



Universidad Zaragoza

Máster en Iniciación a la
Investigación en Medicina

**BIOMARCADORES EN EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR
AGUDO. ESTUDIO PILOTO.**

**BIOMARKERS IN ACUTE PULMONARY EMBOLISM.
PILOT STUDY.**

Servicio de Neumología
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Sector III Zaragoza

Autor: Patricia Iñiguez de Heredia Monforte

Directores:

Dr. Miguel Ángel Aibar Arregui

Dra. Laura Anoro Abenoza

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN:	5
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	9
Epidemiología.....	9
Fisiopatología	9
Factores de riesgo	9
Clínica	10
Probabilidad clínica pretest.....	10
Escala de Wells	11
Escala de Ginebra	11
Escala Pulmonary Embolism Rule Out Criteria o Escala PERC.....	12
Diagnóstico.....	12
Dímero D	13
Angiotomografía computarizada de tórax (Angio-TC)	14
Gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar.....	16
Ecocardiografía.....	16
Ecografía por compresión	17
Evaluación de la gravedad.....	17
Parámetros clínicos	18
Evaluación por imagen de la disfunción ventricular derecha	18
Pruebas de laboratorio y biomarcadores.....	18
Clasificación de la gravedad del tromboembolismo pulmonar	20
Tratamiento.....	21
Opciones terapéuticas.....	21
Tratamiento según la clasificación de riesgo del tromboembolismo pulmonar.....	23
Complicaciones secundarias a tromboembolismo pulmonar.....	24
Hipertensión pulmonar secundaria a TEP (HTPTEC)	24
OBJETIVOS.....	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
Diseño metodológico del estudio del estudio.....	26
Población de sujetos a estudio.....	27
Criterios de inclusión.....	27

Criterios de exclusión	27
Variables a estudio	27
Análisis estadístico	29
Estadística descriptiva	29
Estadística inferencial y contraste de hipótesis	30
RESULTADOS	30
Resultado de la estadística descriptiva	30
Resultados de la estadística inferencial y del contraste de hipótesis	36
DISCUSIÓN.....	41
Limitaciones del estudio.....	43
ASPECTOS ÉTICOS.....	44
CONCLUSIONES	45
ANEXOS	46
Ilustraciones	53
Tablas	53
Anexos	54
BIBLIOGRAFÍA.....	55

ABREVIATURAS

TEP: Tromboembolismo pulmonar

EDEV o ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

TAC: Tomografía axial computarizada

ACV: Accidente cerebrovascular

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

Angio-TC: Angiotomografía computarizada

TVP: Trombosis venosa profunda

HTPTEC: hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo pulmonar

PERC: escala "pulmonary embolism rule out criteria"

VD: Ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

Tn: troponinas

h-FABP: proteína de unión a los ácidos grasos

BNP: péptido natriurético cerebral

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral

GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento.

MR-proADM: proadrenomedulina

PESI: pulmonary embolism severity index

FC: frecuencia cardiaca

TAS: tensión arterial sistólica

O₂: oxígeno

ETT: ecocardiograma transtorácico

UCI: unidad de cuidados intensivos

HBPM: heparinas de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

BRD: bloqueo de rama derecha

BRI: bloqueo de rama izquierda

FVC: filtro de vena cava

Biomarcadores en el tromboembolismo pulmonar agudo.

Estudio piloto.

Iñiguez de Heredia, Patricia¹, Aibar Arregui, Miguel Ángel², Anoro Abenoza, Laura³

1: M.I.R Neumología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. Investigadora principal.

2: F.E.A Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. Director.

3: F.E.A Neumología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. Directora.

RESUMEN:

Introducción: El tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo ocupa la tercera posición en cuanto a prevalencia dentro de los síndromes cardiovasculares agudos tras el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular (AVC). La incidencia anual es de 39-115 casos por cada 100.000 habitantes. Entre los principales factores predisponentes para la aparición de un tromboembolismo pulmonar destacan los procedimientos quirúrgicos, encamamiento prolongado, procesos oncológicos y los traumatismos. Las principales consecuencias de sufrir este evento son principalmente hemodinámicas. Aunque son de menor relevancia para el diagnóstico, los biomarcadores son fundamentales para conocer el riesgo y el pronóstico de estos pacientes. Entre ellos, los más determinantes son el NT-proBNP, las troponinas y el dímero D que forman parte del estudio inicial analítico del tromboembolismo.

Objetivo:

- Monitorizar los niveles de los biomarcadores que han sido seleccionados para el estudio (troponina, dímero D y NT-proBNP) durante un periodo de 3 meses en pacientes con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo.
- Relacionar los valores analíticos de troponina, dímero D y NT-proBNP en la primera determinación sanguínea con la probabilidad de presentar complicaciones derivadas del TEP como la disfunción cardíaca y la inestabilidad hemodinámica.
- Relacionar los valores de troponina, dímero D y NT-proBNP en la primera determinación con la puntuación obtenida en la escala de PESIs.
- Relacionar los resultados de la primera analítica de troponina, dímero D y NT-proBNP con la clasificación de riesgo de TEP.

Métodos: se ha realizado un estudio prospectivo de pacientes diagnosticados de tromboembolismo pulmonar agudo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en el periodo comprendido entre junio y septiembre de 2023. Se ha realizado el análisis de un total de 10 pacientes. Tras el diagnóstico y la inclusión del participante en el estudio, se realizaron 3 determinaciones analíticas (al momento del diagnóstico, a las 48h y al primer mes) para determinar los valores a estudio. Se realizó en primer lugar un estudio descriptivo de las

variables centrado en las características epidemiológicas, factores de riesgo y complicaciones. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis estadístico inferencial que pretendía buscar una relación entre los valores de los 3 biomarcadores seleccionados y posibles complicaciones como la inestabilidad hemodinámica y la disfunción ventricular y, escalas de riesgo de TEP y la escala de PESIs.

Resultados: se observó una disminución progresiva en el tiempo de los 3 biomarcadores estudiados (troponina, dímero D y NT-proBNP). Se ha podido comprobar que antes valores elevados de NT-proBNP y/o de troponinas, se obtiene una puntuación más alta en la escala de PESIs. El resto de las correlaciones analizadas no obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

Conclusiones: los biomarcadores clásicos en el manejo del TEP estudiados en este trabajo disminuyen progresivamente con el paso del tiempo tras el evento agudo. Valores elevados en el momento agudo, al diagnóstico del TEP, se han correlacionado con una mayor puntuación en la escala de PESI, al igual que ocurre con los valores de troponinas. La principal limitación del estudio es el pequeño tamaño muestral disponible por lo que sería recomendable ampliar la muestra de pacientes para obtener resultados más concluyentes.

Palabras clave: tromboembolismo pulmonar agudo; dímero D; troponina; NT-proBNP.

Biomarkers in acute pulmonary embolism.

Pilot study.

Iñiguez de Heredia, Patricia¹, Aibar Arregui, Miguel Ángel², Anoro Abenoza, Laura³

1: M.I.R Neumología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. Investigadora principal.

2: F.E.A Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. Director.

3: F.E.A Neumología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. Directora.

ABSTRACT

Introduction: acute pulmonary thromboembolism (PTE) ranks third in prevalence among acute cardiovascular syndromes after acute myocardial infarction and cerebrovascular accident (CVA). The annual incidence is 39-115 cases per 100,000 population. The main predisposing factors for the occurrence of pulmonary thromboembolism include surgical procedures, prolonged bed rest, oncological processes and trauma. The main consequences of suffering this event are mainly haemodynamic. Although they are of less relevance for diagnosis, biomarkers are essential to know the risk and prognosis of these patients. Among them, the most important are NT-proBNP, troponins and D-dimer, which are part of the initial analytical study of thromboembolism.

Objective:

- To monitor the levels of the biomarkers that have been selected for the study (troponin, D-dimer and NT-proBNP) over a period of 3 months in patients diagnosed with acute pulmonary thromboembolism.
- To relate the analytical values of troponin, D-dimer and NT-proBNP in the first blood test to the probability of presenting complications derived from PTE such as cardiac dysfunction and haemodynamic instability.
- To relate troponin, D-dimer and NT-proBNP values in the first blood test to the score obtained on the PESIs scale.
- To relate the results of the first analysis of troponin, D-dimer and NT-proBNP to the risk classification of PTE.

Methods: a prospective study of patients diagnosed with acute pulmonary thromboembolism at the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa between June and September 2023 was carried out. A total of 10 patients were analysed. After diagnosis and inclusion of the participant in the study, 3 analytical determinations were performed (at the time of diagnosis, at 48h and at one month) to determine the values to be studied. Firstly, a descriptive study of the variables was carried out, focusing on epidemiological characteristics, risk factors and complications. Subsequently, an inferential statistical analysis was carried out to look for a relationship between the values of the 3 selected biomarkers and possible complications such as haemodynamic instability and ventricular dysfunction, and PTE risk scales and the PESIs scale.

Results: a progressive decrease over time of the 3 biomarkers studied (troponin, D-dimer and NT-proBNP) was observed. It was found that higher NT-proBNP and/or troponin values led to a higher score on the PESIs scale. The rest of the correlations analysed did not show statistically significant results.

Conclusions: The classic biomarkers in the management of PTE studied in this study decrease progressively over time after the acute event. High values at the acute stage, at the time of PTE diagnosis, correlated with a higher score on the PESI scale, as did troponin values. The main limitation of the study is the small sample size available and it would be advisable to enlarge the patient sample to obtain more conclusive results.

Keywords: acute pulmonary thromboembolism; D-dimer; troponin; NT-proBNP

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

El tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo se engloba dentro de los llamados síndromes cardiovasculares agudos siendo el tercero más frecuente después del infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular (1). La incidencia anual es de 39-115 casos por cada 100.000 habitantes con una clara tendencia al alza en la tasa de incidencia actual (2). A pesar del aumento de los casos en los últimos años, se ha observado una disminución de la mortalidad en estos pacientes (3). Se estima que la mortalidad secundaria a un tromboembolismo pulmonar es del 5,2% de los pacientes (4).

Fisiopatología

El tromboembolismo pulmonar agudo interfiere tanto en el sistema circulatorio como en el intercambio de gases a nivel pulmonar. Cuando se produce un trombo que ocluye la arteria pulmonar más de un 30%, se genera un aumento de la presión a este nivel (5). En consecuencia, hay una vasoconstricción inducida por el trombo que contribuye de forma inicial al aumento de la resistencia vascular pulmonar y finalmente generar áreas de hipoxemia (6).

Por otra parte, el aumento brusco de la resistencia vascular pulmonar provoca una dilatación del ventrículo derecho y una activación neurohormonal para aumentar la capacidad inotrópica y cronotrópica a nivel cardíaco (7).

Estos mecanismos de compensación hemodinámica pueden agotarse si no se toman medidas terapéuticas oportunas. En caso contrario, se puede llegar a generar una disminución del gasto cardíaco por la desincronización a nivel de ambos ventrículos y finalmente contribuir a la hipotensión y a la inestabilidad hemodinámica (8).

Factores de riesgo

Se han descrito una serie de factores predisponentes directamente relacionados con la predisposición a la aparición de un tromboembolismo pulmonar y se propone la siguiente clasificación de los mismos en las últimas guías de manejo de esta patología (4,9,10).

FACTOR DE RIESGO ELEVADO	FACTOR DE RIESGO MODERADO	FACTOR DE RIESGO LEVE
Fractura ósea de miembros inferiores	Enfermedades autoinmunes	Encamamiento > 3 días
Hospitalización secundaria a causas cardíacas	Quimioterapia	Diabetes Mellitus
Reemplazo de cadera o rodilla	Fertilización In Vitro	Hipertensión arterial
Politraumatismo	Terapia anticonceptiva oral	Cirugía laparoscópica

Infarto agudo de miocardio	Cáncer	Obesidad
Enfermedad tromboembólica venosa previa	Infecciones	Embarazo
Daño medular	Periodo postparto	Venas varicosas

Tabla 1: Factores de riesgo predisponentes para sufrir un tromboembolismo venoso

Clínica

La presentación clínica del tromboembolismo pulmonar es inespecífica o incluso puede diagnosticarse de forma incidental mientras se estudia otra patología (9). Clásicamente suele presentarse con disnea súbita, dolor torácico, presíncope, síncope o incluso hemoptisis en algunos casos (11).

La gravedad de la disnea dependerá fundamentalmente de la localización de instauración del trombo y de su extensión, así como de la reserva funcional del paciente. Si es de localización central, el paciente presentará una disnea de forma súbita y grave. Por el contrario, en el tromboembolismo pulmonar periférico, suele ser más leve y autolimitada (12).

Hay que destacar también en el tromboembolismo pulmonar de localización central el paciente puede debutar con dolor centrotorácico de tipo opresivo que obligará en muchas ocasiones a hacer un diagnóstico diferencial con el infarto agudo de miocardio (13).

La inestabilidad clínica es forma de presentación más grave, y suele acompañarse de síncope y disfunción ventricular (13).

Probabilidad clínica pretest

Ante la sospecha de un paciente con tromboembolismo pulmonar, antes de realizar pruebas más invasivas o costosas para su diagnóstico de confirmación, se han desarrollado varias escalas que nos permitan valorar la probabilidad clínica pretest que tiene el paciente de estar sufriendo realmente un tromboembolismo pulmonar agudo (14). Las más destacadas y empleadas en la práctica clínica habitual son la Escala de Ginebra (15) y la Escala de Wells (16,17).

En ambas escalas, en función de la puntuación obtenida se podrá clasificar en probabilidad clínica baja, intermedia o alta.

En el caso de la Escala de Wells (16), una puntuación inferior a 2 implicará una probabilidad clínica pretest baja. Si se obtiene entre 2 y 6 puntos, será una probabilidad clínica pretest intermedia y, finalmente, se clasificará como probabilidad clínica pretest alta si se obtiene una puntuación superior a 6 puntos (tabla 2).

Por otra parte, en la Escala de Ginebra (tabla 3), una puntuación inferior a 4 implicará una probabilidad clínica baja. Cuando la puntuación sea entre 4 a 10, se considerará intermedia y, más de 11 puntos en esta escala será clasificado como una probabilidad clínica pretest alta (15).

Independientemente de emplear una escala o la otra, se espera que en la categoría de probabilidad baja hasta un 10% de los pacientes tengan un tromboembolismo pulmonar. En el

grupo de probabilidad intermedia, hasta un 30%. Finalmente, hasta un 65% de los pacientes clasificados en la categoría de probabilidad alta presentará realmente un tromboembolismo pulmonar (18).

Escala de Wells

CRITERIOS	
Signos y síntomas de Trombosis venosa profunda	3 puntos
Otros diagnósticos son menos probables que TEP	3 puntos
Frecuencia cardíaca mayor o igual que 100 lpm	1.5 puntos
Inmovilización > 3 días o cirugía en las últimas 4 semanas	1.5 puntos
Diagnóstico previo objetivo de TEP o TVP	1.5 puntos
Hemoptisis	1 punto
Neoplasia en tratamiento en los últimos 6 meses, o cuidados paliativos	1 punto

Tabla 2: Escala de Wells.

Probabilidad clínica según puntuación de la Escala de Wells:

- < 2 puntos: probabilidad clínica baja
- 2-6 puntos: probabilidad clínica intermedia
- > 6 puntos: probabilidad clínica alta

Escala de Ginebra

CRITERIOS	
Edad > 65 años	1 punto
TVP o TEP previo	3 puntos
Cirugía o fractura de 1 mes o menos	2 puntos
Malignidad activa	2 puntos
Dolor unilateral en miembros inferiores	3 puntos
Hemoptisis	2 puntos
Frecuencia cardíaca 75-94 lpm	3 puntos
Frecuencia cardíaca > 95 lpm	5 puntos
Dolor a la palpación en miembros inferiores, edema unilateral.	4 puntos

Tabla 3: Escala de Ginebra.

Probabilidad clínica según puntuación de la Escala de Ginebra:

- < 4 puntos: probabilidad clínica baja
- 4-10 puntos: probabilidad clínica intermedia
- > 11 puntos: probabilidad clínica alta

Escala Pulmonary Embolism Rule Out Criteria o Escala PERC

Esta escala consta de un total de 8 variables y fue diseñada para evitar pruebas innecesarias en los servicios de urgencias cuando se sospechaba un TEP agudo. En caso de que las escalas de probabilidad clínica pretest clasifiquen al paciente en probabilidad clínica baja, se puede recurrir a la Escala PERC. Si el paciente, además, cumple todos los criterios de la escala PERC se podría excluir con bastante fiabilidad el TEP del diagnóstico diferencial (19).

Edad < 50 años
Pulso < 100 lpm
Saturación O2 >94%
Ausencia de inflamación unilateral en extremidades inferiores
Ausencia de hemoptisis
Ausencia de traumatismo o cirugía reciente
Ausencia de antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa
Ausencia de tratamiento hormonal oral

Tabla 4: Criterios PERC

Diagnóstico

Para el diagnóstico en muchos casos será importante combinar pruebas tanto analíticas como pruebas de imagen que nos permitan llegar a un diagnóstico de certeza.

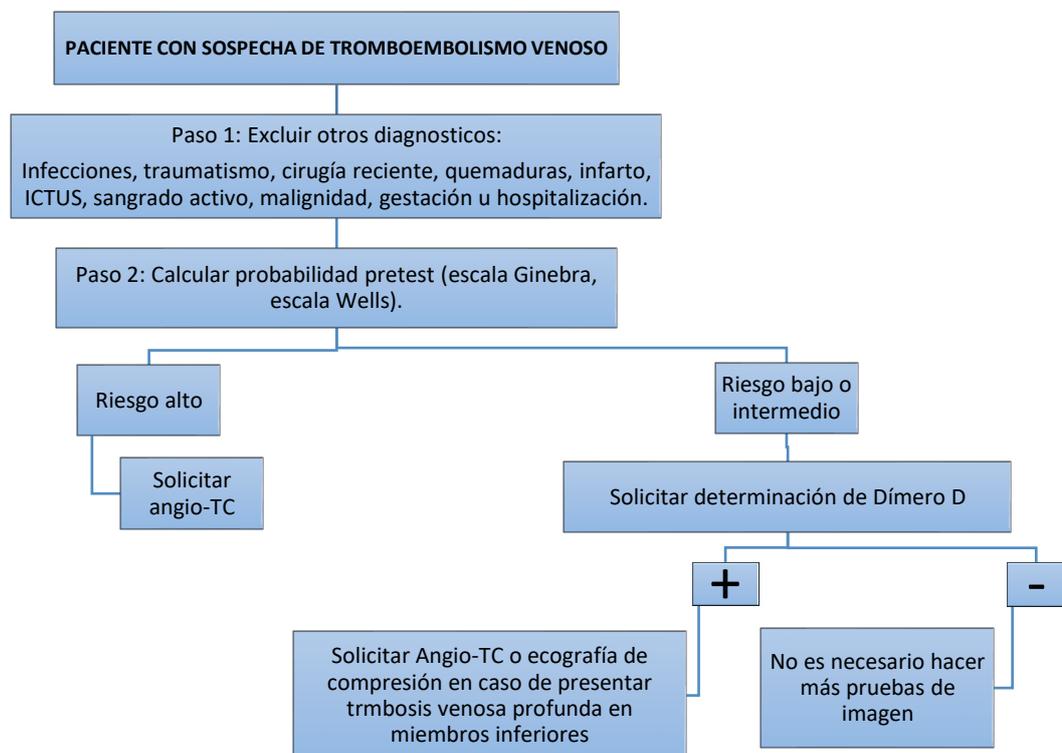


Ilustración 1. Algoritmo de selección de pacientes con indicación para solicitar determinación de dímero D. Giannitsis E, Mills NL, Mueller C. d-Dimer in suspected pulmonary embolism. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care [Internet]. 2023 (20)

Dímero D

El dímero D es un compuesto proteico que se eleva con la degradación de la fibrina por lo que es de esperar que ante la presencia de un trombo en cualquier parte del organismo esta determinación se eleve (9,20).

Presenta un gran valor predictivo negativo (VPN), por lo que en caso de que sus valores sean normales, en un paciente con una probabilidad pretest baja o intermedia, podemos descartar con seguridad la ausencia de un tromboembolismo. Por el contrario, concentraciones elevadas de Dímero D no permiten establecer un diagnóstico de certeza por su bajo valor predictivo positivo (VPP) (9).

El Dímero D se puede encontrar también elevado en personas con diagnóstico de neoplasia activa, hospitalizados, infecciones graves y durante la gestación (20,21) .

Existen diferentes formas para determinar el punto de corte de los valores de Dímero D. Se puede ajustar en función de la edad o la probabilidad clínica (22).

Punto de corte de dímero D según edad

En la población anciana con edad por encima de los 80 años, la especificidad de los valores de dímero D disminuye hasta el 10% en la sospecha de TEP. Para calcular el punto de corte ajustado por edad, en mayores de 50 años, habrá que multiplicar la edad por 10. Así se establecen unos cortes en función de la edad del paciente y no se tiene en cuenta el punto de corte estándar de 500 ng/mL (22).

Punto de corte de dímero D por probabilidad clínica

Para este apartado es importante conocer la Regla de decisión clínica YEARS. El uso de esta regla YEARS en el manejo de los pacientes con sospecha de TEP ha permitido disminuir considerablemente el número de angiotomografías computarizadas pulmonares realizadas (23).

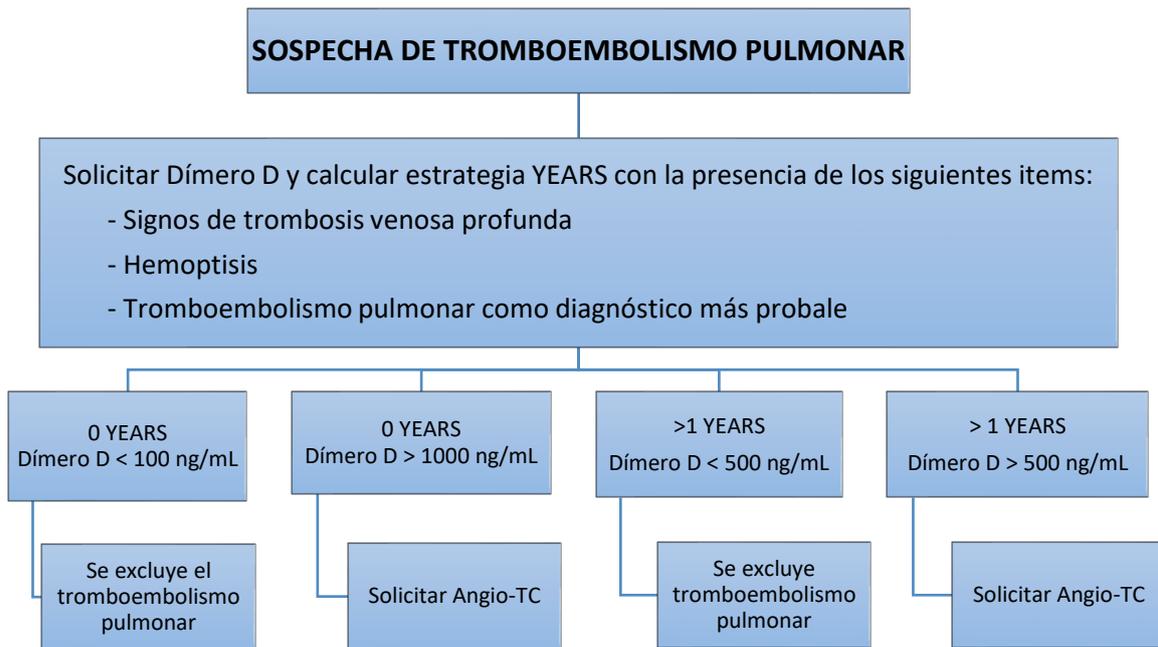


Ilustración 2. Algoritmo de la Estrategia YEARS. Imagen adaptada al Castellano. Van der Hulle et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet (London, England), 390(10091), 289–297 (23).

En el documento de consenso del manejo del tromboembolismo pulmonar publicado en 2021, se recomienda poner el punto de corte del dímero D en función de la edad en pacientes con probabilidad baja o moderada de tromboembolismo pulmonar. Por el contrario, se recomienda emplear los valores ajustados por la clínica, la estrategia YEARS, en pacientes con alta sospecha de TEP o en gestantes (24).

En pacientes con neoplasia activa o insuficiencia renal no se recomienda el uso del dímero D ajustado por la edad (24).

Angiotomografía computarizada de tórax (Angio-TC)

Para el estudio de confirmación diagnóstica se tendrá que recurrir a pruebas de imagen. Entre ellas, la angiotomografía computarizada de tórax con multidetectores o Angio-TC es la prueba de imagen de elección (25,26).

Constituye la prueba de imagen con más fiabilidad y eficacia para el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar, alcanzando una sensibilidad y especificidad del 93% y 96% respectivamente (27,28).

Existen una serie de hallazgos predictivos en el Angio-TC que pueden determinar la severidad del tromboembolismo pulmonar que se detallan a continuación (29):

Ratio entre ventrículo derecho y ventrículo izquierdo

Un ratio entre ventrículo derecho y ventrículo izquierdo superior a 1 se considera un marcador de disfunción de las cavidades derechas a nivel cardíaco. Se puede considerar un predictor de mortalidad a los 30 días en el diagnóstico de TEP (29).

Diámetro de la arteria pulmonar

Un aumento de la arteria pulmonar se considera un indicador de hipertensión pulmonar, siendo un hallazgo también frecuente en pacientes que han sufrido un TEP(29).

Diámetro del seno coronario

Un aumento del seno coronario por encima de los 9 mm se ha correlacionado con un mayor riesgo de fallecimiento a los 30 días tras un TEP(29,30).

Reflujo de la vena cava inferior

La presencia de reflujo de la vena cava inferior puede ser secundario a fallo de cavidades derechas. El reflujo puede catalogarse en tres niveles:

- Grado I: ausencia de reflujo en vena cava inferior
- Grado II: reflejo subcardial en vena cava inferior
- Grado III: reflujo intrahepático en vena cava inferior

Se ha comprobado que existe una relación entre el grado de reflujo del contraste en la vena cava inferior y el mal pronóstico de los pacientes (29).

Desplazamiento del septo interventricular

Habitualmente, la posición natural del tabique interventricular es orientado hacia el ventrículo derecho. En pacientes con TEP dónde se aumenta la presión de las cavidades derechas puede desplazar el tabique interventricular hacia el lado contralateral. Este hallazgo tiene una elevada especificidad, pero muy baja sensibilidad (100% y 26% respectivamente) (29,31).

Distensibilidad e la arteria pulmonar

Se ha demostrado que la distensibilidad de la arteria pulmonar es un marcador de gran valor para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar(29).

Calcificaciones de la arteria coronaria:

La presencia de calcificación en las arterias coronarias es un hallazgo bastante habitual en los pacientes a los que se les realiza un angio-TC por sospecha de TEP. Se ha demostrado que estos pacientes con patología cardiovascular tienen duplicado el riesgo en términos de mortalidad. Calcificaciones en las arterias coronarias en un nivel moderado o severo se han asociado a un aumento de la mortalidad relacionada con el TEP a los 30 días de prácticamente del 10% (29,32).

Ante una angio-TC de tórax negativa se podría descartar la presencia de TEP en caso de presentar una probabilidad clínica baja o intermedia. Por el contrario, se recomienda ampliar el estudio en caso de presentar probabilidad alta pesar de ser negativa la prueba de imagen (9).

A pesar de todas las ventajas de esta prueba y de ser actualmente la técnica de imagen de elección, no está exenta de riesgos. Principalmente, el mayor riesgo es el nivel de radiación al que se somete el paciente. Por suerte, los equipos de última generación permiten realizar angio-TC con dosis de radiación muy inferiores a las que se empleaban previamente (33).

Gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar

Para esta prueba se puede recurrir a varios trazadores como el gas xenón-133, gas kriptón-81, aerosoles marcados con ^{99m}Tc o micropartículas de carbono marcadas con ^{99m}Tc(34).

En la tromboembolia pulmonar aguda se espera que la ventilación sea normal en los segmentos hipoperfundidos y que por lo tanto haya una discordancia entre la ventilación y la perfusión de las zonas afectadas(34).

Una de las claras ventajas respecto a la angiotomografía computarizada es los menores requerimientos de radiación y contraste por lo que, en caso de tener disponibilidad, se considera una prueba de imagen ideal en las siguientes circunstancias (24,34):

- Pacientes ambulatorios con una probabilidad clínica baja y una radiografía de tórax normal
- Pacientes jóvenes
- Embarazadas
- Antecedentes de anafilaxia por medios de contraste
- Antecedentes de insuficiencia renal grave.

Una gammagrafía normal excluye la presencia de TEP casi con total seguridad, por lo contrario, la presencia de alteraciones y discordancia entre la ventilación y perfusión implican diagnóstico confirmatorio de tromboembolia pulmonar.

Ecocardiografía

La tromboembolia pulmonar aguda puede generar un aumento de la presión en cavidades cardíacas y una disfunción del ventrículo derecho. Estos cambios pueden ser detectados en su mayoría mediante ecografía cardíaca (9).

La valoración cardíaca mediante ecografía no es una prueba indispensable en la valoración de un paciente con sospecha de TEP que permanezca hemodinámicamente estable, aunque adquiere un papel muy importante en la inestabilidad hemodinámica y en la estratificación pronóstica (35).

Ante un paciente con sospecha de TEP de alto riesgo e inestabilidad hemodinámica, estaría indicada la realización de una ecografía cardiaca urgente. Datos de disfunción cardiaca y sobrecarga de ventrículo derecho indicarían la presencia casi asegurada de TEP por lo que sería conveniente iniciar el tratamiento correspondiente directamente. Por el contrario, si en este mismo caso no se aprecia en la ecografía datos de afectación de cavidades derechas, se podría excluir con seguridad el TEP del diagnóstico diferencial (36).

HALLAZGOS ECOGRÁFICOS DE SOBRECARGA O DISFUNCIÓN DE VENTRÍCULO DERECHO
Agrandamiento del ventrículo derecho en el plano largo del eje paraesternal
Ventrículo derecho dilatado con un cociente basal VD/VI > 1 y Signos de Mc Connell en el plano de 4 cámaras
Septo intraventricular aplanado en el plano corto del eje paraesternal
Vena cava inferior distendida con colapsibilidad inspiratoria disminuida, plano subcostal
Signo 60/60: coexistencia de un tiempo de aceleración de eyección pulmonar < 60 ms y “notch” en mesosístole con gradiente pico sistólico ligeramente elevado (< 60 mmHg) en la válvula tricúspide.
Trombo móvil en corazón derecho detectado en las cavidades del corazón derecho
TAPSE disminuido medido en modo M (< 16 mm)
Velocidad pico sistólica disminuida del anillo tricuspídeo (< 9,5 cm/s)

Tabla 5. Hallazgos ecográficos de sobrecarga de cavidades derechas o disfunción de ventrículo derecho. (9)

Ecografía por compresión

El principal origen de un tromboembolismo pulmonar es una trombosis venosa profunda (TVP) en miembros inferiores. En algunas series, se han podido llegar a detectar hasta un 50% de las TVP en pacientes con TEP mediante esta técnica, lo que implicaría poder iniciar tratamiento anticoagulante directamente (37).

La ecografía de compresión consiste en una sencilla exploración de 4 puntos (región inguinal bilateral y región poplíteo bilateral). Para el diagnóstico será necesario ver una compresibilidad incompleta de la vena lo que indicaría la presencia de coágulo (9,38).

Esta prueba puede resultar muy sencilla para pacientes que presenten contraindicación para la realización de un angio-TC (9)

Evaluación de la gravedad

Una vez se tenga el diagnóstico de confirmación de tromboembolismo pulmonar será fundamental establecer la gravedad de la patología para determinar la acción terapéutica más adecuada (9).

Para una adecuada evaluación de la gravedad será importante tener en cuenta criterios clínicos, criterios analíticos y biomarcadores y la disfunción ventricular en las pruebas de imagen (9)

Parámetros clínicos

La congestión sistémica provocada por el conocido síndrome de rápida progresión es, en definitiva, la traducción de una insuficiencia ventricular derecha secundaria a un tromboembolismo pulmonar agudo. Esta situación es de gran gravedad y puede implicar un pronóstico desfavorable para el paciente. Clínicamente se caracteriza por taquicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria y en ocasiones, síncope (9,39).

Evaluación por imagen de la disfunción ventricular derecha

Los hallazgos ecográficos de disfunción ventricular y sobrecarga de cavidades derecha están recogidos en la tabla 5 de este documento. Entre ellos, los que se asocian con un pronóstico más desfavorable son la presencia de un cociente entre el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo igual o superior a 1 ($VD/VI > 1$) y un TAPSE inferior a 16 ($TAPSE < 16$) (9).

La ecocardiografía es, hoy en día, una herramienta útil para evaluar la función del ventrículo derecho y establecer un pronóstico es pacientes con tromboembolismo pulmonar (9).

Por otra parte, como se ha explicado anteriormente en este documento, otras de las pruebas de imagen para determinar la sobrecarga de cavidades derechas es el TAC. La presencia de dilatación de cavidades derechas, entendida como un cociente entre ventrículo derecho y ventrículo izquierdo superior a 1 ($VD/VI > 1$), es indicativo de un peor pronóstico en términos de mortalidad y está presente hasta en el 50% de los pacientes con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (40,41).

Pruebas de laboratorio y biomarcadores

Marcadores de daño miocárdico

Troponina

La troponina (cTn) es un marcador muy sensible y específico de lesión miocárdica. Concentraciones elevadas de troponinas en la fase aguda de un tromboembolismo pulmonar se relacionan con un peor pronóstico y se considera un predictor de mortalidad a corto plazo (42,43).

La determinación de troponina es una prueba simple y económicamente asequible en la mayoría de los hospitales que permite hacer una aproximación pronóstica ante el diagnóstico de un TEP agudo (44). En caso de producirse un evento agudo, se genera una isquemia miocárdica e hipoxia celular, lo que provoca el aumento de las troponinas (45).

Durante mucho tiempo se ha pensado que niveles elevados de troponina se correlacionan con un mayor daño miocárdico, pero en estudios recientes, se ha demostrado que este biomarcador no tiene tanta potencia para predecir eventos desfavorables en pacientes con TEP agudo (46).

Proteína de unión a ácidos grasos cardíacos (PUAG-C o h-FABP)

Es una de las proteínas más abundantes en el corazón. Se libera en respuesta a lesión miocárdica. Existe evidencia de la utilidad de h-FABP para la predicción del pronóstico adverso en pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo (42,43,47). Niveles superiores a 6 ng/ml se han relacionado con un aumento de la mortalidad de estos pacientes (9)

Marcadores de disfunción ventricular derecha

BNP o NT-ProBNP

El BNP (péptido natriurético cerebral) es una hormona liberada en respuesta al estiramiento mecánico de los miocitos. Se puede liberar en forma de péptido natriurético cerebral (BNP) y en su fracción aminoterminal (NT-proBNP).

Hay relación entre altas concentraciones de BNP o NT-ProBNP y el deterioro del estado clínico en pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo (47,48).

Se recomienda poner el punto de corte de normalidad en 500 pg/ml (9).

En caso de haber sufrido un TEP agudo, el aumento de presión en cavidades derechas genera un aumento de la liberación de este biomarcador como respuesta de los miocitos ante el estrés mecánico sufrido (45).

La determinación del BNP plasmático puede ayudar en la estratificación de riesgo en pacientes con diagnóstico reciente de TEP y en definitiva, marcar un pronóstico y un tratamiento a seguir en muchos casos (45).

Otros biomarcadores conocidos

Lactato

Marcador de hipoxia tisular. Valores aumentados de lactato plasmático, por encima de 2 mmol/l están asociados con un peor resultado en pacientes con tromboembolismo pulmonar (47,49).

Factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15):

El aumento de GDF-15 surgió como predictor independiente de complicaciones y agrega información pronóstica a lo ya proporcionado por las troponinas, NT-ProBNP y hallazgos ecocardiográficos (47,49)

Proadrenomedulina (MR-proADM)

Predictor importante de mortalidad a corto plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que agrega valor pronóstico a NT-ProBNP. Demostró una gran capacidad de predicción de mortalidad por todas las causas (47).

Clasificación de la gravedad del tromboembolismo pulmonar

En pacientes estables hemodinámicamente, se requiere de la combinación de parámetros clínicos, analíticos y de pruebas de imagen para valorar mediante escalas la gravedad del episodio.

Una de las escalas validadas para establecer la gravedad del evento es la Escala PESI o su versión simplificada pero igualmente válida, PESI simplificada (PESIs). En la práctica clínica diaria asistencial se emplea más frecuentemente la versión simplificada que se detalla a continuación (tabla 6).

Escala PESIs

PARÁMETROS	
Edad > 80 años	1 punto
Cáncer	1 punto
Insuficiencia cardíaca crónica	1 punto
FC > 100 lpm	1 punto
Tas < 100 mmHg	1 punto
Saturación O ₂ < 90%	1 punto

Tabla 6: Escala PESI simplificada.

Riesgo según la puntuación obtenida en la Escala PESI simplificada (PESIs)

- 0 puntos: riesgo de muerte a 30 días del 1.0%
- 1 o más puntos: riesgo de muerte a 30 días del 10,9%

Una vez se tienen todos los resultados de las pruebas complementarias realizadas y explicadas anteriormente en el documento, se debe clasificar a los pacientes en función de la gravedad del tromboembolismo pulmonar acontecido (tabla 7). Se clasificará en riesgo bajo, riesgo intermedio-bajo, riesgo intermedio-alto o finalmente, riesgo alto (9).

RIESGO DE MUERTE PRECOZ		INDICADORES DE RIESGO			
		Inestabilidad hemodinámica	PESI III-IV o PESIs >1	Disfunción del VD en ETT o Angio-TC	Alta concentración de troponinas cardíacas
ALTO		-	+	+	+
INTERMEDIO	INTERMEDIO-ALTO	-	+	+	+
	INTERMEDIO-BAJO	-	+	Uno positivo o ninguno	
BAJO		-	-	-	Evaluación opcional; si se realiza, será negativa.

Tabla 7. Clasificación de la gravedad de tromboembolismo pulmonar.

Tratamiento

Opciones terapéuticas

Oxigenoterapia suplementaria

En el tromboembolismo pulmonar, una de las principales consecuencias de la alteración entre la ventilación y la perfusión es la hipoxemia. Estará indicada la oxigenoterapia suplementaria en caso de presentar una saturación de oxígeno inferior a 90% (50).

Se recomienda iniciar la oxigenoterapia con gafas nasales. Si eso no fuera suficiente, el siguiente paso se recomienda que sea la oxigenoterapia de alto flujo por encima de la ventilación mecánica no invasiva ya que esta última podría disminuir la precarga y, en consecuencia, disminuir el gasto cardíaco y empeorar la situación. Por último, si el paciente precisa de un mayor soporte ventilatorio, como última opción se podría recurrir a la intubación orotraqueal. Cuando la intubación está indicada, es importante no retrasarla por el riesgo incrementado en la mortalidad de estos pacientes (9,51).

Anticoagulación al diagnóstico

Ante una probabilidad clínica intermedia o alta de TEP se recomienda iniciar anticoagulación mientras se obtiene una confirmación diagnóstica. Habitualmente, se recomienda iniciar tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) por su seguridad y bajo riesgo hemorrágico. Otra de las opciones sería la heparina no fraccionada (HNF), recomendada en pacientes inestables hemodinámicamente o en los que se prevé la necesidad de tratamiento de reperfusión (52,53).

Tratamiento de reperfusión

Los tratamientos de reperfusión están indicados en los TEP de alto riesgo.

La trombólisis sistémica ha demostrado beneficio si se realiza en las primeras 48 horas desde el inicio de síntomas, aunque ha demostrado eficacia en pacientes con menos de 14 días desde la aparición de la clínica (54). A pesar de una clara reducción de las tasas de mortalidad y recurrencia del TEP, se han descrito casos de hemorragias graves secundarias al tratamiento (55).

Una alternativa sería la reperfusión mecánica del trombo mediante la introducción de un catéter vía femoral para la fragmentación y aspiración del trombo.

Filtro de vena cava

El filtro de vena cava (FVC) es un dispositivo implantable que suele ser colocado por especialistas en el campo de la cirugía vascular o por radiólogos intervencionistas (56). Estos sistemas se colocan a través de accesos vía femoral habitualmente.

El objetivo principal del FVC es evitar en la medida de lo posible la migración de un trombo hacia la vascularización pulmonar (56). Existen 2 tipos de FVC comercializados, uno permanente y otro extraíble (57).

Principales indicaciones para la colocación del FVC:

- Pacientes con tromboembolismo venoso e indicaciones clásicas:
 - o contraindicación para la anticoagulación (56)
 - o complicaciones derivadas de la anticoagulación que requieran su interrupción (58)
 - o fracaso de la anticoagulación (58).
- Pacientes con enfermedad tromboembólica documentada que presenten:
 - o Incapacidad para mantener adecuada anticoagulación (56)
 - o TEP masivo con TVP remanente y riesgo de TEP recurrente (58)
 - o Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con reserva cardiopulmonar limitada (57)
 - o Enfermedad tromboembólica venosa crónica tratada con endarterectomía (57)
- Profilaxis primaria en pacientes sin ETV (56)

Recomendación en contra de la colocación de un FVC (58):

- Pacientes con traumatismo sin tromboembolismo venoso agudo
- Pacientes sin tromboembolismo conocido a los que se les realizará una cirugía
- Pacientes con tromboembolismo venoso con tratamiento anticoagulante activo
- Pacientes sometidos a anticoagulación prolongada por enfermedad tromboembólica venosa que ya hayan completado la fase aguda del tratamiento en los que aparezca una contraindicación.

Las principales complicaciones de los FVC suelen ocurrir en los primeros 30 días tras la colocación(59). Las complicaciones generales que ocurren derivadas del procedimiento suelen ser el sangrado, la infección en la zona de venopunción, la fistula arteriovenosa y la trombosis o hematoma tras el procedimiento (56,59).

La apertura incompleta del FVC, la mala colocación del dispositivo y la penetración en la vena cava inferior forman parte de las complicaciones tempranas que suponen un porcentaje máximo del 20% (58,59).

Los FVC que se quedan de forma permanente, aunque generalmente son muy seguros, también pueden provocar complicaciones como TVP, migración del dispositivo, perforación de vasos adyacentes y trombosis de la vena cava secundaria al dispositivo (58,59).

Tratamiento según la clasificación de riesgo del tromboembolismo pulmonar

Tratamiento del tromboembolismo pulmonar de riesgo alto

El tratamiento de elección de este grupo de pacientes es la reperfusión sistémica mediante trombolisis. En caso de imposibilidad para la fibrinólisis sistémica, otras alternativas terapéuticas sería la embolectomía quirúrgica o la trombectomía mecánica.

Tras el tratamiento de reperfusión, podría indicarse el cambio de anticoagulación parenteral a la vía oral (9).

Tratamiento del tromboembolismo pulmonar de riesgo intermedio

En este grupo, la indicación de tratamiento es la anticoagulación sistémica. En estos casos, se recomienda la hospitalización y monitorización por el riesgo que existe de inestabilidad hemodinámica.

El tratamiento de reperfusión sistémica se reserva para pacientes refractarios al tratamiento inicial o en los que aparecen signos de inestabilidad hemodinámica (9).

Tratamiento del tromboembolismo pulmonar de riesgo bajo

El tratamiento de elección es la anticoagulación, aunque en estos pacientes se podría replantear la opción de continuar con el tratamiento en domicilio de forma precoz siempre que el riesgo de complicaciones sea bajo, no presente comorbilidades graves asociadas y que le paciente sea capaz de recibir atención médica de forma ambulatoria (9).

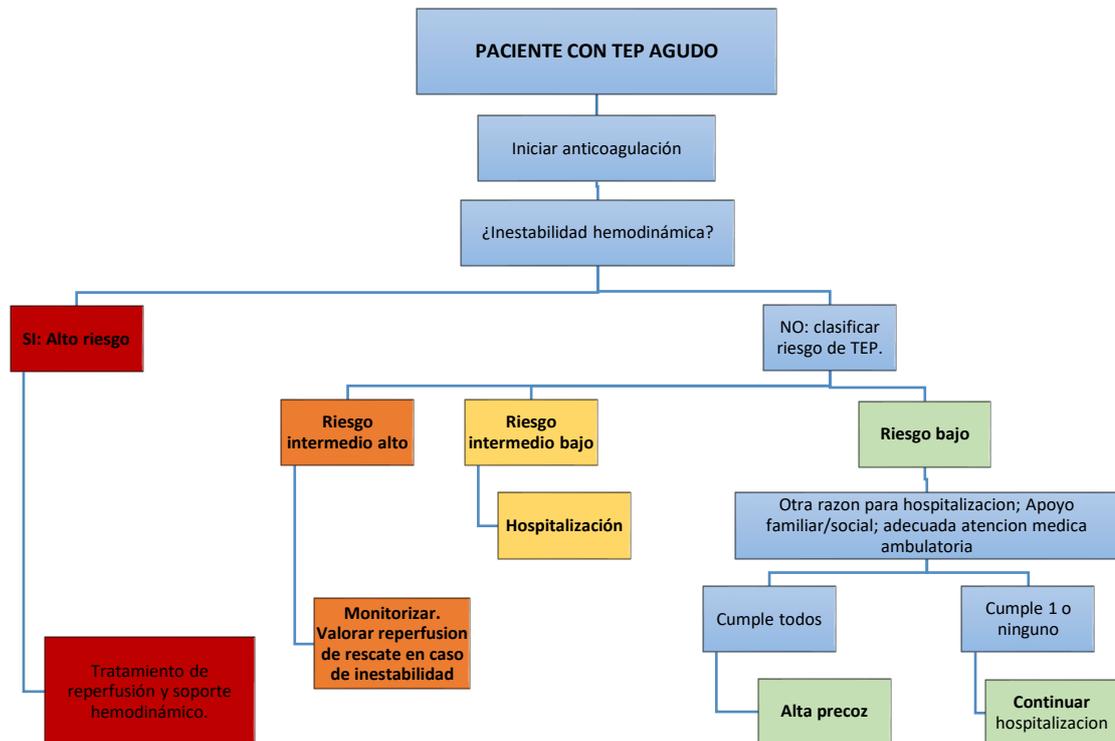


Ilustración 3. Estrategia de tratamiento según la clasificación de riesgo del tromboembolismo pulmonar.

Complicaciones secundarias a tromboembolismo pulmonar

Hipertensión pulmonar secundaria a TEP (HTPTEC)

La principal complicación a nivel pulmonar tras un tromboembolismo pulmonar agudo es la hipertensión pulmonar secundaria a TEP (HTPTEC) (4,60). Suele deberse a la resolución incompleta de los trombos pulmonares localizados en las arterias principales del pulmón provocando un aumento de la presión pulmonar arterial (4). Este aumento de presiones genera un remodelado en las cavidades derechas del corazón y, en definitiva, una hipertensión pulmonar. Se estima que esta patología presenta una incidencia del 1-4% tras 2 años desde el diagnóstico de TEP (4).

La presentación clínica puede ser muy variable desde síntomas como disnea, síncope o dolor torácico hasta signos como limitación funcional. Reducción de la calidad de vida, elevación del péptido natriurético o alteraciones hemodinámicas (60).

Ante un paciente en seguimiento tras un TEP, en el que persiste clínica de disnea o limitación funcional, es recomendable investigar la causa de sus síntomas. Se propone el siguiente algoritmo diagnóstico en estos casos (Ilustración 4.) (60):

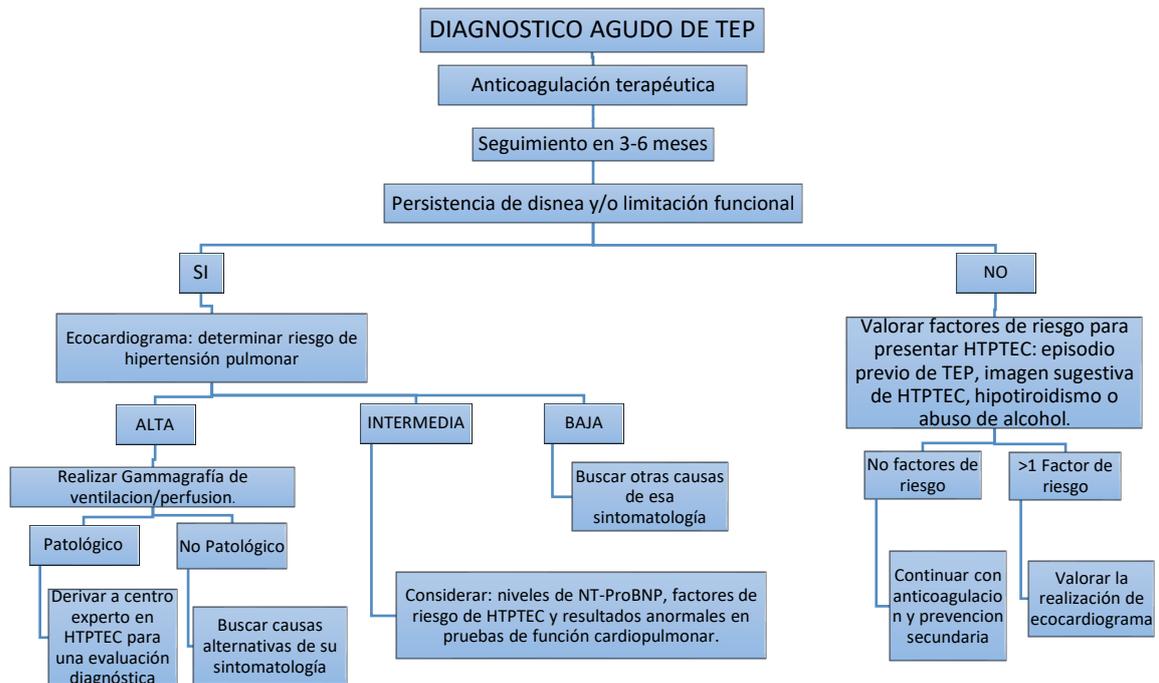


Ilustración 4. Estrategia de seguimiento y diagnóstico precoz de HTPTEC (60).

Actualmente no está establecido un protocolo de despistaje de HTPTEC pero dada la sintomatología y la limitación funcional de esta patología se recomienda hacer un seguimiento óptimo de los pacientes y ampliar el estudio mediante pruebas complementarias en caso de sospechar este tipo de complicación secundaria a TEP (61).

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo era valorar cómo evolucionan los valores de los biomarcadores analizados en las tres determinaciones tras un evento tromboembólico pulmonar agudo.

Por otra parte, se ha querido valorar la relación entre los biomarcadores analizados y la disfunción cardíaca, inestabilidad hemodinámica, clasificación de PESI simplificada y la clasificación del riesgo del tromboembolismo pulmonar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño metodológico del estudio del estudio

Tras la obtención del permiso para la revisión de historias clínicas por parte del Servicio de Dirección del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, se presentó el proyecto de investigación al Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad autónoma de Aragón (CEICA).

Una vez revisado y aprobado, se realizó un estudio observacional, analítico y prospectivo de cohorte de pacientes con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo en urgencias o durante una hospitalización en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa desde junio hasta octubre de 2023.

Tras el diagnóstico del paciente, el manejo del TEP agudo ha seguido la vía convencional sin que interfiera en él la investigación clínica. El investigador principal ha sido el responsable de ponerse en contacto con el paciente y de explicarle en qué consiste el estudio. Todos los pacientes que ha sido incluidos en la investigación aceptaron y firmaron el consentimiento informado entregado por el investigador principal.

En este proyecto de investigación se han recogido muestras de sangre en 3 momentos clave:

- En el momento agudo: ya sea en urgencias o en planta de hospitalización en cuanto se sospechó un probable TEP agudo. Todas estas primeras determinaciones analíticas se extrajeron en menos de 6 horas desde el inicio de los síntomas.
- A las 48 horas del evento agudo
- Al mes del evento agudo, en consultas externas: al alta se entrega una cita en consultas monográficas del servicio de Neumología con una nueva analítica de sangre.

En ningún momento las revisiones y determinaciones analíticas que se han descrito alteraron el seguimiento clínico asistencial habitual de los pacientes con diagnóstico de TEP agudo. Una vez realizado el estudio bioquímico de todos los parámetros de interés, las muestras fueron destruidas siguiendo la vía habitual establecida.

La recogida de datos se realizó respetando la confidencialidad de cada individuo utilizando únicamente la información necesaria para el proyecto de investigación. Para ello, se generó una base de datos anonimizada, que se guardó de forma digital en formato Excel. El acceso a dicha base de datos fue restringido y sólo podía acceder a ella los investigadores principales del proyecto. Por otra parte, se han seguido los estándares legales requeridos en este tipo de estudios respecto a la confidencialidad de datos.

Población de sujetos a estudio

La población diana estará formada por pacientes que sean diagnosticados de tromboembolismo pulmonar agudo en urgencias o durante una hospitalización en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa durante un periodo de tiempo de junio a octubre de 2023. Todos ellos, previamente a la inclusión en la investigación, deberán ser informados por el facultativo correspondiente y tendrán que aceptar y firmar el consentimiento informado para la participación en el mismo.

Se han obtenido un total de 13 pacientes, de los cuales solo 10 cumplieron el seguimiento total (1 fallecimiento, 1 salida del estudio voluntaria y 1 pérdida por mal cumplimiento). Al tratarse de una muestra inferior a 30 se ha tenido que recurrir a test no paramétricos para el análisis estadístico.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de edad
- Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo independientemente de su causa o gravedad inicial.
- Firma de consentimiento informado
- Posibilidad de seguimiento a largo plazo

Criterios de exclusión

- Deterioro cognitivo grave
- Imposibilidad de garantizar un seguimiento adecuado
- Denegación del consentimiento informado
- Embarazo
- Tromboembolismo pulmonar crónico

Variables a estudio

Variables demográficas:

- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: hombre/mujer
- **Edad:** variable cuantitativa discreta. Unidad de medida: años.
- **Hábito tabáquico:** variable cualitativa no dicotómica. Valores posibles: fumador, exfumador, nunca fumador.

Factores de riesgo o antecedentes médicos relevantes:

- **Encamamiento prolongado, superior a una semana:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.
- **Viaje de larga duración:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.
- **Cáncer:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.
- **Alteraciones genéticas procoagulantes:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.
- **Traumatismo o cirugía mayor previa:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.
- **Anticoagulación previa:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.
- **Presencia de trombo en miembros inferiores:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.

Escalas para predecir la probabilidad pretest:

- **Escala de Ginebra:** variable cuantitativa discreta.
- **Escala de Wells:** variable cuantitativa discreta.

Alteraciones en el ECG:

- **Presencia de S1Q3T3:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.
- **Bloqueo de rama derecha de nueva aparición:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.
- **Bloqueo de rama izquierda de nueva aparición:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.

Complicaciones:

- **Inestabilidad hemodinámica:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.
- **Disfunción ventricular derecha:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.
- **Requerimientos de estancia en UCI en el momento agudo:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.
- **Exitus:** Variable cualitativa dicotómica. Valores posibles: sí /no.

Clasificación del riesgo:

- **Escala PESI simplificada (PESIs):** Variable cuantitativa discreta.
- **Clasificación del riesgo del TEP:** Variable cualitativa no dicotómica. Valores posibles: bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto.

Tratamiento:

- **Tratamiento en la fase aguda:** Variable cualitativa no dicotómica. Valores posibles: heparinas de bajo peso molecular, fibrinólisis, trombectomía, colocación de filtro de vena cava.

Parámetros analíticos (estos datos serán recogidos en 3 ocasiones: al diagnóstico, a las 48 horas y al mes del evento agudo):

- Creatinina: variables cuantitativas continuas. Medido en mg/dl
- Leucocitos: variables cuantitativas discreta. Medido en mil/microlitro
- Plaquetas: variables cuantitativas discreta. Medido en $10^9/L$
- NT-proBNP: variables cuantitativas discreta. Medido en pg/ml.
- Dímero D: variables cuantitativas discreta. Medido en microgramos/ml
- Troponinas: variables cuantitativas continuas. Medido en pg/ml

Análisis estadístico

La información recogida en la base de datos formato Excell ha sido analizada con el programa de análisis estadístico JAMOVI versión 2.3.28 para Windows 11.

Los datos se han analizado estadísticamente con el objetivo de obtener resultados significativos, aunque teniendo en cuenta las limitaciones por el bajo tamaño muestral final. Posteriormente, los datos se analizaron como variantes independientes y empleando las pruebas de correlación pertinentes según las características de cada variable a estudio.

En este proyecto se asume como consenso un nivel de significación α del 0.05 (IC 95%) y se considera que el valor de “p” estadísticamente significativo en caso de ser $p < 0.05$.

Estadística descriptiva

En primer lugar, se ha realizado un estudio de la estadística descriptiva para conocer cómo es la distribución de las variables de la muestra, haciendo un análisis de las variables cualitativas y cuantitativas de forma independiente.

En el caso de las variables cualitativas tanto dicotómicas como no dicotómicas, se ha empleado un análisis de frecuencia en números absolutos y en su porcentaje correspondiente.

Por otra parte, con las variables cuantitativas, en primer lugar, se comprobó la distribución normal de las mismas mediante la prueba de Shaphiro-Wilk. Se considera una distribución no normal si la p es inferior a 0,05. En caso de presentar una distribución normal, se ha empleado como medida de tendencia central la media, y como medida de dispersión la desviación estándar. Por el contrario, en caso de presentar una distribución no normal, será la mediana la que represente la tendencia central y el rango intercuartílico la medida de dispersión de la muestra.

Estadística inferencial y contraste de hipótesis

Una vez realizada la estadística descriptiva, se ha procedido a completar el análisis con la estadística inferencial y el contraste de hipótesis.

Hay que tener en cuenta que dado el pequeño tamaño muestral que se dispone, se ha requerido el uso de pruebas no paramétricas para su análisis.

Para comparar las 3 determinaciones analíticas de los marcadores bioquímicos estudiados se ha empleado el Test de Friedman en la que una $p > 0,05$ supondría la presencia de diferencia estadísticamente significativas.

Posteriormente, se empleó el Test de Spearman para comparar variables cuantitativas continuas de los marcadores bioquímicos de la primera determinación analítica con la clasificación de PESI simplificada siendo ésta una variable cuantitativa discreta. Con esta prueba se puede valorar si se trata de una correlación positiva en caso de tener un valor de Rho positivo o, por el contrario, valores de Rho negativos suponen una correlación negativa. Tras obtener el resultado se comprobó si las diferencias eran estadísticamente significativas y la interpretación posterior en función de los coeficientes de correlación de la prueba.

A continuación, se compararon los parámetros analíticos bioquímicos (cuantitativas continuas) con las variables cualitativas dicotómicas con variables cualitativas dicotómicas, concretamente, la disfunción cardiaca y la inestabilidad hemodinámica. Este estudio se realizó con la prueba T para muestras independientes o también conocido como Test de Mann-Whitney.

Por último, se comparó la clasificación del riesgo de TEP (variable cualitativa no dicotómica) frente a las variables cuantitativa continuas (biomarcadores a estudio) mediante el test de Anova de 1 factor no paramétrico o Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

Resultado de la estadística descriptiva

A continuación, se recogen los datos descriptivos de las variables cualitativas de la muestra expresadas tanto en valor absoluto como en su correspondiente porcentaje.

VARIABLES CUALITATIVAS		FRECUENCIA	% DEL TOTAL
SEXO	Hombre	4	40%
	Mujer	6	60%
TABACO	Nunca fumador	6	60%
	Exfumador	1	10%
	Fumador	3	30%
ENCAMAMIENTO	NO	7	70%
	SI	3	30%

HISTORIAL ONCOLÓGICO	NO	7	70%
	SI	3	30%
VIAJE RECIENTE	NO	10	100%
	SI	0	0%
HISTORIAL GENETICO	NO	10	100%
	SI	0	0%
TVP	NO	5	50%
	SI	5	50%
TRAUMATISMO O CIRUGIA RECIENTE	NO	8	80%
	SI	2	20%
ANTICOAGULACION PREVIA	NO	10	100%
	SI	0	0%
S1Q3T3	NO	8	80%
	SI	2	20%
BRD DE NOVO	NO	9	90%
	SI	1	10%
BRI DE NOVO	NO	9	90%
	SI	1	10%
INESTABILIDAD HEMODINÁMICA	NO	8	80%
	SI	2	20%
DISFUNCIÓN VENTRICULAR	NO	4	40%
	SI	6	60%
UCI	NO	9	90%
	SI	1	10%
TRATAMIENTO INMEDIATO	Heparina sódica	0	
	HBPM	9	90%
	Fibrinólisis	0	0%
	Trombectomía	1	10%
	Filtro de vena cava	0	0%
EXITUS	NO	10	100%
	SI	0	0%
CLASIFICACIÓN	BAJO	1	10%
	INTERMEDIO BAJO	4	40%
	INTERMEDIO ALTO	3	30%
	ALTO	2	20%

Tabla 8. Estadística descriptiva de las variables cualitativas de la muestra expresadas tanto en valores absolutos como en su porcentaje correspondiente.

En esta muestra, predomina el género femenino representando un 60% del total de la muestra.

Hasta un 30% de los pacientes eran fumadores activos, en cambio, el 30% restante nunca habían sido fumadores. Dentro de los factores de riesgo para sufrir un TEP, ningún paciente había realizado viajes largos recientemente ni tenía mutaciones genéticas trombogénicas. Ningún participante tomaba anticoagulación previa al evento. Por otra parte, un 20% había presentado encamamiento prolongado secundario a traumatismos o cirugías recientes y un 70% tenía antecedentes de historial oncológico. Hasta un 50% de los pacientes presentaba TVP asociada al momento del diagnóstico de TEP.

Respecto a los hallazgos electrocardiográficos, un 10% presento bloqueo de rama derecha de nueva aparición y otro 10%, bloqueo de rama izquierda no descrito previamente. Solo en un 10% de los pacientes incluidos en el estudio se visualizó en el electrocardiograma el S1Q3T3.

Un 60% sufrió disfunción ventricular valorada por las pruebas de imagen complementarias y solo un 20% sufrió inestabilidad hemodinámica, requiriendo estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos solo un 10% de los pacientes estudiados.

Una vez se tuvo el diagnóstico definitivo de TEP, en un 90% de los participantes se inició tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), requiriendo trombectomía el 10% restante. No se registraron fallecimientos en esta cohorte de pacientes.

Respecto a la clasificación del riesgo del tromboembolismo pulmonar, un 10% de ellos fueron clasificados con un riesgo bajo, el 40% como riesgo intermedio bajo, el 20% de los pacientes fueron clasificados como intermedio alto y finalmente, el 20% restante como riesgo alto.

Por otra parte, se analizaron las variables cuantitativas que se exponen a continuación. Se hace una diferenciación entre aquellas variables que siguen una distribución normal y las que, por el contrario, no la siguen.

VARIABLES CUANTITATIVAS	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Edad	71.8	19
Escala de Ginebra	9.7	4.06
Escala de PESIs	1.30	1.06

Tabla 9. Estadística descriptiva de variables cuantitativas de la muestra, que siguen una distribución normal ($p > 0.05$), expresadas en media y desviación estándar.

VARIABLES CUANTITATIVAS	MEDIANA	RANGO INTERCUARTÍLICO (p25-p75)
Escala de Wells	5.00	3.00 - 7.50

Tabla 10. Estadística descriptiva de variable cuantitativa de la muestra, que sigue una distribución no normal ($p < 0.05$), expresada en mediana y rango intercuartílico.

La edad media de los pacientes de esta investigación fue de 71.8 años.

Ante la sospecha de TEP, se calculó el riesgo de presentar realmente la patología mediante la escala de Ginebra y la escala de Wells. Los valores de la primera escala seguían una distribución normal y se obtuvo una media de 9.7 puntos y una desviación estándar de 4.06. Por otra parte, también se calculó la escala de Wells que, a diferencia de la anterior, seguía una distribución no normal con una mediana de 5 y un rango intercuartílico (p25-p75) de 3.00-7.50.

La escala de PESI simplificada se calculó para saber el riesgo del propio TEP obteniendo una puntuación media de 1.30 y una desviación estándar de 1.06, ya que estos valores seguían una distribución normal.

Resultados de la primera determinación analítica (al diagnóstico del TEP)

VARIABLES CUANTITATIVAS	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Creatinina (mg/dl)	1.17	0.345
Leucocitos (mil/microlitro)	12050	3986
Plaquetas ($n^{\circ} \times 10^9$ /L)	231900	76844

Tabla 11. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal, de la primera determinación analítica.

VARIABLES CUANTITATIVAS	MEDIANA	RANGO INTERCUARTÍLICO
NT-ProBNP (pg/ml)	1093	357 – 4401
Troponinas (pg/ml)	23.7	22.1 – 55-1
Dímero D (microgramos/ml)	6520	4335 - 11280

Tabla 12. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas, que siguen una distribución no normal, de la primera determinación analítica.

La primera determinación analítica se realizó en el momento agudo, en las primeras 6 horas desde el inicio de la sospecha clínica. Se determinaron valores bioquímicos habituales como la creatinina, leucocitos y plaquetas entre otros obteniendo unas medias de 1.17 mg/dl, 12050 y 231900 respectivamente (tabla 11).

Por otra parte, también se añadieron biomarcadores propios del estudio del tromboembolismo pulmonar. Hay que destacar entre ellos, las troponinas con una mediana de 23.7 pg/ml, una mediana de dímero D de 6520 mgrs/ml y finalmente, una mediana de NT-proBNP de 1093 pg/ml (tabla 12).

Resultados de la segunda determinación analítica (a las 48 horas del diagnóstico del TEP)

VARIABLES CUANTITATIVAS	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Leucocitos (mil/microlitro)	10190	2402
NT-proBNP (pg/ml)	2055	2163
Creatinina (mg/dl)	1	0.267

Tabla 13. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal, de la segunda determinación analítica.

VARIABLES CUANTITATIVAS	MEDIANA	RANGO INTERCUARTÍLICO
Plaquetas ($n^{\circ} \times 10^9 /L$)	202.000	182750 – 230000
Dímero D (microgramos/ml)	1929	1056 – 3535
Troponinas (pg/ml)	23.7	15.2 – 44.7

Tabla 14. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas, que siguen una distribución no normal, de la segunda determinación analítica.

En la tabla 13 se muestran los resultados de la segunda determinación analítica, realizada a las 48 horas del evento agudo. En ella, se muestran los valores medios de creatinina, leucocitos y NT-proBNP siendo 1 mg/dl, 10190/mcL y 2055 pg/ml respectivamente.

Por otra parte, tal y como se muestra en la tabla 14, se apreció una mediana de plaquetas de 202.000/L, un valor de mediana de 1929 mcg/ml de dímero D y, finalmente, la mediana de las troponinas fue de 23.7 pg/ml.

Resultados de la tercera determinación analítica (al mes del diagnóstico del TEP)

VARIABLES CUANTITATIVAS	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Creatinina (mg/dl)	1.07	0.327
Leucocitos (mil/microlitro)	8130	2418
Plaquetas ($n^{\circ} \times 10^9 /L$)	274700	46210
Dímero D (microgramos/ml)	641	455

Tabla 15. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal, de la tercera determinación analítica.

Por último, la tercera determinación analítica se realizó al mes del diagnóstico del tromboembolismo pulmonar. Se obtuvieron valores medios de creatinina de 1.07 mg/dl, la media de leucocitos fue de 8.130/microlitro, 274.700 plaquetas de media y finalmente, un valor medio de dímero D de 641 mcg/ml (tabla 15).

VARIABLES CUANTITATIVAS	MEDIANA	RANGO INTERCUARTÍLICO
NT-ProBNP (pg/ml)	132	49 - 532
Troponinas (pg/ml)	11	10 – 27.9

Tabla 16. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas, que siguen una distribución no normal, de la segunda determinación analítica.

En la tabla 16, se detallan los valores de mediana obtenidos. Una mediana de 132 pg/ml de NT-proBNP y valores de 11 pg/ml en las troponinas.

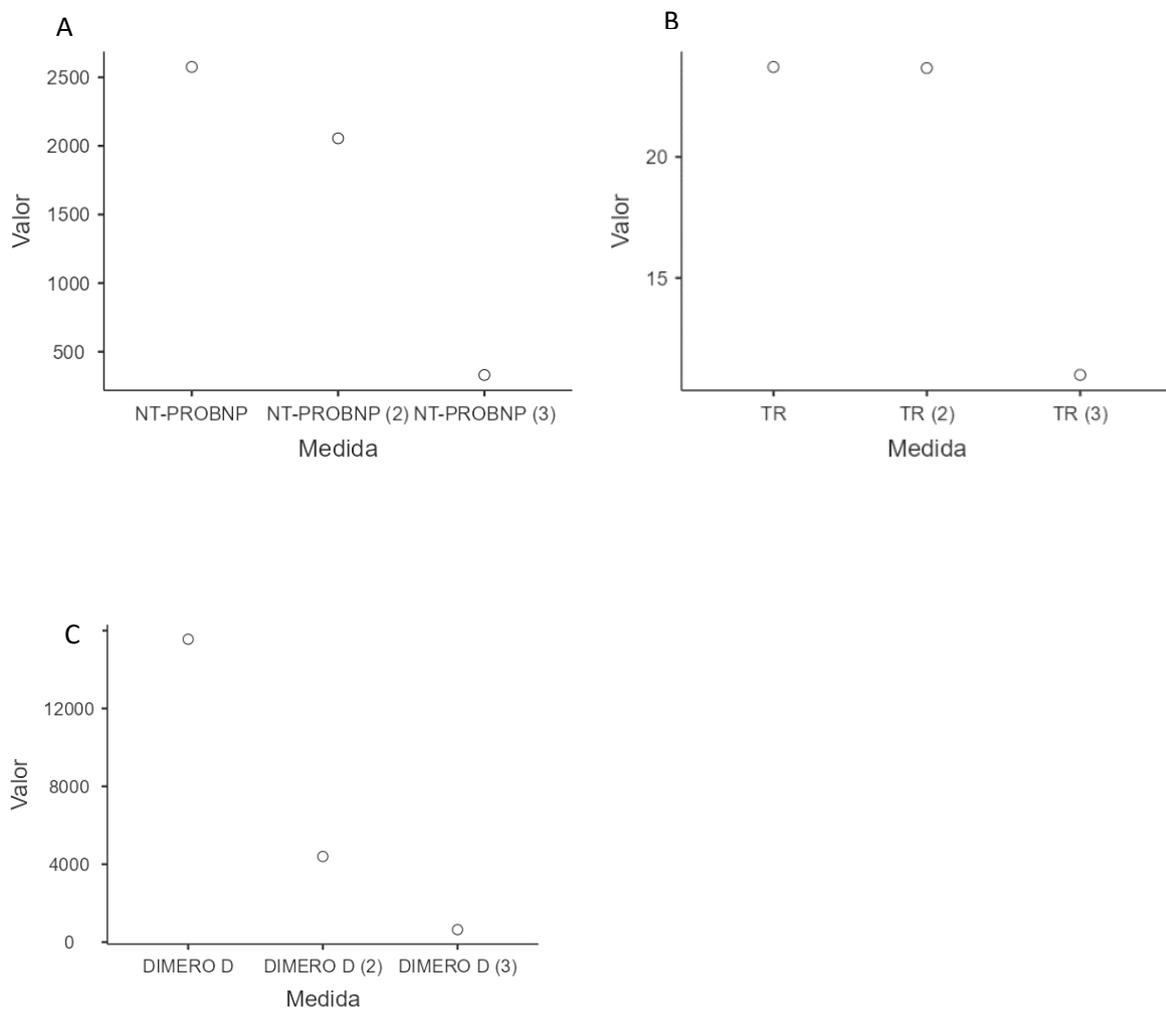


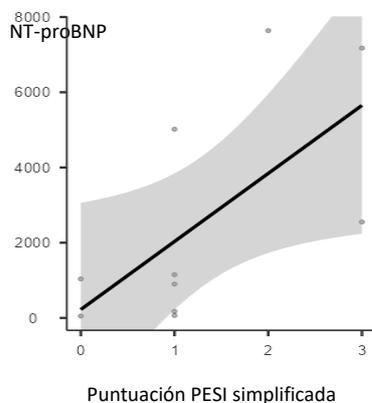
Tabla 17. Gráfico de evolución en las tres determinaciones (momento agudo, a las 48 horas y al mes) del NT-proBNP (A), troponinas (B) y dímero D (C).

Las 3 variables analizadas demuestran una disminución de los valores con el paso del tiempo. El NT-proBNP sigue una disminución lineal en sus valores descendiendo progresivamente (A). Respecto a las troponinas, el valor en el momento agudo y a las 48 horas son muy similares produciéndose una caída más significativa en la tercera determinación (B) y, finalmente, el dímero D desciende rápidamente sus niveles en las primeras 48 horas (C).

Resultados de la estadística inferencial y del contraste de hipótesis

Correlación entre biomarcadores del TEP al diagnóstico y la puntuación de la escala de PESIs en el momento agudo

En primer lugar, se quiso comparar la correlación que existía entre los diferentes parámetros bioquímicos de la primera determinación analítica más relevantes en el TEP (NT-proBNP, troponinas y dímero D) y el resultado de la escala de PESI simplificada al diagnóstico para ver cómo afectaba cada parámetro a dicha escala.

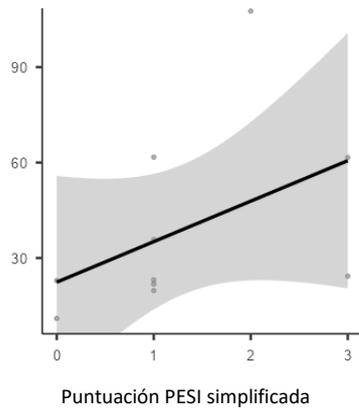


Correlación NT-proBNP - puntuación PESIs	
Rho de Spearman	0.697
Valor p	0.025

Ilustración 5. Correlación entre la determinación de NT-proBNP de la primera analítica realizada y la puntuación de la escala de PESI simplificada.

En la imagen anterior se puede apreciar una correlación lineal positiva con una fuerza de correlación alta (Rho de Spearman > 0.6) y estadísticamente significativa ($p < 0.05$). En definitiva, esto implica que ante valores más elevados de NT-proBNP se espera una mayor puntuación en la escala de PESIs.

Troponinas

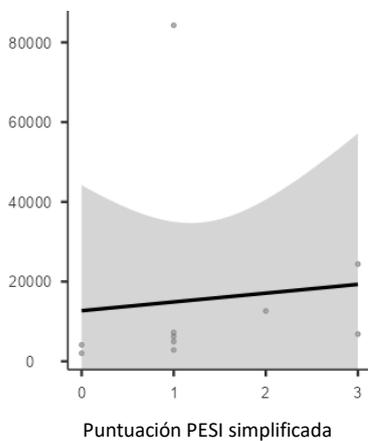


Correlación Troponinas - puntuación PESIs	
Rho de Spearman	0.625
Valor p	0.053

Ilustración 6. Correlación entre la determinación de troponinas de la primera analítica realizada y la puntuación de a escala de PESIs.

En la ilustración 6, se puede ver una correlación lineal positiva con una fuerza de correlación alta (Rho de Spearman > 0.6) entre los niveles de troponinas al diagnóstico y la puntuación en la escala de PESIs. A pesar de este resultado, no se puede considerar valores estadísticamente significativos por lo que no podemos afirmar que ante cifras elevadas de troponinas se obtenga una mayor puntuación en la escala de PESIs.

Dímero D

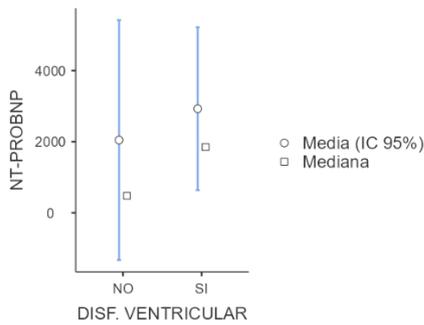


Correlación Troponinas - puntuación PESIs	
Rho de Spearman	0.651
Valor p	0.041

Ilustración 7. Correlación entre la determinación de dímero D de la primera analítica realizada y la puntuación en la escala de PESI simplificada.

En la ilustración 7 se puede observar que la relación entre la primera determinación de dímero D al diagnóstico y la puntuación en la escala PESIs sigue una correlación lineal positiva con una fuerza de grado alto (Rho de Spearman > 0.6) siendo estos resultados estadísticamente significativos. Con lo cual se espera que, ante valores altos de dímero D al diagnóstico, se obtenga una mayor puntuación en la escala de PESIs.

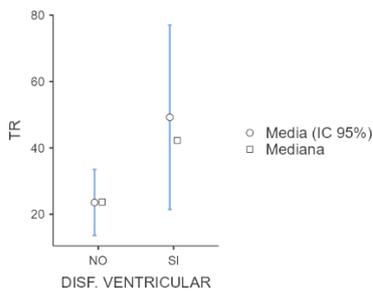
Relación entre los biomarcadores del TEP al diagnóstico y la presencia de disfunción cardíaca.



Correlación NT-proBNP – disfunción cardíaca	
U de Mann-Whitney	6
Valor p	0.257

Ilustración 8. Gráfico de la relación entre NT-proBNP al diagnóstico del TEP y la presencia o no de disfunción ventricular.

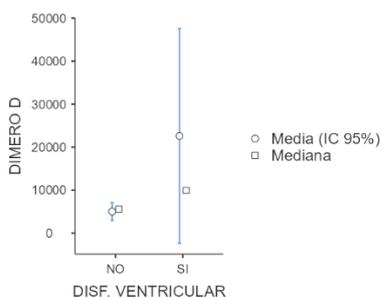
Como se puede apreciar en el gráfico anterior, se hallaron valores más elevados de NT-proBNP en pacientes con presencia de disfunción ventricular, aunque esta diferencia resulto no ser estadísticamente significativa por lo que no se puede confirmar que ante valores elevados de este biomarcador el paciente presente un mayor riesgo de disfunción ventricular.



Correlación troponinas – disfunción cardíaca	
U de Mann-Whitney	9
Valor p	0.610

Ilustración 9. Gráfico de la relación entre las troponinas (TR) al diagnóstico del TEP y la presencia o no de disfunción ventricular.

Aunque a simple vista pueda parecer que unas cifras elevadas de troponinas se asocian con la presencia de disfunción ventricular, los valores obtenidos indican que esta diferencia no es estadísticamente significativa por lo que no podemos suponer que ante cifras elevadas de troponinas sea más probable la presencia o no de disfunción cardíaca.

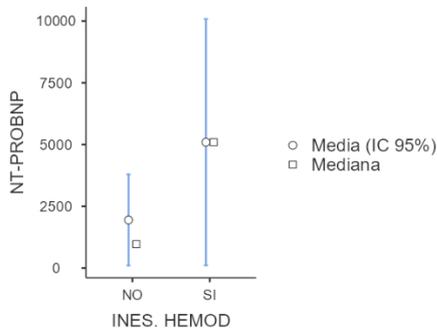


Correlación dímero D – disfunción cardíaca	
U de Mann-Whitney	6
Valor p	0.257

Ilustración 10. Gráfico de la relación entre el dímero D al diagnóstico del TEP y la presencia o no de disfunción ventricular.

En este gráfico ocurre el mismo efecto que en el anterior, parece indicar que ante una elevación de las cifras de dímero D se esperaría una mayor incidencia de disfunción ventricular, aunque, esta diferencia no ha demostrado ser estadísticamente significativa.

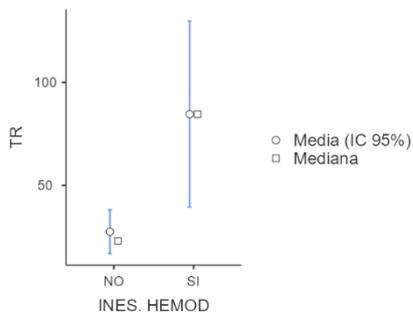
Relación entre los biomarcadores del TEP al diagnóstico y la presencia de inestabilidad hemodinámica.



Correlación NT-proBNP – inestabilidad hemodinámica	
U de Mann-Whitney	0
Valor p	0.178

Ilustración 11. Gráfico de la relación entre NT-proBNP y la presencia o no de inestabilidad hemodinámica.

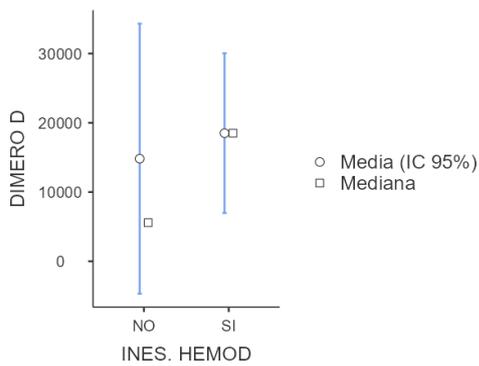
En el gráfico anterior se puede ver la relación entre los valores de NT-proBNP y la presencia o no de inestabilidad hemodinámica. Los valores obtenidos no son estadísticamente significativos por lo que no podemos confirmar que ante valores más altos de este biomarcador sea más probable la presencia de inestabilidad hemodinámica.



Correlación troponinas – inestabilidad hemodinámica	
U de Mann-Whitney	1
Valor p	0.089

Ilustración 12. Gráfico de la relación entre las troponinas y la presencia o no de inestabilidad hemodinámica.

En la ilustración 12 podemos ver representada la relación entre los valores de troponinas y la presencia o no de inestabilidad hemodinámica en la que los resultados obtenidos no resultan ser estadísticamente significativos. Con estos datos no se puede afirmar la relación entre niveles elevados de troponinas al diagnóstico y la presencia o no de inestabilidad hemodinámica.



Correlación dímero D – inestabilidad hemodinámica	
U de Mann-Whitney	2
Valor p	0.178

Ilustración 13. Gráfico de la relación entre el dímero D y la presencia o no de inestabilidad hemodinámica.

En la ilustración anterior se puede ver representada la relación entre los valores de dímero D y la presencia o no de inestabilidad hemodinámica. Los resultados obtenidos no fueron estadísticamente significativos por lo que no podemos afirmar que ante valores elevados de dímero D los pacientes con TEP sean más propensos a sufrir inestabilidad hemodinámica.

Relación entre los biomarcadores del TEP al diagnóstico y la clasificación del riesgo del TEP.

BIOMARCADORES	χ^2	VALOR p
NT-proBNP (pg/ml)	4.44	0.350
Troponinas (pg/ml)	5.44	0.245
Dímero D (mcg/ml)	4.87	0.301

Tabla 18. Análisis estadístico entre los biomarcadores estudiados y la clasificación del riesgo de TEP mediante el test de Kruskal-Wallis.

Se ha analizado la posible relación entre los diferentes biomarcadores estudiados (NT-proBNP, troponinas y dímero D) y la clasificación de riesgo de TEP. Los resultados obtenidos no fueron estadísticamente significativos, tal y como se muestra en la tabla 18, por lo que no podemos afirmar que valores más elevados de cualquiera de los marcadores estudiados en este apartado se relacione con la clasificación de riesgo del tromboembolismo pulmonar.

DISCUSIÓN

El tromboembolismo pulmonar es uno de los síndromes cardiovasculares agudos más frecuentes que puede poner en riesgo la vida del paciente si no se realiza un diagnóstico y un buen manejo precoz de la patología (1). Se ha apreciado un aumento de la incidencia anual (2) aunque con los avances médicos se ha logrado reducir las tasas de mortalidad hasta un 5.2% (4).

Se distribuye de manera prácticamente homogénea en hombre y mujeres. En nuestra muestra, el 40% era hombres frente a un 60% de mujeres. Es claramente más frecuente en pacientes de edad más avanzada, en gran parte por las comorbilidades y escasa movilidad en este rango de edad. En nuestro grupo de pacientes, la edad media fue de 71.8 años.

La principal causa de un tromboembolismo pulmonar agudo guarda estrecha relación con los factores de riesgo y comorbilidades del sujeto (9). Entre ellos, el encamamiento prolongado, la inmovilización tras un traumatismo o una cirugía reciente, o historial de proceso neoplásico son los principales factores que aumentan la probabilidad de sufrir un evento tromboembólico agudo (10).

En este estudio, se han analizado estos factores comprobando que, en efecto, muchos de los individuos estudiados presentaban 1 o varios de ellos. Un 20% había permanecido inmovilizado tras un traumatismo o una cirugía. Hasta el 30% de los pacientes de la muestra reconocían haber llevado una vida más sedentaria las semanas previas al TEP y, un 30% de los pacientes tenían antecedentes de enfermedad neoplásica.

Ante la sospecha de TEP, existen escalas para calcular la probabilidad clínica pretest. Entre ellas, las más conocidas son la Escala de Ginebra y la escala de Wells (15,16). En la muestra de pacientes analizada, se obtuvo una puntuación media en la escala de Ginebra de 9.7 y una mediana de 5 en la escala de Wells, ambas opciones implican una probabilidad clínica pretest intermedia de estar sufriendo un tromboembolismo pulmonar.

El 100% de los pacientes fueron diagnosticados de TEP mediante la realización de un angio-TC, de los cuales, un 60% presentaba disfunción ventricular.

Otro de los principales factores de riesgo que puede desencadenar en un tromboembolismo pulmonar es la trombosis venosa profunda, presente en el 50% de los pacientes analizados al momento del diagnóstico. Es por ello, que la ecografía de miembros inferiores resulta ser una herramienta muy útil para el despistaje y el diagnóstico de las enfermedades tromboembólicas (34).

En cuanto a los hallazgos electrocardiográficos, el más frecuente es el patrón clásico de "S1Q3T3" presente en nuestra muestra en solo un 20% de los pacientes. Los bloqueos de rama derecha o izquierda de reciente aparición también son hallazgos relativamente frecuentes en los pacientes con TEP, aunque en nuestro grupo de pacientes solo un 10% de ellos presentaba un BRI nunca descrito antes del TEP y otro 10% presentaba un BRD no conocido previamente.

A nivel de parámetros analíticos, habitualmente en el servicio de urgencias o ante la sospecha de TEP como principal diagnóstico, se solicita un perfil general con bioquímica, hemograma y coagulación añadiendo parámetros bioquímicos de los biomarcadores más conocidos en el TEP como son las troponinas, el NT-proBNP y el dímero D entre ellos. Aunque, para este estudio

también se ha querido tener en cuenta otros parámetros como son la creatinina, los leucocitos y las plaquetas.

En este estudio se realizaron determinaciones analíticas en tres momentos concretos de la evolución de la enfermedad, en el momento agudo, es decir, al diagnóstico del TEP, a las 48 horas del evento y al mes de forma ambulatoria.

Todos los biomarcadores han demostrado presentar niveles más elevados en la primera y segunda determinación analítica y progresiva caída hasta unos niveles en muchos casos dentro de la normalidad en la última determinación como es el caso del NT-proBNP, las troponinas y el dímero D.

Respecto a las troponinas, se han obtenido unos niveles de 23.7 pg/ml en la primera analítica, 23.7 pg/ml en la segunda, y finalmente, en la tercera, 11 pg/ml. Tal y como se ha detallado en el apartado correspondiente anteriormente, se puede ver que en las primeras 48 horas los valores permanecen en rango muy similar y la caída se produce claramente en la última determinación analítica. Esto es un evento esperable puesto que este biomarcador se eleva en las primeras 12 horas, pero pasado el momento más agudo, es eliminado en el organismo (42).

Durante mucho tiempo, se ha pensado que, en pacientes con TEP agudo, la presencia de altas concentraciones de troponinas implicaría un peor pronóstico (43), pero, recientemente, Sagcan et al (46) ha publicado un estudio en el que se concluye que la troponina no tiene tanta potencia para predecir eventos desfavorables en los pacientes con diagnóstico de TEP.

En este estudio, se ha evaluado la relación de los valores de troponinas obtenidos en la primera determinación analítica con la presencia o no de disfunción cardiaca y la inestabilidad hemodinámica como potencial complicación en el evento agudo. Los resultados muestran que existe una correlación positiva de fuerza elevada entre los altos valores de troponinas y una mayor puntuación en la escala de PESI simplificada, siendo estos resultados estadísticamente significativos. Por el contrario, al intentar evaluar los valores de troponinas en relación al riesgo de presentar inestabilidad hemodinámica, los resultados no se mostraron concluyentes. La relación entre el valor de troponinas y la clasificación del riesgo del TEP tampoco obtuvo datos estadísticamente significativos como para establecer una conclusión clara.

Clásicamente, la determinación del NT-proBNP en plasma se ha considerado un marcador pronóstico y de utilidad para la estratificación del riesgo (45). Tal y como se muestra en la representación gráfica de los valores obtenidos de este marcador a lo largo de las 3 determinaciones analíticas, los datos disminuyen progresivamente desde unos valores más elevados en la primera determinación, hasta niveles dentro del rango de normalidad de la tercera analítica sanguínea. Se intentó correlacionar los valores de NT-proBNP de la primera analítica con la puntuación en la escala PESI simplificada concluyendo que se trataba de una correlación lineal positiva con una fuerza alta y siendo resultados estadísticamente significativos. Por otra parte, en relación a la disfunción ventricular y la inestabilidad hemodinámica, los datos obtenidos no permitieron afirmar que valores elevados de este biomarcador se relacionaran con un mayor riesgo de sufrir disfunción ventricular y/o inestabilidad hemodinámica. Finalmente, tampoco se obtuvieron resultados estadísticamente significativos que pudieran relacionar los valores de NT-proBNP y la clasificación del riesgo del tromboembolismo pulmonar.

El dímero D es otro de los biomarcadores que más frecuentemente se relacionan con esta patología y forman parte de la estrategia de diagnóstico y, sobre todo, de exclusión del

tromboembolismo pulmonar por su elevado VPN (9). Concentraciones elevadas de dímero D no permiten establecer un diagnóstico de certeza, pero en este trabajo se ha querido evaluar si la presencia de valores elevados de dímero D en la primera determinación se relaciona con una mayor puntuación en la escala PESIs. Se escogieron los valores de la analítica en el momento agudo del diagnóstico puesto que tal como se puede apreciar en el gráfico 17, los valores más elevados de este biomarcador se dan en el momento agudo para sufrir un descenso marcado en la analítica de las 48 horas tras el evento y lograr valores en rango de normalidad en la tercera y última analítica sanguínea.

Si comparamos el primer valor de dímero D obtenido con la puntuación de la escala de PESIs, podemos concluir que se trata de una correlación lineal positiva, con una fuerza de correlación alta y estadísticamente significativa, por lo que en nuestra muestra altos niveles de dímero D al inicio si se han relacionado con puntuaciones más elevadas en esta escala.

Por el contrario, una mayor cifra de este biomarcador no se relaciona con la presencia de disfunción ventricular ni con la presencia de inestabilidad hemodinámica. Para acabar con este biomarcador, por último, se quiso comprobar si existía alguna relación entre sus valores y la clasificación del riesgo de TEP obteniendo valores no significativos en el estudio estadístico de estos parámetros.

Una vez diagnosticado el tromboembolismo pulmonar y teniendo en cuenta el análisis de los diferentes parámetros bioquímicos expuestos en los párrafos anteriores, es necesario proceder a la clasificación del riesgo del mismo teniendo en cuenta la escala de PESIs, la presencia de elevación de troponinas y/o disfunción cardíaca y la presencia de inestabilidad hemodinámica.

Uno de los datos más alarmantes en el TEP es la presencia de inestabilidad hemodinámica. Este hecho haría clasificar directamente al TEP como un riesgo alto y supondría un manejo terapéutico diferente teniendo que recurrir a la trombectomía en estos casos (9). En nuestra muestra de pacientes, hasta un 20% de ellos presentaron inestabilidad hemodinámica caracterizada principalmente por hipotensión y, en consecuencia, se optó por la trombectomía (52). En el 80% restante, el tratamiento de elección fueron las heparinas de bajo peso molecular, principal tratamiento en el TEP de riesgo intermedio o bajo (54).

De todos los pacientes analizados, solo un 10% precisó estancia en la unidad de cuidados intensivos por complicaciones agudas derivadas del tromboembolismo pulmonar. No se registraron fallecimientos en el seguimiento de los pacientes seleccionados para el estudio.

Limitaciones del estudio

Estamos ante un estudio prospectivo en el cual la muestra de pacientes se ha ido recogiendo a medida que surgían nuevos casos de tromboembolismo pulmonar agudo en nuestro hospital. Es por ello que, la principal limitación de este trabajo es el pequeño tamaño muestral disponible para la investigación. En consecuencia, se ha tenido que recurrir a pruebas estadísticas no paramétricas y muchas de las correlaciones y análisis estadísticos realizados no han sido concluyentes o no han mostrado diferencias estadísticamente significativas.

Cabe destacar que se trata de un estudio piloto, la intención de los investigadores es ampliar el tamaño muestral y los biomarcadores a estudio con el objetivo de obtener resultados más concluyentes y novedosos.

El tiempo de seguimiento de los casos ha sido escaso como para poder comparar datos de supervivencia, reingresos o posibles complicaciones derivadas del TEP (retrombosis, mortalidad...)

ASPECTOS ÉTICOS

La elaboración de este proyecto de investigación no interfiere de ningún modo en la práctica clínica habitual y no implica cambios en el tratamiento, manejo o seguimiento de estos pacientes.

Los datos han sido recopilados en una base de datos codificada y anónima diseñada en Microsoft Excel a la que solo ha tenido acceso el investigador principal. Los pacientes se han clasificado con un sistema de códigos que en ningún caso incluyen información privada del paciente ni datos que pudieran servir para su reconocimiento. Se han respetado los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki, informe Belmont y de Asociación Médica Mundial, así como la legislación vigente.

Se obtuvieron los permisos solicitados a la Dirección Médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa para la realización del estudio y acceder a las historias clínicas con fines de investigación (ver anexo 1).

A medida que se iban diagnosticando pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo, el investigador principal se ha ido poniendo en contacto con los pacientes para explicarles en qué consiste a participación en el estudio y solicitar la firma de un consentimiento informado (anexo 2).

Por otra parte, se solicitó permiso al Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con dictamen favorable (anexo 3) en la reunión del día 19/04/2023 en el acta Nº 08/2023.

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

CONCLUSIONES

Los tres biomarcadores analizados (dímero D, troponinas y NT-proBNP) disminuyen sus valores con el paso del tiempo tras el evento agudo.

- El NT-proBNP sigue una disminución lineal y progresiva hasta lograr valores normales en la tercera determinación.
- La troponina permanece elevada en las primeras 48 horas para después, descender rápidamente hasta la normalidad en la última analítica.
- Con los valores de dímero D se produce una disminución precoz de los mismos en las primeras 48 horas.

Los pacientes con niveles más altos de NT-proBNP y/o de troponinas en la primera determinación se relacionan con una mayor puntuación en la escala de PESIs. Por el contrario, no se puede concluir esta misma premisa con los valores de dímero D.

No se puede concluir significativamente que valores más altos de NT-proBNP, troponinas o dímero D se correlacionen con un riesgo mayor de presentar disfunción cardíaca o inestabilidad hemodinámica en el momento agudo tras el diagnóstico de TEP.

Tampoco se han obtenido resultados significativos que relacionen los niveles de los tres biomarcadores estudiados con la clasificación de riesgo del tromboembolismo pulmonar.

ANEXOS

Anexo 1. Acuerdo de confidencialidad



ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

D/Dña Patricia Iñiguez de Heredia Monforte con DNI 72850175K domiciliado en dependiente de la institución HCU con título de proyecto "NUEVOS BIOMARCADORES EN EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR", asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Solo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

Primera.- El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

Segunda.- Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

Tercera.- En caso de que la información resulte revelada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc,) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

Cuarta.- El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

Quinta.- El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza a 8 de marzo de 2023

Firma de la Dirección
EL DIRECTOR DE HOSPITAL
salud
servicio aragonés de salud
Fdo: [Firma]
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESA
DIRECCIÓN
Fdo: Jpaq - Costán Galland

Firma del Solicitante
[Firma]
Fdo: Patricia Iñiguez de Heredia.
MIR 2º AÑO NEUMOLOGÍA

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Título de la investigación:

BIOMARCADORES EN EL TRAMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO. ESTUDIO PILOTO.

Investigador Principal: Patricia Iñiguez de Heredia Monforte

Tfno: 663141021

Mail: pinniguezdeheredia@salud.aragon.es

Centro: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para solicitar su participación en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Su participación es absolutamente voluntaria, en ningún caso debe sentirse obligado a participar, pero es importante para obtener el conocimiento que necesitamos. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética. Antes de tomar una decisión es necesario que:

- lea este documento entero
- entienda la información que contiene el documento
- haga todas las preguntas que considere necesarias
- tome una decisión meditada
- firme el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de esta hoja y del documento de consentimiento firmado. Por favor, consérvelo por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque usted ha sido diagnosticado de un tromboembolismo pulmonar agudo. Una patología relativamente frecuente con posibles complicaciones importantes para el paciente tanto en el momento agudo como a largo plazo durante el seguimiento.

En total en el estudio participarán los pacientes con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo que firmen el consentimiento informado durante un periodo de tiempo concreto (mayo 2023 hasta septiembre 2023). Este estudio sólo se está llevando a cabo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

Este trabajo consiste en la determinación y monitorización de parámetros analíticos y biomarcadores concretos que podrían estar relacionados con el tromboembolismo pulmonar agudo (TEP)

Se procederá a relacionar los datos obtenidos con la clasificación de riesgo inicial, la evolución clínica, el pronóstico a corto y largo plazo, las complicaciones y la mortalidad.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Una vez haya sido diagnosticado de tromboembolismo pulmonar agudo lo habitual es permanecer ingresado unos días a criterio del facultativo encargado del caso. La investigación no influye en el manejo y seguimiento habitual de los pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo.

Al diagnóstico, siguiendo el protocolo habitual, se le realizará una analítica de sangre urgente. El investigador principal se pondrá en contacto con cada uno de los potenciales participantes para explicarles en qué consiste la participación en este estudio y para resolver las posibles dudas que se tengan al respecto. Una vez el paciente ha entendido el proceso, confirmará su participación y firmará el consentimiento informado.

A partir de este momento, el investigador principal podrá ponerse en contacto con el departamento de bioquímica para añadir los parámetros necesarios para el estudio a la analítica urgente extraída previamente al paciente en el momento agudo evitando así la necesidad de una nueva analítica de sangre.

El paciente continuará con el protocolo habitual, permaneciendo ingresado y con el tratamiento que se haya considerado oportuno desde el momento inicial. A las 48h del evento agudo, se repetirá una nueva determinación sanguínea completa. Este estudio en ningún momento influirá ni comprometerá el seguimiento y la actuación en la práctica clínica habitual. El alta hospitalaria será determinada por el facultativo al cargo en el momento que se considere oportuno. Al alta se entregará un volante de analítica sanguínea que tendrá que hacerse antes de la consulta programada para revisión.

Al mes del evento agudo, se realizará un control en consultas externas para ver evolución del paciente, en este momento se revisará la analítica que se deberá haber realizado unos días antes de la consulta. Si no hay incidencias, se le citará en 3 meses en consultas externas para control evolutivo con una nueva analítica, siendo ésta la última determinación sanguínea que vaya a ser incluida en el estudio, el resto de las pruebas complementarias o analíticas que solicite el facultativo responsable no se tendrán en cuenta para la investigación.

Los investigadores además necesitarán acceder a su historial clínico para revisar sus antecedentes y datos de pruebas a revisar.

Todos los procedimientos que han sido explicados en este apartado forman parte de la práctica clínica habitual en el seguimiento de pacientes con TEP agudo, simplemente se añaden determinaciones extra en la analítica de sangre que no suponen un riesgo aumentado para el paciente.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

El paciente no estará sometido a un riesgo extra por el hecho de ser parte de esta investigación. El único riesgo será en el momento de la extracción sanguínea. El principal tratamiento para el TEP es la anticoagulación, tratamiento que favorece la aparición de hematomas, por lo que existe un riesgo ligeramente mayor de la aparición de éstos. Se procurará minimizar la aparición de hematoma post-punción mediante la presión continua en la zona de venopunción durante los 10 minutos posteriores al procedimiento.

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento usted no obtendrá ningún beneficio por su participación si bien contribuirá al avance científico y al beneficio social. Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación

7. ¿Cómo se van a tratar mis datos personales?

Información básica sobre protección de datos.

Responsable del tratamiento: Patricia Iñiguez de Heredia Monforte

Finalidad: Sus datos personales serán tratados exclusivamente para el trabajo de investigación a los que hace referencia este documento.

Legitimación: El tratamiento de los datos de este estudio queda legitimado por su consentimiento a participar.

Destinatarios: No se cederán datos a terceros salvo obligación legal.

Derechos: Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y portabilidad de sus datos, de limitación y oposición a su tratamiento, de conformidad con lo dispuesto en la LO 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679) ante el investigador principal del proyecto, pudiendo obtener información al respecto dirigiendo un correo electrónico a la dirección dpd@salud.aragon.es.

Así mismo, en cumplimiento de lo dispuesto en el RGPD, se informa que, si así lo desea, podrá acudir a la Agencia de Protección de Datos (<https://www.aepd.es>) para presentar una reclamación cuando considere que no se hayan atendido debidamente sus derechos.

El tratamiento de sus datos personales se realizará utilizando técnicas para mantener su anonimato mediante el uso de códigos aleatorios, con el fin de que su identidad personal quede completamente oculta durante el proceso de investigación.

A partir de los resultados del trabajo de investigación, se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas en congresos o revistas científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

8. ¿Cómo se van a tratar mis muestras biológicas?

Como ya le hemos explicado en el apartado 4, dentro de este estudio vamos a recoger las siguientes muestras de sangre: se recogerán un total de 4 determinaciones sanguíneas (en el momento agudo, a las 48 horas, al mes y a los 3 meses).

Dichas muestras serán analizadas en el Hospital Clínico de Zaragoza y se estudiarán parámetros bioquímicos de interés.

Una vez terminado el proyecto, sus muestras o el material sobrante se destruirá.

Los datos serán conservados durante 5 años (art 52, Ley 14/2007) y el personal que tendrá acceso a dichos datos será exclusivamente los miembros del equipo investigador.

9. ¿Quién financia el estudio?

Este proyecto se financia con fondos propios procedentes del grupo de investigación GII5084. En caso necesario, se solicitarán financiación en convocatoria pública o de promotor privado.

10. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

11. ¿Puedo cambiar de opinión?

Su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria (sólo para proyectos en el ámbito asistencial). Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio. En caso de que decida retirarse del estudio puede solicitar la destrucción de los datos, muestras u otra información recogida sobre usted. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

12. ¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En la primera página de este documento está recogido el nombre y el teléfono de contacto del investigador responsable del estudio. Puede dirigirse a él en caso de que le surja cualquier duda sobre su participación.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta y le reiteramos nuestro agradecimiento por contribuir a generar conocimiento científico.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: BIOMARCADORES EN EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO. ESTUDIO PILOTO.

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: Patricia Iñiguez de Heredia Monforte (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos/mi relación con el investigador (según dónde se realice)

Presto libremente mi consentimiento para participar en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

.....
.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

.....



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.I. PI23/174

19 de abril de 2023

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 19/04/2023, Acta Nº 08/2023 ha evaluado la propuesta de Trabajo:

Título: Biomarcadores en el tromboembolismo pulmonar agudo. Estudio piloto

Alumna: Patricia Iñiguez De Heredia Monforte

Tutores: Miguel Ángel Aibar Arregui, Laura Anoro Abenoza

Versión protocolo: Versión 1. 15/03/2023

Versión documento de información y consentimiento: v2, 12/04/2023

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención consentimientos informados y el adecuado tratamiento de los datos, en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2023.04.21
13:42:44 +02'00'

María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Ilustraciones

Ilustración 1. Algoritmo de selección de pacientes con indicación para solicitar determinación de dímero D. Giannitsis E, Mills NL, Mueller C. d-Dimer in suspected pulmonary embolism. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care [Internet]. 2023 (20).....	13
Ilustración 2. Algoritmo de la Estrategia YEARS. Imagen adaptada al Castellano. Van der Hulle et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet (London, England), 390(10091), 289–297 (23).	14
Ilustración 3. Estrategia de tratamiento según la clasificación de riesgo del tromboembolismo pulmonar.....	24
Ilustración 4. Estrategia de seguimiento y diagnóstico precoz de HTPTEC (60).	25
Ilustración 5. Correlación entra la determinación de NT-proBNP de la primera analítica realizada y la puntuación de la escala de PESI simplificada.....	36
Ilustración 6. Correlación entre la determinación de troponinas de la primera analítica realizada y la puntuación de a escala de PESIs.	37
Ilustración 7. Correlación entre la determinación de dímero D de la primera analítica realizada y la puntuación en la escala de PESI simplificada.	37
Ilustración 8. Gráfico de la relación entre NT-proBNP al diagnóstico del TEP y la presencia o no de disfunción ventricular.....	38
Ilustración 9. Gráfico de la relación entre las troponinas (TR) al diagnóstico del TEP y la presencia o no de disfunción ventricular.....	38
Ilustración 10. Gráfico de la relación entre el dímero D al diagnóstico del TEP y la presencia o no de disfunción ventricular.	38
Ilustración 11. Gráfico de la relación entre NT-proBNP y la presencia o no de inestabilidad hemodinámica.....	39
Ilustración 12. Gráfico de la relación entre las troponinas y la presencia o no de inestabilidad hemodinámica.....	39
Ilustración 13. Gráfico de la relación entre el dímero D y la presencia o no de inestabilidad hemodinámica.....	40

Tablas

Tabla 1: Factores de riesgo predisponentes para sufrir un tromboembolismo venoso.....	10
Tabla 2: Escala de Wells.	11
Tabla 3: Escala de Ginebra.	11
Tabla 4: Criterios PERC.....	12
Tabla 5. Hallazgos ecográficos de sobrecarga de cavidades derechas o disfunción de ventrículo derecho. (9).....	17
Tabla 6: Escala PESI simplificada.	20
Tabla 7. Clasificación de la gravedad de tromboembolismo pulmonar.....	21
Tabla 8. Estadística descriptiva de las variables cualitativas de la muestra expresadas tanto en valores absolutos como en su porcentaje correspondiente.....	31

Tabla 9. Estadística descriptiva de variables cuantitativas de la muestra, que siguen una distribución normal ($p > 0.05$), expresadas en media y desviación estándar.	32
Tabla 10. Estadística descriptiva de variable cuantitativa de la muestra, que sigue una distribución no normal ($p < 0.05$), expresada en mediana y rango intercuartílico.....	32
Tabla 11. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal, de la primera determinación analítica.....	33
Tabla 12. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal, de la primera determinación analítica.....	33
Tabla 13. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal, de la segunda determinación analítica.....	34
Tabla 14. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal, de la segunda determinación analítica.....	34
Tabla 15. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal, de la tercera determinación analítica.....	34
Tabla 16. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal, de la segunda determinación analítica.....	35
Tabla 17. Gráfico de evolución en las tres determinaciones (momento agudo, a las 48 horas y al mes) del NT-proBNP (A), troponinas (B) y dímero D (C).	35
Tabla 18. Análisis estadístico entre los biomarcadores estudiados y la clasificación del riesgo de TEP mediante el test de Kruskal-Wallis.....	40

Anexos

Anexo 1. Acuerdo de confidencialidad.....	46
Anexo 2. Documento de información para el paciente y consentimiento informado.	47
Anexo 3. Informe favorable del CEICA.	52

BIBLIOGRAFÍA

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: A major contributor to global disease burden. Vol. 34, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 2363–71.
2. Galié N, Manes A, Dardi F, Palazzini M. Thrombolysis in high-risk patients with acute pulmonary embolism: Underuse of a life-saving treatment in the real-world setting. Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 530–2.
3. Jiménez D, De Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism Analysis From the RIETE Registry. 2016.
4. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. Vol. 20, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research; 2023. p. 248–62.
5. McIntyre KM, Sasahara AA, West Roxbury F. The Hemodynamic Response to Pulmonary Embolism in Patients Without Prior Cardiopulmonary Disease.
6. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Marques KMJ, Marcus JT, Postmus PE, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2006;291:1731–7. Available from: www.ajpheart.org
7. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Vascular Medicine Predictive Value of the High-Sensitivity Troponin T Assay and the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in Hemodynamically Stable Patients With Acute Pulmonary Embolism A Prospective Validation Study. 2011; Available from: <http://circ.ahajournals.org>
8. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction [Internet]. Vol. 48, *Cardiovascular Research*. 2000. Available from: www.elsevier.com/locate/cardiores
www.elsevier.nl/locate/cardiores
9. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 543–603.
10. Prandoni P. Acquired Risk Factors for Venous Thromboembolism in Medical Patients [Internet]. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2005/1/458/645220/458.pdf>
11. Pollack C V., Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 8;57(6):700–6.

12. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism [Internet]. Vol. 162, *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. Available from: www.atsjournals.org
13. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman M V., et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4186–95.
14. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 Clinical Decision Rules in the Diagnostic Management of Acute Pulmonary Embolism A Prospective Cohort Study [Internet]. 2011. Available from: www.annals.org
15. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Grégoire ;, et al. Simplification of the Revised Geneva Score for Assessing Clinical Probability of Pulmonary Embolism [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
16. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008 Jan;99(1):229–34.
17. Biss TT, Brandão LR, Kahr WHA, Chan AKC, Williams S. Clinical probability score and D-dimer estimation lack utility in the diagnosis of childhood pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009 Oct;7(10):1633–8.
18. Ceriani E, Combescure C, Le gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(5):957–70.
19. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004 Aug;2(8):1247–55.
20. Giannitsis E, Mills NL, Mueller C. D-dimer in suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2023 Sep 14;
21. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, De Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol*. 2001;115(1):150–2.
22. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014 Mar 19;311(11):1117–24.
23. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet*. 2017 Jul 15;390(10091):289–97.
24. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. Vol. 58, *Archivos de Bronconeumología*. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2022. p. 246–54.

25. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: Incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010 Aug;8(8):1716–22.
26. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: Optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*. 2003 May 1;227(2):455–60.
27. An J, Nam Y, Cho H, Chang J, Kim DK, Lee KS. Acute Pulmonary Embolism and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Clinical and Serial CT Pulmonary Angiographic Features. *J Korean Med Sci*. 2022;37(10).
28. Leonhardi J, Bailis N, Lerche M, Denecke T, Surov A, Meyer HJ. Computed Tomography Embolus Texture Analysis as a Prognostic Marker of Acute Pulmonary Embolism. *Angiology*. 2023 May 1;74(5):461–71.
29. Zantonelli G, Cozzi D, Bindi A, Cavigli E, Moroni C, Luvarà S, et al. Acute Pulmonary Embolism: Prognostic Role of Computed Tomography Pulmonary Angiography (CTPA). Vol. 8, *Tomography*. MDPI; 2022. p. 529–39.
30. Cozzi D, Moroni C, Cavigli E, Bindi A, Caviglioli C, Nazerian P, et al. Prognostic value of CT pulmonary angiography parameters in acute pulmonary embolism. *Radiologia Medica*. 2021 Aug 1;126(8):1030–6.
31. Seon HJ, Kim KH, Lee WS, Choi S, Yoon HJ, Ahn Y, et al. Usefulness of computed tomographic pulmonary angiography in the risk stratification of acute pulmonary thromboembolism: Comparison with cardiac biomarkers. *Circulation Journal*. 2011 Feb;75(2):428–36.
32. Chwan Ng AC, Chung T, Yong ASC, Wong HSP, Celermajer DS, Kritharides L. Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 Jan;4(1):122–8.
33. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. American Thoracic Society documents: An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline - Evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Radiology*. 2012 Feb;262(2):635–46.
34. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. Vol. 36, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009. p. 505–21.
35. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Papers Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism.
36. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency Physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. In: *Annals of Emergency Medicine*. 2014. p. 16–24.
37. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous

ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial [Internet].
www.thelancet.com. Available from: www.thelancet.com

38. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost*. 2006 Jun;95(6):963–6.
39. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: A statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar 1;18(3):226–41.
40. Meinel FG, Nance JW, Joseph Schoepf U, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medicine*. 2015 Jul 1;128(7):747-759.e2.
41. Côté B, Jiménez D, Planquette B, Roche A, Marey J, Pastré J, et al. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2017 Dec 1;50(6).
42. Yang P, Li H, Zhang J, Xu X. Research progress on biomarkers of pulmonary embolism. *Clinical Respiratory Journal*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
43. Romero C, Rodríguez L. Indicadores pronósticos en el tromboembolismo pulmonar. Vol. 25, *An Med Interna (Madrid)*. 2008.
44. Karolak B, Ciużyński M, Skowrońska M, Kurnicka K, Pływaczewska M, Furdyna A, et al. Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2023 Feb 1;12(4).
45. Guan Q, Liu C, Li W, Wang X, Gu R, Wang R, et al. Discussion on operation: To compare the curative effect of PMT and CDT in the treatment of middle and high risk stratified APE and the clinical application value of serum BNP, Tnl and plasma DFR levelse. *Front Surg*. 2023 Feb 1;10.
46. Sagcan G, Dogan Z, Uzun H, Cuhadaroglu C, Okumus G, Arseven O. Impact of Promising Biomarkers on Severity and Outcome of Acute Pulmonary Embolism. *Int J Gen Med*. 2023 Aug;Volume 16:3301–9.
47. Costabel JP. BIOMARCADORES EN EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR BIOMARKERS IN PULMONARY THROMBOEMBOLISM.
48. Torbicki A. Assessing the severity of acute pulmonary embolism: Back to the future? Vol. 40, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2019. p. 911–3.
49. García-Río F, Alcázar-Navarrete B, Castillo-Villegas D, Cilloniz C, García-Ortega A, Leiro-Fernández V, et al. Biomarcadores biológicos en las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol*. 2022 Apr;58(4):323–33.
50. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent Foramen Ovale Is an Important Predictor of Adverse Outcome in Patients With Major Pulmonary Embolism. 1998.

51. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. Vol. 24, *European Journal of Emergency Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 230–2.
52. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: A prospective cohort study. *Blood*. 2005;106(9):3049–54.
53. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The Weight-based Heparin Dosing Nomogram Compared with a “Standard Care” Nomogram A Randomized Controlled Trial [Internet]. 1993. Available from: <http://annals.org/>
54. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. 184 1997 by Excerpta Medica.
55. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescur C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. Vol. 36, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2015. p. 605–14.
56. Bajda J, Park AN, Raj A, Raj R, Gorantla VR. Inferior Vena Cava Filters and Complications: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Jun 6;
57. Marron RM, Rali P, Hountras P, Bull TM. Inferior Vena Cava Filters: Past, Present, and Future. Vol. 158, *Chest*. Elsevier Inc.; 2020. p. 2579–89.
58. Covello B, Radvany M. Back to the Basics: Inferior Vena Cava Filters. Vol. 39, *Seminars in Interventional Radiology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2022. p. 226–33.
59. Sheahan KP, Tongffr E, Lee MJ. A review of inferior vena cava filters. Vol. 96, *British Journal of Radiology*. British Institute of Radiology; 2023.
60. Farmakis IT, Keller K, Barco S, Konstantinides S V., Hobohm L. From acute pulmonary embolism to post-pulmonary embolism sequelae: Functional and hemodynamic implications. Vol. 52, *Vasa - European Journal of Vascular Medicine*. Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG; 2023. p. 29–37.
61. Barco S, Mavromanoli AC, Kreitner KF, Bunck AC, Gertz RJ, Ley S, et al. Preexisting Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Acute Pulmonary Embolism. *Chest*. 2023 Apr 1;163(4):923–32.