



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"

**CORRELACION DE NIVELES DE TROPONINA I, BNP/PRO-BNP, ACIDO URICO, Y
SODIO SERICO EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLIA PULMONAR AGUDA
CON EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR**

Tesis de posgrado para obtener el título de:
MEDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

Presenta:

Dr. Romeo Alejandro Solís Sanchez

Dr. José Fernando Guadalajara Boo.

Director de enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"

Asesor:

M. en C. Dr. Luis Efren Santos Martinez

Medico Adscrito al servicio de Terapia intensiva postquirúrgica
Del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

MÉXICO DF.

AGOSTO DEL 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director de enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"

M. en C. Dr. Luis Efren Santos Martínez
Asesor de Tesis.
Medico Adscrito al servicio de Terapia intensiva postquirúrgica
Del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. Romeo Alejandro Solís Sánchez
Medico Residente de Tercer año de Cardiología
Del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme compartir con todos mis seres amados la experiencia de vivir cada detalle al máximo.

A mis padres por darme la vida, amor incondicional, los consejos y valores que me prepararon para lograr una de las metas que hoy culmina.

A mis princesas Fernanda y Regina por ser la fuerza que me impulsa cada día a ser mejor persona.

A mi esposa María José por su apoyo y amor brindado en todo momento que hicieron plena esta etapa concluida.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, por la invaluable experiencia de formarme como Cardiólogo.

A mi asesor de tesis, Dr. Luis Efrén Santos Martínez, por el apoyo y orientación durante la realización de esta Tesis.

Al Dr. Juan Molerés y Dr. Carlos Toledo, por despertar en mí el valor y estimación de esta profesión.

Al Dr. José Fernando Guadalajara Boo, por ser la fuente de inspiración y enseñanza de este Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

A todos ellos sinceramente, gracias.

I.- INDICE

II.- Abreviaturas.....	1
III.- Introducción.....	3
IV.- Marco teórico.....	5
V.- Justificación.....	22
VI.- Objetivos.....	23
VII.- Hipótesis.....	23
VIII.-Material y Métodos.....	24
IX. Análisis Estadístico.....	27
X.- Resultados	29
XI.- Discusión.....	31
XII. Limitaciones del estudio.....	33
XIII.- Conclusiones.....	34
XIV.- Bibliografía.....	35
XV. Anexos.....	44

II. - ABREVIATURAS

ATC: Angio tomografía computada

ATP: Adenosintrifosfato

AU: Acido Úrico

BNP: Péptido natriurético cerebral

DDVD: Diámetro diastólico del ventrículo derecho

DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo.

DVD: Disfunción ventricular derecha

ECOTE: Ecocardiograma transesofagico

ECOTT: Ecocardiograma transtoracico

ETV: Enfermedad tromboembolica Venosa

ETVP: Enfermedad tromboembolica venosa pulmonar

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HNF: Heparina no fraccionada

HP: Hipertensión pulmonar

HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembolica crónica

ICOPER: Registro cooperativo internacional de Tromboembolismo Pulmonar

INCICH: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

IRC: Insuficiencia renal crónica.

MAPPET: Estudio del manejo y pronostico del embolismo pulmonar.

MCD: Miocardiopatía dilatada.

Na: Sodio sérico

NYHA: New York Heart Association.

PAMP: Presión arterial pulmonar media

PESI: Índice de severidad de embolismo pulmonar

PIOPED: Investigación prospectiva sobre el diagnóstico del Tromboembolismo pulmonar

Pro BNP: Pro péptido Natriurético cerebral

PSAP: Presión sistólica de la artera pulmonar

TAPSE: Transanular protosistolic excursión

TEDP: Tromboendarterectomia pulmonar

TEP: Tromboembolia pulmonar

TEPA: Tromboembolia pulmonar aguda

TVP: Trombosis venosa profunda

VD: Ventrículo Derecho

VI: Ventrículo Izquierdo

V/Q: Ventilación/ Perfusión

III.- INTRODUCCION

La Tromboembolia pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP) son parte de una misma entidad, conocida como enfermedad tromboembolica venosa. Esta patología en cualquiera de sus presentaciones es un problema de salud discapacitante, que afecta a la población económicamente activa y etapa reproductiva, correspondiente al 1-2 % de los ingresos hospitalarios, con costo alto en el tratamiento y con impacto en la vida laboral. Sin embargo es considerada como la principal causa de muerte prevenible en pacientes hospitalizados.¹⁻²

La TEP es un síndrome que se origina como complicación de numerosos y diferentes padecimientos a partir de la formación de un trombo en el sistema venoso el cual emboliza a través del corazón derecho hasta alojarse en la circulación arterial pulmonar³, a pesar de los importantes avances en la profilaxis, diagnóstico y tratamiento la TEP se mantiene como un grave problema de salud mundial. La incidencia en Europa Occidental es de 60,000 a 100,000 casos nuevos por año, en Estados Unidos de Norteamérica es de 600,000, En nuestro país a pesar de que no conocemos bien su epidemiología, constituye una complicación habitual en la práctica médica nacional, esto sin tomar en cuenta lo difícil de realizar el diagnóstico en muchos de los centros hospitalarios que presentan importantes limitaciones en infraestructura necesaria para realizar estudios con la mayor sensibilidad en sus resultados.⁴ Cabe destacar que aproximadamente el 25- 50% de los casos de TEP pueden cursar asintomáticos.⁵

En el 1–4% de los casos de TEP aguda el sistema fibrinolítico fracasa y el trombo se organiza e integra en el sistema arterial pulmonar, con lo que se genera hipertensión pulmonar tromboembolica crónica (HPTC) con independencia de la recurrencia de

fenómenos tromboembólicos agudos. La causa es desconocida, aunque la impresión más extendida es que la presión elevada es provocada por un episodio de TEP con daño endotelial, desencadenando alteraciones del equilibrio de moléculas vasoactivas que provocarían vasoespasmo, agregación plaquetaria y a mediano plazo remodelación vascular.⁶⁻⁸

En el contexto de la TEP es ampliamente conocida la utilidad biomarcadores tales como la Troponina I , BNP/pro BNP, para estratificar el riesgo de mortalidad o complicaciones adversas, y determinar qué pacientes son los mejores candidatos a una terapia más agresiva⁹⁻¹⁰ y recientemente se ha estudiado las concentraciones de sodio sérico en TEP aguda, encontrándose que existe relación de la hiponatremia con el incremento de la mortalidad a 30 días, postulándose como explicación la disfunción del ventrículo derecho (VD), en el contexto que la hiponatremia es un marcador neurohormonal que refleja la liberación no osmótica de vasopresina como consecuencia de la activación del sistema neuroendocrino,¹¹ también se han señalado en diversos estudios que la hipoxia tisular, que disminuye el ATP activa la degradación de nucleótidos de Purina condicionando sobreproducción de ácido úrico, sugiriéndose como predictor de morbi- mortalidad en pacientes con tromboembolia pulmonar aguda.

12-14

Lo anterior nos lleva a preguntarnos si el nivel alcanzado de estos marcadores durante la fase aguda del evento tromboembólico pulmonar se relaciona con el desarrollo de hipertensión pulmonar a largo plazo. Por lo que el presente estudio pretende demostrar si existe relación entre la elevación de estos marcadores durante la fase aguda de TEP y el desarrollo y grado de Hipertensión pulmonar.

IV.- MARCO TEORICO.

Tromboembolia pulmonar

La tromboembolia pulmonar (TEP) es la obstrucción de una o más arterias pulmonares, principales o periféricas, producida por émbolos, que en la gran mayoría de los casos se originan en los miembros inferiores. Desde este punto de vista, la TEP puede considerarse como una complicación de la TVP y por eso, el término enfermedad tromboembólica venoso pulmonar (ETVP), resulta útil para describirlos conjuntamente.^{4,}

15

La TEP supone entre el 5-6% de las muertes hospitalarias y en la mayoría de los que fallecen por esta causa, lo hacen en pocas horas (el 85% muere en 6 horas). La mortalidad, en general, se considera que es del 6 al 10%, pero puede alcanzar el 25-30% en los casos graves no tratados; no obstante, la información disponible es muy variable.¹⁶⁻¹⁷ En un registro general internacional reciente, la mortalidad a los 3 meses es del 17,5%. Llama la atención que, cuando se hace una comparación anatomo-clínica, sólo se realiza el diagnóstico en el 30% de los casos (12-40%), lo que significa una omisión diagnóstica, a pesar de que entre un 8-52% de las autopsias muestra evidencia de TEP reciente ó antigua; su incidencia no parece ir disminuyendo, debido a la existencia de una población en riesgo en continuo aumento.⁴

Las consecuencias de la TEP aguda son principalmente hemodinámicas y se hacen aparentes cuando más del 30-50% del lecho pulmonar arterial está ocluido por tromboémbolos. Las consecuencias principales de un episodio pulmonar tromboembólico son de tipo hemodinámico.¹⁸ Los émbolos grandes o múltiples pueden aumentar abruptamente la resistencia vascular pulmonar hasta un nivel de poscarga que el VD no

puede asumir. Puede ocurrir muerte súbita, normalmente en la forma de disociación electromecánica.¹⁹ En los pacientes que sobreviven al episodio embólico agudo a pesar de la insuficiencia del VD, los sensores sistémicos activan el sistema simpático. La estimulación inotrópica y cronotrópica y el mecanismo de Frank-Starling producen un aumento de la presión arterial pulmonar, que ayuda a restablecer el flujo pulmonar en reposo, el llenado ventricular izquierdo y el gasto cardiaco. Estos mecanismos compensatorios, junto con la vasoconstricción sistémica, pueden estabilizar la presión arterial sistémica,²⁰ lo cual tiene gran importancia, ya que la reducción de la presión aórtica puede afectar a la perfusión coronaria del VD y la función del VD. No obstante, no es de esperar que un VD de pared fina, no precondicionado, genere presiones pulmonares medias que excedan los 40 mmHg.²¹

La enfermedad cardiovascular preexistente puede influir en la eficacia de los mecanismos compensatorios y, consecuentemente, afectar al pronóstico de la enfermedad.⁴ Los émbolos distales y de menor tamaño, incluso cuando no afectan al estado hemodinámico, pueden causar áreas de hemorragia pulmonar alveolar, que dan lugar a hemoptisis, pleuritis y normalmente derrame pleural leve. Esta presentación clínica se conoce como «infarto pulmonar». Su efecto en el intercambio gaseoso normalmente es leve, excepto en pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria preexistente.²²

Factores de riesgo en TEP aguda

El impacto real de cada factor de riesgo es variable, en grandes series el 40% de las TEP son de causa primaria, sin factor de riesgo conocido, la cirugía está presente en el 36%, la insuficiencia cardíaca en el 14%, los traumatismos en 6%, las neoplasias

en 4% y los trastornos sistémicos en el 1%; en el 10% se pueden detectar alteraciones de la coagulación.²³⁻²⁴

En la mayoría de las ocasiones la enfermedad tromboembólica se origina en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. En esta región los plexos venosos favorecen la trombosis secundaria a la estasis venosa en pacientes inmobilizados. Los factores predisponentes para la enfermedad tromboembólica²⁵ (Tabla 1) son el estasis venoso de cualquier causa, cualquier traumatismo incluida la cirugía, las quemaduras, el embarazo, el puerperio y la edad avanzada,²⁶ el uso de anticonceptivos orales y los tratamientos hormonales sustitutivos aumentan el riesgo de desarrollo de ETVP.²⁷ Todas las neoplasias aumentan el riesgo, aunque los adenocarcinomas se asocian con más frecuencia a enfermedad tromboembólica. El carcinoma broncogénico es la neoplasia más frecuentemente asociada a ETVP actualmente. Otros factores que predisponen a enfermedad tromboembólica incluyen niveles elevados de anticuerpos antifosfolípido, las trombosis previas, la hiperhomocisteinemia leve a moderada²⁸⁻²⁹ (de causa genética o secundaria a déficit de ácido fólico, déficit de B12, déficit de B6, insuficiencia renal, hipotiroidismo, edad avanzada y hábito tabáquico) y algunas enfermedades mieloproliferativas crónicas como la policitemia. Los factores clásicos de riesgo aterogénico como el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las hiperlipidemias no aumentan el riesgo de trombosis venosa.²⁵ Los factores genéticos que predisponen al desarrollo de enfermedad tromboembólica se han agrupado con el término de trombofilias hereditarias,³⁰ cuya frecuencia es significativamente mayor en pacientes consecutivos no seleccionados con trombosis venosa que en sujetos sanos. Este término incluye la mutación G1691A del gen del factor V (factor V Leiden), la mutación G20210A del gen de la protrombina (factor II) y la mutación homocigoto C677T

en el gen de la metileno-tetrahidrofolato reductasa. Otras causas menos frecuentes de trombofilia incluyen los déficits de antitrombina, de proteína C y de proteína S, las disfibrinogenemias, la homocistinuria homocigota y las concentraciones elevadas de factor VIII determinadas por los grupos sanguíneos A o B. Estudios recientes han demostrado que el factor V Leiden es un claro factor de riesgo para el desarrollo de ETVP. Quizá la presencia de este defecto de coagulación hace al trombo más adherente a la pared venosa e impide su migración; además se ha comprobado que los pacientes con factor V Leiden presentan una prevalencia mucho menor de trombosis en territorio ilio-femoral que aquellos con factor V normal. Aunque estos hallazgos no permiten cuestionar el concepto de enfermedad tromboembólica como entidad única, ponen de manifiesto que se trata de una enfermedad con amplia variedad de manifestaciones clínicas, moduladas parcialmente por factores genéticos.³¹

Aunque la TEP puede ocurrir en pacientes sin ningún factor predisponente identificable, normalmente es posible identificar uno o más factores predisponentes (TEP secundaria). La proporción de pacientes con TEP idiopática o no provocado fue de alrededor del 20% en el Registro ICOPER (Registro cooperativo internacional de Tromboembolismo Pulmonar).¹⁸

Tabla 1 Factores de riesgo para ETV

Primarios	Secundarios
<ul style="list-style-type: none">• Factor V de Leyden• Déficit de antitrombina III• Déficit de proteína C• Déficit de proteína S• Deficiencia de plasminógeno• Displasminogenemia• Disfibrogenemia congénita• Hiperhomocisteinemia• Anticuerpos anticardiopina• Mutación 20210 ó de la protrombina• Deficiencia de factor XII• Déficit de cofactor de heparina• Aumento de la glicoproteína rica en histidina• Trombomodulina	<ul style="list-style-type: none">• Trauma• Fracturas• Cardiovascular/ACV• Edad avanzada• Catéteres venosos centrales• Insuficiencia venosa crónica• Tabaquismo• Embarazo• Puerperio• Enfermedad de Crohn• Síndrome nefrótico• Policitemia• Macroglobulinemia de Waldenstrom• Anormalidades plaquetarias• Cirugía• Inmovilización• Malignidad• Quimioterapia• Obesidad• Falla cardíaca• Viajes por largas distancias• Anticonceptivos orales• Anticoagulante lúpico• Superficies protésicas

ACV: Accidente cerebrovascular; ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

Probabilidad y Diagnóstico de TEP:

Resulta uno de los capítulos más analizados y estudiados del diagnóstico en Medicina. Clásicamente se han seguido los siguientes pasos para el abordaje de esta enfermedad: 1) sospecha clínica fundada, 2) gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión (V/Q) y 3) arteriografía pulmonar si persistían dudas. 4) Angiotomografía 5) Estratificación del riesgo con de biomarcadores séricos.

Son varios los signos clínicos a tener en cuenta para evaluar la posible evolución de un paciente hacia una TEP aguda (Tabla 2). Es clave que el clínico sospeche ó se plantee la posibilidad de que exista una TEP aguda. Su gravedad está en relación con su presentación clínica; en casos de TEP masiva, destaca la presencia de shock, cianosis, así como signos sugestivos de falla del VD (ruidos de galope, soplo de regurgitación tricuspídea, etc.); si la afectación es menor, los enfermos suelen presentarse con disnea, taquipnea y taquicardia de instauración súbita; otros hallazgos como dolor pleurítico y hemoptisis son menos frecuentes e indican obstrucciones distales cercanas a la pleura.

Se afirma que la semiología puede tener un valor pronóstico positivo del 0,60 y negativo del 0,84³². El valor del juicio clínico implícito se ha demostrado en diversas series de gran tamaño; una de ellas es la Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) (Investigación prospectiva sobre el diagnóstico del Tromboembolismo pulmonar), donde se encontraron tres hallazgos principales en este estudio: *a)* la clasificación de los pacientes en tres categorías de probabilidad clínica de TEP es bastante precisa, y la prevalencia de TEP aumenta con el aumento de la probabilidad clínica (baja, 9%; moderada, 30%; alta, 68%); *b)* el 90% de los pacientes tienen una probabilidad clínica baja o moderada (es decir, no alta), y *c)* para un resultado idéntico de gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión (gammagrafía V/Q), la prevalencia de TEP varía considerablemente de acuerdo con la prueba previa o la probabilidad clínica.³³

Las limitaciones principales del juicio implícito son la falta de estandarización y la imposibilidad de transmitir este conocimiento. Por esta razón, en los últimos años se han desarrollado diversas reglas explícitas de predicción clínica. La más usada es la

regla canadiense, Wells et al³⁴ y Ginebra³⁵ (Tabla 3). Esta regla se ha validado extensamente usando un esquema de tres categorías (probabilidad clínica baja, moderada o alta) y un esquema de dos categorías (TEP probable o improbable).³⁶

Tabla 2. Prevalencia de síntomas y signos en pacientes con sospecha de TEP, según el diagnóstico final

	TEP confirmado	TEP excluido
Síntomas		
Disnea	80%	59%
Dolor torácico (pleurítico)	52%	43%
Dolor torácico (subesternal)	2%	8%
Tos	20%	25%
Hemoptisis	11%	7%
Síncope	19%	11%
Signos		
Taquipnea (≥ 20 /min)	70%	68%
Taquicardia (> 100 /min)	26%	23%
Signos de TVP	15%	10%
Fiebre ($> 38,5$ °C)	7%	17%
Cianosis	11%	9%

TEP: Tromboembolia pulmonar

Por otra parte cuando ya se ha diagnosticado TEP mediante los métodos antes mencionados, es bien conocida la importancia de la estratificación del riesgo. Recientemente se ha revisado la evidencia disponible sobre el significado pronóstico que tienen el shock y la hipotensión en la TEP aguda.³⁷ En su mayor parte, esta evidencia procede de estudios observacionales como el ICOPER y el registro Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial (MAPPET) (Estudio del manejo y pronóstico del embolismo pulmonar).^{18, 38} En un análisis *post hoc* de los datos del estudio ICOPER, la tasa de mortalidad por cualquier causa a los 90 días fue del 52,4% (IC del 95%, 43,3%-62,1%) en pacientes con una presión arterial sistólica < 90 mmHg comparada con el

14,7% (IC del 95%, 13,3%-16,2%) en pacientes normotensos,¹⁸ considerándose a ambos (hipotensión y shock) como marcadores de alto riesgo.³⁸

Tabla 3. Reglas de predicción clínica para el TEP: score de Wells y el score revisado de Ginebra

Score revisado de Ginebra	Puntos	Score de Wells	puntos
Factores predisponentes		Factores predisponentes	
Edad > 65 años	+1	TVP o TEP previo	+1.5
TVP o TEP previo	+3	Cirugía reciente o inmovilización	+1.5
Cirugía o fractura de 1 mes o menos	+2	Cáncer	+1
	+2		
Síntomas		Síntomas	
Dolor unilateral en extremidades inferiores		Hemoptisis	+2
Hemoptisis	+3		
	+2	Signos clínicos	
Signos clínicos		Frecuencia cardiaca > 100 lat/min	+1.5
Frecuencia cardiaca 75-94 lat/min		Signos clínicos de TVP	+3
≥ 95 lat/min	+3	Juicio clínico	
Dolor a la palpación en venas profundas en extremidades inferiores y edema unilateral	+5	Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	+3
	+4		
		Probabilidad clínica (3 niveles)	Total
Probabilidad clínica		Baja	0-1
Baja	Total	Intermedia	2-6
Intermedia	0-3	Alta	≥7
Alta	4-10	Probabilidad clínica (2 niveles)	
	≥ 11	TEP improbable	0-4
		TEP probable	>4

lat/min: Latidos por minuto

Así también ya está bien establecida la importancia de la evaluación de la función del VD mediante ECOTT en pacientes con TEP aguda. Un metaanálisis ha encontrado que el riesgo de mortalidad por TEP es más del doble que en los pacientes con signos ecocardiográficos de disfunción del VD³⁹. Desafortunadamente, los criterios de disfunción del VD difieren entre los estudios publicados e incluyen dilatación del VD,

hipocinesia, aumento del cociente en el diámetro de VI/VD y aumento de la velocidad del flujo en la insuficiencia tricuspídea. Así pues, como no existe una definición universal de disfunción del VD en la ecocardiografía, sólo se puede tener en cuenta un resultado completamente normal a la hora de definir una TEP de bajo riesgo.⁴⁰

Biomarcadores

a) Péptido natriurético cerebral (BNP)

La disfunción ventricular derecha está asociada a un aumento del estiramiento miocárdico que produce una liberación del péptido natriurético cerebral o de tipo B (BNP). Cada vez hay más evidencia de que en la TEP aguda la concentración de BNP o del dominio N-terminal del pro BNP (NT-pro BNP) refleja la gravedad de la disfunción del VD y el deterioro hemodinámico, además de información pronóstica adicional a la que se deriva de la ecocardiografía.⁴¹⁻⁴⁴ Aunque las concentraciones elevadas de BNP o de NT-proBNP están relacionadas con un resultado clínico peor, su VPP es bajo (12-26%). Por otra parte, las concentraciones bajas de BNP o de NT-proBNP pueden utilizarse de forma fiable para identificar a los pacientes con buen pronóstico en cuanto a la mortalidad a corto plazo o a un resultado clínico complicado (VPN, 94-100%).^{42, 45-46}

b) Troponinas cardíacas

Se ha documentado la presencia de infarto transmural del VD con arterias coronarias permeables en autopsias de pacientes que habían muerto por una TEP masivo.⁴⁷ Diversos estudios observacionales han descrito una elevación de la concentración de Troponinas cardíacas durante la TEP. Aunque el miocardio del VD no tiene por qué ser la única fuente de troponinas, se ha descrito repetidamente que la

elevación de la concentración plasmática de las troponinas cardíacas se asocia a un peor pronóstico de los pacientes con TEP.⁴⁸⁻⁵⁰ La troponina T positiva se asoció a una mortalidad intrahospitalaria del 44%, comparada con el 3% para la troponina T negativa (*odds ratio* [OR] = 15,2; IC del 95%.⁵¹ En otro estudio, las concentraciones de troponina I y T se correlacionaron con la mortalidad intrahospitalaria y un curso clínico complicado.⁵² El aumento de la mortalidad intrahospitalaria también se ha descrito en pacientes normotensos con TEP usando valores de corte para la troponina T tan bajos como 0,01 ng/ml (OR = 21; IC del 95%, 1,2-389)⁵⁰. Se debe considerar la posibilidad de tomar muestras de sangre repetidamente durante las 6-12 h tras la admisión, porque unos resultados inicialmente negativos pueden convertirse en positivos, con implicaciones pronósticas⁴⁶. Un estudio posterior derivado de un ensayo terapéutico de gran tamaño analizó los datos de 458 pacientes consecutivos con TEP submasiva, se encontró que el 13,5% presentaba una concentración de troponina I cardíaca > 0,5 ng/ml, determinada dentro de las primeras 24 h de la presentación clínica. Un metaanálisis confirmó que la elevación de la concentración de troponinas se asocia a un aumento de la mortalidad en el subgrupo de pacientes hemodinámicamente estables (OR = 5,9; IC del 95%, 2,7-12,9).⁵¹ Sin embargo, se ha descrito repetidamente que la elevación de la concentración plasmática de las Troponinas cardíacas se asocia a un peor pronóstico de los pacientes con TEP, y en varios estudios se ha documentado que la elevación en la concentración de troponina durante la TEP, se ha relacionado con compromiso del VD, así como con una apropiada especificidad para predecir complicaciones, correlacionándose con mayor mortalidad en 44% de los pacientes con este biomarcador positivo, se demostró además, incremento de la probabilidad de shock a 30 días. Esta elevación es usualmente discreta y de corta duración comparada con la elevación en infarto de miocardio y se debe

considerar toma seriada de troponina con un set inicial y un control a las 12 horas, en los casos apropiadamente seleccionados, ya que niveles inicialmente negativos pueden positivizarse posteriormente.⁴⁹⁻⁵¹

c) Sodio Sérico

La hiponatremia es una anomalía electrolítica común entre los pacientes hospitalizados, y se ha asociado con malos resultados en pacientes con enfermedades cardiopulmonares agudas y crónicas, del ventrículo izquierdo como la insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, y neumonía.⁵³ En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda del corazón, la hiponatremia se correlaciona fuertemente con las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, renina y angiotensina II, neurohormonas que predicen los resultados adversos. En esos pacientes la liberación neurohormonal mediada de vasopresina es responsable de la disminución sérica de sodio.⁵⁴ Un estudio demostró que la hiponatremia se también se asocia con disfunción del VD pobre supervivencia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, los autores sugieren que la hiponatremia puede resultar de la activación neurohormonal, y ser una consecuencia de disfunción del VD más avanzada.⁵⁵ En otro estudio dirigido a evaluar el valor pronóstico de Sodio sérico durante la fase aguda de TEP, se demostró que una proporción sustancial de pacientes con TEP (21,1%) tenían hiponatremia en el momento de la presentación, además se encontró que los pacientes con hiponatremia tuvieron una mayor mortalidad a 30 días que los pacientes sin hiponatremia, y que la tasa de mortalidad aumentó con la severidad de la hiponatremia.¹¹ La mayor mortalidad entre los pacientes con hiponatremia se observó en todas las clases de riesgo PESI (tabla 4).

Del mismo modo, también se observó una asociación significativa entre la hiponatremia y reingreso hospitalario a 30 días (Figura 1).¹¹

Tabla 4. Asociación de mortalidad y el nivel de sodio sérico estratificado por severidad de TEP

Riesgo PESI	NIVELES SERICOS DE SODIO			p=
	< 130 mmol/l	130-135 mmol/l	> 135mmol/l	
I	0/12 (0.0)	10/334 (3.0)	22/2,185 (1.0)	0.02
II	7/45 (15.6)	28/463 (6.0)	62/2,386 (2.6)	<,0.001
III	16/65 (24.6)	52/578 (9.0)	134/2,375 (5.6)	<,0.001
IV	15/70 (21.4)	73/512 (14.3)	156/1,671 (9.3)	<,0.001
V	50/117 (42.7)	190/711 (26.7)	493/2,204 (22.4)	<,0.001

PESI: Índice de severidad de embolismo pulmonar

La activación neurohormonal también ha sido demostrada en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, y se produce en proporción al grado de de disfunción del ventrículo derecho.⁵³⁻⁵⁴ Por lo tanto, la hiponatremia puede indicar la activación neurohormonal en el contexto de TEP pulmonar relacionada a hipertensión arterial pulmonar y la subsecuente disfunción del VD, un factor de mal pronóstico ampliamente conocido en pacientes con TEP.⁴⁴

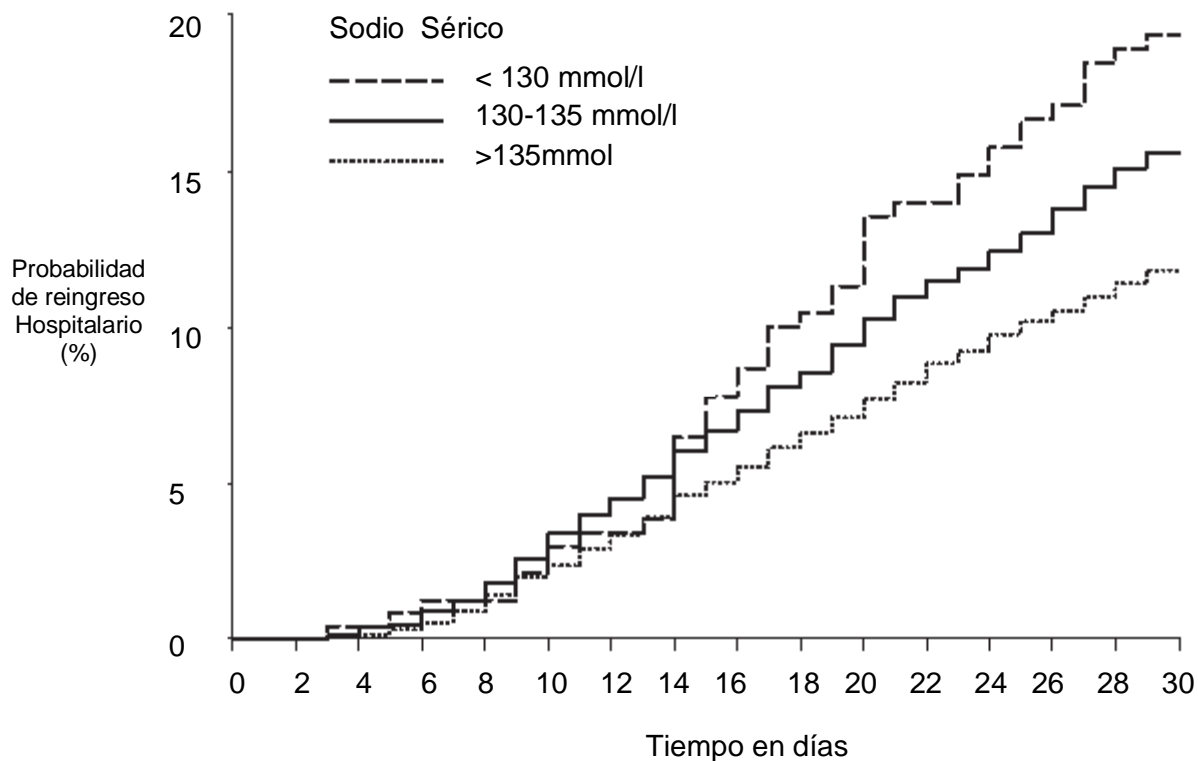


Figura 1. Estimación del reingreso hospitalario en pacientes con TEP de acuerdo a niveles de sodio Sérico. Curva de Kaplan Meier: Índice acumulado de reingreso hospitalario fue de 11,8, 15,6 y 19,3% para los pacientes con un nivel de sodio 0.135, 130-135, y 130 mmol / L (P, 0,001), respectivamente.¹¹

d) **Acido Úrico**

El ácido úrico (AU) es el producto final de la degradación de nucleótidos de purina. La hipoxia tisular agota el trifosfato de adenosina (ATP) y activa la degradación de nucleótidos de purina, dando lugar a sobreproducción de a ácido úrico.⁵⁶ Por lo tanto, los niveles séricos de AU están determinados por el desequilibrio entre la producción y excreción, de hecho, los niveles séricos de AU son más elevados en los estados de hipoxia, como en la disfunción del VD, cardiopatías cianóticas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).⁵⁷⁻⁵⁸

Recientemente se ha reportado que los niveles séricos de AU incrementan con la severidad de de la disfunción hemodinámica del VD, y se relaciona con la mortalidad de pacientes con Hipertensión pulmonar primaria así también se ha demostrado que existen niveles más elevados de ácido úrico (AU) en pacientes con TEP aguda y TEPC al ser comparados con controles sanos. En estos pacientes también se encontró que los niveles más altos de AU se correlacionaban con niveles más bajos de gasto cardiaco. Estos resultados sugirieron que los niveles de AU podrían incrementarse en proporción a la severidad de TEP o crónica.⁵⁹ El ácido úrico puede liberarse de tejidos isquémicos, incluyendo el miocárdico.⁶⁰ La hiperuricemia se ha sugerido como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades aterotromboticas, se ha postulado como explicación la inhibición de la degradación de adenosintrifosfato (ATP) por el AU y la subsecuente estabilización de agregados plaquetarios.⁶¹ Además de esto la hiperuricemia incrementa la adhesión plaquetaria y los pacientes con HPTC están en más alto riesgo de desarrollar trombosis vascular pulmonar in situ.⁶²

Hipertensión pulmonar tromboembolica crónica.

La HPTC se define como la persistencia de una presión arterial pulmonar media > 25 mmHg que persiste 6 meses después del diagnóstico de TEP.⁶ El simposio mundial de hipertensión pulmonar del 2008, enfatizó la importancia de la HPTC, la cual ocurre en 2 a 4% de pacientes después de una TEP aguda.⁶³ El diagnóstico a menudo es pasado por alto porque muchos pacientes no tienen historia de TEP. Los pacientes con HPTC típicamente tienen un periodo subclínico después de una TEPA, durante el cual los síntomas están ausentes, a pesar de haberse establecido hipertensión

pulmonar ⁶ El riesgo de desarrollar HPTC se incrementa con factores asociados con embolia pulmonar, trombofilia, y predisposición genética (tabla 5).⁶⁴⁻⁶⁵

Tabla 5. Factores de riesgo para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

<p>Factores específicos de la embolia pulmonar Embolismo pulmonar recurrente o no provocado Grandes defectos de perfusión durante el diagnóstico TEP Edad joven o adultos mayores ,durante el diagnóstico TEP Presión arterial pulmonar sistólica > 50 mm Hg en la manifestación inicial de embolismo pulmonar Hipertensión pulmonar persistente en el ecocardiograma realizado 6 meses después del diagnóstico de TEPA</p> <p>Condiciones médicas crónicas Infecciones por derivaciones quirúrgicas cardíacas, cables de marcapasos o desfibrilador pos esplenectomía Enfermedades inflamatorias crónicas La terapia de sustitución tiroidea cáncer</p> <p>Factores trombóticos Anticoagulante lúpico o anticuerpos antifosfolípidos Aumento de los niveles de factor VIII disfibrinogenemias</p> <p>Factores genéticos Grupos sanguíneos ABO distintos de O Polimorfismos HLA Fibrinólisis endógena anormal</p>
--

TEPA: Tromboembolia pulmonar aguda; TEP: Tromboembolia pulmonar;

Actualmente ningún régimen farmacológico previene la HPTC, excepto la anticoagulación con o sin fibrinólisis. Cuando se administra en pacientes hemodinámicamente estables con disfunción del VD debido a TEPA, la terapia fibrinolítica ha demostrado reducir la frecuencia de HPTC.⁶³

La HPTC se considera una complicación grave de la TEP aguda que ocasiona morbilidad y mortalidad importantes. Después de un episodio de TEP aguda la historia

natural del trombo es su resolución completa o casi completa quedando una mínima lesión residual que no impide la restauración de la hemodinámica pulmonar. Por razones todavía poco claras, en pacientes con HPTC, los trombos no se resuelven completamente, sino que siguen una vía diferente de organización y recanalización, dando lugar a residuos endotelializados que obstruyen o estrechan definitivamente las arterias pulmonares principales, lobares o segmentarias.⁶⁶ En una primera fase existe hipertrofia del VD como respuesta a la elevación de la resistencia vascular pulmonar. Dicha elevación produce cambios crónicos en la pared vascular dando lugar a un mayor incremento de la resistencia vascular pulmonar que favorece la re-trombosis y la extensión del trombo. En muchos pacientes se han encontrado cambios de arteriopatía hipertensiva tanto en la vasculatura afecta como en la no afecta, que consisten en hipertrofia de la capa media y fibrosis de la capa íntima. Dichos cambios histopatológicos de la vasculatura pulmonar se han demostrado en piezas de endarteriectomía.¹ La afectación de la vasculatura no implicada inicialmente en el evento agudo explicaría, por un lado, la falta de correlación entre la extensión de la obstrucción y el grado de hipertensión pulmonar y por otro, la progresión de la enfermedad en ausencia de nuevos episodios de TEP.^{63, 66} Su diagnóstico de sospecha se establece ante un cuadro de disnea progresiva de causa no explicada y antecedentes de TEP o TVP, lo cual suele estar presente en más del 50% de los casos.⁶² El ecocardiograma transtoracico establece la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) y tanto la gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión (V/P) como la Tomografía Computarizada angiografía (ATC) torácica ponen de manifiesto defectos de perfusión pulmonar. Los pacientes suelen presentar disnea progresiva de esfuerzo, con o sin signos de disfunción del VD como fatiga, palpitaciones, síncope o edema.

Los hallazgos clínicos de esta enfermedad están en relación con el grado de hipertensión pulmonar, y disfunción del VD. La caminata de 6 minutos puede ser útil para la evaluación de esta enfermedad, debido a que refleja la severidad clínica y hemodinámica, además de valorar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, hasta un 60% de pacientes no presentan historia de TEP aguda.^{6, 67}

Diferenciar la HPTC de la TEP recurrente, puede ser todo un reto, debido a la sobreposición de factores de riesgo para ambas entidades. La clave que nos orienta a considerar HPTC es el cuadro clínico de progresión gradual de HP y disfunción del VD, y la falta de respuesta al tratamiento fibrinolítico o antitrombotico.⁶⁷⁻⁶⁸

Los pacientes con síntomas y signos de HP e historia clínica compatible con TEP o HP de causa desconocida deberán ser estudiados para HPTC con el uso de pruebas de imagen. La evaluación ecocardiográfica rutinaria para detectar HP persistente dentro de los 6 meses posteriores a TEP puede ayudar a identificar pacientes que están en riesgo alto para HPTC.^{6, 67} La realización de ECOTT puede llevar a diagnóstico temprano de esta enfermedad, por lo cual puede mejorar el manejo y los resultados, esto se debe a que puede detectar la presencia de HP, el ECOTT es sensible para detectar HP y disfunción del VD, pero no es específico para el diagnóstico de HPTC. Los hallazgos ecocardiográficos comunes incluyen dilatación, hipocinesia o hipertrofia del VD; dilatación auricular derecha, movimiento septal paradójico sugestivo de sobrecarga de presión ventricular derecha durante la sístole e insuficiencia tricuspídea.^{67, 69} Sin embargo el ECOTT no puede diferenciar de forma segura entre TEP aguda, subaguda o crónico.⁶⁹

Con relación a la decisión terapéutica, es importante identificar a los pacientes que son quirúrgicamente accesibles en quienes se espera que la

tromboendarterectomia pulmonar (TEDP) resulte en una reducción sustancial de la resistencia vascular pulmonar. El tratamiento médico deberá reservarse para pacientes que no son candidatos al procedimiento quirúrgico o en aquellos con HP persistente o recurrente después de la TEDP.^{6, 70} El tratamiento médico de esta entidad está basado en el uso de análogos de las prostaglandinas, bloqueantes cálcicos, sildenafil, bosentan, agentes trombolíticos y drogas anticoagulantes. La mayoría de estas medidas terapéuticas son paliativas y pocas veces modifican el curso natural de la enfermedad. La TEDP, en cambio, es considerada actualmente el tratamiento de elección para pacientes en clase funcional III-IV cuando existe predominio de trombos proximales.^{6, 71}

V.- JUSTIFICACION

La TEP representa un problema de salud con alto costo en el tratamiento y con impacto en la vida laboral. En Estados Unidos de Norteamérica la incidencia es de 600,000, pero en nuestro país representa una complicación habitual en la práctica médica nacional. Sin embargo sabemos que en un porcentaje no despreciable (1-4%) de los casos de TEP aguda el sistema fibrinolítico fracasa y genera HPTC. Durante la disfunción ventricular derecha a la que están expuestos los pacientes tanto en etapa aguda y crónica, se ha encontrado que la hiperuricemia y la hiponatremia están relacionados con la morbimortalidad, y por ende al reingreso hospitalario. Por lo que en este estudio se establecerá si el nivel alcanzado de estos marcadores durante la fase aguda de TEP se relaciona con las alteraciones de biomarcadores y el desarrollo y grado de HPTC.

VI.- OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Conocer si existe correlación entre marcadores séricos como la troponina I, BNP, ácido úrico, sodio sérico con la PSAP en pacientes con TEP.

2. Estimar si en el seguimiento de los pacientes con TEP aguda se encuentra la PSAP elevada que sugiera desarrollo de HPTC.

VII.- HIPOTESIS GENERAL

Los marcadores séricos como la troponina I, BNP/pro-BNP, sodio sérico y ácido úrico correlacionan con el grado de incremento de la PSAP en la TEP aguda, además el de estimar la frecuencia de cuántos de estos sujetos tienen la PSAP elevada a los 6 meses de seguimiento del evento inicial.

Hipótesis Nula

“La elevación y nivel de troponina I, BNP/pro-BNP, sodio sérico y ácido úrico en pacientes con tromboembolia pulmonar aguda no correlacionan con la PSAP y el desarrollo y grado de Hipertensión pulmonar a 6 meses de seguimiento”.

Hipótesis alterna

“La elevación y nivel de troponina I, BNP/pro- BNP, sodio sérico y ácido úrico en pacientes con Tromboembolia pulmonar aguda correlacionan con la PSAP y grado de Hipertensión pulmonar a 6 meses de seguimiento”

VIII. MATERIAL Y METODOS

Mediante una cohorte retrospectiva se estudió un grupo de pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de TEP aguda de magnitud diversa, la población en estudio fue obtenida de los archivos del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH) abarcando los pacientes que fueron atendidos en dicho Instituto, en el periodo comprendido de enero del 2005 a enero 2010 y en quienes se les realizó determinaciones de ácido úrico, BNP/Pro-BNP, sodio sérico y troponina I, se les dio seguimiento ambulatorio en la consulta externa y que además se les realizó ecocardiograma transtorácico a los 6 meses del diagnóstico de TEP.

Criterios de inclusión.

- a) Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EP aguda atendidos en el INCICH de 2005 a 2010, confirmada por Angiotomografía pulmonar y/o gammagrama V/Q.
- b) Expediente completo en los datos encuestados (Anexo 1)
- c) Pacientes con seguimiento de manera ambulatoria en la consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez durante los 6 meses posteriores al diagnóstico de Tromboembolia pulmonar aguda.
- d) Pacientes con ecocardiograma transtorácico de control realizado INCICH a los 6 meses del evento embólico.

Criterios de exclusión.

- a) Pacientes con diagnóstico al ingreso de insuficiencia renal crónica, estado post paro cardiorespiratorio, choque cardiogénico, sepsis, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis/pericarditis, infarto agudo del miocardio, estado postoperatorio temprano, amiloidosis, hipotiroidismo y trauma cardíaco.
- b) Pacientes diagnosticados con TEP aguda en otra unidad y fuera de ventana para tratamiento y estudio.
- c) Pacientes diagnosticados con TEP aguda en el INCICH en quienes no se determinó los biomarcadores estudiados.
- d) Pacientes diagnosticados con TEP aguda en el INCICH del 2005 a 2010, que perdieron seguimiento ambulatorio en la consulta externa durante los 6 meses posteriores al evento tromboembólico.

La recolección de datos de los pacientes con diagnóstico de TEP sujetos a estudio se realizó de diciembre del 2010 a junio del 2011 a través del expediente físico y electrónico del INCICH, mismos que fueron capturados en hoja de recolección de datos creada en Excel (Anexo 1) con las variables de interés y posteriormente el análisis con programa estadístico SPSS V-19.

DEFINICION DE VARIABLES

Hipertensión pulmonar (HP): Se ha definido la HP como un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg en reposo calculada por el cateterismo cardíaco derecho²⁰¹. Se clasifica en 5 grupos (Tabla 4).

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC): Pertenece al grupo IV de la clasificación de Dana Point y se define como la persistencia de una presión arterial pulmonar media > 25 mmHg que persiste 6 meses después del diagnóstico de tromboembolia pulmonar (Tabla 4).

Troponina I (Tn I): Pertenece al complejo troponina (T, I, C) localizado sobre el filamento de actina, siendo esencial para la regulación de la contracción del miocardio. Recibe esta denominación porque parece inhibir tanto la actividad de la miosina ATPasa como la unión actinmiosina. Esta subunidad presenta tres isomorfos que son específicas de tejidos humanos: la troponina I tipo 1 (TNNI1) localizada en el músculo esquelético de contracción lenta, la troponina I tipo 2 (TNNI2) que se encuentra en el mismo tejido muscular pero es de contracción rápida y finalmente la troponina I tipo 3 (TNNI3) cardíaca. Ampliamente conocida su utilidad como marcador de daño miocárdico

Valores normales 0.01 – 0.03 ng/ml

Sodio sérico: El catión sodio (Na^+) es el más abundante del organismo, se encuentra 9/5 en líquido extracelular y 3% en el intracelular. La natremia normal es mantenida por mecanismos que involucran, a la hormona antidiurética y función renal. Tiene un papel fundamental en el metabolismo celular, mantiene el volumen y la osmolaridad. Participa, además del impulso nervioso, en la contracción muscular, el equilibrio ácido-base y la absorción de nutrientes por las membranas.

Valores normales son 135-145 mmol/litro.

Ácido úrico: El ácido úrico (AU) es el producto final de la degradación de nucleótidos de purina. En el suero humano la concentración considerada normal de ácido úrico comprendida entre 2,5 a 6 mg/dl para la mujer y hasta 7,2 para el hombre mg/dl

BNP: En 1988 se aisló del cerebro porcino y consta de 32 aminoácidos, es segregado por miocitos auricular y ventricular principalmente, en respuesta al aumento de la presión y/o volumen ventricular. Es almacenado en forma de Pro-BNP, la elevación de este marcador es utilizada para valorar si existe o no disfunción ventricular

ProBNP: Es un fragmento N-terminal de 76 aminoácidos del péptido natriurético cerebral. Los niveles del BNP y el NT-proBNP en la sangre son usados para la detección y diagnóstico de la insuficiencia cardíaca; y puede ser útil para establecer el pronóstico de la misma, ya que ambos marcadores se encuentran normalmente más elevados en los pacientes con peor pronóstico.

Valores normales: 5-125 pg/ml

IX. ANALISIS ESTADISTICO

Las variables se informa en promedios \pm desviación estándar ($M \pm DS$), frecuencias con porcentajes entre paréntesis: n (%). Las variables hemodinámicas fueron analizadas mediante Anova para muestras repetidas con ajuste de Bonferroni; Las relacionados al laboratorio con Prueba t para grupos dependientes, y para las asociaciones con la correlación de Pearson. Una $P < 0.05$ fue considerada significativa.

Tabla 4 Clasificación de Hipertensión pulmonar

Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar (Dana Point, 2008)

- 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**
 - 1.1. Idiopática**
 - 1.2. Heredable**
 - 1.2.1. BMPR2**
 - 1.2.2. ALK-1, endoglina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)**
 - 1.2.3. Desconocido**
 - 1.3. Inducida por fármacos y toxinas**
 - 1.4. Asociado a HAPA**
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo**
 - 1.4.2. Infección por el VIH**
 - 1.4.3. Hipertensión portal**
 - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita**
 - 1.4.5. Esquistosomiasis**
 - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica**
 - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido**
 - 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar**
- 2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda**
 - 2.1. Disfunción sistólica**
 - 2.2. Disfunción diastólica**
 - 2.3. Enfermedad valvular**
- 3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia**
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial**
 - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos**
 - 3.4. Trastorno respiratorio del sueño**
 - 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar**
 - 3.6. Exposición crónica a la alta altitud**
 - 3.7. Anomalías del desarrollo**
- 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**
- 5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales**
 - 5.1. Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía**
 - 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis**
 - 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos**
 - 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis**

ALK-1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

X.- RESULTADOS

De 587 expedientes obtenidos en el INCICH en el tiempo especificado solo completaron criterios de ingreso 39 expedientes de pacientes con TEP aguda cuya edad fue de 55 ± 17 años. De los cuales 22(56%) fueron mujeres y hombres 17(44%). El diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda fue establecido por TAC en 29 pacientes (74%) y por gammagrama pulmonar ventilatorio/perfusorio en 10 de ellos (26%). Ocho (20%) fueron estratificados como TEP masiva y 31(80%) como TEP submasiva. De las variables estudiadas, como se muestra en la Tabla 1, solo observamos aumento de la pass a los 6 meses del evento. La psap con disminución discreta aunque sin significación estadística ($p=0.404$).

TABLA 1. Comportamiento de las variables hemodinámicas al ingreso, posterior al tratamiento y de seguimiento a los 6 meses

	Ingreso	Post- Tratamiento	Final	p=
Psap, mmHg	44 \pm 11	44 \pm 12	44 \pm 18	0.404
Pass, mmHg	110 \pm 17	116 \pm 12	118 \pm 14	0.043
Pasm, mmHg	83 \pm 12	84 \pm 9	88 \pm 11	0.092
Pasd mmHg	71 \pm 12	72 \pm 8	74 \pm 10	0.166
FEVI, %	59 \pm 11	60 \pm 12	57 \pm 12	0.317

Psap: Presión sistólica arteria pulmonar; pass: Presión arterial sistémica sistólica; pasm: Presión arterial sistémica media; pasd: Presión arterial sistémica diastólica; FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

En la Tabla 2, podemos observar que no hubo cambios en las variables de laboratorio, a excepción del ácido úrico ($p = 0.003$).

Tabla 2. Comportamiento de las variables de laboratorio, al ingreso y 6 meses posterior a Tromboembolia pulmonar.

Marcador Sérico	Ingreso	Seguimiento 6 meses	p=
Sodio Sérico mmol/l	138 \pm 5	139 \pm 4	0.309
Acido úrico, mg/dl	7 \pm 3	6 \pm 2	0.003
Troponina I, ng/ml	0.12 \pm 0.304	0.004 \pm 0.011	0.694
BNP, pg/ml	1116 \pm 3990	55 \pm 220	0.589

BNP: Péptido natriurético cerebral

Se realizaron las correlaciones correspondientes entre las variables de laboratorio y la psap al ingreso del evento agudo y 6 meses posterior a éste, sin apreciarse correlaciones significativas, mismas que se acotan en la Tabla 3.

TABLA 3. Correlaciones de la psap vs. Variables de laboratorio

Marcador Sérico	Psap Ingreso	p=	Psap Seguimiento	p=
Troponina I, ng/ml	-0.002	0.992	-0.207	0.205
BNP ,pg/ml	0.063	0.704	-0.092	0.578
Sodio sérico, mmol/l	-0.132	0.422	-0.242	0.1380
Acido Úrico , mg/dl	-0.233	0.154	-0.162	0.323

Psap: Presión sistólica arteria pulmonar; BNP: Péptido natriurético cerebral

Finalmente el tratamiento instituido al ingreso se realizó en 22 (56%) con HNF (56%), 2 con HBPM (5%), trombolisis 12(30%), fragmentación del trombo 1(2%), el tratamiento de sostén se realizó con acenocumarina en 24(61%) y acenocumarina + filtro de vena cava inferior en 15(39%) pacientes.

XI. - DISCUSION

De los 39 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio la edad promedio fue de 55 años, de ellos 17 fueron hombres (44%) y 22 fueron mujeres (56%), este promedio de edad en años y la tendencia a favor del género femenino observada en esta muestra, es similar a lo reportado en las diversas publicaciones de pacientes con diagnóstico de TEP aguda.

En nuestro estudio documentamos que la disminución de los niveles de ácido úrico posterior al tratamiento de la TEP fue estadísticamente significativa sin que exista asociación con los niveles de PSAP al ingreso y a los 6 meses posteriores al tratamiento, esto puede estar en relación a que algunos de estos pacientes estudiados pudieron haber recibido tratamiento con uricosúricos primarios o secundarios o incluso inhibidores de xantina-oxidasa, promoviendo con ello disminución de los niveles séricos de esta variable estudiada, aunque los valores observados no sugieren la indicación del tratamiento, ni se refirió en el expediente. Además encontramos que la disminución discreta de la presión pulmonar observada, no tuvo relación con los niveles de los marcadores en estudio. Es importante señalar que el diseño de nuestro estudio pudo haber influido en estos resultados, ya que solamente 39 expedientes de los 581 revisados cumplieron los criterios de inclusión para tal efecto. La importancia pronóstica del sodio sérico y ácido úrico en el contexto tanto de la HPTC y TEP aguda como marcadores de mortalidad y reingreso hospitalario a 30 días ya ha sido demostrada y publicada,^{11,14} sin embargo las principales diferencias que encontramos en estas publicaciones con relación a nuestro estudio fueron tanto el tamaño de la muestra, como la exclusión de pacientes con insuficiencia renal aguda y crónica que pudo haber influido en el resultado publicado por ellos (donde la hiponatremia e hiperuricemia se

relacionaron con el grado y severidad de la TEP aguda),^{11, 14} en el entendimiento que los pacientes con dichas patologías tienen frecuentemente alteraciones en el metabolismo del sodio sérico , del ácido úrico, así como del BNP/Pro-BNP y la Troponina I.

También es importante reconocer que actualmente el ecocardiograma transtorácico no es el método de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HPTC, pese a que la utilidad de este método de estudio está validado para iniciar el tamizaje de HPTC a los 6 meses posteriores al evento de TEP aguda, por lo que probablemente al seguir en un tiempo mayor a 6 meses a este grupo de pacientes o realizar en ellos métodos de estudio invasivos con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HPTC como cateterismo cardíaco derecho con determinación de presión arterial pulmonar media, se podrían tal vez observar resultados diferentes de los obtenidos en esta muestra.

En este estudio la falta de hallazgos que corroboren lo publicado previamente, hace pensar que la mezcla de pacientes de las publicaciones citadas^{11, 14} (que incluían a pacientes con insuficiencia renal aguda) ,condiciono que tuvieron los resultados observados. Los resultados observados en este estudio no están en concordancia con el previo.

XII.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La naturaleza retrospectiva del estudio parece haber influido en los resultados obtenidos, dado que al presentar criterios de ingreso al estudio estrictos, como el haber tenido expediente completo con seguimiento ecocardiográfico a los 6 meses limitó la muestra, lo cual pudo haber influido en un error de captura de datos y con ello en un error tipo I, por lo que este estudio no corroboró lo previamente publicado. Debido a estos hallazgos, lo mencionado en dicho artículo,¹¹ con esta información queda endeble.

XIII.- CONCLUSIONES

En esta muestra retrospectiva no encontramos correlación en los niveles de troponina I, ácido úrico, sodio sérico y el BNP/pro-BNP con la PSAP, en la TEP aguda. Sin embargo, el ácido úrico disminuyó en el seguimiento a 6 meses.

No observamos en el tiempo observado incremento de la PSAP, con lo que no hubo desarrollo de hipertensión pulmonar crónica.

XIV. - BIBLIOGRAFIA

1. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology. *Chest* 1989;42:135-138.
2. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107 Suppl 1:122-130.
3. . Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108:312S-34
4. Jerjes-Sánchez: Diagnóstico, estratificación y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda. Guías y recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74 (supl): S548-S555.
5. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol*. 2005;95:1525-1526.
6. Gregory Piazza Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2011;364:351-360
7. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130:172-175.
8. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345:1465-1472.
- 9 Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-66
10. . Panteghini, M.: Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:1187-1196.

- 11 . Nathalie Scherz Prognostic Importance of Hyponatremia in Patients with Acute Pulmonary Embolism; *Am J Respir Crit Care Med* 2010.Vol 182. pp 1178–1183.
12. Shimizu Y, Nagaya N Serum uric acid level increases in proportion to the severity of pulmonary thromboembolism.*Circ J*. 2002 Jun;66(6):571-575.
- 13 Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 858– 865.
- 14 Yoshito Shimizu, MD; Noritoshi Nagaya, Serum Uric Acid Level Increases in Proportion to the Severity of Pulmonary Thromboembolism *Circ J* 2002; 66: 571 –575
- 15.. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, en colaboración con la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(12):1464.e1-e58
16. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol*. 2004;93:1197-1199.
17. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a communitybased study in Western France. EPI-GETBP Study Group. *Thromb Haemost*. 2000; 83: 657–660
18. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-1389.
- 19.. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol*. 1989;42:135-139.

- 20 Piazza G, Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation* 2010;122:1124-1129
21. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population —the city of Malmö, Sweden. *APMIS*. 1998;106:378-384.
22. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*. 1998; 279: 458–462.
23. Heit JA, O’Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1245-1248.
24. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. The Study of Men Born in 1913. *Arch Intern Med*. 1997;157:1665-1670.
- 25 Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, Girolami A. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994;154:164-168.
26. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46,000 women from Royal College of General Practitioners’ oral contraception study. *Br Med J* 1999; 318: 96-100.
27. . Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46,000 women from Royal College of General Practitioners’ oral contraception study. *Br Med J* 1999; 318: 96-100.
28. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-1080.
29. Harris EN, Pierangeli SS. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid

syndrome. Springer Semin Immun 1994;26:223-245.

30. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (IMET-Study). Thromb Haemost 1997;77:444-451

31. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. Lancet 1995;346:1593-1596.

32 Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, De Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? Arch Intern Med. 2000;160:512-516.

33. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. JAMA. 1990;263:2753-2759

34. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost. 2000;83:416-420.

35. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med. 2006;144:165-171.

- 36 Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295:172-179.
37. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:496-501.
38. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1165-1171.
39. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:1685-1689.
40. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2004;125:1539-1545.
41. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108:e94-5.
42. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2003;22:649-653.
43. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, Van der Wall EE, Van Veldhuisen DJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2001;86:1193-1196.

- 44 Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2006;97:1386-1390.
45. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;107:1576-1578.
46. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;107:2545-2547.
47. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez OP, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 1988;9:534-540.
48. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1632-1636.
49. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2003;123:1947-1952.
50. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2003;145:821-825.
- 51 Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116:427-33.
- 52 Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2002;106:1263-1268.

53. De Luca L, Klein L, Udelson JE, Orlandi C, Sardella G, Fedele F, Gheorghiade M. Hyponatremia in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:19L–23L.
- 54 . Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, Gattis-Stough W, Pina IL, Felker GM, Adams KF Jr, Califf RM, Gheorghiade M. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005;111: 2454–2460
55. . Paul R. Forfia¹ Hyponatremia Predicts Right Heart Failure and Poor Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 177. pp 1364–1369, 2008.
- 56 . Hasday JD, Grum CM. Nocturnal increase of urinary uric acid: Creatinine ratio: A biochemical correlate of sleep-associated hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 534– 538.
57. Hayabuchi Y, Matsuoka S, Akita H, Kuroda Y. Hyperuricaemia in cyanotic congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 1993; **152**: 873–876.
58. Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V, Donner CF. Overnight urinary uric acid: Creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia: Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 173–178.
59. Marc A. Voelkel, Kristine M. Hyperuricemia in Severe Pulmonary Hypertension *Chest* 2000;117;19-24
- 60 Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 858– 865.

61. Woolliscroft JO, Colfer H, Fox IH. Hyperuricemia in acute illness: A poor prognostic sign. *Am J Med* 1982; 72: 58 – 62
62. . Bonderman D, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005;93:512-516.
63. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257–2264.
64. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009;114:1929-1936.
65. Kominami S, Tanabe N, Ota M, et al. HLA-DPB1 and NFKBIL1 may confer the susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the absence of deep vein thrombosis. *J Hum Genet* 2009;54:108-114.
66. Dartavelle P, Fadel E, Massot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23(4):637-648.
67. DiCarlo LA Jr, Schiller NB, Herfkens RL, Brundage BH, Lipton MJ. Noninvasive detection of proximal pulmonary artery thrombosis by two-dimensional echocardiography and computerized tomography. *Am Heart J* 1982;104:879-881.
68. de Perrot M, Fadel E, McRae K, et al. Evaluation of persistent pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Chest* 2007;132:780-785.
69. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-1330.

70 Zoia MC, D'Armini AM, Beccaria M. Mid term effects of pulmonary thromboendarterectomy on clinical and cardiopulmonary function status. *Thorax* 2000;57:608-612

71. Cerveri I, D'Armini AM, Vigaró M. Pulmonary thromboendarterectomy almost 50 years after the first surgical attempts. *Heart* 2003;89: 369-370

XV. - ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Nombre _____ Edad ____ Registro _____ F.Ingreso _____

Diagnostico ingreso: 1 TEP Masiva 2 TEP submasiva

Método Diagnostico: 1: Angiotac 2: Gamagrama V/Q

Criterios de exclusión; No Si

Marcadores séricos al ingreso: 1: si 2: no

Acido úrico __ mg/d ProBNP __pg/ml Troponina __ng/ml Sodio Sérico __mmol/l

PASS ingreso __ mmHg PASM ingreso __ mmHg PASD ingreso __ mmHg

FEVI ingreso _____%

ECOTT ingreso: 1: Si 2: No PSAP ingreso _____mmHg

Tratamiento al ingreso: 1HNF 2HBPM 3Trombolisis 4. Fragmentación

Tratamiento al egreso: 1 Sintrom 2: sintrom+ FVCI

Marcadores séricos al egreso: 1: Si 2: No

Acido úrico __ mg/d ProBNP __pg/ml Troponina __ng/ml Sodio Sérico __mmol/l

PASS egreso _____ mmHg PASM egreso _____ mmHg PASD egreso _____mmHg

ECOTT al egreso: 1 Si 2 No PSAP egreso _____mmHg FEVI egreso _____%

ECOTT a los 6 meses de control: 1: Si 2: No PSAP a los 6meses _____ mmHg

Marcadores séricos a los 6 meses del diagnostico de TEP: 1: Si 2: No

Acido úrico __ mg/d ProBNP __pg/ml Troponina __ng/ml Sodio Sérico __mmol/l

PASS 6meses _____ mmHg PASM 6meses _____ mmHg PASD 6meses _____mmHg