y el **P2Y12** ambos receptores del ADP.

### **4.3 Formación del trombo**

La lesión de la pared vascular o la extravasación sanguínea rápidamente inician una serie de acontecimientos para sellar la lesión y reponer el daño en la pared del vaso. Las plaquetas circulantes se reclutan en la zona lesionada, el factor tisular pone en marcha el mecanismo de la coagulación dando lugar a la formación de trombina y fibrina (Figura 12). Estos eventos ocurren a la vez y en condiciones normales existe una respuesta fisiológica que regula la formación de la trombina (74).



**Figura 12.** Respuesta al daño vascular. El colágeno y el factor tisular asociados a la pared del vaso para formar una barrera hemostática y mantener la alta presión del sistema circulatorio. Ambos, colágeno y trombina inician la formación del trombo. Tomado de: Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med 2008;359: 938-49.

El endotelio vascular contiene tres trombo-reguladores: el óxido nítrico, la prostaciclina y la ectonucleotidasa CD398 (75-77), los cuales actúan conjuntamente dificultando la formación del trombo.

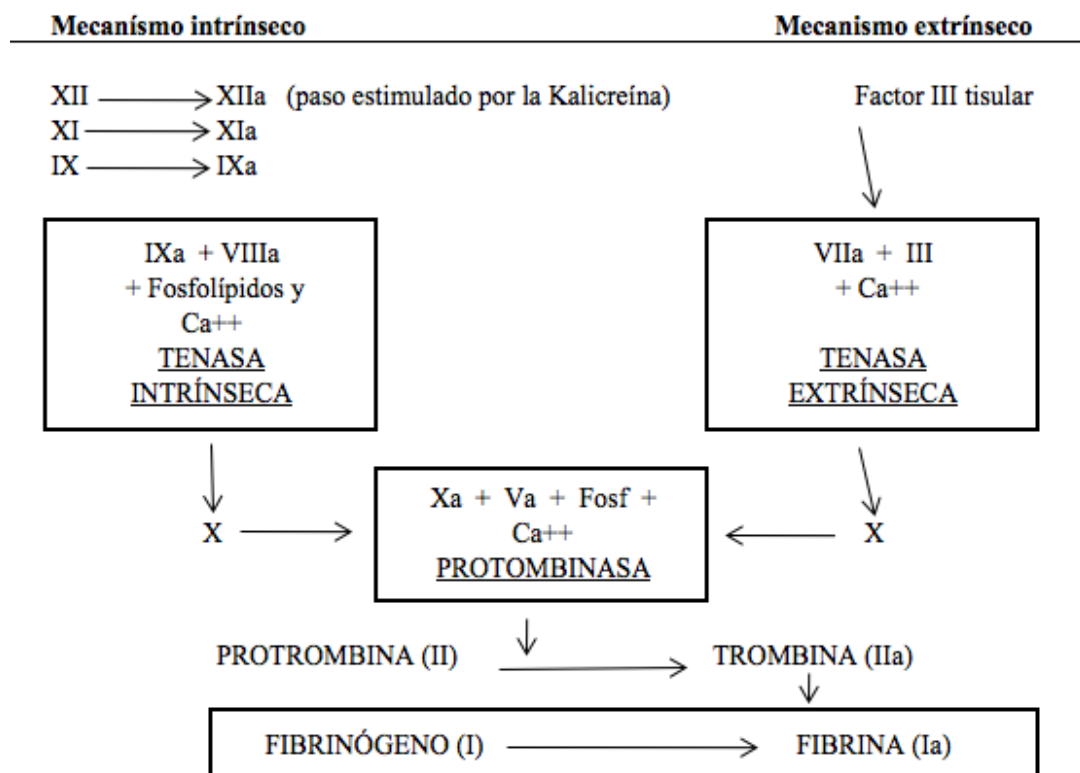
La exposición del colágeno a la luz vascular favorece el acúmulo plaquetario. La interacción de las glicoproteínas de membrana plaquetarias VI y Ib-V-IX con el colágeno, junto con el factor de von Willebrand (vWF), da lugar a su fijación en la pared.

El factor tisular (TF), que se encuentra en los fibroblastos de la capa media y adventicia de la pared de los vasos (78, 79), es liberado y juega un papel primordial en la formación de trombina (80, 81). Según los estudios experimentales su función es muy superior a la realizada por el factor XII en el desencadenamiento de la coagulación.

El TF forma un complejo con el FVIIa, que a su vez activa al factor IX de la coagulación intrínseca, iniciando una cascada proteolítica que acaba generando

trombina. Una vez formada la trombina, ésta activa aún más el FIX, FV y FVIII. Los complejos Tenasa (IX + VIII + Ca + fosfolípidos) y Protrombinasa (Xa + Va + Ca + fosfolípidos) darán lugar a un evidente aumento de la cantidad de trombina, tal y como se expone en las Figuras 13 y 14.

La trombina a su vez activa la PAR 1 (*proteasa activated receptor*) de la superficie plaquetaria causando también la liberación de ADP, serotonina y tromboxano A2. Estos agonistas activan otras plaquetas favoreciendo la formación del trombo. Así mismo, el TF juega un papel en la activación plaquetaria y su reclutamiento, no precisando en este caso de disrupción del endotelio.

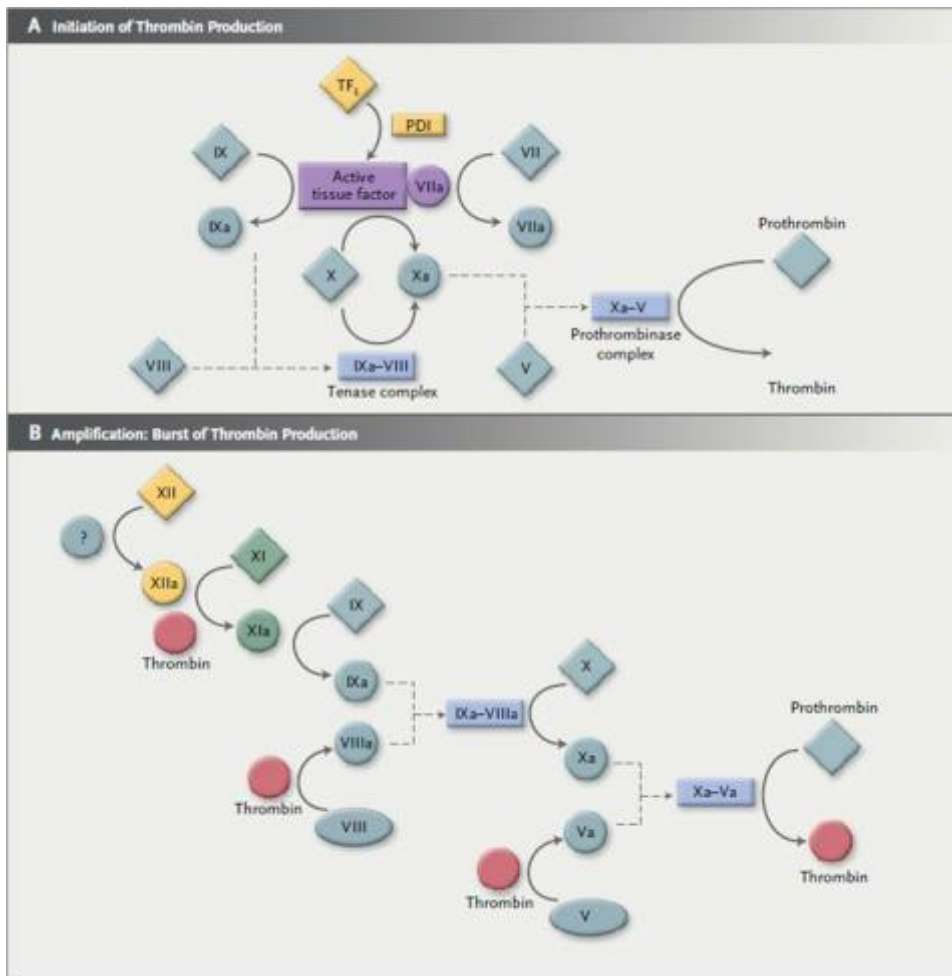


**Figura 13.** Mecanismo de la coagulación.

Un trombo en formación es un proceso dinámico que recluta incluso plaquetas no activadas (82) que pueden, a su vez, en cualquier momento soltarse del mismo, dependiendo de la turbulencia del flujo y de las fuerzas de cizallamiento.

Las integrinas  $\alpha_{IIb}\beta_3$  son las responsables del reclutamiento plaqueta - trombo a través de sus ligandos fibrinógeno, vWF y CD4. La proteína de membrana *Growth-arrest-specific-gene 6* es la responsable de la unión plaqueta - plaqueta.

Cuando se activa la plaqueta, libera el contenido de los gránulos alfa y gránulos densos que, como comentamos en el apartado anterior, colaboran en la activación y reclutamiento de las mismas.



**Figura 14.** Vías de coagulación durante la hemostasia y trombosis. Panel A: Durante la iniciación de la formación de trombina, el TF y factor VIIa actúan como un desencadenante de la coagulación y generan pequeñas cantidades de trombina. El complejo TF y factor VIIa activan al factor IX y VIII, formando el complejo Tenasa. El factor Xa junto con el factor V forman el complejo Protrombinasa. Panel B: amplificación de la formación de trombina. La trombina formada anteriormente estimula de nuevo la cascada de la coagulación Tomado de: Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med 2008; 359: 938-49.

Las inflamaciones, infecciones, sepsis y endotoxemia pueden inducir un estado de hipercoagulabilidad sin necesidad de lesión vascular, por sobrecarga en la presencia de mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral, el CD4 ligando y la liberación de TF por monocitos, endotelio activado y activación de las micropartículas circulantes.

En ocasiones las micropartículas son patológicas y no precisan activación para liberar TF, lo que crea un estado de hipercoagulabilidad como en algunos tipos de cáncer o inflamaciones crónicas (83).

A pesar de ser la formación del trombo un mecanismo común tanto para arterias como para venas, existe una evidente diferencia entre los trombos arteriales y venosos, tal y como demuestran una serie de hechos clínicos: el trombo arterial es macroscópicamente blanco y el venoso rojo; la terapia trombolítica es efectiva en las venas aproximadamente durante 15 días y en cambio solo lo es durante unas horas en las arterias; el trombo venoso se puede autolisar fisiológicamente y el arterial no.

Wang et al. (84) han realizado continuos estudios sobre la etiopatogenia del trombo venoso y su estructura histológica observando que está formado por una red proteica de fibrinógeno, seroalbúmina y proteínas citoesqueléticas, que atrapan en su interior glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos, unidos entre sí por integrinas, sobre todo por las subunidades  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  y  $\beta 3$ .

- La  $\beta 1$  se encuentra en linfocitos y plaquetas, y sus ligandos incluyen: laminina, colágeno, fibronectina, trombosponina y VCAM-1

- La  $\beta 2$  se encuentra en los monocitos y neutrófilos, siendo sus ligandos: fibrinógeno, ICAM, y el factor X.

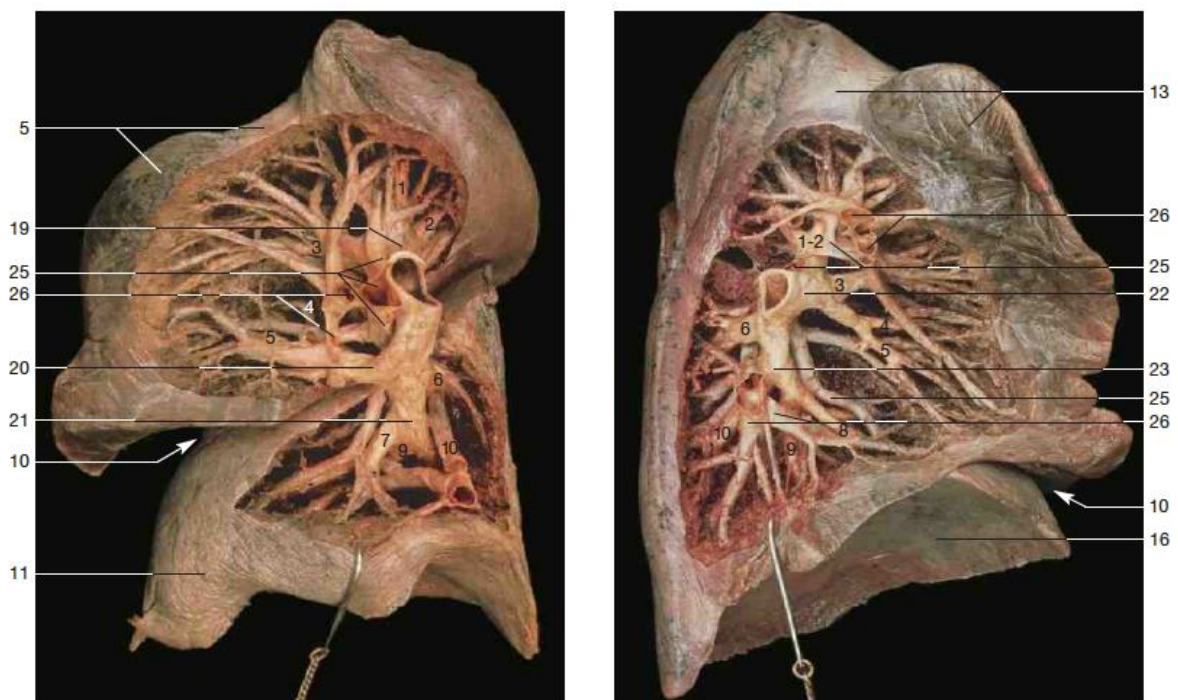
- La  $\beta 3$  se encuentra en las plaquetas y sus ligandos incluyen fibrinógeno, fibronectina, vWF, trombospondina y vitronectina.

Según los autores, cuando el sistema inmunitario fracasase en su primer paso, se formaría una red proteica que actuaría como un filtro fisiológico para frenar el paso de células patológicas al torrente sanguíneo, dando lugar al trombo venoso. Este criterio aparece como fruto de estudios inmunológicos y genéticos al observar que

en los pacientes con EP existe: aumento de la función de neutrófilos y monocitos, función reducida de las células *Natural Killer*, alteración del sistema del complemento, alteración del funcionamiento de las citocinas y quimiocinas, disminución de las funciones de los linfocitos T y desorganización de las funciones de los linfocitos B. De modo que tan solo cuando fracasase el sistema inmunológico se produciría un trombo venoso.

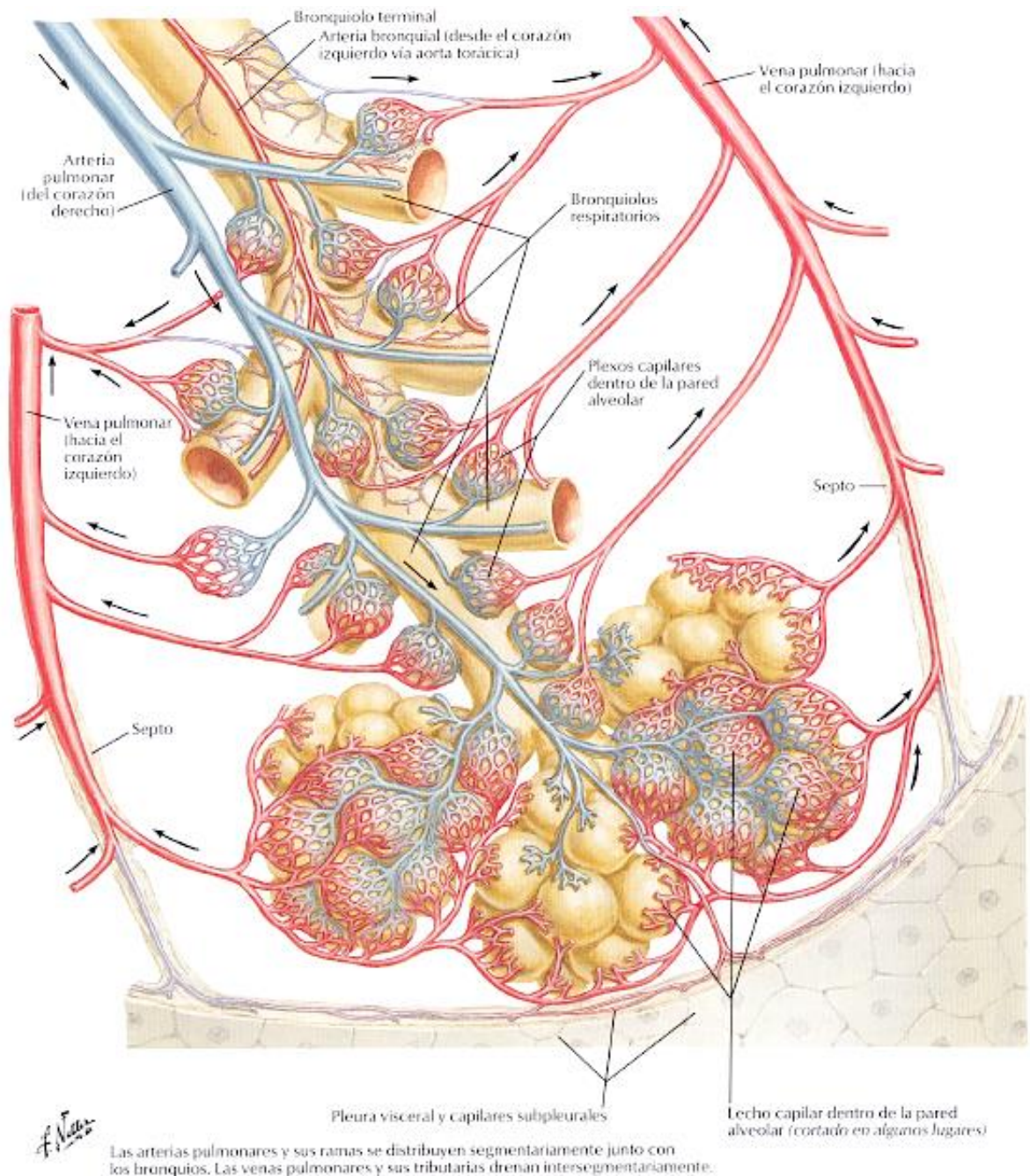
## 5. INFLAMACIÓN PULMONAR Y TROMBOSIS

Las arterias pulmonares en número de dos, una derecha y otra izquierda, se dirigen hacia el hilio, cruzando la cara anterior y luego la externa del tronco bronquial. Cada tronco arterial se ramifica como el bronquio correspondiente, de suerte que cada bronquio va acompañado de una rama de la arteria pulmonar (Figura 15). Una vez llegado al lobulillo correspondiente, este ramo lo penetra, para capilarizarse en él. Los vasos sanguíneos a este nivel se dividen en preacinares, alveolares y postacinares según su relación con la unidad funcional alveolo-capilar.



Mediastinal dissection of the bronchial tree, pulmonary veins, and pulmonary arteries of right lung (left) and left lung (right) (medial aspect). The bronchopulmonary segments are numbered 1–10.

**Figura 15.** Disección en cadáver del árbol bronquial junto con las arterias y venas pulmonares del pulmón derecho e izquierdo (aspecto medial). Tomado de: Rohen, Yokochi, Lütjen-Drecoll. Color atlas of anatomy. A photographic study of the Human Body. 7<sup>th</sup> edition.



**Figura 16.** Ramificación segmentaria y subsegmentaria de las arterias y venas pulmonares y sus ramas y su relación con los alveolos. Tomado de: Frank H. Netter. Atlas de anatomía humana. 4<sup>a</sup> edición.



Las venas pulmonares proceden de los capilares alveolares, cuyos troncos venosos se reúnen en la periferia del lobulillo, y de las redes capilares de las últimas ramificaciones bronquiales (Figura 16). A las venas precedentes se añaden ramillos venosos que toman origen en la pleura. Las venas llegan al hilio condensadas en troncos cada vez más voluminosos, únicos para cada ramo correspondiente de la arteria pulmonar, y ocupando en el bronquio la cara opuesta. Allí forman cuatro troncos, dos derechos y dos izquierdos, los cuales drenan en la aurícula izquierda.

Cuando el diámetro del vaso es inferior a 20-25  $\mu\text{m}$  se considera parénquima pulmonar que comprende el 84% del pulmón. La disposición vascular pulmonar asegura una red de baja resistencia y gran “compliance” que proporciona una extensa superficie para el intercambio gaseoso.

### **5.1 Barrera endotelio-alveolo pulmonar**

La monocapa de células endoteliales que tapiza las paredes vasculares de los capilares arteriales controla la comunicación entre la sangre y los alveolos pulmonares ejerciendo además un papel tanto sensor como transmisor de señales.

Las células endoteliales son capaces de detectar cambios tanto de tipo físico (como el estrés, la presión arterial o la distensión de la pared vascular) como de tipo químico (como los debidos a la liberación de sustancias por parte de las células sanguíneas, gérmenes o los tejidos).

Su capacidad de adaptarse funcionalmente a estos estímulos le confiere un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular, a la cual contribuye también mediante la liberación de múltiples sustancias vasoactivas.

Cuando existe disfunción endotelial por inflamación se produce un desequilibrio en la biodisponibilidad de dichas sustancias, lo que predispone a la vasoconstricción, incremento de la permeabilidad vascular, agregación plaquetaria y trombosis.

Las especiales características de la circulación pulmonar y la barrera “epitelio alveolo-endotelio capilar” permiten mantener la separación entre el flujo aéreo y el

sanguíneo y realizar un intercambio gaseoso eficaz y estable, así como una defensa pulmonar contra los patógenos inhalados.

Un pulmón adulto tiene entre 300-800 millones de alveolos, lo que supone una superficie para el intercambio gaseoso de aproximadamente 50 m<sup>2</sup>. Estos alveolos están rodeados de capilares arterio-venosos sobre un soporte intersticial de tejido conjuntivo.

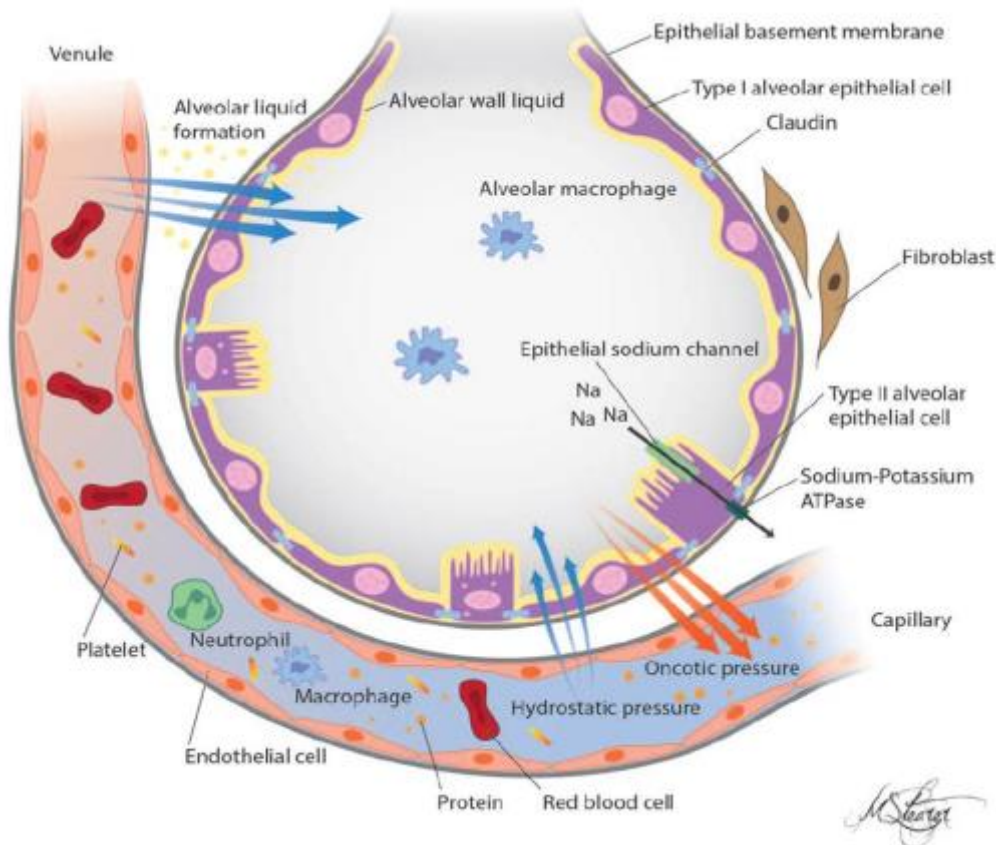
El epitelio alveolar está formado por dos tipos de células: unas planas o “*alveolar epithelial type I*” (ATI) que forman el 90% de la superficie alveolar, las cuales son muy vulnerables y son las encargadas de mantener en la estructura alveolar un apropiado balance de fluidos; y otras cuboides o “*alveolar epithelial type II*” (ATII) que representan el 10% restante, y son las productoras de surfactante, se encargan del transporte iónico y proliferan y se diferencian a células de tipo I después de las agresiones (85).

Una fina capa de fluido, la *alveolar wall liquid* (AWL), cubre la superficie interna del alveolo y permite la dispersión de las moléculas surfactantes, la defensa a los diferentes patógenos y facilitan la transferencia de gases entre el aire y la sangre.

Existen también en el epitelio alveolar una serie de proteínas (*junction proteins*) que fusionan las células controlando la permeabilidad a los solutos, proteínas e iones, siendo las más importantes las llamadas *Claudin-4*, que se expresan a altos niveles en las células ATI y ATII (86) y la *Krebs vo den Lungen* glicoproteína (KL-6) en la AT-II (87).

La circulación pulmonar alrededor del alveolo tiene una baja presión hidrostática al fluir entre dos capas endoteliales muy próximas y una alta presión oncótica (88-90).

En condiciones fisiológicas la filtración microvascular, el trasvase de agua, pequeños solutos y proteínas solo ocurre a través de las venas capilares post-acinares. La mayor parte de este filtrado fluye por los capilares linfáticos y una pequeña parte a través del septo alveolar por un transporte de canales de sodio activo formando el AWL. Estos canales de sodio dependientes de las células ATII regulan el fluido dentro de los alveolos evitando su acumulación (Figura 17).



**Figura 17.** Esquema de un alveolo sano. El epitelio alveolar y el endotelio capilar están intactos. Las características de la circulación pulmonar y la barrera epitelio-endotelial intacta permiten la formación del líquido de pared alveolar (AWL), mientras que mantienen el alveolo lleno de aire y libre de fluidos. La AWL facilita el intercambio gaseoso y es un medio de dispersión de surfactante y macrófagos alveolares, lo cual es esencial para mantener la estabilidad alveolar y las defensas del huésped. El canal de sodio-dependiente intacto que transporta a través de las células alveolo-epiteliales tipo II, regula la salida del exceso de fluido alveolar. Tomado de: Sapru A, et als. Pathobiology of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: S6–S22.

## 5.2 Lesión en la barrera epitelio-alveolo pulmonar y trombosis

La pérdida de integridad de la barrera epitelio-endotelial dará lugar a un trastorno en el equilibrio de fluidos con entrada al alveolo de solutos, moléculas como la albúmina, citoquinas y lípidos, y elementos formes como leucocitos y plaquetas; destruyéndose el surfactante y favoreciéndose la disminución de la “compliance” pulmonar y las atelectasias (Figura 18).

La lesión en el epitelio alveolar es frecuente tras infecciones respiratorias, inhalación de tóxicos e incluso en sepsis a distancia. Así mismo, el endotelio vascular (el mayor componente de la unidad alveolo - capilar) es vulnerable a agentes nocivos

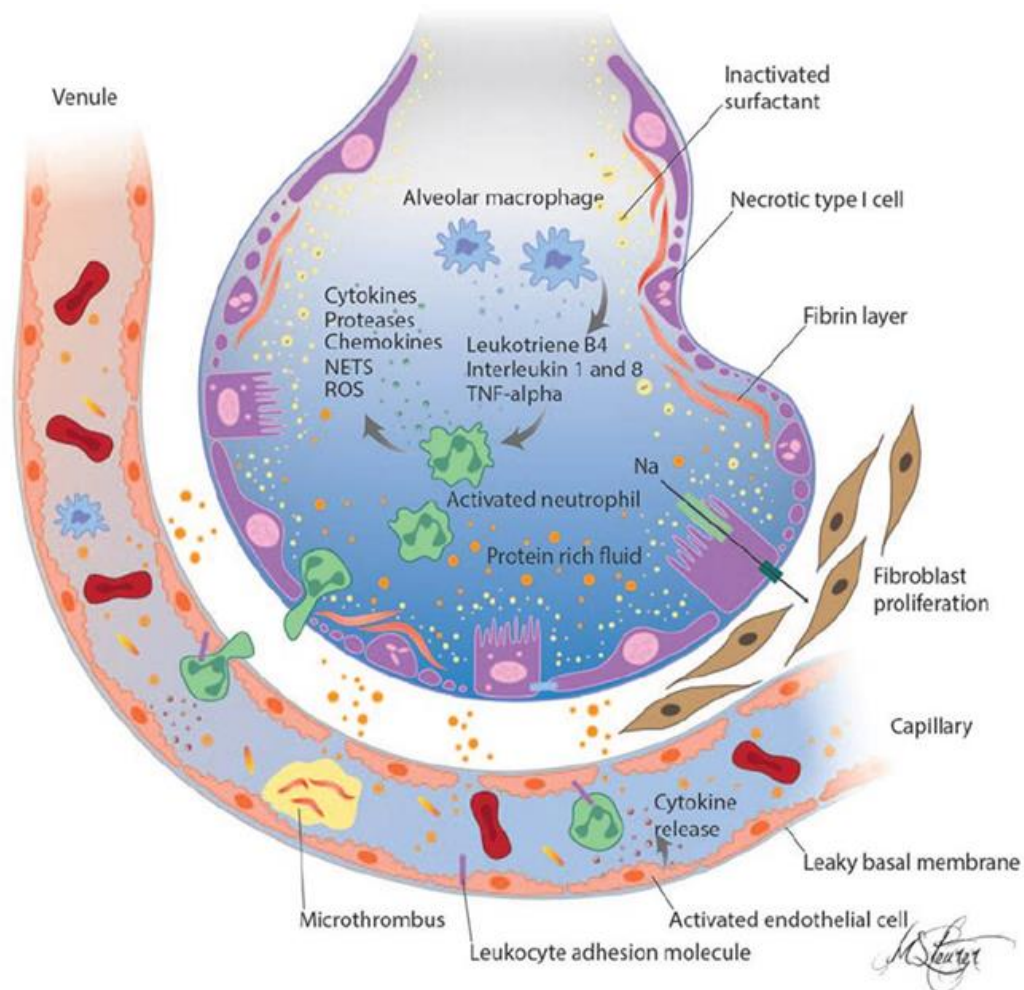
mecánicos, químicos o celulares inhalados o presentes en la circulación pulmonar provenientes incluso de infecciones a distancia.

En respuesta a las diferentes agresiones se activa el sistema inmunitario observándose la presencia de moléculas asociadas a patógenos como lipopolisacáridos (LPS) y moléculas asociadas a daño tisular (DAMPs) que interactúan con los *Toll-like* receptores (glicoproteínas transmembrana de la inmunidad innata) y dan lugar a:

- la liberación de moléculas de adhesión leucocitaria.
- la producción de citoquinas.
- la inducción de cambios en la integridad y tono vascular.
- la aparición de una situación procoagulante.

Si el estado inflamatorio persiste, se desestructura el endotelio, hecho que puede ser detectado clínicamente por el aumento del número de neutrófilos en el lavado broncoalveolar o el aumento de trombospondina, factor von Willebrand, *angiotensin-converting enzyme* (ACE), *tissue factor* (TF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) o *angiopoietin-2* en el plasma. Murray et al., basándose en estos factores hallados, propusieron un score clínico para detectar el estado inflamatorio pulmonar (91).

La lesión de la pared vascular va a generar trombina a través principalmente del TF y en menor medida por activación directa del factor XII o el contacto con los polifosfatos de las membranas celulares.



**Figura 18.** Esquema de la fisiopatología en el síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA). Hay una pérdida de la integridad de la barrera epitelio-endotelial y pérdida de su función llevando a un incremento de la permeabilidad y consiguiente edema pulmonar. Los solutos y las moléculas grandes como la albúmina entran en el espacio alveolar. En presencia de mediadores proinflamatorios y endotelio activado, los leucocitos circulan dentro del intersticio pulmonar y alveolar. Hay activación de la coagulación y depósito de fibrina en los capilares y alveolos con incremento de las concentraciones de fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina en el fluido del edema. La depleción de surfactante y su degradación resulta en grandes aumentos de la tensión de superficie y pérdida de la forma alveolar y su integridad. La recuperación va precedida de la proliferación de fibroblastos. NETs = *neutrophil extracellular traps*, ROS = *reactive oxygen species*, TNF = *tumor necrosis factor*. Tomado de: Sapru A, et als. Pathobiology of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: S6–S22.

### 5.2.1. Factores desencadenantes

En últimas investigaciones, se han visto también implicados como factores desencadenantes de la coagulación intracapilar:

- Las **Micropartículas (MPs)**: las micropartículas resultantes de células muertas o lesionadas. Dichas partículas liberan gran cantidad de moléculas procedentes de sus células de origen y de la desestructuración de los fosfolípidos de su membrana exponiendo fosfatidilserina (PS), molécula capaz de activar la coagulación.

Las MPs procedentes de las células endoteliales (EMPs) contienen también TF y un receptor de la proteína C con propiedades anticoagulantes (92). Se han encontrado EMPs elevadas en pacientes con TVP (93) y micropartículas procedentes de las plaquetas (PMPs) en pacientes con embolismo pulmonar (94). Las micropartículas procedentes de los hematíes pueden también activar la coagulación al exponer PS y alterar la viscosidad.

- Los **Neutrófilos Extracelular Traps (NETs)**: los NETs son fibras de cromatina procedentes de los núcleos de los leucocitos neutrófilos, que se liberan tras el contacto de los mismos con los gérmenes para combatir la infección. Contienen histonas y otras proteínas que forman estructuras formes “scaffolds” (andamios) que pueden retener y eliminar gran cantidad de microbios. Estas estructuras pueden contribuir a la formación de los trombos de forma similar a como lo hace el vWF y la fibrina (95). Cuando se ponen en contacto con sangre total provocan adhesión plaquetaria y agregan a los hematíes.

### 5.2.2. Función plaquetaria y leucocitaria

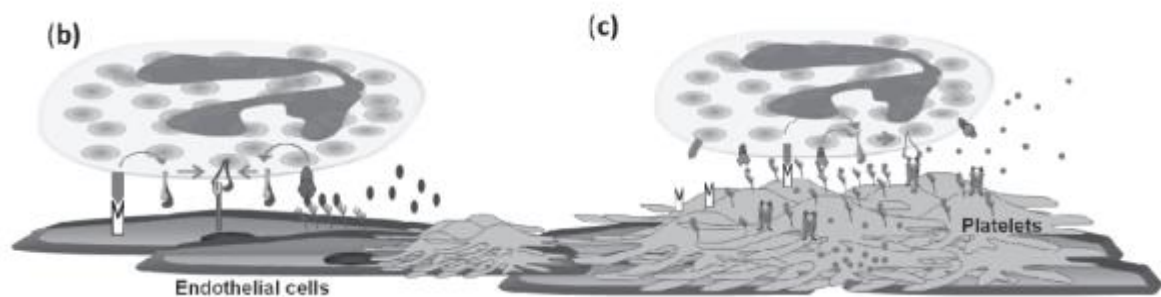
- **Función de las plaquetas**: la E-Selectina y P-selectina liberadas como respuesta inflamatoria, median el primer contacto de la plaqueta con la célula endotelial vascular provocando “the platelet rolling” o primer contacto de la plaqueta con la misma. Las plaquetas liberan *interleukin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ), *transforming growth factor* (TGF- $\beta$ ), *platelet growth factor- $\beta$*  (PGF-  $\beta$ ) y *vascular endothelial growth factor* (VEGF), las cuales pueden ligar con factores expresados en células endoteliales (EC). A su vez, las EC expresan en su superficie receptores o mediadores solubles que pueden inhibir la función plaquetaria (prostaciclina, óxido nítrico) o activarla (*platelet-activating factor*).

El sistema CD40-CD40L, así como el receptor GPII-IIIa plaquetario, cumplen un importante papel mediando esta recíproca relación así como en la posterior liberación de TF, citoquinas, moléculas de adhesión, *matrix metallo* proteinasas, u-PA, T-PA, y urokinasa receptor.

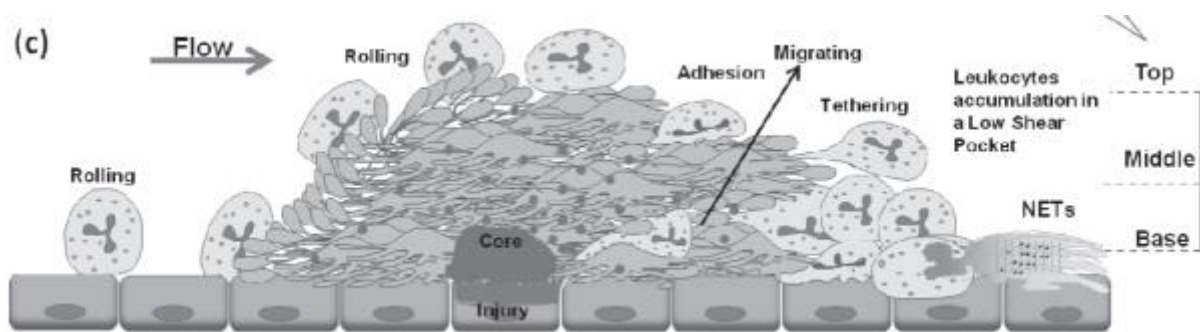
De este modo, la plaqueta coordina indirectamente vía endotelio los cambios en la coagulación, tráfico de leucocitos y moldeado extracelular.

- **Presencia de leucocitos en el trombo:** la E-Selectina del endotelio y la P-selectina de las plaquetas interactúan con el receptor PSGL-1 de los leucocitos polimorfonucleares capturándolos y enrolándolos en el trombo. El mayor acúmulo de leucocitos tiene lugar en la zona de menor estrés circulatorio (Figuras 19 y 20).

Los monocitos y macrófagos parecen tener un mayor papel en la fibrinólisis y disolución del coágulo (96).



**Figura 19.** B) Reclutamiento leucocitario en el endotelio inflamado. El enrolamiento leucocitario a través de la inflamación endotelial está mediado por interacción de la P-selectina endotelial con el receptor PSGL-1 de los leucocitos. C) Captura leucocitaria secundaria por las plaquetas. La activación y acúmulo de plaquetas en el lugar del daño vascular conlleva a la creación de un trombo estable que provee de una superficie adhesiva alternativa para el enrolamiento leucocitario vía interacción de la P-selectina plaquetaria con el PSGL-1. Tomada de: Ghasemzadeh M, Hosseini E. Intravascular leukocyte migration through platelet thrombi: directing leukocytes to sites of vascular injury. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113: 1224-35.



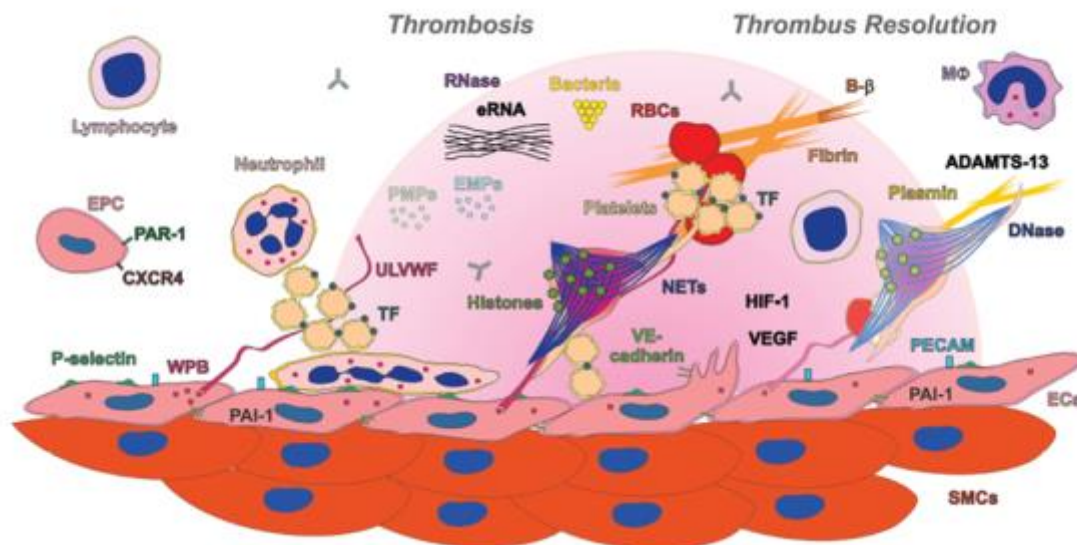
**Figura 20.** Modelo esquemático de la migración intravascular leucocitaria directa en el trombo. Los leucocitos se unen y se enrollan en la superficie del trombo plaquetario vía mecanismo dependiente de la P-selectina. Los leucocitos rodantes se acumulan típicamente en los márgenes del trombo en un emplazamiento de bajo flujo donde reciben menor “estrés reológico” y así experimentan una más fácil adhesión y migración. Tomada de: Ghasemzadeh M, Hosseini E. Intravascular leukocyte migration through platelet thrombi: directing leukocytes to sites of vascular injury. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113(6):1224-35.

### 5.2.3. Formación y lisis del trombo

Junto con este proceso facilitador de la formación de trombina y acúmulo plaquetario descritos anteriormente, existe una disminución de la fibrinólisis que colaborará en el mantenimiento del coágulo (Figura 21). A este hecho contribuyen la liberación de plasminógeno *activator inhibitor* (PAI-1), o la formación del complejo trombina-trombomodulina aparecido tras la formación del coágulo que activa el TAFI (*trombina-activable fibrinolysis inhibitor*).

La duración de la inhibición de la fibrinólisis es momentánea, ya que como defensa del organismo y estimulada por el mismo trombo, comienza una mayor secreción de factores fibrinolíticos para limpiar el árbol vascular. Este proceso explicaría porqué generalmente en 6 meses ha desaparecido el coágulo intravascular (97).





**Figura 21.** Una nueva visión de la trombosis. Las células endoteliales (ECs) activadas liberan el Factor de von Willebrand ultragrande (ULVWF) y la P-selectina de los cuerpos de Weibel-Palade (WPB) y causan la adhesión plaquetaria y neutrófila. Las plaquetas reclutan micropartículas de factor tisular (TF) y generan fibrina. Los neutrófilos liberan NETs, proviniendo de un crecimiento adicional del trombo exacerbado por los “scaffold”. Las células dañadas liberan RNA extracelular procoagulante (eRNA). Los linfocitos, macrófagos, ECs y sus secretomas, así como las proteasas (plasmina, DNAasa y RNAasa) y los fragmentos de fibrina, juegan un importante papel en la resolución del trombo. CXCR4: *chemokine receptor type 4*; EPC: *endothelial progenitor cell*; HIF-1: *hypoxia inducible factor-1*; MΦ: *macrophages*; PAI-1: *plasminogen activator inhibitor-1*; PAR-1: *protease-activated receptors-1*; PECAM: *platelet EC adhesion molecule*; RBCs: *red blood cells*; SMCs: *smooth muscle cells*; VE-cadherin: *vascular endothelial cadherin*; VEGF: *vascular endothelial growth factor*. Tomado de: Sherin Alias. Coagulation and the vessel wall in pulmonary embolism. *Pulm Circ* 2013; 3: 728-738.

Todos estos mecanismos de trombosis - trombolisis a nivel del endotelio vascular pulmonar pueden ocurrir en procesos inflamatorios e infecciosos, tanto locales como a distancia, lo que podría justificar la aparición de una trombosis in situ en infecciones no pulmonares y la existencia de trombos no secundarios a emigración desde el sistema venoso.



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

Tal y como se ha mencionado en la introducción, históricamente se ha defendido que la embolia de pulmón se originaba a partir de la migración de un trombo localizado en una vena del sistema venoso profundo al territorio vascular pulmonar, considerándose por tanto la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar como dos manifestaciones de una misma enfermedad.

Sin embargo, se ha observado en diversos estudios (2, 4-6) que hasta en un 40% de pacientes con EP no se detecta la TVP.

Así pues, surge la **hipótesis** de que **la embolia pulmonar podría tratarse de un fenómeno local en el que el trombo se originara en las mismas arterias pulmonares como una posible respuesta inflamatoria endotelial a diferentes agresiones locales, denominándose en este caso embolia pulmonar *de novo* (EPN).**

A partir de esta hipótesis, se han derivado los siguientes **objetivos principales** en el presente trabajo:

- Conocer la incidencia de embolia pulmonar *de novo* en pacientes ingresados con el diagnóstico de embolia de pulmón.

- Comparar características demográficas, comorbilidades y factores de riesgo protrombóticos entre los pacientes con embolia pulmonar *de novo* y aquellos con EP asociada a TVP.

- Comprobar si, como en estudios previos, las patologías pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las infecciones respiratorias u otros, pueden ser las responsables de la formación de la trombosis pulmonar *de novo*.

Por otro lado, se derivan también los siguientes **objetivos secundarios**:

- Valorar y comparar las características morfológicas y de localización de la EPN y de la EP derivada de una TVP.

- Comparar datos evolutivos (reingresos, mortalidad, supervivencia...) entre los dos grupos mencionados.

- Valorar los gastos socio-sanitarios en ambos grupos.

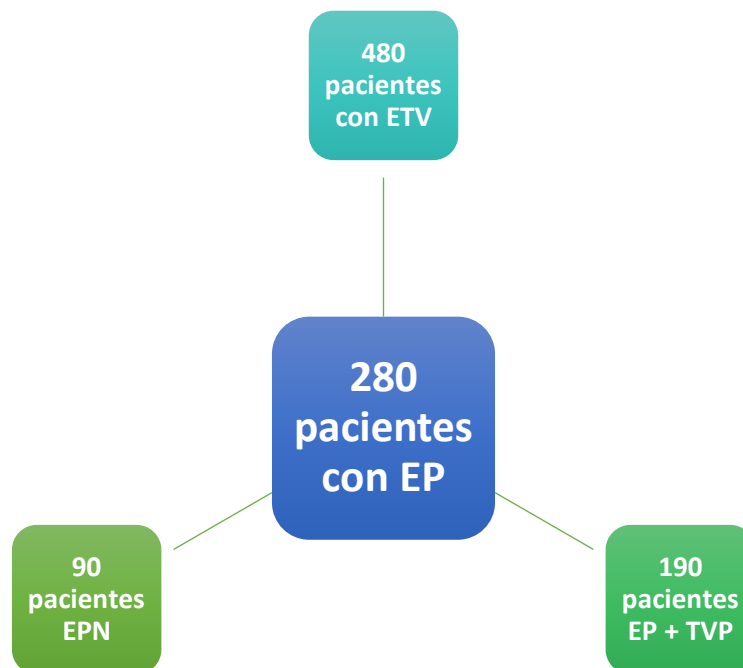


## **III. MATERIAL Y MÉTODO**

## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo observacional monocéntrico. En el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valencia se recogieron y analizaron de forma prospectiva durante un período de 4 años (comprendidos entre Enero de 2012 y Diciembre de 2015) los pacientes que ingresaron con diagnóstico de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV). En total fueron 480 pacientes, 280 de los cuales sufrieron una embolia de pulmón. Estos últimos pacientes serán la muestra poblacional del presente estudio.

De los 280 pacientes con EP, 90 pacientes (un 32%) tenían una embolia pulmonar de novo (EPN), es decir, no asociada a Trombosis Venosa Profunda (TVP). El resto, 190 pacientes (el 68%) padecían una embolia de pulmón asociada a una TVP (EP con TVP). Las características diferenciales entre ambos grupos será el objetivo del presente estudio.



**Figura 22.** Diagrama de flujo de selección de pacientes.

No fueron incluidos en el estudio los pacientes afectados de cáncer activo o en tratamiento con quimio o radioterapia, ya que sus características etiológicas y clínicas no se ajustaban al objetivo del presente trabajo.



El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestra Institución.

## 2. PROTOCOLO

En primer lugar, se elaboró un diagrama de flujo de selección de pacientes (Figura 22), excluyendo de los 480 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETV) aquellos que no presentaban embolia de pulmón (200 pacientes de la muestra inicial), quedando 280 pacientes que sí la tenían, diagnosticada en todos ellos por un angio-TC torácico (*TAC multicorte Toshiba Model CHEG 005B SN 1BA15Y2943*).

Para determinar la presencia o no de TVP, independientemente de los datos clínicos y de la exploración física, se les realizó a los 280 pacientes ecografía Doppler venosa (*Siemens Diagnostic Ultrasound System Model Sonoline Antares Model No 05936518 Serial No 111699*) de miembros inferiores como método de imagen diagnóstico principal. Si presentaban criterios clínicos de afectación trombótica de los miembros superiores, también se realizaba ecografía doppler de los mismos.

Además, en un 57% de pacientes en los que la ecografía Doppler resultó negativa, se realizó un TC toraco-abdomino-pélvico con contraste para descartar la presencia de trombosis venosas más proximales que no hubieran sido detectadas por ecografía.

A todos ellos, dentro de la valoración clínica de la EP se realizaba una analítica con hemograma y bioquímica habitual y parámetros de sufrimiento miocárdico (Troponina y Péptidos natriuréticos) un electrocardiograma para descartar arritmia completa por fibrilación auricular (ACxFA) y una ecocardiografía (*Philips Model Epiq 7 Diagnostic Ultrasound System 40761 SN US914B0013*) cuando estaba indicado, para valorar los signos de sobrecarga derecha y el pronóstico clínico.

Basándonos en la presencia o no de TVP asociada, se dividieron los pacientes en 2 grupos:

- Aquellos con EP sin TVP (EPN): 90 pacientes
- Aquellos con EP asociada a la presencia de TVP: 190 pacientes

A su ingreso se realizó la estadificación clínica de la embolia de pulmón según las Guías de la *American Heart Association* 2011: (98)

- Riesgo alto: hipotensión mantenida < 90 mmHg, shock, riesgo vital.
- Riesgo intermedio: valorado por
  - Disfunción del VD según:
    - ECG (sobrecarga o isquemia de VD)
    - Ecocardiografía (TAPSE < 18 cm, PAPs > 40 mmHg, movimiento paradójico del tabique interventricular, tiempo de aceleración < 100 msec)
    - Analítica de sufrimiento miocárdico (Troponina I > 0.4 µg/l y troponina T > 0.1 µg/l; Péptidos natriuréticos: BNP > 100 pg/ml, ProBNP > 900 pg/ml)
  - Índice de shock > 1 (FC/PA)
  - Distress respiratorio: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200
- Riesgo bajo: ausencia de sobrecarga derecha.

Se recogieron de forma prospectiva en una base de datos específica los siguientes valores:

- Las **variables demográficas** (edad, sexo, índice masa corporal, TA media a su ingreso)
- Los **factores de riesgo**:
  - Adquiridos o Transitorios: sedentarismo, inmovilización (secundaria a traumatismo en el mes anterior o parálisis motora por afectación neurológica), cirugía previa, insuficiencia venosa, retrombosis, tratamiento hormonal (estrógenos o progesterona como anovulatorios o sustitutivos hormonales en postmenopausia, y antiandrógenos en varones con antecedentes de neoplasia de próstata), cáncer diagnosticado durante su ETV.
  - Congénitos: Factor V Leiden (mutación G1691A), Déficit de antitrombina III, Déficit de proteína C ó S y Disprotrombinemia (mutación G20210A).

- Origen mixto, adquirido o congénito: como la homocisteína y los anticuerpos antifosfolípidicos (AAFL) y anticoagulante lúpico (AL).

- Las **comorbilidades**: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, colagenopatía, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, infecciones y tipo de infección: respiratoria, tracto urinario y otras (origen intestinal, partes blandas...). Valoración de la presencia de **EPOC** según se describe en las guías españolas GesEPOC creada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Si bien es verdad que no se realizó una espirometría a los pacientes, ya que estaban en fase aguda, los pacientes sí cumplían criterios clínicos previos (disnea, tos crónica, expectoración frecuente, sibilancias y sensación de opresión torácica, infecciones respiratoria recidivantes, antecedentes tabáquicos o exposición a tóxicos inhalados), analíticos (poliglobulia, hipoxia con o sin hipercapnia) e imágenes radiológicas típicas del EPOC valoradas en el TC realizado para el diagnóstico de la EP. La mayoría de ellos ya estaban diagnosticados previamente y en tratamiento con broncodilatadores y/o mucolíticos de forma crónica.

- Los **datos analíticos**: en primer lugar “urgentes” como perfil básico de bioquímica, hemograma y coagulación, Dímero D, Troponina T Ultrasensible y NT-proBNP. Durante el ingreso hospitalario se ampliaron los datos analíticos con la homocisteína, vitamina B12, ácido fólico, colesterol, triglicéridos, AAFL y marcadores tumorales (CEA, CA19.9, CA 125, CA 15.3).

- Los **datos del angio-TC pulmonar**: valoración de la localización arterial de los trombos, y clasificándoles según afectación de arterias principales, lobares, segmentarias y subsegmentarias.

- Los **datos del eco-Doppler** de las extremidades: en los miembros inferiores se clasifican en afectación de venas ilíacas, femorales (común o superficial), poplíteas, tibiales y peroneas (hasta la afectación de la poplítea *inclusive* son trombosis venosas proximales, y el resto son trombosis venosas profundas distales). En los miembros superiores se distinguían entre trombosis de vena axilar o subclavia.

- Los **datos de la ecocardiografía**: se registraron valores de PAP (presión arterial pulmonar) y TAPSE (*tricuspid annulus plane systolic excursion*) para valorar la presencia de hipertensión pulmonar y la función del VD.

Todos los pacientes se trataron con anticoagulación sistémica, ya fuera con heparina de bajo peso molecular o con heparina no fraccionada (empleada si podían ser subsidiarios de posterior fibrinólisis por la severidad del TEP).

Se indicaba un filtro de vena cava en caso de contraindicación para la anticoagulación o presencia de TEP recurrente a pesar de estar anticoagulado.

Se realizó un seguimiento de los pacientes que abarca desde la fecha del alta hospitalaria hasta la fecha final de recogida de datos (31 Diciembre 2015) valorando la supervivencia y/o mortalidad y su causa, así como las posibles recidivas trombóticas y los reingresos (por cualquier patología).

Se valoró el gasto hospitalario subsidiario a las pruebas *realizadas*, días de estancia y tratamiento.

### **3. MÉTODO ESTADÍSTICO**

Las variables continuas se expresaron mediante media, mediana, desviación estándar y percentil; mientras que las variables categóricas se expresaron por número de paciente y porcentaje.

Se analizaron las variables asociadas con la presencia de EP sin TVP. Por eso se dividió la muestra en dos grupos: EP con TVP *versus* EP sin TVP o EPN.

Se realizó inicialmente una análisis univariante para determinar la asociación de variables independientes con el desarrollo de una EP sin TVP. Para las variables independientes categóricas se utilizó el Test de Chi Cuadrado o el Test Exacto de Fisher cuando estaba indicado. Para las variables continuas se utilizó el test de Mann-Whitney.

Las variables que resultaron significativamente asociadas en el análisis univariante fueron utilizadas para el análisis multivariante, realizándose un modelo de Regresión Logística.

Finalmente se analizó la supervivencia en diferentes subgrupos de la muestra mediante Regresión de Cox Univariante y se representó mediante curvas de Kaplan-Meyer.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Los datos fueron analizados mediante el *Statistical Program for Social Science* (IBM, SPSS, Chicago, IL, USA, Versión 17.0).



## **IV. RESULTADOS**

## **1. INCIDENCIA DEL EMBOLISMO PULMONAR DE NOVO**

Desde Enero del año 2012 hasta Diciembre del año 2015 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valencia, ingresaron 280 pacientes con embolia de pulmón (EP). En 180 de estos pacientes se diagnosticó asimismo una trombosis venosa profunda (TVP) acompañante, no hallando una afectación venosa en los 90 pacientes restantes. Esto supone una incidencia de Embolismo Pulmonar *de Novo* (EPN) del 32%.

## **2. VALORES DEMOGRÁFICOS**

Los resultados comparativos de los valores demográficos que a continuación se exponen quedan representados en la Tabla 3.

### **2.1 Edad**

La edad media entre los 190 pacientes con EP con TVP era de 69 años (con una desviación estándar o SD de 16,1) y en los 90 pacientes con EPN era de 75 años (SD 14,3).

Si realizamos una comparación entre las respectivas medias, resulta una diferencia significativa entre las edades de los dos grupos con una  $p = 0,001$  (Test Mann-Whitney). Es decir, el grupo de EPN era significativamente más anciano.

### **2.2 Sexo**

Entre los 190 pacientes de EP con TVP, 98 eran varones y 92 mujeres; y entre aquellos de EPN, 32 eran varones y 58 eran mujeres.

La comparación de las frecuencias mediante el test de Chi-cuadrado muestra un resultado significativo para la existencia de mayor número de mujeres en el grupo EPN, con una  $p = 0,01$ .



### 2.3 Obesidad. Índice de masa corporal

El IMC medio calculado en 122 pacientes con EP con TVP era de 30,2 Kg/m<sup>2</sup> (SD 6,8) y en 44 pacientes del grupo sin TVP era de 30,1 Kg/m<sup>2</sup> (SD 5,8); no siendo significativa su diferencia. Test Mann-Whitney  $p = 0,81$ .

### 2.4 Tensión arterial durante el evento

Si hacemos referencia a la tensión arterial (TA) de los pacientes en el momento de su ingreso, se han obtenido las siguientes cifras:

TA sistólica media: entre los 190 pacientes de EP con TVP era de 129,1 mmHg (SD 24,9) y entre los 90 sin TVP era de 120,9 mmHg (SD 25,8). Con lo cual, se puede observar que la presión media registrada fue inferior en el grupo de pacientes de EPN, con una diferencia estadísticamente significativa. Test Mann-Whitney  $p = 0,020$ .

TA diastólica media: era de 74,6 mmHg (SD 16,3) para los pacientes de EP con TVP y de 73,7 mmHg (SD 17,9) para el grupo que no asociaba una TVP. En este caso, no encontramos una diferencia significativa. Test Mann-Whitney  $p = 0,081$ .

Variables demográficas		Total N=280	EP con TVP N=190	EPN N=90	p
Edad		71	69	75	<b>0,001</b>
Sexo	Hombre	130	98	32	<b>0,01</b>
	Mujer	150	92	58	
Obesidad. IMC		30,9	30,2	30,1	0,81
TA durante el evento	Máxima	126,49	129,1	120,9	<b>0,02</b>
	Mínima	74,4	74,6	73,7	0,081

**Tabla 3.** Variables demográficas principales y sus diferencias entre los dos grupos de pacientes (EP con TVP y EPN).

### 3. COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO

#### 3.1 Comorbilidades

La tabla 4 describe cada una de las comorbilidades y su frecuencia de aparición en porcentajes para cada grupo de pacientes: EP con TVP y EPN.

En el grupo de pacientes con EPN preveía más la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la ACxFA, los procesos infecciosos o la EPOC de un modo significativo, tal y como se expone a continuación.

Comorbilidades		Total (%) n=280	EP con TVP (%) n=190	EPN (%) n=90	p
Diabetes mellitus	No	74,3	78,9	64,4	<b>0,013</b>
	Si	25,7	21,1	35,6	
Hipertensión Arterial	No	40	44,2	31,1	<b>0,038</b>
	SI	60	55,8	68,9	
Dislipemia	No	52,5	51,6	54,4	0,7
	Si	47,5	48,4	45,6	
Cardiopatía Isquémica	No	93,6	94,2	92,2	0,6
	Si	6,4	5,8	7,8	
Insuficiencia Cardíaca	No	86,1	90,5	76,7	<b>0,003</b>
	Si	13,9	9,5	23,3	
Insuficiencia Renal	No	89,3	91,1	85,6	0,2
	Si	10,7	8,9	14,4	
EII	No	98,6	98,4	98,9	1
	Si	1,4	1,6	3,2	
Colagenopatía	No	97,5	96,8	98,9	0,43
	Si	2,5	3,2	1,1	
ACXFA	No	87,8	91,1	80,9	<b>0,01</b>
	Si	12,1	8,9	19,1	

<b>EPOC</b>	No	75,7	89,5	46,7	<b>0,000</b>
	Si	24,3	10,5	53,3	
<b>Infección</b>	No	74	84,3	52,2	<b>0,000</b>
	Si	26	15,7	47,8	

**Tabla 4.** Comorbilidades principales valoradas y sus diferencias porcentuales entre los dos grupos de pacientes (EP con TVP y EPN).

### **3.1.1 Diabetes mellitus**

De los 280 pacientes, 72 eran diabéticos, lo que representa el 25,7%. De ellos, 40 presentaron EP con TVP (21,1% de los 190) y 32 EPN (35,6% de los 90). Realizando una comparación porcentual se observa una diferencia significativa a favor de mayor presencia de diabéticos en el grupo EPN  $p=0.013$ .

### **3.1.2 Hipertensión arterial**

Del total de pacientes, presentaban como comorbilidad hipertensión arterial 168 de los 280, es decir el 60%. De ellos, 106 era del grupo de EP con TVP (55,8% de los 190) y 62 del grupo EPN (68,9% de los 90). La comparación estadística muestra una diferencia significativa, existiendo más hipertensos en el grupo de EPN.

### **3.1.3 Dislipemia**

Si entendemos por dislipemia tener antecedentes tanto de hipercolesterolemia como hipertrigliceridemia o ambas, en tratamiento con estatinas o fibratos; de los 280 pacientes presentaban dislipemia 133 (47,5%). Del grupo EP con TVP eran 92 (48,4% de los 190) y del grupo EPN 41 (45,6% de los 90). Pero la diferencia no es significativa.

### **3.1.4 Cardiopatía isquémica**

Tenían antecedentes de cardiopatía isquémica 18 pacientes de los 280. De ellos 11 del grupo EP con TVP (6,4% de los 190) y 7 de los 90 del grupo EPN (7,8% de los 90). La diferencia tampoco es significativa.

### **3.1.5 Insuficiencia cardíaca**

Padecían insuficiencia cardíaca 38 pacientes en total (13,9%). De ellos, 18 eran del grupo de EP con TVP (9,5% de los 190) y 20 del grupo EPN (23,3% de los 90).

Existían más pacientes con insuficiencia cardíaca en el grupo de EPN de modo significativo.

### **3.1.6 Insuficiencia renal**

Había 30 pacientes con insuficiencia renal (10,7%). Al grupo de EP con TVP pertenecían 17 pacientes (8,9% de los 190) y al grupo de EPN 13 (14,4% de los 90). La diferencia no es significativa.

### **3.1.7 Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)**

Presentaban EII 5 pacientes (1,4%). De ellos, 3 eran del grupo EP con TVP (1,6% de los 190) y 2 del grupo EPN (3,2% de los 90). La diferencia no es significativa.

### **3.1.8 Colagenopatía**

La colagenopatía estaba presente en 7 pacientes de los 280 (2,5%). 6 pacientes del grupo EP con TVP (6% de los 190) y 1 paciente del grupo EPN (1,1% de los 90). La diferencia no es significativa.

### **3.1.9 Fibrilación auricular**

Tenían fibrilación auricular 33 pacientes (11,8%). De ellos, 16 eran del grupo de EP con TVP (8,4% de los 190) y 17 del grupo EPN (18,8% de los 90). Existían más arritmias por fibrilación auricular entre los pacientes del grupo que no presentaba una TVP, siendo la diferencia significativa  $p = 0,01$ .

### **3.1.10 EPOC**

Padecían EPOC 68 pacientes (24,3%). 20 eran del grupo de EP con TVP (10,5% de los 190) y 48 del grupo EPN (el 53,3% de los 90). Existían significativamente más pacientes con EPOC entre los pacientes del grupo EPN, con una  $p = 0,000$ .

### **3.1.11 Infección**

En el momento de la embolia pulmonar presentaban una infección concomitante 73 pacientes (26%). 30 pacientes dentro del grupo EP con TVP (el 15,7% de los 190) y 43 del grupo sin TVP (el 47,8%). Por tanto, la infección acompañaba a más pacientes del grupo EPN, siendo significativa su diferencia con una  $p = 0,000$ .

### **3.1.12 Localización o tipo de infección**

Se analiza la frecuencia de presentación de la variable infección según su localización: urinaria, respiratoria y de otro origen (partes blandas o abdominal) en los dos grupos (Tabla 5).

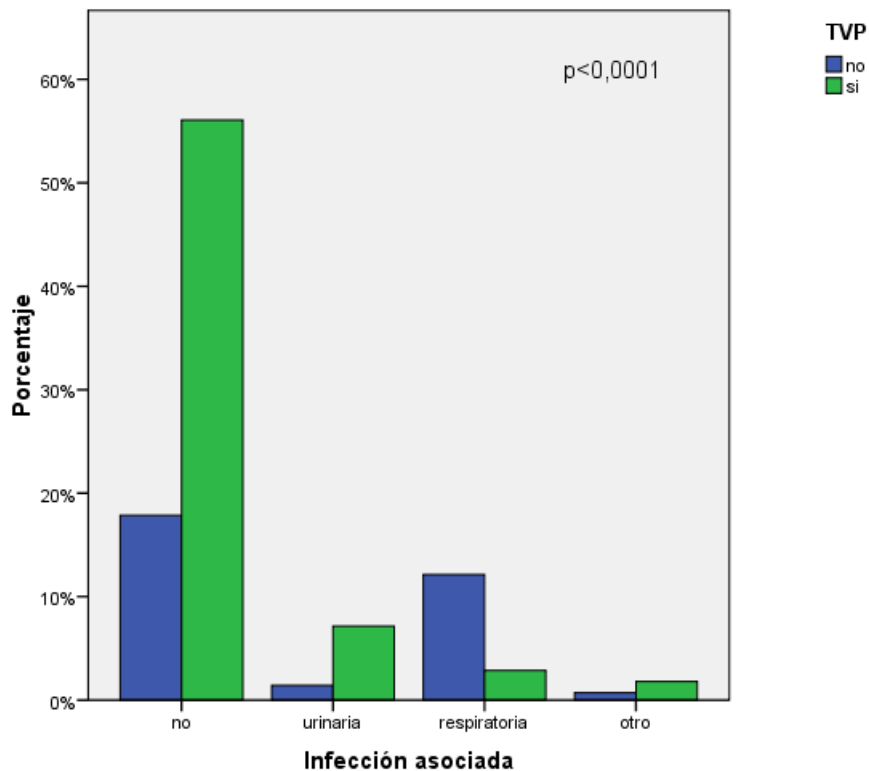
Entre los 280 paciente estudiados, 73 presentaban infecciones, 30 pacientes del grupo EP con TVP (16,7 %) y 43 del grupo sin TVP (47,8 %).

Se observa que 24 infecciones fueron del tracto urinario (20 en el grupo de EP con TVP y 4 en el grupo EPN), 42 de origen respiratorio (8 en los pacientes con EP con TVP y 34 en los pacientes con EPN) y 7 de otras localizaciones: partes blandas, abdominales...(2 en el grupo EP con TVP y 5 en el grupo sin TVP).

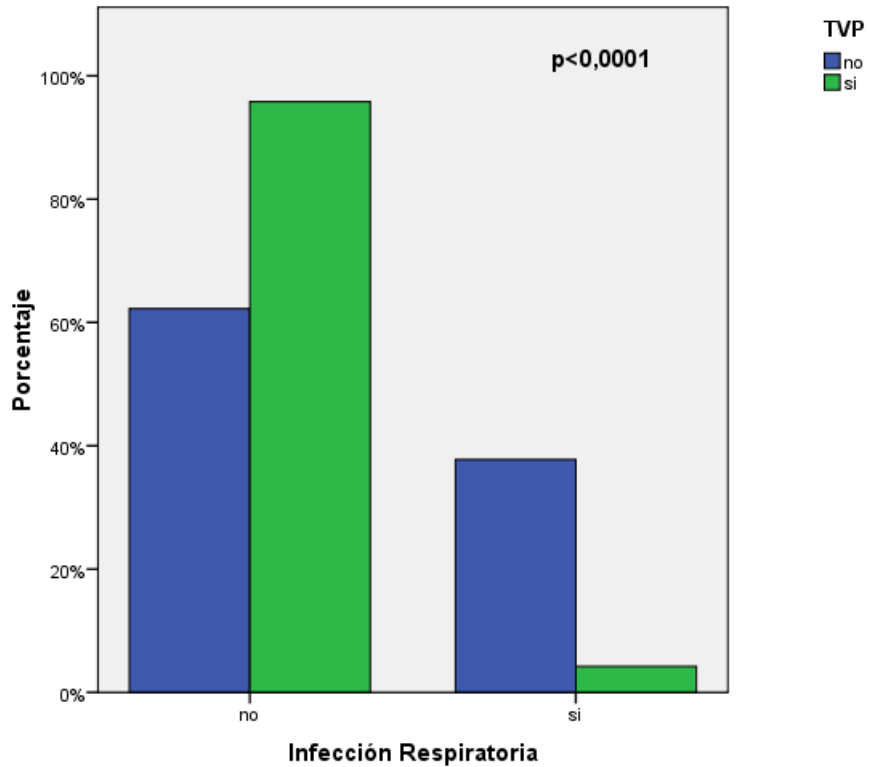
De este modo, se observa que la mayoría de las infecciones respiratorias se presentaban en los pacientes sin TVP y las infecciones urinarias prevalecían entre los pacientes con TVP, siendo el hallazgo significativo  $p < 0,0001$ . (Figuras 23 y 24)

Infecciones	Total (n=73)	EP con TVP (n=30)	EPN (n=43)	<i>p</i>
Tracto urinario	24 (32,8%)	20 (66,6%)	4 (9,3%)	<0,0001
Respiratorias	42 (57,5%)	8 (26,6%)	34 (79%)	
Otras	7 (9,5%)	2 (6,6%)	5 (11,8%)	

**Tabla 5.** Tipo de infección presente entre los dos grupos de pacientes (EP con TVP y EPN).



**Figura 23.** Diagrama de barras que muestra presencia de infección sobre todo en el grupo de pacientes de EPN, además muestra predominio de las infecciones respiratorias en este grupo de pacientes que no presentaban TVP respecto a los otros tipos de infecciones.



**Figura 24.** Diagrama de barras que muestra diferencia significativa en la presencia de infección respiratoria en el grupo de pacientes de EP sin TVP.

### 3.2 Factores de riesgo

#### 3.2.1 Factores de riesgo adquiridos

En cuanto a los factores de riesgo adquiridos, fueron valorados en ambos grupos la incidencia de: sedentarismo, inmovilización, cirugía previa, insuficiencia venosa, retrombosis, tratamiento hormonal y anticuerpos antifosfolípido (AAFL). Quedan representados en la Tabla 6 su frecuencia de aparición y significación comparativa.

Factores de Riesgo Adquiridos		Total (%) n=280	EP con TVP (%) n=190	EPN (%) n=90	p
Sedentarismo	No	36,4	40,5	27,8	<b>0,04</b>
	Si	63,6	59,5	72,2	
Inmovilización	No	83,9	83,7	84,4	1
	Si	16,1	16,3	15,6	
Cirugía previa	No	92,1	90,5	95,6	0,16
	Si	7,9	9,5	4,4	
Insuficiencia venosa	No	75,7	71,6	84,4	<b>0,02</b>
	Si	24,3	28,4	15,6	
Retrombosis	No	88,6	87,9	90	0,7
	Si	11,4	12,1	10	
Tratamiento hormonal*	No	94,3	92,1	98,9	<b>0,02</b>
	Si	5,7	7,9	1,1	
AAFL**	No	95,5	95,5	95,5	1
	Si	4,4	4,4	4,4	

**Tabla 6.** Factores de riesgo adquiridos y sus diferencias entre los dos grupos de pacientes (EP con TVP y EPN). \*Fueron subsidiarios del mismo 11 mujeres, 9 con terapia sustitutiva y 2 con inhibidores estrogénicos por neoplasia de mama, y 5 hombres con antiandrógenos por neoplasia de próstata (diagnosticados en ambos casos como mínimo 3 años antes). \*\* Se realizó un estudio de AAFL solo a 223 pacientes (156 con TVP y 67 EPN).

### 3.2.1.1 Sedentarismo

Se observaba el sedentarismo en 178 pacientes (63,3%). En el grupo con TVP eran 113 pacientes (59,5% de los 190) y en el EPN 65 (72,2% de los 90). La mayor frecuencia de sedentarismo en el grupo EPN es estadísticamente significativa con una  $p = 0,04$ .

### 3.2.1.2 Inmovilización

La inmovilización era un factor patente en 45 personas (16,1%). Dentro del grupo EP con TVP se observó en 31 pacientes (16,3% de las 190) y en el grupo EPN en 14 (15,6% de las 90). La diferencia no es significativa.

#### **3.2.1.3 Cirugía previa**

Se había sometido a intervención quirúrgica a 22 pacientes previamente (7,9%). 18 de ellos eran del grupo EP con TVP y 4 del grupo EPN. Representan el 9,5% y 4,4% de cada grupo respectivamente. La diferencia no resulta significativa.

#### **3.2.1.4 Insuficiencia venosa**

En total 68 personas presentaban insuficiencia venosa (24,3 %). De ellas, 54 eran del grupo EP con TVP (28,4 % de las 190) y 14 del EPN (15,6% de su grupo). Esta diferencia es significativa para el mayor número de pacientes con insuficiencia venosa en las EP secundarias a TVP , con una  $p = 0,02$ .

#### **3.2.1.5 Retrombosis**

Presentaban recurrencia trombótica 32 pacientes (11,4% del total). De ellos, 23 pertenecían al grupo EP con TVP (12,1% de ellos) y 9 al grupo EPN (10% de los 90). La diferencia no es significativa.

#### **3.2.1.6 Tratamiento hormonal**

Se encontraban bajo tratamiento hormonal 16 pacientes (5,7%): 11 mujeres (9 con terapia sustitutiva y 2 con inhibidores estrogénicos por neoplasia de mama) y 5 hombres con antiandrógenos por neoplasia de próstata, diagnosticados cuando se trataba de cáncer como mínimo 3 años antes. De ellos, 15 presentaron EP con TVP (7,9% de su grupo) y 1 presentó EP sin TVP (1,1%). La diferencia resulta significativa en cuanto a la presencia de EP asociando una TVP en el tratamiento hormonal, con una  $p = 0,02$ .

#### **3.2.1.7 AAFL**

El estudio de AAFL no se realizó a todos los pacientes, sólo a 223 (156 con TVP y 67 sin TVP). Se detectaron AAFL positivos en 10 pacientes (4,4%). De ellos, 7 del grupo EP con TVP y 3 del grupo EPN. En ambos casos representaban aproximadamente el 3% de los pacientes de su grupo, lo que indica que no existían diferencias,  $p = 1$ .



Dado que en el método de reclutamiento se excluían los pacientes con cáncer activo, no se ha estudiado una posible relación etiopatogénica del cáncer y tipo de embolia pulmonar. No obstante, se diagnosticaron once cánceres durante el ingreso hospitalario: 3 hipernefomas, 2 adenocarcinomas de pulmón, 1 hepatocarcinoma, 1 cáncer de vesícula biliar, 1 metástasis hepática de adenocarcinoma, 1 glioblastoma, 1 adenocarcinoma de páncreas y 1 cáncer de esófago; todos ellos acompañados de TVP, excepto el de esófago que se presentó como EPN.

### **3.2.2 Factores de riesgo congénitos**

Se realizó el estudio de trombofilia en 29 de los 33 pacientes con edad menor o igual a 50 años. De estos 29 pacientes analizados, 5 pertenecían al grupo sin TVP y 24 pacientes pertenecían al grupo con trombosis venosa profunda. De los 5 pacientes con trombosis pulmonar sin TVP, el estudio fue negativo para todos ellos. Entre los 24 pacientes con TVP, el estudio de trombofilia fue positivo en 9 pacientes. Se encontraron 2 casos de disprotrombinemia, 2 casos de déficit de proteína S, 2 déficit de antitrombina III y 3 pacientes con Factor V de Leiden.

Aun así, estos hallazgos no resultan estadísticamente significativos.

### **3.3 Análisis Multivariante**

En esta población de pacientes con embolia de pulmón, se ha realizado un análisis multivariante mediante regresión logística de todos aquellos factores que resultaban significativos en el análisis previo, y se han identificado como variables de riesgo independientes que favorecen la presencia de EPN las siguientes:

- la infección respiratoria ( $p < 0,0001$ ; OR 12,2),
- la EPOC ( $p < 0,0001$ ; OR 8,7) y
- el sexo femenino ( $p = 0,003$ ; OR 3,0).

De forma contraria, se ha observado que la presencia de insuficiencia venosa favorece la EP con TVP ( $p = 0,006$ ; OR 3,4). (Tabla 7)

	Odds Ratio	CI Odds Ratio	p
Infección Respiratoria	12,2	4,6-32,4	<b>&lt;0,0001</b>
EPOC	8,7	4,0-18,7	<b>&lt;0,0001</b>
Sexo Femenino	3,0	1,5-6,3	<b>0,003</b>
Insuficiencia venosa	0,3	0,1-0,7	<b>0,006</b>
Diabetes Mellitus	1,7	0,8-3,4	0,16
Tratamiento Hormonal	0,2	0,02-2,0	0,17
Sedentarismo	1,6	0,8-3,4	0,18
ACxFA	1,9	0,7-5,0	0,2
Edad (por año)	0,995	0,97-1,02	0,7
Insuficiencia Cardíaca	1,1	0,4-3,0	0,8
Hipertensión Arterial	1,05	0,5-2,2	0,9

**Tabla 7.** Factores de riesgo independientes para sufrir EPN considerados en análisis multivariante.

A continuación, se muestra una tabla que analiza el riesgo de padecer una EPN según existan uno, dos o los tres factores de riesgo independientes arriba mencionados (Tabla 8). Vemos que, tanto si se poseen dos factores de riesgo como tres de ellos, el riesgo se multiplica por 56.

Nº Total de F.R. independientes		EPN	EP con TVP	p	Odds ratio	95% C.I.
<b>0</b>	n	6	84	<b>&lt;0,000</b>	1,0	
	%	6,7	93,3			
<b>1</b>	n	36	94	<b>&lt;0,000</b>	5,3	2,15-13,36
	%	27,7	72,3			

2	n	40	10	<0,000	56,000	19,01- 164,88
	%	80	20			
3	n	8	2	<0,000	56,000	9,66- 324,506
	%	80	20			

**Tabla 8.** Análisis multivariante: riesgo de padecer una EPN según el número de factores de riesgo independientes que coexistan en un paciente. Se muestra una diferencia estadísticamente significativa.

#### 4. CONSIDERACIONES CLÍNICAS

##### 4.1. Clasificación según pronóstico clínico

Si clasificamos la embolia de pulmón según la gravedad clínica, tal como describimos en el apartado de material y método, esta puede ser de riesgo alto, intermedio y bajo. En el presente estudio el porcentaje de cada una de ellas fue:

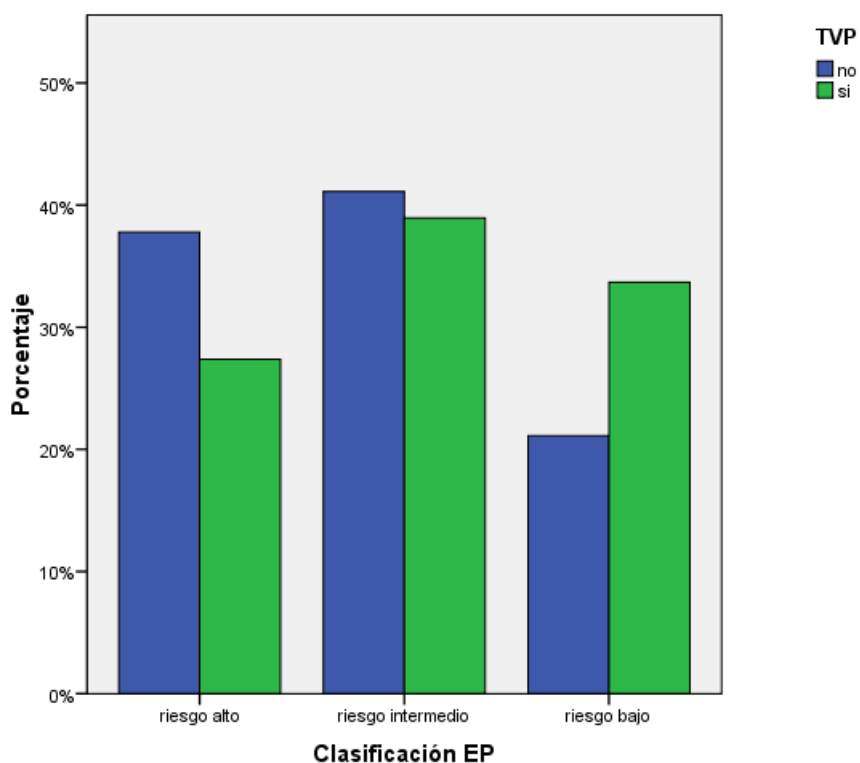
- De **alto riesgo**: en el 37,8 % de los pacientes con EPN y en el 27,4 % de los pacientes con EP con TVP.

- De **riesgo Intermedio**: en el 41,1 % de los pacientes con EPN y en el 38,9 % de los pacientes con EP con TVP.

- De **bajo riesgo**: en el 21,1 % de los pacientes con EPN y en el 33,7 % de los pacientes con EP con TVP.

Los pacientes con EP con TVP presentaban con más frecuencia una embolia pulmonar de bajo riesgo, pero sin llegar a alcanzar significación estadística, con una  $p = 0,06$ .

En la Figura 25 se muestra un diagrama de barras con las diferentes frecuencias de aparición de los distintos pronósticos clínicos entre los dos grupos de pacientes.



**Figura 25.** Diagrama de barras que muestra la clasificación clínica de la EP (riesgo alto, intermedio o bajo) y sus diferentes porcentajes según el grupo de pacientes.

## 4.2 Valoraciones analíticas y ecocardiográficas

### 4.2.1. Hemograma

En la Tabla 9 se presentan los distintos parámetros analíticos valorados en ambos grupos y su significación estadística. Como se puede apreciar, solo resultaron significativas las diferencias en cuanto al número de hematíes y la hemoglobina.

	EP con TVP				EPN				p
	n	Mediana	25º Percentil	75º Percentil	n	Mediana	25º Percentil	75º Percentil	
<b>Leucocitos</b>	190	9875	7992,5	12070	90	9820	7805	12555	0,7
<b>Neutrófilos</b>	190	7430	5497,5	9045	90	7055	5482	9197,5	0,8
<b>Linfocitos</b>	190	1690	1200	2152,5	90	1590	1133	2292,5	0,5
<b>Monocitos</b>	190	540	410	700	90	590	407,5	752,5	0,5

<b>Eosinófilos</b>	190	100	40	192,5	90	80	30	182,5	0,2
<b>Hematíes</b>	190	4.490.000	4.097.500	4822500	90	4.220.000	3.915.000	4.692.500	<b>0,02</b>
<b>Hemoglobina</b>	190	13,4	12,2	14,6	90	13	11,2	13,9	<b>0,02</b>
<b>Hematocrito</b>	190	40	37	43	90	39	35	42	0,07
<b>Plaquetas</b>	190	197.000	156.750	244.500	90	199.000	111.500	264.000	0,7
<b>Homocisteína</b>	162	12	10	15	70	13	10	17	0,3
<b>Ácido fólico</b>	164	7,8	5,8	10,8	71	7,4	5,4	12,2	0,9
<b>Vitamina B<sub>12</sub></b>	167	397	289	539	73	466	284,5	552,5	0,3

**Tabla 9.** Datos analíticos de hemograma y sus diferencias entre los dos grupos de pacientes.

#### 4.2.2. Parámetros bioquímicos

En la tabla 10 observamos los parámetros bioquímicos valorados en ambos grupos y su significación estadística. Solo resultó estadísticamente significativa la valoración del HDL-c, siendo superior en el grupo EPN.

	EP con TVP				EPN				p
	n	Mediana	25º Percentil	75º Percentil	n	Mediana	25º Percentil	75º Percentil	
<b>Creatinina</b>	190	0,93	0,75	1,12	90	1	0,75	1,2	0,2
<b>Colesterol</b>	183	180	149	211	82	179	145	202	0,5
<b>Colesterol LDL</b>	180	119	96	147	79	112	85	137	0,12
<b>Colesterol HDL</b>	180	40,5	35	49	80	46	40	58	<b>0,003</b>
<b>Triglicéridos</b>	183	124	97	157	82	115	81,7	155,2	0,11

**Tabla 10.** Datos analíticos de bioquímica y sus diferencias entre los dos grupos de pacientes.

#### 4.2.3. Parámetros inflamatorios y Dímero D

En la Tabla 11 se muestran y comparan la PCR, VSG y el DD en ambos grupos. Observamos que la VSG es superior en el grupo EPN con una diferencia significativa y el DD en el grupo EP con TVP también de modo significativo.

	EP con TVP				EPN				p
	n	Mediana	25º Percentil	75º Percentil	n	Mediana	25º Percentil	75º Percentil	
PCR	190	23,9	9,5	56,1	90	18,8	8,6	63,2	0,5
VSG	14	15,5	6,5	38,7	12	49,5	19	89,2	<b>0,01</b>
DD	176	5115	2025	8856	86	1981	1082	5352	<b>&lt;0,0001</b>

**Tabla 11.** Datos analíticos de parámetros inflamatorios y Dímero D y sus diferencias entre los dos grupos de pacientes.

#### 4.2.4. Indicadores de lesión y sobrecarga miocárdica

En la Tabla 12 se muestran los parámetros de lesión y sobrecarga miocárdica de los pacientes a los que se les calculó. Observamos que el NT-proBNP presentaba cifras superiores en el grupo EPN acercándose a la significación estadística, con una  $p = 0,09$ .

	EP con TVP				EPN				p
	n	Mediana	25º Percentil	75º Percentil	n	Mediana	25º Percentil	75º Percentil	
PAP	77	47	39	58	41	48	40	65	0,5
TAPSE	65	14,5	19	23	18	18	16	21	0,3
Troponinas	111	17,2	48,7	118,1	61	61,3	25,6	102,3	0,6
NT proBNP	80	179	877	4215	47	2032	430	5684	0,09

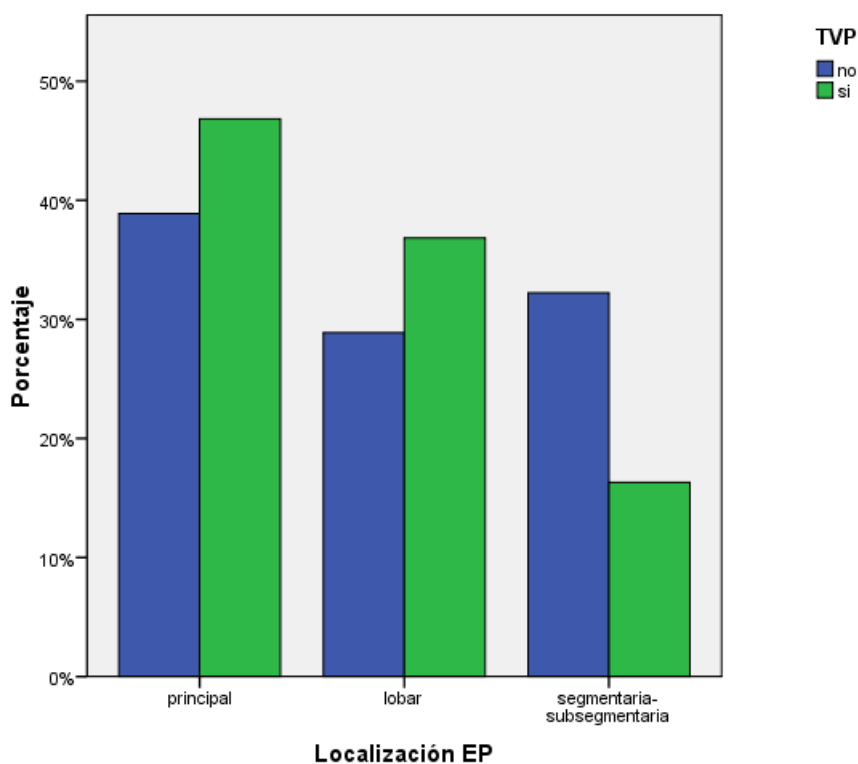
**Tabla 12.** Datos analíticos y ecocardiográficos de daño o sobrecarga miocárdica y sus diferencias entre los dos grupos de pacientes.

### 4.3 Características morfológicas del trombo pulmonar y venoso

### 4.3.1 Localización del trombo pulmonar

Si clasificamos la localización del trombo pulmonar según las arterias pulmonares afectas (arterias principales, lobares, segmentarias y subsegmentarias) observamos que en el grupo de pacientes con EP con TVP se afectaron las arterias pulmonares principales en el 46% de los casos, en el 36,8% de los pacientes fueron las arterias lobares las involucradas y en el 16,3% de los casos las segmentarias o subsegmentarias. En cambio, entre los pacientes con EPN se afectaron las arterias principales en el 38,9%, las arterias lobares en el 28,9% de los casos y en el 32,2% de los pacientes las segmentarias y subsegmentarias.

Realizando una comparación mediante el test de Chi-cuadrado vemos que existe una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de la localización del trombo pulmonar entre los dos grupos ( $p = 0,01$ ). En particular en la EPN se ha encontrado una mayor afectación de las arterias segmentarias y subsegmentarias. En la figura 26 se muestra una representación gráfica de la localización del trombo pulmonar por cada grupo.



**Figura 26.** Diagrama de barras que muestra la localización de la EP (embolia en arterias principales, lobares o segmentarias) y sus diferentes porcentajes según el grupo de pacientes. Observamos que en la EPN hay predominio de trombosis más periféricas.

#### **4.3.2 Localización de la TVP en caso de existir y relación con la localización de la EP**

En el grupo de pacientes de EP con TVP, en 17 de ellos (8,9%) se localizaba el trombo en las venas ilíacas, en 120 casos en las venas femorales (63,2%), en 44 pacientes en las venas poplíteas (23,2%), en 8 casos en las venas tibiales y peroneas (4,2%) y en 1 paciente (0,5%) en la vena axilar.

Si analizamos el territorio pulmonar al que embolizaron cada uno de estos trombos, las venas ilíacas fueron las responsables de 5 embolias pulmonares en arterias principales, 9 embolias en arterias lobares y 3 embolias en arterias segmentarias o subsegmentarias.

En cuanto a las venas femorales, produjeron 53 embolias pulmonares en arterias principales, 47 embolias en lobares y 20 en arterias segmentarias o subsegmentarias.

Las venas poplíteas fueron las responsables de 27 embolias pulmonares en arterias principales, 10 embolias lobares, y 8 embolias en arterias segmentarias o subsegmentarias.

Si hacemos referencia a los ejes venosos distales, las venas tibiales y peroneas produjeron 4 embolias en arterias principales, 3 embolias en territorio lobar, y 1 embolia en arterias segmentarias o subsegmentarias.

Por último, la vena axilar dio lugar a una embolia pulmonar lobar.

Tras hacer una valoración estadística observamos que a pesar de que no existe significación, los resultados muestran una mayor tendencia a embolizar a arterias principales y lobares cuando la trombosis venosa profunda es proximal (venas ilíacas y femorales).

## **5. DÍAS DE ESTANCIA Y GASTO HOSPITALARIO**



Tal y como se describe en la Tabla 13, la mediana de los días de estancia hospitalaria para los pacientes con TVP era de 8 días y para el grupo de EPN era de 9 días. Por tanto, la estancia era mayor en este último grupo pero la diferencia no resulta significativa ( $p = 0,12$ ).

En cuanto al gasto hospitalario, se calculó para 79 pacientes con TVP y 20 pacientes sin TVP. Se observa una mediana de gasto de 2.145 € para el grupo de EP con TVP y una mediana mayor para el grupo EPN con 2.936 €. Sin embargo, consideramos que no existe suficiente muestra de pacientes para esta variable, y la diferencia no resulta estadísticamente significativa ( $p = 0,8$ ).

	EP con TVP				EPN				p
	n	Mediana	25º Percentil	75º Percentil	n	Mediana	25º Percentil	75º Percentil	
Estancia (días)	190	8,0	6,0	11,0	90	9,0	6,0	11,2	0,12
Gasto (€)	79	2.145	2.862	4.325	20	2.936	2.304	4.170	0,8

**Tabla 13.** Días de estancia y gasto hospitalario y sus diferencias entre los dos grupos de pacientes.

En resumen, observamos que hay una tendencia a que tanto la estancia hospitalaria como el gasto económico resulten ligeramente superiores en el grupo de pacientes que no asocian una TVP a la embolia pulmonar, pero no se obtuvieron diferencias significativas.

## 6. REINGRESO, MORTALIDAD, SUPERVIVENCIA

### 6.1. Reingreso

Se analizó la tasa de reingreso del total de la muestra de pacientes tras el alta hospitalaria. Se observó que del total de 280 pacientes, reingresaron 88 pacientes.

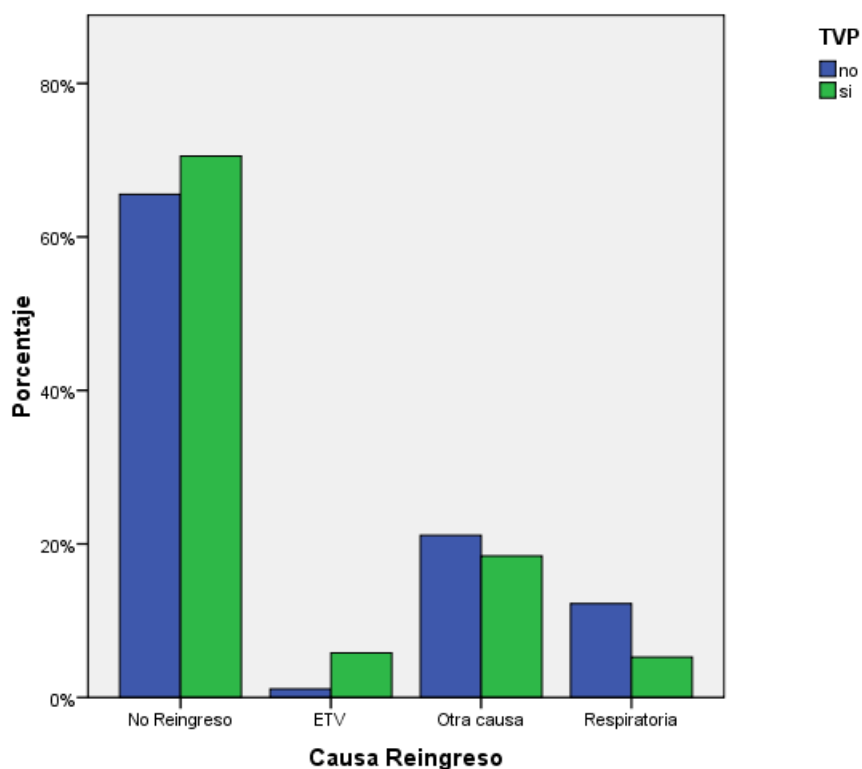
De estos 88 enfermos, se objetivó que 32 pertenecían al grupo de embolia pulmonar *de novo* (un 35,6 % del total de este grupo) y 56 pacientes eran del grupo de embolia pulmonar que asociaba TVP (un 29,5% de los pacientes de este segundo grupo). Aunque reingresaron más del grupo EPN, la diferencia no fue significativa ( $p = 0,33$ ).

Los reingresos se han clasificado según 3 posibles causas: recidiva tromboembólica (ETV) que incluye TVP o EP, insuficiencia respiratoria que incluye infección respiratoria o descompensación cardiorrespiratoria, y otras en las que se contemplan: hemorragias, infecciones no respiratorias, accidente vascular cerebral...

Tal y como se observa en la Tabla 14 y en la Figura 27, en el grupo de EP con TVP reingresaron más pacientes por nuevo accidente tromboembólico, el grupo de EPN reingresó en mayor porcentaje por insuficiencia respiratoria, y por último, ambos grupos presentaban porcentajes similares en los reingresos por otras causas. La diferencia fue significativa ( $p = 0,03$ ).

Causas de reingreso	Total (%) (n=280)	EP Con TVP (%) (n=190)	EPN (%) (n= 90)	<i>p</i>
ETV	12 (13,8)	11(19,6)	1 (3,2)	<b>0,03</b>
Insuficiencia respiratoria	21 (24,1)	10 (17,9)	11 (35,5)	
Otras	54 (62,1)	35 (62,5)	19 (64,3)	
<b>Total</b>	<b>88 (31,4)</b>	<b>56(29,5)</b>	<b>32 (35,6)</b>	<b>0,33</b>

**Tabla 14.** Causas de reingreso y sus diferencias entre los dos grupos de pacientes.

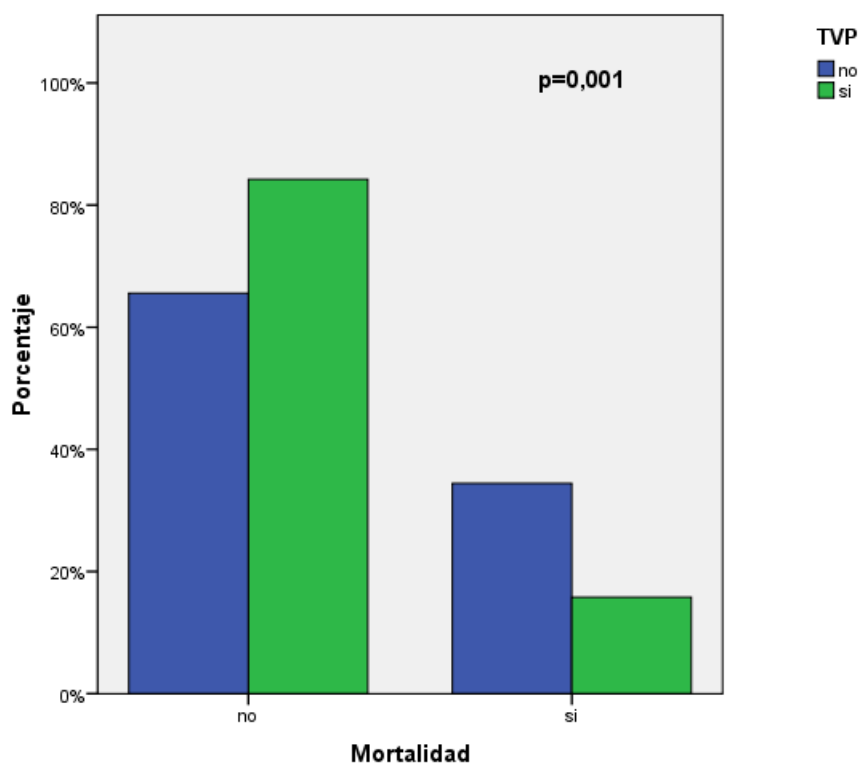


**Figura 27.** Diagrama de barras que muestra la existencia de reingreso y sus causas con sus diferentes porcentajes según el grupo de pacientes. Vemos que el grupo de EPN reingresaba en mayor porcentaje por problemas de insuficiencia respiratoria, mientras que el grupo de EP con TVP reingresaba por nuevos episodios tromboembólicos.

## 6.2 Mortalidad

Si analizamos la mortalidad de los pacientes en los 4 años de seguimiento, murieron 61 pacientes del total de 280.

De éstos, 31 pacientes (34,4%) pertenecían al grupo EPN, y 30 pacientes del grupo EP con TVP (el 15,8%). Siendo la diferencia estadísticamente significativa, con una  $p = 0,01$ . (Figura 28)



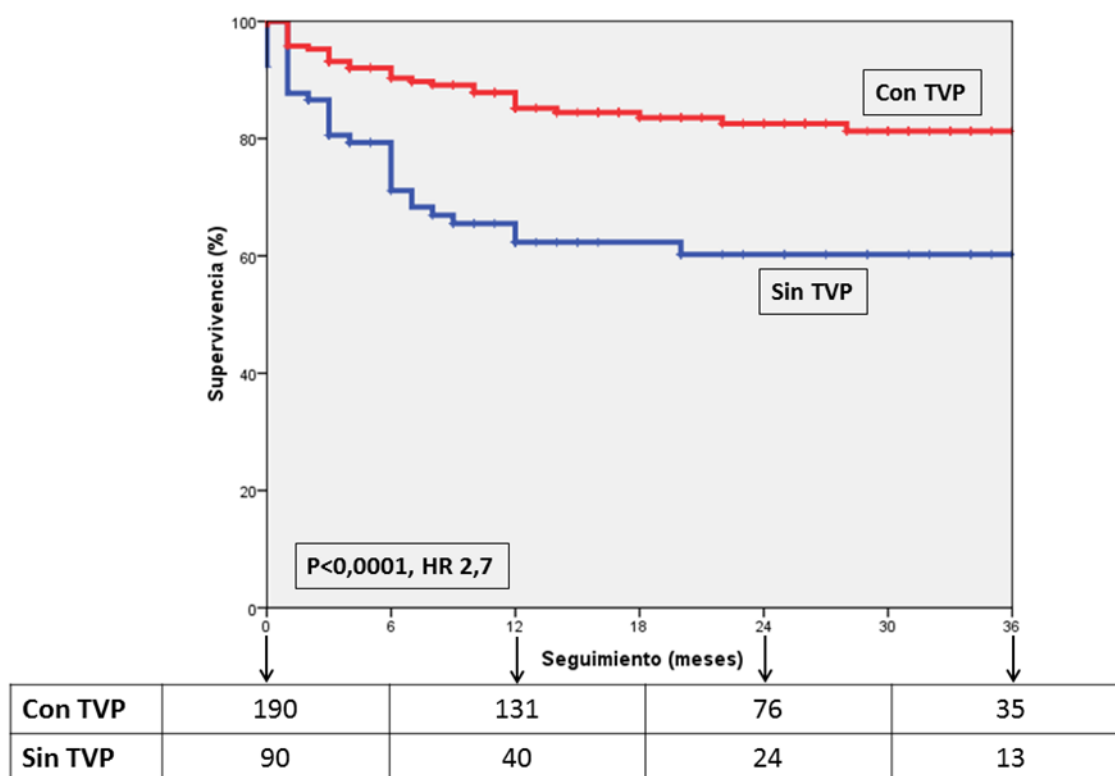
**Figura 28.** Diagrama de barras que muestra las diferencias de mortalidad entre los dos grupos de pacientes. Se observa que la mortalidad fue superior en el grupo de EPN.

### 6.3 Supervivencia

La mediana de seguimiento del total de pacientes fue de 15 meses (percentiles 25 y 75, que corresponde a 6 y 31 meses respectivamente). En la Figura 29 se ha descrito mediante curva de Kaplan-Meier la supervivencia en los pacientes con EPN y en los pacientes con EP con TVP.

La tasa actuarial de supervivencia a los 36 meses ha sido del 81,3% en los pacientes con EP asociada a TVP y del 60,2% en los pacientes con EP *de novo*.

En la curva se puede apreciar que en el grupo EPN la mayor mortalidad ocurre durante el primer año, mientras que en el grupo EP con TVP la mortalidad es más homogénea en el tiempo.



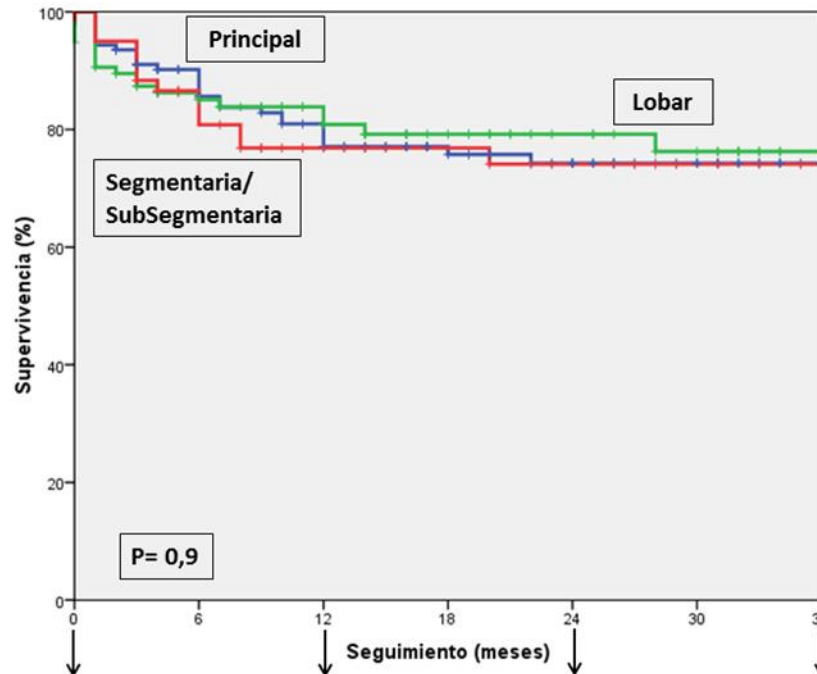
**Figura 29.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier que muestra la menor supervivencia en el grupo de EP sin TVP (alcanzando alrededor de un 60%), sobre todo en el primer año desde el evento; así como los pacientes en seguimiento en cada grupo a lo largo de los meses.

En el análisis estadístico univariante, observamos por tanto, que la EP *de novo* se ha asociado de forma significativa a un incremento de la mortalidad, con una  $p < 0,0001$ ; HR 2,7.

#### 6.4. Relación de la supervivencia y la localización del trombo pulmonar

Si analizamos la relación entre la localización del trombo pulmonar y la supervivencia, se observa que la localización del trombo no ha resultado estar asociada a una diferente tasa de supervivencia de forma significativa, con una  $p = 0,9$ . (Figura 30)

La supervivencia actuarial a los 36 meses en los pacientes con embolia pulmonar de arterias principales, arterias lobares o arterias segmentarias/subsegmentarias fue del 74,2%, 76,3% y 74,1%, respectivamente.



Sub Segment/ Segmentaria	60	32	24	13
Lobar	96	55	30	14
Principal	124	84	46	21

**Figura 30.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier que muestra la relación de la supervivencia con la localización del trombo pulmonar. Así, vemos que en los primeros 12 meses las embolias segmentarias/subsegmentarias tienen la supervivencia más pobre, para después hacerse similar a los 3 años (aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas). Curva azul: Arterias principales, Curva verde: Arterias lobares, Curva roja: Arterias segmentarias/subsegmentarias.



## **V. DISCUSIÓN**



En el presente estudio observamos que en el 32% de los pacientes ingresados por Embolia Pulmonar no se encuentra una Trombosis Venosa Profunda como origen de la misma, pudiendo considerarse como Embolias Pulmonares *de Novo*.

El hecho de no hallar TVP en pacientes con EP ya había sido descrito por otros autores, observándose diferentes incidencias de EPN probablemente derivadas del tipo de estudio y de las distintas técnicas diagnósticas empleadas.

Así, Diebold et al. en 1991 (99) tras revisar 5.039 autopsias hallaron 1.500 embolismos pulmonares; y tras diseccionar el sistema venoso de los cuatro miembros no encontraron trombo periférico en el 28% de las mismas.

Wells et al. en 1998 (100) en un estudio clínico de 169 pacientes con EP cifraron esta incidencia en el 43%. En este estudio el diagnóstico de la trombosis venosa profunda se realizó mediante flebografía o ecografía.

Girard et al. (14) en una valoración retrospectiva de un estudio prospectivo de 281 pacientes con EP, observaron que tras practicar una ecografía de compresión de los miembros inferiores en el 42% de los pacientes no hallaban TVP.

El problema de los EP sin TVP ha sido de gran interés en el ámbito traumatológico, ya que la incidencia de embolismos pulmonares en estos pacientes es elevada y la colocación de un filtro de cava a modo profiláctico ha sido siempre polémico. Uno de los trabajos más relevantes en este sentido fue el realizado por Velmahos et al. en el año 2009 (4), tanto por tener como objetivo encontrar la relación entre el EP y la TVP, como por ser el primero en utilizar el término "Embolismo pulmonar de Novo". El estudio es retrospectivo con una población de 247 pacientes con diferentes traumatismos a los que se les practicaba un angio-TC pulmonar y una flebografía-TC pélvica. Observaron la presencia de EP en 46 pacientes, de los cuales en el 84% no hallaron TVP asociada. Se trata de uno de los porcentajes más altos descritos, probablemente por la falta de valoración de las venas profundas distales. Este resultado fue determinante para tomar la decisión de no colocar un filtro de vena cava a todo paciente que había sufrido un traumatismo.

Otro estudio realizado en pacientes politraumatizados fue el de Van Gent (6), en el que se evaluaron 11.330 pacientes mediante angio-TC y ecografía Doppler de miembros inferiores. Observaron que un 61% de pacientes con EP no tenían

evidencia de TVP. En este trabajo no se evaluó la posibilidad de TVP en el trayecto intraabdominal de las venas provenientes de los miembros inferiores.

Dado el interés que despertó el reconocer la existencia de EP sin TVP, Schwartz et al. en el año 2012 (5) hicieron un estudio retrospectivo de 2700 pacientes ingresados por patología médica y encontraron que en un 43% de pacientes con EP no hallaban TVP. Las técnicas diagnósticas empleadas fueron el angio-TC pulmonar y la ecografía Doppler de miembros inferiores.

Ante el hallazgo de una Embolia pulmonar *de novo*, se plantean las siguientes dudas:

**- ¿Son las técnicas empleadas en el diagnóstico de TVP suficientemente sensibles?**

Es conocido que la flebografía es la prueba por excelencia en el diagnóstico de la TVP, no obstante la ecografía-Doppler, técnica no cruenta utilizada en la mayoría de los estudios, tiene una sensibilidad y una especificidad muy alta (del 95,8% y 92,7%, respectivamente), lo que le confiere alta fiabilidad (101,102). La sensibilidad del angio-TC en este campo es similar a la flebografía, en torno a un 99-100%. Estos dos métodos son los que han sido utilizados en el presente estudio.

**- ¿Se ha explorado convenientemente al paciente en la búsqueda de un posible trombo embolígeno?**

Ya Langevelde et al (2) se plantearon la posible limitación acerca de una inadecuada exploración y para resolver el problema llevaron a cabo su estudio PEDLAR (*Pulmonary Embolism, Development, Localization and Risk factors*). En él utilizaban como método diagnóstico la *Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging* (MRDTI): técnica basada en la transformación de la hemoglobina del trombo en metahemoglobina (la metahemoglobina emite una señal detectable en la secuencia T1 que no desaparece hasta los 6 meses y permite localizar el trombo a cualquier nivel). La sensibilidad y especificidad de este método comparado con la

ultrasonografía o la flebografía es del 95-98% y del 96-100% respectivamente (103,104).

Mediante este método hacían un *screening* de todo el cuerpo para evitar zonas embolígenas sin explorar. Para corroborar los resultados realizaban una eco-Doppler bilateral de ambos miembros inferiores abordando desde venas profundas proximales hasta distales tibiales y peroneas y en el caso de no hallar TVP, en un alto porcentaje de pacientes se llevaba a cabo un angio-TC abdomino-pélvico para valorar venas pélvicas, ilíacas, cava e intraabdominales. Cuando existía sospecha de TVP de miembros superiores se ampliaba el eco-Doppler a los mismos.

En el estudio se reclutaron 99 pacientes con EP y no se encontró trombosis venosa en el 55% de ellos. En el 45% restante, los trombos se localizaban en los miembros inferiores en 44 pacientes (3 de ellos en el trayecto intraabdominal), 1 en la vena axilar y ninguno intracardíaco.

Sus resultados permiten considerar la baja frecuencia de trombos en miembros superiores, hecho ya referido en estudios previos como el de Kommareddy et al. (105), que cifraban la frecuencia de las trombosis de los MMSS en un 1-4% de todos los episodios de TVP y el de Spaniolas et al. (106), que la describían en el 0,1% de los pacientes con EP.

En el presente estudio no se realizó un *screening* rutinario de miembros superiores, solo se practicó a aquellos pacientes con signos clínicos de trombosis en los brazos. No obstante, a la vista de los resultados expuestos anteriormente su búsqueda no parece relevante.

Atendiendo a la posibilidad del origen cardíaco del trombo, sería la fibrilación auricular la que podría considerarse fuente embolígena. En el presente estudio 17 pacientes con EP sin TVP sufrían fibrilación auricular (lo que supone el 19% de dicho grupo). A todos ellos se les realizó una ecocardiografía y en el momento que se realizó la técnica no presentaban trombos intracardíacos. Según los estudios de Kukla et al. (107), la combinación ACxFA y trombo en el corazón derecho ocurre en un 2% de los pacientes que la padecen, es decir, que la posibilidad del origen de EP por fibrilación auricular en la población estudiada sería, como máximo, de un 0,3%.

Considerando la posibilidad de que las EPN tuvieran su origen en los miembros superiores o en el corazón y que no las hubiéramos detectado, supondría

restarle al 32% hallado un 0,4% (0,1% + 0,3%), y todavía quedaría un 31,6% sin explicación.

De esta última consideración se deduce también que el realizar un *screening* rutinario de las extremidades superiores para hallar el origen del trombo, apenas variaría el porcentaje de incidencia de EP sin TVP.

**- ¿Existe la posibilidad de que el trombo haya emigrado desde las venas periféricas al pulmón antes de ser diagnosticado?**

Diversos autores como Diebold y Lindblad (99-108) tras realizar gran número de autopsias, defienden que cuando el trombo es de origen periférico y migra al pulmón deja restos del mismo en la vena, siendo difícil la posibilidad de que emigre totalmente.

Langevelde et al. (2) en su estudio plantearon la hipótesis de que cuanto más días hubieran pasado entre ambas pruebas (angio-TC pulmonar y MRDTI), mayor debía ser la posibilidad de que el trombo hubiera emigrado y menor la de encontrarlo en la vena. Con estas premisas trataron de encontrar un análisis de regresión logística entre la diferencia de días existente entre la práctica de la MRDTI y el angio-TC, y observaron que no existía correlación entre ambas variables, con una *odds ratio* de 0,99 (95% CI 0,81-1,21), lo que en principio disminuye las posibilidades de la teoría de la migración del trombo.

En el presente estudio, el eco-Doppler se realizaba habitualmente dentro de las 24 horas del diagnóstico de EP con el angio-TC pulmonar o como máximo 48 horas después, disminuyendo ostensiblemente la posibilidad de que se trate de una emigración.

Atendiendo a las **comorbilidades y factores de riesgo** hay que destacar en primer lugar que la población de este trabajo (280 pacientes) en el estudio comparativo de los EP con TVP (190) y *de novo* (90) es de las más elevadas hasta la fecha, solo comparable a la de Girard que también es de 281 pacientes (169 de EP con TVP y 112 EPN). Es seguida por la de Schwartz (5) en el que se valoraron 131 pacientes con TVP y 68 con EPN, y por la de Velmahos (4), Langevelde (2) y Van Gent

(6) en los que las poblaciones estudiadas eran 39 EP con TVP vs 7 EPN, 55 vs 44 y 19 vs 12, respectivamente.

También es de interés el hecho de que se trata de un estudio retrospectivo basado en datos tomados de forma prospectiva, todos ellos recogidos por un mismo equipo y en un mismo centro, y que son pacientes con patología médica, sin cáncer activo y sin traumatismo previo, circunstancias de gran interés en la valoración de las comorbilidades y factores de riesgo que pueden influir en la presentación de una EP *de novo*. Solo en el estudio de Schwartz la población padecía patología médica, pero en un alto porcentaje de pacientes existía un cáncer activo.

La edad media de la población estudiada es de 72 años, siendo de 69 para el grupo con TVP y 75 para los EPN, diferencia significativa que demuestra la mayor incidencia de EPN en pacientes más ancianos y consecuentemente, con más comorbilidades y factores de riesgo. Este resultado coincide con el de Langevelde en el que hay un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años en el grupo en el que no hallaron TVP.

También observamos que las mujeres sufren con mayor frecuencia EPN, lo cual puede estar en relación con la mayor longevidad de las mismas. En los estudios de Velmahos y Langevelde no se observa diferencia relacionada con el género.

La población estudiada presenta un IMC medio de 30, sin apenas diferencia entre el grupo con TVP (30,2) y el grupo sin TVP (30,1), lo que sugiere que la obesidad es muy frecuente en los ancianos que sufren embolismo pulmonar, lo cual corrobora los resultados del meta-análisis publicado por Ageno (17) sobre la relación entre los factores de riesgo arteriales y venosos. La obesidad favorece la enfermedad tromboembólica venosa, ya que da lugar a un estado proinflamatorio, protrombótico e hipofibrinolítico. De hecho la pérdida de peso, tal y como demostró Allman-Farinelli (109), reduce la concentración de factores de la coagulación y antifibrinolíticos como el PAI-1.

El 60% de los pacientes son hipertensos, aunque la proporción es significativamente más elevada en el grupo EPN. Estudios previos en la relación tensión arterial / enfermedad tromboembólica venosa mostraron el efecto perjudicial de la hipertensión arterial sobre la ETV, sobre todo cuando las cifras eran mantenidas con valores superiores a 140/90 mmHg (110). Ageno (17) en su meta-análisis describe que el riesgo relativo (RR) de sufrir una ETV en los pacientes hipertensos comparado con un grupo control era de 1.51 (95% CI, 1.23-1.85). En el presente estudio observamos que en la fase aguda de la presentación de la EP las medias tensionales se encuentran dentro de cifras normales, quizá porque la repercusión hemodinámica de la embolia pulmonar en los pacientes hipertensos da lugar a un descenso de la TA que la sitúa en cifras normales.

En el estudio, el 26% de los pacientes son diabéticos, también con mayor porcentaje significativo entre los EP sin TVP. Petrauskiene et al (111) ya habían observado un mayor riesgo de sufrir ETV y sobre todo EP entre los diabéticos, lo que atribuyeron a una alteración de la homeostasis, a la afectación de las arterias pulmonares y a la disminución de la fibrinólisis. Ageno tras estudiar la relación Diabetes Mellitus y ETV llegó a la misma conclusión, al encontrar 1,4 veces más riesgo de presentar ETV entre los pacientes diabéticos (OR, 1.42; 95% CI, 1.12 - 1.77).

Además, se observa en este estudio que presentan insuficiencia cardíaca el 13,9 % de pacientes: el 23% de los pacientes con EPN y el 9,5% de los pacientes con EP con TVP, resultando la diferencia entre ambos grupos significativa. Chong et al. en 2007 (114) ya enunció que la insuficiencia cardíaca crea un estado de inflamación crónica y por tanto de hipercoagulabilidad. Posteriormente en los estudios de von Haehling et al. (115) fue demostrada la existencia de sustratos inflamatorios como TNF- $\alpha$ , IL6, sTNFR1, sTNFR2 en estos pacientes. Asimismo, Tang et al (112) en su meta-análisis publicado en el 2016, observaron que el 3,73 % de pacientes ingresados con insuficiencia cardíaca sufrían una ETV, y reconocían que la insuficiencia cardíaca es un factor de riesgo independiente para los fenómenos tromboembólicos. Beemath et al (113) observaron en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca, que dentro del riesgo de sufrir una ETV, era más frecuente que se presentara una EP que

una TVP (con RR 2,15 vs 1,2). Hecho que coincide con los hallazgos de nuestro estudio.

Con respecto a las infecciones, existen numerosos estudios que demuestran la influencia de las infecciones en el desencadenamiento de una ETV. Alikhan et al. (116) en un análisis del “MEDENOX Study” (*MEDical patients with ENOXaparin*), en el que se valoraba la acción de la profilaxis con enoxaparina en enfermos con patología médica aguda, señalaron las infecciones agudas como uno de los 4 factores independientes y significativos responsables de ETV en enfermos hospitalizados. Posteriormente, Smeeth et al (117) consideraron las infecciones del tracto urinario y respiratorias como grandes provocadoras de ETV. Por otro lado, Schmidt M et al (118) en su estudio retrospectivo a 10 años realizado sobre la población danesa, investigaron 15009 casos de ETV y observaron que las infecciones respiratorias, urinarias, dermatológicas, intraabdominales y las bacteriemias, duplicaban el riesgo de ETV sobre todo en las dos primeras semanas de la infección. Asimismo, otros autores han descrito trombosis venosas acompañando a infecciones por virus (119), bacterias (120) y SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) producido por coronavirus (121).

Dos trabajos retrospectivos realizados por Samama et al. (122) y Smeeth et al. (117), muestran como los pacientes con neumonía tienen un riesgo de sufrir ETV 2-3 veces superior al de la población general, aunque no hacen referencia a la incidencia de EPN. En el estudio MEGA de Ribeiro et al. (123) demuestra también que la neumonía aumenta el riesgo de sufrir eventos trombóticos y sobre todo embolias pulmonares. Todos ellos atribuyen este fenómeno a la influencia de la inflamación sobre el endotelio, que altera la relación entre la PAR (*Protease Activated Receptor*) y la proteína C activada creando, por tanto, una situación procoagulante.

En el presente trabajo resulta significativa la mayor frecuencia de infecciones observada en los EP *de novo* y sobre todo las respiratorias, lo cual confirma que la disfunción endotelial producida tras las infecciones respiratorias puede desencadenar fenómenos tromboembólicos *in situ*.

En el presente estudio 68 pacientes sufren EPOC. Para su diagnóstico nos basamos, según se describe en la metodología, en las guías españolas GesEPOC (124) creada por la Sociedad española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Existen numerosos estudios en los que se observa la mayor frecuencia de enfermedades tromboembólicas en los pacientes con EPOC. Lankeit et al (125) publicaron en el 2015 una revisión de la incidencia de la ETV en pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC, en la que observaban una prevalencia del EP del 14,5%. Curkendall et al (126) en un estudio retrospectivo similar en 11493 pacientes canadienses diagnosticados de EPOC, observaron un RR de sufrir EP comparado con pacientes sanos de similares características, de 5,46 (95% CI 4,25-7,02). Borvik et al (127) también valoraron el riesgo de sufrir TVP y EP en los pacientes con EPOC comparado con un grupo sano ajustado a las mismas características epidemiológicas, observando que era de 1,35 (95% CI 0,97-1,89) para la TVP y de 2,51 (95% CI 1,62-3,87) para la EP. Schneider et al (128) usando datos del *UK General Practice Research Database* entre 1995 y 2005, realizaron un estudio a 10 años con 35.772 pacientes con EPOC, comparados con el mismo número de pacientes libres de esta enfermedad y ajustados por edad, sexo e IMC, observando un RR de sufrir EP hasta 7,5 veces superior en los casos de EPOC severo; en cambio el riesgo de sufrir TVP era solo 1,3 veces superior. En el presente trabajo, de los 68 pacientes con EPOC, 48 presentan EP *de novo* (un 70,6%).

Si sumamos los pacientes con EPOC e Infección respiratoria, vemos que representan el 68,9% de las EPN, lo cual convierte la combinación de estas dos patologías en el factor de riesgo más importante para el desencadenamiento de la EPN, hecho que se confirma cuando realizamos un análisis multivariante, incluyendo las comorbilidades y factores de riesgo de relevancia hallados en estos pacientes.

Con respecto a la insuficiencia renal es conocido, tal y como se demostró en el estudio “Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE)” de Ocak G. (129), que los individuos con una filtración glomerular entre 15-60ml/min tienen un riesgo 2,1 veces superior de sufrir trombosis venosa. En nuestro estudio se observa que el 10% de los pacientes con EP presentaban una filtración glomerular inferior a 60ml/min, siendo la distribución de insuficiencia renal entre los dos grupos



EP con TVP y EP *de novo* carente de significación. Sería necesaria una población mayor para poder extraer conclusiones.

La enfermedad inflamatoria intestinal y las colagenopatías son enfermedades que conllevan un estado inflamatorio crónico y una hipercoagulabilidad presentando con frecuencia patologías trombóticas. No obstante, la incidencia de estas enfermedades es baja en la población general: 0,4% para la EII (130) y 0,1% para el Lupus Eritematoso (LE) (131), ocurriendo lo mismo en nuestra población de estudio, en la que hay 4 EII y 7 LE, por lo que no nos permite extraer conclusiones en el estudio.

Se observa fibrilación auricular en 33 pacientes, 17 de los cuales pertenecían al grupo EPN, en ninguno de ellos se detectó la presencia de trombos auriculares al realizarles una ecocardiografía. Este hecho es de interés para corroborar la baja probabilidad de que éste sea el origen de la embolia pulmonar en estos pacientes. El hecho de que hayan más ACxFA en el grupo con EPN de modo significativo, probablemente se deba a que se trata de pacientes más ancianos y con mayor número de comorbilidades (132).

Dentro de los factores de riesgo valorados, el sedentarismo es el que se observa con mayor frecuencia en toda la población, aunque su porcentaje es significativamente mayor en los pacientes con EPN. Este hecho parece en principio contradictorio por la conocida relación de la falta de movilidad con las trombosis venosas en los miembros inferiores; no obstante, dentro del sedentarismo se ha incluido también el encamamiento y, sin duda, este es superior en el grupo con EPN por su mayor gravedad.

La insuficiencia venosa sí resulta significativamente mayor en los pacientes con TVP, como es de esperar ya que la lesión endotelial de las venas favorece la agregación plaquetaria y la puesta en marcha de la coagulación (133).

El tratamiento hormonal es poco frecuente en la población estudiada, solo lo tomaban 16 pacientes pero únicamente uno de ellos tuvo la EP *de novo*, lo que hace la diferencia significativa. Sin embargo el bajo número de pacientes le resta potencia estadística.

En cuanto a la valoración de la trombofilia congénita, no es un objetivo del presente estudio, y en concordancia con los protocolos existentes de valoraciones epidemiológicas de la ETV, el estudio de la trombofilia se limitó a pacientes jóvenes con ETV sin factores de riesgo conocidos o con antecedentes trombóticos en familiares de primer grado. Por tanto, se realizó el estudio de trombofilia a 29 pacientes menores de 50 años, siendo positivo en 9, todos ellos del grupo de EP con TVP.

Respecto a los AAFL, se realizó el estudio a 223 pacientes (156 con TVP y 67 EPN). Fueron positivos en 10 pacientes con un porcentaje similar para los dos grupos. Su presencia contribuye sin duda a los fenómenos trombóticos (134); no obstante, dado el tamaño de la muestra estudiada no es posible distinguir su mayor influencia sobre un grupo u otro.

En cuanto a los valores analíticos y ecocardiográficos estudiados: hemograma, química básica, lípidos, parámetros inflamatorios, sustratos derivados de la formación de fibrina, daño miocárdico y sobrecarga ventricular derecha, solo mostraron diferencias significativas de interés entre ambos grupos los siguientes:

- El Dímero D (DD) resulta significativamente mayor en el grupo con TVP. Esta mayor elevación podría deberse a la mayor extensión de afectación del proceso trombótico, fenómeno ya demostrado por Righini (135). No obstante, dado que el DD puede aumentar en diversas situaciones como infecciones, neoplasias, inflamaciones... al tratarse de pacientes mayores, con múltiples comorbilidades, su elevación pierde interés como potencial ayuda diagnóstica.

- La VSG resulta significativamente mayor en los pacientes con EPN, quizá como prueba del proceso inflamatorio subyacente (136).

En cuanto a la localización del trombo en las arterias pulmonares, la afectación de las arterias segmentarias y subsegmentarias es significativamente mayor en los pacientes del grupo EPN, hecho ya apuntado por Velmahos (4) y Van Gent (6) y atribuido a que tras la inflamación y disfunción endotelial el acumulo plaquetario obstruye con mayor facilidad las arterias de pequeño calibre.

El riesgo pronóstico es peor en los pacientes con EPN, a pesar de que la trombosis se localice en arterias de menor calibre. Hay que recordar, que la clasificación del riesgo pronóstico se deriva de parámetros clínicos y la respuesta hemodinámica a la agresión trombótica, no a la localización del trombo y que el grupo de EPN son pacientes más ancianos con más comorbilidades y más lábiles.

Los pacientes con EPN tienen una estancia hospitalaria más prolongada que aquellos del grupo EP con TVP y suponen un mayor gasto hospitalario. Hecho fácilmente deducible de los resultados obtenidos, que demuestran mayor número de comorbilidades y más graves.

Asimismo, la tasa de reingreso es mayor en el grupo de EPN, siendo la causa de su reingreso más frecuente la insuficiencia respiratoria, hecho que coincide con la mayor frecuencia de patología pulmonar en estos pacientes.

Un hecho de gran interés en el presente estudio es el seguimiento a 4 años de los pacientes estudiados con una mediana de 15 meses. En él, se observa que la tasa de reingreso es mayor en el grupo de EPN, siendo la causa más frecuente la insuficiencia respiratoria, en la cual influyen probablemente las secuelas del EP previo.

La mortalidad también es superior entre los pacientes con EPN respecto a los EP con TVP, sobre todo en el primer año, sin que influya para la mortalidad la localización del trombo en las arterias pulmonares.

Es de destacar en el presente trabajo que se trata de un estudio planteado a partir de una base de datos elaborada de modo prospectivo, realizado por un mismo equipo médico y en un solo centro hospitalario, lo que evita sesgos metodológicos y da más fiabilidad a los resultados. Así mismo, el seguimiento a 4 años es el más largo publicado hasta la fecha en la valoración de pacientes con embolia pulmonar con y sin trombosis venosa profunda.

No obstante, son limitaciones del estudio que la población no es lo suficientemente elevada para conseguir potencia estadística en alguno de los puntos

valorados y que las comorbilidades consideradas en los pacientes en ocasiones se derivan más de su historia clínica que de exploraciones que podrían llevarse a cabo si el paciente no estuviera en fase aguda. Asimismo, la población es anciana a consecuencia de tratarse de un Servicio de Medicina Interna donde la media de edad de los pacientes ingresados es cada vez más elevada, lo que disminuye la probabilidad de extrapolación de los resultados a pacientes jóvenes.

Como principal reflexión ante los datos expuestos se nos plantea si una buena profilaxis o incluso una anticoagulación en los pacientes con mayor riesgo de presentar una EPN, como son aquellos con infecciones respiratorias o EPOC sobre todo en mujeres ancianas, evitaría la aparición de la embolia pulmonar.



## **VI. CONCLUSIONES**

Tras el presente trabajo se confirma la hipótesis de que la embolia pulmonar *de novo* puede tratarse de un fenómeno local por respuesta inflamatoria de las arterias pulmonares.

Con todo lo anterior, se han obtenido las siguientes conclusiones que responden a los objetivos marcados.

1. La incidencia de la *Embolia Pulmonar de novo* representa un 32% del total de pacientes ingresados con embolismo pulmonar.

2. La *Embolia Pulmonar de novo* se presenta con mayor frecuencia en mujeres con una edad media de 75 años, con un IMC  $\geq 30$  y entre sus comorbilidades, las más frecuentes son la diabetes mellitus, la insuficiencia cardiaca, la EPOC y las infecciones generalmente respiratorias. El sedentarismo acompaña a la mayoría de los pacientes.

3. Se consideran factores de riesgo independientes para la *Embolia Pulmonar de novo* la EPOC y la infección respiratoria.

4. La *Embolia Pulmonar de novo* afecta generalmente a arterias segmentarias y subsegmentarias, a pesar de lo cual se presenta clínicamente con mayor frecuencia como un EP de riesgo intermedio o alto.

5. Los pacientes con *Embolia Pulmonar de novo* reingresan con mayor frecuencia que el grupo que asocia trombosis venosa profunda. La causa más frecuente de reingreso en el primer grupo es la insuficiencia respiratoria y en el segundo grupo es un nuevo episodio trombótico.

6. La mortalidad es superior en el grupo de *Embolia Pulmonar de novo* que en el grupo que asocia EP con TVP.

7. La *Embolia Pulmonar de novo* precisa más larga estancia hospitalaria, lo que supone un mayor gasto socio-sanitario.

Según los resultados obtenidos, parecería aconsejable la anticoagulación o, al menos, una profilaxis alta a todos aquellos pacientes que presentaran las características definidas como factores de riesgo independientes para *Embolia Pulmonar de novo*.





## **VII. ANEXOS**

## 1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAFL: Anticuerpos antifosfolípido

ACE: Enzima convertidor de angiotensina

ACxFA: Arritmia completa por fibrilación auricular

AL: Anticoagulante lúpico

Angio-TC: Angiografía por tomografía computerizada helicoidal.

ATI y ATII: Células epiteliales alveolares tipo I y tipo II

AWL: Líquido de pared alveolar

CI: Intervalo de confianza

CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono

CSF: Factor estimulador de colonias

D: Difusión

DAMPs: Moléculas asociadas a daño tisular

DD: Dímero D

EC: Células endoteliales

ECG: Electrocardiograma

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

EMP: Micropartículas procedentes de células endoteliales

EP: Embolia pulmonar

EPN: Embolia pulmonar *de novo*

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

GF: Factor de crecimiento

GP: Glicoproteína

HDL-c: Colesterol *high density lipoprotein*

HR: *Hazard ratio*

ICAM-1: Molécula 1 de adhesión intercelular

IFN: Interferón

IL: Interleucina

IMC: Índice de masa corporal

LDL-c: Colesterol low density lipoprotein

LE: Lupus eritematoso

LFA-1: Antígeno asociado a la función leucocitaria

LITE: *Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology*

LPS: Lipopolisacaridasas

MAC-1: Antígeno de macrófago 1

MCP-1: Proteína quimioatrayente del monocito 1

MEDENOX Study: *MEDical patients with ENOXaparin*

MMII: Miembros inferiores

MMSS: Miembros superiores

MP: Micropartículas

MRDTI: Resonancia magnética por imagen directa del trombo

NETs: Neutrófilos extracelular *traps*

NO: Óxido nítrico

NT proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral

O2: Oxígeno

OR: *Odds ratio*

PA: Presión arterial

PACO2: Presión de dióxido de carbono en alveolo

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1

PAO2: Presión de oxígeno en alveolo

PAP: Presión arterial pulmonar

PAPs: PAP sistólica

PAR: Receptor activado de proteasa

PAR: Receptor activado de proteasa

PCR: Proteína C Reactiva

PECAM-1: Molécula 1 de adhesión plaquetaria celular

PEDLAR *study*:

PEDLAR: *Pulmonary Embolism, Development, Localization and Risk factors*

PGF: Factor de crecimiento plaquetario

PICO2: Presión de dióxido de carbono en espacio exterior

PIO2: Presión de oxígeno en espacio exterior

PMP: Micropartículas procedentes de las plaquetas

PSGL-1: Ligando leucocitario de la P-selectina

PvCO<sub>2</sub>: Presión de dióxido de carbono en capilar arterial pulmonar

PvO<sub>2</sub>: Presión de oxígeno en capilar arterial pulmonar

PvpCO<sub>2</sub>: Presión de dióxido de carbono en capilar venoso pulmonar

PvpO<sub>2</sub>: Presión de oxígeno en capilar venoso pulmonar

Relación V/Q: Relación ventilación/perfusión

RM: Resonancia magnética

RR: Riesgo relativo

RR: Riesgo relativo

SARS: *Severe acute respiratory síndrome*

SD: Desviación estándar

SDRA: Síndrome de distress respiratorio agudo

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SPECT: Tomografía computerizada con emisión de fotones

SPSS: *Statistical Program for Social Science*

sTNFR: Receptor soluble de factor de necrosis tumoral

TA: Tensión arterial

TAPSE: Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TF: Factor Tisular

TGF: Factor de crecimiento transformador

TNF: Factor de necrosis tumoral

TVP: Trombosis venosa profunda

UK: *United Kingdom*

VA: Ventilación alveolar

VCAM: Molécula de adhesión vascular celular

VD: Ventrículo derecho

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

VI: Ventrículo izquierdo

VLA-4: Antígeno ligando de la integrina muy tardío

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

vWF: Factor de vonWillebrand

## 2. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Familias de citocinas

Tabla 2. Moléculas liberadas por las células endoteliales y su función.

Tabla 3. Variables demográficas principales entre los dos grupos de pacientes.

Tabla 4. Comorbilidades principales entre los dos grupos de pacientes.

Tabla 5. Tipo de infección presente entre los dos grupos de pacientes.

Tabla 6. Factores de riesgo adquiridos entre los dos grupos de pacientes.

Tabla 7. Análisis multivariante para los factores de riesgo independientes de EPN.

Tabla 8. Análisis multivariante: riesgo de EPN según el número de factores de riesgo independientes.

Tabla 9. Datos analíticos del hemograma entre los dos grupos de pacientes.

Tabla 10. Datos analíticos de bioquímica entre los dos grupos de pacientes.

Tabla 11. Datos analíticos de parámetros inflamatorios y Dímero D entre los dos grupos de pacientes.

Tabla 12. Datos analíticos y ecocardiográficos de daño miocárdico entre los dos grupos de pacientes.

Tabla 13. Días de estancia y gasto hospitalario entre los dos grupos de pacientes.

Tabla 14. Causas de reingreso entre los dos grupos de pacientes.

### 3. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Retrato de Rudolf Virchow.

Figura 2. Incidencia anual de la enfermedad tromboembólica por edad.

Figura 3. Incidencia anual de la enfermedad tromboembólica por edad y sexo.

Figura 4. Tendencias a lo largo del tiempo de la incidencia de ETV.

Figura 5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la ETV.

Figura 6. Intercambio gaseoso pulmonar.

Figura 7. Curva de ventilación/perfusión.

Figura 8. Alteración del cociente ventilación/perfusión.

Figura 9. Mapeo de las alteraciones de la V/Q en la embolia pulmonar.

Figura 10. Familias de receptores de citocinas.

Figura 11. Modelo de integrina en la membrana celular.

Figura 12. Respuesta al daño vascular y formación del trombo.

Figura 13. Mecanismo de la coagulación

Figura 14. Vías de la coagulación durante la hemostasia y trombosis.

Figura 15. Anatomía del árbol bronquial y la vascularización pulmonar (modelo en cadáver)

Figura 16. Ramificación arteriovenosa pulmonar y unidad funcional alveolo-capilar.

Figura 17. Esquema de un alveolo sano.

Figura 18. Esquema de la fisiopatología en el SDRA.

Figura 19. Reclutamiento leucocitario en el endotelio inflamado y captura leucocitaria por las plaquetas.

Figura 20. Modelo de la migración intravascular leucocitaria directa en el trombo.

Figura 21. Una nueva visión de la trombosis. Formación y lisis del trombo.

Figura 22. Diagrama de flujo de selección de pacientes.

Figura 23. Presencia y tipo de infección (diagrama de barras).

Figura 24. Infección respiratoria en cada grupo de pacientes (diagrama de barras)



Figura 25. Clasificación clínica de la EP y sus diferentes porcentajes por grupos de pacientes (diagrama de barras).

Figura 26. Localización de la EP y sus diferentes porcentajes por grupos de pacientes (diagrama de barras)

Figura 27. Porcentaje de reingreso y sus causas por grupos de pacientes (diagrama de barras)

Figura 28. Porcentaje de mortalidad por grupos de pacientes (diagrama de barras)

Figura 29. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los dos grupos de pacientes.

Figura 30. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según la localización del trombo pulmonar.



## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* 2008; 134: 180-90.

2. Van Langevelde K, Srámek A, Vincken PWJ, Van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter S.C. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica.* 2013; 98: 309-15.

3. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12:464-474.

4. Velmahos GC, Spaniolas K, Tabbara M, Abujudeh HH, de Moya M, Gervasini A, et al. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in trauma: are they related? *Arch Surg.* 2009; 144: 928-32.

5. Schwartz T, Hingorani A, Ascher E, Marks N, Shiferson A, Jung D, Jimenez R, Jacob T. Pulmonary embolism without deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg.* 2012; 26: 973-976.

6. Van Gent JM, Zander AL, Olson EJ, Shackford SR, Dunne CE, Sise CB, Badiie J, Schechter MS, Sise MJ. Pulmonary embolism without deep venous thrombosis: De novo or missed deep venous thrombosis? *J Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76: 1270-4.

7. Silverstein MD, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 585-593.

8. Naess IA, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 692-699.

9. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: The Worcester VTE study (1985-2009). *Am. J. Med.* 2014; 127: 829.e5-839.e5.

10. Heit JA, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 761-768.

11. Heit JA, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 445-453.

12. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N. Eng. J. Med.* 2010; 363: 266-274.

13. Den Exter PL, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood.* 2013; 122: 1144-1149.

14. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern JB, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest.* 2005; 128: 1593-600.

15. Kahn SA, Schubmehl H, Stassen NA, Sangosanya A, Cheng JD, Gestring ML, Bankey PE. Risk factors associated with venous thromboembolism in isolated blunt chest trauma. *Am Surg.* 2013; 79: 502-505.

16. Rosendaal F.R. Risk factors for Venous Thrombotic Diseases. *Thromb Haemost.* 1999; 82: 610-619.

17. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2008; 117: 93-102.

18. Morris TA. Natural History of Venous Thromboembolism. *Crit Care Clin.* 2011; 27: 869-884.

19. Tsang JY, Hogg JC. Gas exchange and pulmonary hypertension following acute pulmonary thromboembolism: has the emperor got some new clothes yet? *Pulm Circ* 2014; 4: 220-236.

20. Tsang JY, Lamm WJ, Starr IR, et al. Spatial pattern of ventilation-perfusion mismatch following acute pulmonary thromboembolism in pigs. *J Appl Physiol*. 2005; 98: 1862-1868.

21. Burton G, Seed W, Vernon P. Observations on the mechanism of hypoxemia in acute minor pulmonary embolism. *Br Med J*. 1984; 289: 705-712.

22. Bauman G, Lützen U, Ullrich M, Gaass T, Dinkel J, Elke J, Meybohm P, et al. Pulmonary functional imaging: qualitative comparison of Fourier decomposition MR imaging with SPECT/CT in porcine lung. *Radiology* 2011; 260: 551-559.

23. Glenny R, Bernard S, Brinkley M. Validation of fluorescent-labelled microspheres for measurement of regional organ perfusion. *J Appl Physiol* 1993; 4: 2585–2597.

24. Altemeier W, Robertson H, Glenny R. Pulmonary gas exchange analysis by using simultaneous deposition of aerosolized and injected microspheres. *J Appl Physiol* 1998; 85: 2344 –2351.

25. Tsang J, Lamm WJ. Estimation of endothelin-mediated vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Pulm Circ*. 2012; 2: 67-74.

26. Manier G, Castaing Y. Gas exchange abnormalities in pulmonary vascular and cardiac diseases. *Thorax* 1994; 49: 1169–1174.

27. D'Alonzo GE, Dantzker DR. Gas exchange alterations following pulmonary thromboembolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 411– 419.

28. Peake MD, Harabin AL, Brennan NJ, Sylvester JT. Steady-state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species. *J Appl Physiol* 1981; 51: 1214–1219.

29. Altemeier WA, Robertson HT, McKinney S, Glenny RW. Pulmonary embolization causes hypoxemia by redistributing regional blood flow without changing ventilation. *J Appl Physiol* 1998; 85: 2337–2343.

30. Chernick V, Hodson WA, Greenfield LJ. Effect of chronic pulmonary artery ligation on pulmonary mechanics and surfactant. *J Appl Physiol* 1966; 21: 1315–20.

31. Bjork L, McNeil BJ. Blood flow in pulmonary and bronchial arteries in acute experimental pneumonia and pulmonary embolism. *Acta Radiol* 1977; 18: 393–9.

32. Jandik J, Endrys J, Rehulova E, et al. Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1076–83.

33. Tow DE, Wagner HN Jr. Recovery of pulmonary arterial blood flow in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1967; 276: 1053–9.

34. Hall RJ, Sutton GC, Kerr IH. Long-term prognosis of treated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1977; 39: 1128–34.

35. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–64.

36. Martinez J, Ferber A, Bach TL, et al. Interaction of fibrin with VE-cadherin. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 386–405.

37. Tsakadze NL, Zhao Z, D'Souza SE. Interactions of intercellular adhesion molecule-1 with fibrinogen. *Trends Cardiovasc Med*. 2002; 12: 101–8.

38. Barnard JW, Biro MG, Lo SK, et al. Neutrophil inhibitory factor prevents neutrophil-dependent lung injury. *J Immunol* 1995; 155: 4876–81.

39. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009;114:1929–36.

40. Linenberger ML, Kindelan J, Bennett RL, et al. Fibrinogen bellingham: a gamma-chain R275C substitution and a beta-promoter polymorphism in a thrombotic member of an asymptomatic family. *Am J Hematol* 2000;64:242–50.

41. Tadlock MD, Chouliaras k, Kennedy M, Talving P, Okoye O, Aksoy H, Karamanos E, Zheng L, Grabo D, Rogers CH, Noguchi T, Inaba K, Demetriades D. The origin of fatal pulmonary emboli: a postmortem analysis of 500 deaths from pulmonary embolism in trauma, surgical, and medical patients. *AmJournal of Surgery* 2015; 209:959-968.

42. Kelly J, Hunt BJ, Moody A. Magnetic resonance direct thrombus imaging: a novel technique for imaging venous thromboemboli. *Thromb Haemost.* 2003;89: 773-82.

43. Westerbeek RE, van Rooden CJ, Tan M, vanGils AP, Kok S, de Bats MJ, et al. Magneticresonance direct thrombus imaging of the evolution of acute deep vein thrombosis of the leg. *J Thromb Haemost.* 2008;6: 1087-92.

44. Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1999; 353:479-85.

45. Coon WW, Coller FA. Clinicopathologic correlation in thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet.* 1959;109: 259-69.

46. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ.* 1991;302: 709-11.

47. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CH F, Pasavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart Disease May Be a Risk for Pulmonary



Embolism Without Peripheral Deep Venous Thrombosis. *Circulation* 2011;124: 1435-1441.

48. Knudson MM, Gomez D, Haas B, Cohen MJ, Nathens AB. Three thousand seven hundred thirty-eight posttraumatic pulmonary emboli: a new look at an old disease. *Ann Surg.* 2011;254: 625-32.

49. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2010;25: 253-60.

50. Ribeiro DD, Lijfering WM, van HylckamaVlieg, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Pneumonia and risk of venous thrombosis: results from the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2012;10: 1179-82.

51. De Boer JD, Majoor CJ, van 't Veer C, Bel EH, van der Poll T. Asthma and coagulation. *Blood.* 2012;119: 3236-44.

52. Schmidt M, Horvath-Puho E., Thomsen R.W, Smeeth L, Sørensen HT Acute infections and venous thromboembolism. *Journal of Internal Medicine,* 2012, 271; 608–618.

53. <http://journals.prous.com/journals>

54. Hickey MJ, Kanwar S, McCafferty DM, Granger DN, Eppihimer MJ, Kubes P. Varying roles of E-selectin and P-selectin in different microvascular beds in response to antigen. *J Immunol.* 1999;162:1137-43.

55. Kriegelstein CF, Granger DN. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am J Hypertens.* 2001;14: 445-545.

56. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature reviews Immunology.* 2007;7: 678-89.

57. Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest.* 1993;91: 379-87.

58. Konstantopoulos K, Kukreti S, Smith CW, McIntire LV. Endothelial P-selectin and VCAM-1 each can function as primary adhesive mechanisms for T cells under conditions of flow. *Journal of leukocyte biology*. 1997;61: 179-87.

59. Yao L, Pan J, Setiadi H, Patel KD, McEver RP. Interleukin 4 or oncostatin M induces a prolonged increase in P-selectin mRNA and protein in human endothelial cells. *The Journal of experimental medicine*. 1996;184: 81-92.

60. Foxall C, Watson SR, Dowbenko D, Fennie C, Lasky LA, Kiso M, et al. The three members of the selectin receptor family recognize a common carbohydrate epitope, the sialyl Lewis(x) oligosaccharide. *J Cell Biol*. 1992;117: 895-902.

61. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell*. 1992;69: 11-25.

62. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood*. 1994;84: 2068-101.

63. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*. 1994;76: 301-14.

64. Deanfield J HJ, Rabelink TJ. . Endothelial function and dysfunction. *Testing Clin Relevance Circulation* 2007;115: 1285-95.

65. Thomas SR, Witting PK, Drummond GR. Redox control of endothelial function and dysfunction: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*. 2008;10: 1713-65.

66. McGettrick HM, Filer A, Rainger GE, Buckley CD, Nash GB. Modulation of endothelial responses by the stromal microenvironment: effects on leucocyte recruitment. *Biochemical Society transactions*. 2007;35: 1161-2.

67. Ramcharan KS, Lip GY, Stonelake PS, Blann AD. The endotheliome: a new concept in vascular biology. *Thrombosis research*. 2011;128: 1-7.

68. Harrison P, Cramer EM. Platelet alpha-granules. *Blood reviews*. 1993;7:52-62.
69. Díaz-Ricart ME, Ordinas A. *Composición química y funciones de las plaquetas*. Barcelona: Mosby/Doyma. 1995.
70. Luscher EF, Weber S. The formation of the haemostatic plug: a special case of platelet aggregation. An experiment and a survey of the literature. *Thrombosis and haemostasis*. 1993;70:234-7.
71. Santoro SA ZM. The  $\alpha 2\beta 1$  integrin: a collagen receptor on platelets and other cells. *Thrombosis and haemostasis*. 1995;74: 813-21.
72. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nature medicine*. 2002;8: 1227-34.
73. Tandon NN, Kralisz U, Jamieson GA. Identification of glycoprotein IV (CD36) as a primary receptor for platelet-collagen adhesion. *The Journal of biological chemistry*. 1989;264: 7576-83.
74. Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med* 2008;359: 938-49.
75. Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84: 9265-9.
76. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327: 524-6.
77. Marcus AJ, Broekman MJ, Pinsky DJ. COX inhibitors and thromboregulation. *N Engl J Med* 2002;347: 1025-6.

78. Semeraro N, Biondi A, Lorenzet R, Locati D, Mantovani A, Donati MB. Direct induction of tissue factor synthesis by endotoxin in human macrophages from diverse anatomical sites. *Immunology* 1983;50: 529-35.

79. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Interleukin 1(IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984;160: 618-23.

80. Ratnoff OD, Davie EW. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964;145: 1310-2.

81. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 1964;202: 498-9.

82. Dubois C, Panicot-Dubois L, Gainor JF, Furie BC, Furie B. Thrombin-initiated platelet activation in vivo is vWF independent during thrombus formation in a laser injury model. *J Clin Invest* 2007; 117: 953-60.

83. Morel O, Toti F, Hugel B, et al. Procoagulant microparticles: disrupting the vascular homeostasis equation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26: 2594-604.

84. Wang L, Duan Q, Yang F, Wen S. The origin and onset of acute venous thrombus. *Int J Clin Exp Med* 2015;8: 19804-19814.

85. Ware LB, MatthayMA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334–1349.

86. Rokkam D, Lafemina MJ, Lee JW, et al: Claudin-4 levels are associated with intact alveolar fluid clearance in human lungs. *Am J Pathol* 2011; 179: 1081–1087.

87. Sun AP, OhtsukiY, Fujita J, et al: KL-6, a human MUC1 mucin, is expressed early in premature lung. *Respir Med* 2003; 97: 964–969.

88. Bhattacharya J, Nakahara K, Staub NC: Effect of edema on pulmonary blood flow in the isolated perfused dog lung lobe. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1980; 48: 444–449.

89. Bhattacharya S, Glucksberg MR, Bhattacharya J: Measurement of lung microvascular pressure in the intact anesthetized rabbit by the micropuncture technique. *Circ Res* 1989; 64: 167–172.

90. Haworth ST, Rickaby DA, Linehan JH, et al. Subpleural pulmonary microvascular pressures in the dog lung. *J Appl Physiol* 1995; 79: 615–622.

91. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720–723.

92. Matthay MA, Clerici C, Saumon G: Invited review: Active fluid clearance from the distal air spaces of the lung. *J Appl Physiol* (1985) 2002; 93: 1533–1541.

93. Ogihara T, Hirano K, Morinobu T, Ogawa S, Hiroi M, Ban R, Ogihara H, Tamai H. KL-6, a mucinous glycoprotein, as an indicator of chronic lung disease of the newborn. *J Pediatr*. 2000; 137: 280-2.

94. Kohno N, Awaya Y, Oyama T, et al. KL-6, a mucin- like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 637–642.

95. Determann RM, Royakkers AA, Haitsma JJ, et al: Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 6.

96. Ghasemzadeh M, Hosseini E. Intravascular leukocyte migration through platelet thrombi: directing leukocytes to sites of vascular injury. *Thrombosis and haemostasis*. 2015; 113: 1224-35.

97. Sherin Alias. Coagulation and the vessel wall in pulmonary embolism. *Pulm Circ* 2013; 3: 728-738.

98. Michael R. Jaff, DO, Co-Chair; M. Sean McMurtry, MD, PhD, Co-Chair; Stephen L. Archer, MD, FAHA; Mary Cushman, MD, MSc, FAHA; Neil Goldenberg, MD, PhD; Samuel Z. Goldhaber, MD; J. Stephen Jenkins, MD; Jeffrey A. Kline, MD; Andrew D. Michaels, MD, MAS, FAHA; Patricia Thistlethwaite, MD, PhD; Suresh Vedantham, MD; R. James White, MD, PhD; Brenda K. Zierler, PhD, RN, RVT; on behalf of the American Heart.

Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension A Scientific Statement From the American Heart Association. Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.

Circulation 2011; 123: 1788-1830.

99. Diebold J, Lohrs U. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A study of 5039 autopsies. *Pathol Res Pract.* 1991; 187: 260e6.

100. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 997-1005.

101. Baarslag HJ, van Beek EJ, Koopman MM & Reekers JA. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Annals of Internal Medicine* 2002; 136: 865-872.

102. Tan M, Van Rooden J, Westerbeek RE, Huisman MV. Diagnosis management of clinically suspected acute deep vein thrombosis. *Br Jn Haematol* 2009; 146: 347-60.

103. Kelly J, Hunt BJ, Moody A. Magnetic resonance direct thrombus imaging: a novel technique for imaging venous thromboemboli. *Thromb Haemost.* 2003; 89: 773-82.

104. Westerbeek RE, van Rooden CJ, Tan M, van Gils AP, Kok S, de Bats MJ, et al. Magnetic resonance direct thrombus imaging of the evolution of acute deep vein thrombosis of the leg. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1087- 92.

105. Kommareddy A, Zaroukian MH, Hassouna HI. Upper extremity deep venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 89-99.

106. Spaniolas K, Velmahos GC, Wicky S, Nussbaumer K, Petrovick L, Gervasini A, De Moya M, Alam HB. Is upper extremity deep venous thrombosis underdiagnosed in trauma patients? *Am Surg* 2008; 74: 124-128.

107. Kukla P, McIntyre WF, Koracevic G, Kutlesic-Kurtovic D, Fijorek K, Atanaskovic V, Krupa E, Mirek-Bryniarska E, Jastrzebski M, Bryniarski L, Pruszczyk P, Baranchuk A. Relation of atrial fibrillation and right-sided cardiac thrombus to outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2015; 115: 825-830.

108. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ.* 1991; 302: 709-11.

109. Allman-Farinelli MA. Obesity and Venous Thrombosis: A Review. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 903–907.

110. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1182–1189.

111. Petrauskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia*. 2005; 48: 1017–1021.

112. Tang L, Wu YY, Lip GYH, Yin P, Hu Y. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016; 3: e30-44.

113. Beemath A, Skaf E, Stein PD. Pulmonary embolism as a cause of death in adults who died with heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 15; 98: 1073-1075.

114. Chong, A.Y., Lip, G.Y., 2007. Viewpoint: the prothrombotic state in heart failure: a maladaptive inflammatory response? *Eur J Heart Fail* 2007;9: 124–128.

115. von Haehling, S., von Bardeleben, R.S., Kramm, T., Thiermann, Y., Niethammer, M., Doehner, W. Inflammation in right ventricular dysfunction due to thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 8; 144: 206–211.

116. Alikhan, R., Cohen, A.T., Combe, S., Samama, M.M., Desjardins, L., Eldor, A., Janbon C., Leizorovicz A., Olsson C.G., Turpie A.G. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch. Internal Med.* 2004; 10; 164: 963–968.

117. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard, R., Vallance, P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075–1079.

118. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sørensen HT. Acute infections and venous thromboembolism. *J Inter Med* 2012; 271: 608–618.

119. Wang L, Gong Z, Liang A, Xie Y, Liu SL, Yu Z, Wang L and Wang Y. Compromised T-cell immunity and virus-like structure in a patient with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 434-435.



120. Wang L, Zhang X, Duan Q, Lv W, Gong Z, Xie Y, Liang A and Wang Y. Rod-like bacteria and recurrent venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 696.

121. Xiang-Hua Y, Le-Min W, Ai-Bin L, Zhu G, Riquan L, Xu-You Z, Wei-Wei R and Ye-Nan W. Severe acute respiratory syndrome and venous thromboembolism in multiple organs. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 436-437

122. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415–20.

123. Ribeiro DD, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Pneumonia and risk of venous thrombosis: results from the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1179-82.

124. Guía Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GesEPOC). Grupo de trabajo de Ges EPOC. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 2-51.

125. Lankeit M, Held M. Incidence of venous thromboembolism in COPD: linking inflammation and thrombosis? *Eur Respir J*. 2016; 47: 369-373.

126. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63–70.

127. Børvik T, Brækkan SK, Enga K, et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur Respir J* 2016; 47: 473–481.

128. Schneider C, Bothner U, Jick SS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 253–260.

129. Ocak G, Lijfering WM, Verduijn M, Dekker F, Rosendaal FR, Cannegieter SC, Vossen CY. Risk of venous thrombosis in patients with chronic kidney disease: identification of high-risk groups. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 627–633.

130. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol* 2016 May 28; 22: 4794-4801.

131. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, Martínez-Taboada V, Luis Marenco J, Loza E, López-Longo J, Gómez-Reino JJ, Galindo-Izquierdo M, Fernández-Nebro A, Cuadrado MJ, Aguirre-Zamorano MÁ, Zea-Mendoza A, Rúa-Figueroa I; Sociedad Española de Reumatología. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2013; 9: 281-96.

132. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NA. The State of the art: Atrial fibrillation Epidemiology, Prevention and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91: 1778-1810.

133. van der Meijden PE, Ozaki Y, Ruf W, de Laat B, Mutch N, Diamond S, Nieuwland R, Peters TC, Heestermans M, Kremers RM, Moorlag M, Boender J, Ünlü B, Reitsma PH. Theme 1: Pathogenesis of venous thromboembolism (and post-thrombotic syndrome). *Thromb Res*. 2015; 136: S3-7.

134. Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015: 53–60.

135. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1059–71.

136. Dubost JJ, Soubrier M, Meunier MN, Sauvezie B. From sedimentation rate to inflammation profile. *Rev Med Interne* 1994; 15: 727-33.

