



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

**“NIVELES SÉRICOS DE TROPONINA I, NT-PROBNP Y LACTATO
COMO MARCADORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON
TROMBO EMBOLIA PULMONAR AGUDA”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA
DR. JUAN FRANCISCO FLORES TESISTECO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

TUTOR
DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL
JULIO 2013



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
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Héctor González Pacheco
Tutor de la Investigación
Sub Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por las oportunidades brindadas y por permitirme haber llegado aquí y cumplir mis metas.

A mi Familia: a mis padres, mis hermanas y mis sobrinas, por todo su amor, sacrificio y apoyo incondicional, por ser el motor que me ha impulsado a seguir adelante, por sus palabras de apoyo en momentos difíciles, y por siempre haber creído en mí.

A mis Amigos, los que deje en Guadalajara, los que me acompañaron y los nuevos que hice en el Instituto, por ser la familia que elegimos.

Al Maestro Dr. José Fernando Guadalajara B.: Por la pasión con que transmite los conocimientos. Por el gran empeño que pone para que aprendamos. Por la energía que regala cada año a las nuevas generaciones. Por ser el ejemplo de cómo se debe enseñar.

Al Dr. Héctor González Pacheco, por su tiempo y apoyo para la realización del presente trabajo de investigación.

INDICE:

Agradecimientos	3
Abreviaturas	5
Resumen	6
1.- Introducción. Marco Teórico.	8
2.- Planteamiento del Problema	14
3.- Justificación	15
4.- Pregunta de Investigación	16
5.- Hipótesis	17
6.- Objetivos	18
7.- Metodología	19
Definición de Variables	20
8.- Análisis Estadístico	22
9.- Resultados	23
10.- Conclusiones	27
11.- Referencias	28

ABREVIATURAS

ANP - Péptido natriurético auricular.
BNP - Péptido natriurético tipo B.
CNP - Péptido natriurético tipo C.
EPOC - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
HAP - Hipertensión pulmonar.
HAS - Hipertensión arterial sistemática.
IAM - Infarto agudo al miocardio.
ICC - Insuficiencia cardíaca congestiva.
INCICH - Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
LDL - Lipoproteínas de baja densidad.
NTpro-BNP - Propéptido natriurético cerebral.
PN - Péptidos natriuréticos.
RCP - Resucitación cardiopulmonar.
SAAF - Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.
SRRA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona.
TAC - Tomografía axial computarizada.
TEP - Trombo embolia pulmonar.
VMA - Ventilación mecánica asistida.
UCC - Unidad de Cuidados intensivos Coronarios.

RESUMEN

Introducción / Justificación: La tromboembolia pulmonar (TEP) junto con el infarto agudo al miocardio y los eventos cerebrovasculares constituyen las tres principales afecciones cardiovasculares. La tasa de mortalidad de la TEP es de aproximadamente 15%, superando la del infarto agudo de miocardio. En nuestro medio la frecuencia de TEP masiva ha sido reportada en 9.7%. Los pacientes con TEP masiva son susceptibles de sufrir choque cardiogénico y falla multiorgánica, por lo que tan pronto se establezca el diagnóstico de TEP aguda, es de suma importancia una estratificación del riesgo rápida y precisa. Los pacientes que presentan dilatación ventricular derecha tienen un aumento de la mortalidad a los 30 días, si a esto se le suman biomarcadores cardíacos elevados (Troponina I, NT-proBNP), que indican micro infartos en el ventrículo derecho o una sobrecarga de presión ventricular derecha, el pronóstico es potencialmente ominoso.

Objetivo Primario: Determinar si los niveles séricos de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato tomados al ingreso hospitalario se asocian a una mayor mortalidad en pacientes con TEP aguda.

Material y Métodos: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo, para estudiar las características clínicas de los pacientes con TEP aguda, determinar su incidencia y pronóstico; así como la asociación entre los niveles séricos de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato tomados al ingreso hospitalario y la mortalidad o el desarrollo de eventos clínicos adversos.

Resultados: Se identificaron 115 casos de TEP aguda, se determinaron los niveles séricos iniciales de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato tomados al ingreso hospitalario. Se dividió a los pacientes en dos grupos, vivos o muertos, según su resultado clínico a los 30 días posteriores a su ingreso. Se encontraron 15 defunciones, lo que representó un 13%. Dentro de las características de los pacientes aquellas que alcanzaron significancia estadística para mortalidad fueron HAS e ICC. Las cifras de presión arterial más bajas al ingreso de los pacientes también se relacionaron con mayor mortalidad, en particular la sistólica ($p=0.005$).

Los niveles de lactato al ingreso fueron de 1.67 ± 0.9 en el grupo de pacientes que vivieron y en el grupo de defunciones de 5.0 ± 4.7 ($p=0.005$). Para el BNP fue de 4432 ± 6702 en el grupo de vivos y 15078 ± 1431 en los pacientes que fallecieron ($p < 0.001$). En el caso de troponina I no se observó diferencia significativa entre los niveles de los pacientes que vivieron y aquellos que fallecieron, medias de 0.36 contra 0.21 respectivamente ($p=0.41$).

Conclusión: Los niveles elevados de NTproBNP y Lactato al ingreso de los pacientes se relacionaron con un mayor riesgo de morir o de tener eventos clínicos adversos, no así para los niveles de Troponina I elevados, lo que contrasta con las series internacionales reportadas hasta hoy. Consideramos que estos biomarcadores pueden ser utilizados de forma temprana para complementar la estratificación de riesgo de pacientes con trombo embolismo pulmonar y pueden ayudar a predecir que pacientes se encuentran en mayor riesgo de fallecer o de tener un curso clínico desfavorable.

1.- INTRODUCCIÓN. MARCO TEÓRICO.

La trombo embolia pulmonar (TEP), junto con el infarto agudo al miocardio (IAM) y los eventos vasculares cerebrales (EVC) constituyen las tres principales patologías causales de morbi-mortalidad cardiovascular. La TEP explica varios cientos de miles de muertes al año en países desarrollados como Estados Unidos (1). La incidencia de TEP es de alrededor de 1,5 por 1.000 personas-año, la incidencia aumenta con la edad y es similar en hombres y mujeres. Cerca de la mitad de los casos son idiopáticos y aparecen sin antecedentes de traumatismo, cirugía, inmovilización o diagnóstico de cáncer. Desafortunadamente en México no contamos con cifras exactas en relación a su incidencia o prevalencia, sin embargo se ha observado que la tasa de mortalidad de la TEP correlaciona de forma adecuada en nuestro medio con lo reportado en series internacionales, la cual es de aproximadamente el 15% (2), superando incluso la tasa de mortalidad del infarto agudo de miocardio. Los supervivientes de una TEP pueden cursar con importante deterioro en la calidad de vida debido a la hipertensión pulmonar (HAP) crónica. Se ha considerado que la TEP es la principal causa prevenible de muerte entre los pacientes hospitalizados.

Aunque la TEP es un problema relativamente frecuente, a menudo puede ser difícil de diagnosticar ya que no se le considera en el diagnóstico diferencial. Puede afectar a diversos grupos de personas, desde adolescentes hasta nonagenarios. Su inicio es impredecible y la probabilidad de recurrencia es alta. Ninguna prueba diagnóstica tiene utilidad para la TEP, a menos que esta se considere en el diagnóstico diferencial. En cuanto a estudios de imagen la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax ha sustituido prácticamente a la gammagrafía de ventilación – perfusión para eventos agudos. Si la probabilidad clínica de TEP es baja y el resultado de un análisis de dímero D plasmático es negativo la exclusión de TEP puede ser sencilla y precisa (3).

Tan pronto como se establece el diagnóstico de TEP aguda, es de suma importancia una estratificación del riesgo rápida y precisa. La anticoagulación eficaz es la base del tratamiento. Los pacientes de alto riesgo también se pueden beneficiar de trombólisis sistemática o localizada, una embolectomía mediante catéter, embolectomía quirúrgica o la colocación de filtros de vena cava inferior. El pronóstico exacto se basa en la evaluación clínica. Existen una nueva serie de indicadores de mal

pronóstico como la elevación de los biomarcadores cardíacos tales como Troponina I, NTpro-BNP o Lactato, la disfunción ventricular derecha evaluada mediante ecocardiografía y la dilatación ventricular derecha que puede ser detectada al momento de realizar la TAC de tórax. Estas variables de estratificación de riesgo pueden predecir el desarrollo de deterioro clínico y las respuestas clínicas adversas que aparecen varios días después del ingreso en el hospital, a pesar de una manifestación inicial de estabilidad hemodinámica (4). Los síntomas y signos más frecuentes de TEP son: disnea, por lo demás inexplicada, dolor torácico pleurítico o atípico, ansiedad, tos, taquipnea, taquicardia, febrícula, elevación paraesternal izquierda, soplo de insuficiencia tricuspídea, componente pulmonar del segundo ruido acentuado y hemoptisis.

Dentro de los principales factores de riesgo modificables para el desarrollo de TEP se encuentran: obesidad, síndrome metabólico, tabaquismo, hipertensión y perfil lipídico anormal. Como factores de riesgo no fácilmente modificables se han descrito: edad avanzada, enfermedad arterial, que incluye la enfermedad carotídea y coronaria, antecedentes personales o familiares de TEP, cirugía, traumatismo o inmovilidad recientes, incluidos los EVC, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infecciones agudas, viajes de larga distancia con inmovilización prolongada, embarazo o puerperio, uso de anticonceptivos orales o tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico, pacientes portadores de marcapasos o desfibriladores implantables o catéteres venosos centrales permanentes, estados hipercoagulables (factor V de Leiden que da lugar a resistencia a la proteína C activada, mutación del gen de la protrombina 20210, deficiencia de protrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos [SAAF]) (5). Un meta análisis de 63,552 pacientes con TEP e individuos control encontró que el riesgo relativo de TEP era de 2.3 para la obesidad, 1.5 para la hipertensión, 1.4 para la diabetes mellitus, 1.2 para el tabaquismo y 1.2 para la hipercolesterolemia (6). Un factor de riesgo de TEP especialmente problemático es la obesidad, que se ha convertido en un importante problema de salud pública en nuestro país. La obesidad duplica o triplica la probabilidad de una TEP (7). Los pacientes hospitalizados con enfermedades médicas como la neumonía y la insuficiencia cardíaca, presentan un riesgo alto para el desarrollo de TEP, Es necesaria una vigilancia para asegurar que los pacientes adecuados reciban una profilaxis apropiada para TEP durante su hospitalización (8).

En 1856 Rudolf Virchow postuló una tríada de factores que predispone a la coagulación intravascular:

traumatismo local de la pared del vaso, hipercoagulabilidad y estasis. Clásicamente la patogenia de la TEP se ha dividido como causada por factores de riesgo heredados (primarios) o adquiridos (secundarios), por lo que parece que una combinación de trombofilia y factores de riesgo adquiridos precipite una trombosis franca.

Cuando los trombos venosos se desprenden de sus lugares de formación, fluyen a través del sistema venoso hacia la vena cava. Pasan a través de la aurícula derecha y el ventrículo derecho y entran en la circulación arterial pulmonar. Un émbolo muy grande puede alojarse en la bifurcación de la arteria pulmonar, formando un émbolo en silla de montar. Con mayor frecuencia se ocluye un vaso pulmonar principal.

El grado de obstrucción vascular pulmonar y la presencia de enfermedad cardiopulmonar subyacente son los factores más importantes que determinan si se va a producir una disfunción ventricular derecha (9). A medida que aumenta la obstrucción, se eleva la presión en la arteria pulmonar. Incrementos adicionales en la resistencia vascular pulmonar y la hipertensión pulmonar son producidos por la secreción de sustancias vasoconstrictoras, como la serotonina, la vasoconstricción refleja de la arteria pulmonar y la hipoxemia (10).

La sobrecarga del ventrículo derecho libera biomarcadores cardíacos, como el péptido natriurético cerebral (NTpro-BNP) y la Troponina, los cuales predicen un aumento de la probabilidad de una respuesta clínica adversa.

La TEP puede tener los siguientes efectos fisiopatológicos: aumento de la resistencia vascular pulmonar producido por la obstrucción vascular, sustancias neurohumorales o barorreceptores de la arteria pulmonar; deterioro del intercambio gaseoso producido por un aumento del espacio muerto alveolar debido a obstrucción vascular e hipoxemia ocasionadas por hipoventilación alveolar, escasas unidades de ventilación-perfusión y cortocircuito derecha-izquierda, así como un deterioro en la transferencia de monóxido de carbono causado por la pérdida de la superficie de intercambio gaseoso; hiperventilación alveolar producida por la estimulación refleja de receptores de irritantes; aumento de la resistencia de las vías aéreas debido a la broncoconstricción, y una disminución de la distensibilidad pulmonar debida a edema pulmonar, hemorragia pulmonar y pérdida del surfactante (11).

Marcadores séricos de mal pronóstico en TEP

Los péptidos natriuréticos (PN) son un conjunto de proteínas que regulan el metabolismo del sodio y del agua y la presión arterial, y que pueden influenciar la estructura y función cardíacas (12). Las acciones fundamentales de estos PN se llevan a cabo por medio de sistema de segundos mensajeros, a través del AMPc, y éstas se resumen a favorecer la eliminación de sal y agua por los riñones, causar vasodilatación, y bloquear las acciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el tono adrenérgico (13). El péptido natriurético auricular (ANP) que fue el primer PN en ser identificado. Como su nombre lo indica fue aislado en las aurículas, pero ahora se sabe que en algunos casos se puede producir en los ventrículos. Tradicionalmente se señaló al estiramiento de las miofibrillas como el mecanismo para que fuera liberado a la circulación (14). Después del ANP se identificaron otros PN como son el péptido natriurético tipo B (BNP), y el péptido natriurético tipo C (CNP). Entre ellos comparten solamente una secuencia de 17 aminoácidos. En condiciones patológicas el BNP se puede producir en las aurículas y el ANP en los ventrículos, particularmente el izquierdo. A diferencia de ANP, que se almacena en gránulos para luego liberarse a la circulación, el BNP principalmente se secreta en pulsos y se almacena poco (13). El BNP, llamado originalmente péptido natriurético cerebral, es una proteína que fue aislada del sistema nervioso central de modelos porcinos (13), pero que se expresa primordialmente en el corazón, particularmente en los ventrículos. Se produce como un propéptido, el pro-BNP, que es una estructura formada por 108 aminoácidos, y que es biológicamente inerte. Esta proteína se divide en dos péptidos: el BNP formado por 76 aminoácidos, y el fragmento amino terminal del pro-BNP (NTpro-BNP) de 32 aminoácidos (15). La separación ocurre antes de que se liberen a la sangre, por lo que son secretados en cantidades equimolares. De los dos, solamente el BNP es biológicamente activo (12). En general BNP y NTpro-BNP son similares desde el punto de vista clínico, aunque las diferencias en sus niveles séricos y sus valores absolutos no son intercambiables. La edad, el género y el índice de masa corporal no alteran las similitudes entre los valores de BNP y NTpro-BNP (15). Mientras que BNP tiene solamente una vida media de 20 minutos, NTpro-BNP tiene una vida de hasta 2 horas, condicionando niveles séricos mayores y fluctuaciones menos rápidas. La disfunción renal altera la vida media de ambos, pero en mayor grado la de NTpro-BNP, al grado de que sus concentraciones séricas son mucho más elevadas aun cuando se secretan en cantidades equimolares. La diferencia más importante sin embargo, es que solamente BNP es

biológicamente activo (13, 15). Como su liberación se relacionó inicialmente con aumento del volumen ventricular, se ha usado de forma tradicional en la clínica como un biomarcador para insuficiencia cardíaca, aunque posteriormente se ha estudiado con otros fines. En un meta análisis de 12 estudios que incluyeron a 868 pacientes con diagnóstico de TEP se encontró que los niveles séricos elevados de BNP o NTpro-BNP se asociaron de forma significativa con un aumento en la mortalidad por todas las causas con un OR 6.57 (IC 95%, 3.11-13.91), y con eventos adversos serios con un OR 7.47 (IC 95%, 4.2-13.15), además encontraron que los valores predictivos positivos y negativos para el BNP como marcador de mortalidad fueron de 14% y 99% respectivamente, concluyendo que los niveles elevados de BNP o NTpro-BNP pueden ayudar a identificar a los pacientes con TEP que presentan un mayor riesgo de morir o de cursar con eventos adversos, tales como choque cardiogénico, necesidad de trombolisis, recurrencia de la TEP, resucitación cardiopulmonar (RCP), ventilación mecánica asistida (VMA), necesidad de aminas vasopresoras o inotrópicos o embolectomía por catéter o quirúrgica (16).

Troponinas cardíacas específicas: el complejo troponina está formado por tres subunidades que regulan el proceso contráctil mediado por calcio en el músculo estriado. Se trata de troponina C que se une al Ca^{2+} , troponina I (TnI) que se une a la actina e inhibe la interacción actina-miosina y troponina T (TnT) que se une a tropo-miosina uniendo así el complejo troponina al filamento delgado. Aunque la mayoría de la TnT está en el complejo troponina, aproximadamente el 6% está disuelto en el citosol. El 2 al 3% de la TnI está almacenado en el citosol. Tras la lesión miocárdica, la liberación inicial de TnTc y de TnIc procede de la dotación del citosol, y va seguida más tarde de la liberación procedente de la fracción estructural (unida a los miofilamentos). Diferentes genes codifican TnT y TnI en el músculo cardíaco y esquelético, lo que permite producir anticuerpos específicos frente a la forma cardíaca (TnTc y TnIc) que posibilitan su análisis cuantitativo (17, 18).

Los mecanismos mediante los cuales se ha explicado el aumento en los niveles séricos de Troponina en pacientes con TEP son los siguientes: la elevación repentina de la presión en la arteria pulmonar aumenta bruscamente la poscarga ventricular derecha, con la consiguiente elevación de la tensión de la pared ventricular derecha seguida de la dilatación y la disfunción del ventrículo derecho. Cuando el ventrículo derecho se dilata, el tabique interventricular se desplaza hacia la izquierda, con el consiguiente llenado insuficiente y reducción de la distensibilidad diastólica del ventrículo izquierdo. Con el llenado insuficiente del ventrículo izquierdo disminuyen el gasto cardíaco sistémico y la presión arterial sistólica lo que altera la perfusión coronaria y produce isquemia miocárdica. La elevación en la

tensión de la pared ventricular derecha tras una TEP masiva reduce el flujo de la arteria coronaria derecha, aumenta la demanda de oxígeno del miocardio ventricular derecho y produce isquemia. La perpetuación de este ciclo puede conducir a un infarto de ventrículo derecho, colapso circulatorio y la muerte (11). En un meta análisis que incluyó 20 estudios y 1985 pacientes, se encontró que 122 de 618 pacientes con niveles elevados de Troponina I murieron, lo que representó un 19.7% (IC 95%, 16.6-22.8) comparados con 51 de 1367 pacientes con niveles normales de Troponina I, un 3.7% (IC 95%, 2.7-4.7), por lo que concluyeron que los niveles elevados de Troponina I al ingreso de los pacientes con TEP aguda estaban asociados de forma significativa a una mayor mortalidad con un OR 5.24 (IC 95%, 3.28-8.38). De igual forma se asocio a una mayor incidencia de eventos adversos (choque cardiogénico, necesidad de trombolisis, recurrencia de la TEP, RCP, VMA, necesidad de aminas vasopresoras o inotrópicos o embolectomía por catéter o quirúrgica) con un OR 7.03 (IC 95%, 2.42-20.43). (19).

El lactato es producto del metabolismo anaeróbico de la glucólisis. La conversión de piruvato a lactato es catalizado por la enzima deshidrogenasa láctica. En la actualidad el lactato es considerado un marcador de hipoxia tisular. Existen otras situaciones que pueden provocar incrementos en los niveles séricos de lactato sin que exista una hipoxia franca. Ejemplos de estos escenarios son la deficiencia de la enzima piruvato deshidrogenasa y situaciones de estrés donde se incrementa la glucólisis (20). A pesar de que el lactato se puede elevar en otras situaciones, su utilidad para guiar la reanimación en pacientes críticamente enfermos, por medio de la velocidad en su eliminación ha sido validada en diversos estudios (21, 22). De igual forma se ha estudiado como marcador de mortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (23) y en pacientes con choque cardiogénico de etiología isquémica (24). Un grupo de trabajo italiano, en dos diferentes series siguió a dos grupos de pacientes con diagnóstico de TEP. El primero con un total de 384 pacientes, de los cuales 287 presentó niveles elevados de lactato a su ingreso hospitalario, de estos 23 murieron (un 7%). Los investigadores concluyeron, mediante la construcción de curvas ROC que los niveles de lactato mayores o iguales a 2mmol/L se asociaban de forma significativa a una mayor mortalidad con OR 4.6 (IC 95% 1.57-13.53). De igual forma, en su segunda serie estudiaron a 270 pacientes con diagnóstico de TEP aguda, encontraron que 17 pacientes murieron (6.3%) y nuevamente determinaron que los niveles de lactato \Rightarrow 2mmol/L se asociaron a mayor riesgo de mortalidad, independiente de otros marcadores de mal pronóstico como hipotensión al ingreso, disfunción ventricular derecha documentada por ecocardiografía, NTpro-BNP o Troponinas elevadas, eso mediante un análisis de regresión estadística (25, 26).

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La trombo embolia pulmonar (TEP) constituye una de las tres principales patologías causales de morbi mortalidad cardiovascular. En México no contamos con cifras exactas en relación a su incidencia o prevalencia. Se ha observado que la tasa de mortalidad de la TEP aguda es de aproximadamente el 15%, superando incluso la tasa de mortalidad del infarto agudo de miocardio. Tan pronto como se establece el diagnóstico de TEP aguda, es de suma importancia una estratificación del riesgo rápida y precisa.

La elevación de biomarcadores cardíacos tales como Troponina I, NTpro-BNP o Lactato en pacientes con TEP aguda se asocian a un mayor riesgo de muerte y de desarrollo de eventos clínicos adversos tales como choque cardiogénico, necesidad de trombolisis, recurrencia de la TEP, resucitación cardiopulmonar (RCP), ventilación mecánica asistida (VMA), necesidad de aminas vasopresoras o inotrópicos o embolectomía por catéter o quirúrgica.

La pronta determinación, al ingreso del paciente, de estos marcadores pueden ayudar a una mejor estratificación de riesgo, que permita ofrecer intervenciones terapéuticas tempranas y efectivas, con disminución en la morbi mortalidad.

3.- JUSTIFICACIÓN

En nuestro medio no contamos con datos precisos en relación a la incidencia, prevalencia y curso clínico de los pacientes con trombo embolia pulmonar aguda. De igual manera se desconoce la relación que guardan los marcadores séricos de daño miocárdico tales como Troponina I o NTpro-BNP con el desenlace clínico en esta patología, lo mismo ocurre con los niveles de lactato.

Se ha demostrado en series internacionales que la elevación de dichos marcadores, aun en pacientes que inicialmente se catalogaron sin inestabilidad hemodinámica, es un importante predictor de mayor riesgo de muerte o eventos clínicos adversos.

Consideramos importante establecer la relación que guardan la Troponina I, el NTpro-BNP y niveles de Lactato con la evolución de nuestros pacientes con trombo embolia pulmonar con el fin de que en un futuro puedan considerarse en la evaluación y estratificación inicial del paciente.

4.- PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿ Los niveles séricos elevados de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato en pacientes con Trombo Embolia Pulmonar Aguda predicen la probabilidad de muerte a 30 días ?

¿ Los niveles séricos elevados de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato en pacientes con Trombo Embolia Pulmonar Aguda predicen la probabilidad de desarrollo de eventos clínicos adversos tales como choque cardiogénico, necesidad de trombolisis, recurrencia de la TEP, resucitación cardiopulmonar (RCP), ventilación mecánica asistida (VMA), necesidad de aminas vasopresoras o inotrópicos o embolectomía por catéter o quirúrgica ?

5.- HIPÓTESIS

H1: Los niveles séricos elevados de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato en pacientes con Trombo Embolia Pulmonar Aguda predicen la probabilidad de muerte a 30 días.

H0: Los niveles séricos elevados de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato en pacientes con Trombo Embolia Pulmonar Aguda NO predicen la probabilidad de muerte a 30 días.

6.- OBJETIVOS

Objetivo Primario: Determinar si los niveles séricos de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato tomados al ingreso hospitalario se asocian a una mayor mortalidad en pacientes con TEP aguda.

Objetivos Secundarios: Determinar si los niveles séricos de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato tomados al ingreso hospitalario, en pacientes con TEP aguda, se asocian a un mayor riesgo de eventos clínicos adversos tales como:

- Choque cardiogénico.
- Necesidad de trombolisis.
- Ventilación mecánica asistida (VMA).
- Necesidad de aminas vasopresoras o inotrópicos.
- Embolectomía por catéter o quirúrgica.
- Implante de filtro de vena cava inferior.

7.- METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo, para estudiar las características clínicas de los pacientes con trombo embolia pulmonar aguda, determinar su incidencia y pronóstico; así como la asociación entre los niveles séricos de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato tomados al ingreso hospitalario y la mortalidad o el desarrollo de eventos clínicos adversos.

Universo de Trabajo: Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de TEP aguda ingresados a la Unidad de Cuidados intensivos Coronarios (UCC) del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH). Los datos fueron obtenidos de la base de datos de la UCC, analizando el periodo comprendido entre Enero 2005 a Julio 2014. Se identificó a aquellos pacientes que fueron diagnosticados con TEP aguda y que a su ingreso se obtuvieron muestras séricas de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato. Se dividieron en dos grupos, aquellos que vivieron después de 30 días, y aquellos que murieron. Además se realizó un subanálisis en el grupo de pacientes que vivieron y se determinó aquellos que presentaron: trombolisis sistémica, trombo fragmentación con catéter, implante de filtro de vena cava, necesidad de ventilación mecánica asistida, necesidad de aminas vasopresoras o inotrópicos.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años, que fueron hospitalizados durante el periodo de estudio en la UCC del INCICH con diagnóstico de TEP aguda.

Criterios de exclusión: Pacientes que no contaran en su expediente con determinaciones séricas de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato al momento de su ingreso hospitalario. Pacientes en los que el diagnóstico final fuera otro diferente a trombo embolia pulmonar aguda.

Definición de Variables:

- Trombo Embolia Pulmonar Aguda: Presencia de trombos en las arterias pulmonares o sus ramas demostrados mediante TAC. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Genero: El sexo del paciente, masculino o femenino. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Edad: La edad medida en años al momento de su ingreso hospitalario. Tipo de variable: numérica, discreta.
- Obesidad: Índice de masa corporal mayor a 30kg/m². Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Tabaquismo actual: Consumo de cigarrillos de forma cotidiana al momento de su ingreso hospitalario. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Tabaquismo previo: Consumo de cigarrillos ya suspendido al momento de su ingreso hospitalario. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Dislipidemia: Elevación en las cifras séricas de colesterol total (>200mg/dL), lipoproteínas de baja densidad LDL (>130mg/dL) o triglicéridos (>200mg/dL). Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Hipertensión: Diagnostico previo de hipertensión arterial sistemática (HAS) según los criterios del JNC 7, tensión arterial => 140/90mmHg. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva: Disminución en la función sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de expulsión menor del 50%. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Diabetes Mellitus: Diagnostico previo de diabetes mellitus según los criterios actuales de la ADA. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Colocación de filtro de Vena Cava Inferior: Realización de implante de filtro en vena cava por parte del servicio de hemodinámica durante la hospitalización. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Ventilación Mecánica Invasiva: Si el paciente requirió de colocación de dispositivo avanzado de vía aérea, tubo endotraqueal y apoyo con un ventilador para mantener adecuados índices de oxigenación. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Fragmentación de Trombo: Si el paciente requirió de la necesidad de cateterismo de la arterial pulmonar por parte del servicio de hemodinámica para fragmentar y aspirar el trombo. Tipo de

variable: categórica, dicotómica.

- Trombolisis sistemática: Si el paciente requirió de la administración de fármacos fibrinolíticos por vía endovenosa. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Días de estancia en la unidad de cuidados coronarios: días que permaneció el paciente hospitalizado en UCC, contados a partir de su ingreso y hasta su alta o defunción. Tipo de variable: numérica, discreta.
- Frecuencia Cardíaca: Numero de latidos por minuto que presentaba el paciente al momento de su ingreso: Tipo de variable: numérica, discreta.
- Presión Arterial Sistólica, Diastólica y Media: Las cifras de presión arterial que presentaba el paciente al momento de su ingreso: Tipo de variable: numérica, discreta.
- Troponina I: Los niveles séricos de Troponina I determinados al momento del ingreso del paciente a la UCC. Tipo de variable: numérica, discreta.
- Troponina I elevada: Se tomo un corte de 1.0 ug/L. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- NTproBNP: Los niveles séricos de NTpro-BNP determinados al momento del ingreso del paciente a la UCC. Tipo de variable: numérica, discreta.
- NTproBNP elevado: Se tomo un corte de 500 ng/ml. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Lactato: Los niveles séricos de Lactato determinados al momento del ingreso del paciente a la UCC. Tipo de variable: numérica, discreta.
- Lactato elevado: Se tomo un corte de 2.0 mg/ml. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar: Medida mediante ecocardiografía transtorácica y expresada en milímetros de mercurio. Tipo de variable: numérica, discreta.
- Dilatación del ventrículo derecho: Medida mediante ecocardiografía transtorácica. Se considero como presente o ausente según las recomendaciones actuales de la sociedad americana de ecocardiografía. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Necesidad de vasopresores o inotrópicos: administración de norepinefrina, vasopresina o dobutamina durante la estancia del paciente en la UCC. A criterio del clínico tratante. Tipo de variable: categórica, dicotómica.
- Mala evolución: compuesto de necesidad de vasopresores o inotrópicos, trombolisis sistemática, colocación de filtro de vena cava inferior , ventilación mecánica invasiva o fragmentación de trombo. Tipo de variable: categórica, dicotómica.

8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se analizaron como categóricas o numéricas de acuerdo a lo definido previamente. Las variables categóricas se reportaron como frecuencias y porcentajes. Los grupos se compararon usando la prueba de Chi² de Fisher. Las variables continuas se reportaron como medianas y percentiles 25 y 75 con rangos intercuartiles. De acuerdo a su distribución se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y las variables que no presentaron una distribución normal se compararon mediante la prueba de Mann-Whitney. Los resultados se reportaron usando significación de doble cola. El rango de significación fue establecido en $p \leq 0.5$. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 13.0.

9.- RESULTADOS

Se identificaron 139 casos inicialmente catalogados como TEP aguda, posterior a la revisión de los expedientes se concluyó que 24 de estos 139 casos no correspondían a eventos de trombo embolia pulmonar. Los 115 casos restantes contaban con niveles de Troponina I, NTpro-BNP y/o Lactato tomados al ingreso hospitalario. Se dividió a los pacientes en dos grupos, vivos o muertos, según su resultado clínico a los 30 días posteriores a su ingreso. Se encontraron 15 defunciones, lo que representó un 13%. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

47 pacientes eran hombres lo que representó un 41%, de los cuales fallecieron 6; 68 eran mujeres para un 59% entre las cuales se encontraron 9 defunciones. No hubo diferencia en esta variable para la mortalidad. La edad promedio fue de 50 ± 16 años para el grupo de vivos y de 52 ± 19 años en el caso de las defunciones ($p=0.58$). Los pacientes que sobrevivieron al evento de TEP aguda cursaron un promedio de 5 ± 3.2 días en la UCC, mientras que los que fallecieron fue de 3.5 ± 4 días ($p=0.10$).

101 pacientes no eran fumadores al momento del diagnóstico de TEP aguda y 14 si reportaron tener el hábito tabaquico, tampoco hubo diferencias; lo mismo para el antecedente de tabaquismo previo. En cuanto a las comorbilidades encontradas: 16 pacientes tenían antecedentes de dislipidemia, de los cuales 4 fallecieron para un 27%. 47 pacientes se catalogaron como obesos, de los cuales 7 murieron, correspondiendo a un 46% de las defunciones. En ninguno de los dos casos el resultado fue estadísticamente significativo. En el caso de antecedente de HAS si se encontró diferencia con una $p=0.035$, 41 pacientes se conocían con HAS de los cuales 9 fallecieron, correspondiendo a un 60% de las defunciones. El antecedente de ICC también fue significativamente mayor entre los pacientes que murieron, en total 10 pacientes ya se conocían con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo al momento de la trombo embolia pulmonar, de los cuales 4 fallecieron, un 26% de las defunciones con un valor de $p=0.008$. 101 pacientes no eran diabeticos, de los 14 restantes, 4 murieron para un 27% de la mortalidad, con una $p=0.66$ que no alcanzó valor significativo.

TABLA 1. Características de los pacientes

		Vivos	Muertos	Total	
Genero	Hombres	41	6	47 (41%)	p=0.941
	Mujeres	59	9	68 (59%)	
Tabaquismo Actual	NO	88	13	101 (87%).	p=0.883
	SI	12	2	14 (13%)	
Tabaquismo Previo	NO	76	12	88 (76%)	p=0.733
	SI	24	3	27 (24%)	
Dislipidemia	NO	88	11	99 (86%)	p=0.126
	SI	12	4	16 (14%)	
Obesidad	NO	60	8	68 (59%)	p=0.624
	SI	40	7	47 (41%)	
Hipertensión Arterial	NO	68	6	74 (64%)	p=0.035
	SI	32	9	41 (36%)	
ICC	NO	94	11	105 (91%)	p=0.008
	SI	6	4	10 (9%)	
Diabetes Mellitus	NO	90	11	101 (88%)	p=0.66
	SI	10	4	14 (12%)	

Los signos vitales al ingreso de los pacientes a la UCC se encontraron de la siguiente manera: en el grupo de pacientes vivos se observó una FC media de 100 lpm (DS \pm 18) con una p=0.32. La tensión arterial sistólica fue de 120 mmHg (DS \pm 21) con una **p=0.005**. La tensión arterial diastólica fue de 77 mmHg (DS \pm 17) con una **p=0.051**. Y finalmente la TAM fue de 90mmHg (DS \pm 15) con una **p=0.016**. Esto comparado con el grupo de defunciones, en los que se reportaron como FC 106 \pm 23lpm, TAS 104 \pm 17mmHg, TAD 67 \pm 15mmHg y TAM 79 \pm 15mmHg. Como se observa las cifras de tensión arterial, tanto sistólica como diastólica y media, al ingreso de los pacientes correlacionan de forma significativa con las defunciones. Tabla 2.

Tabla 2. Signos vitales al ingreso.

	mortalidad	N	Mean	Std. Deviation
Presión Sistólica	vivos	97	120.78	20.834
	muerdos	14	104.21	17.161
Presión Diastólica	vivos	100	77.17	17.529
	muerdos	14	67.43	15.683
Presión Media	vivos	100	90.2233	15.03442
	muerdos	14	79.6905	15.26768
Frecuencia Cardiaca	vivos	100	100.52	18.875
	muerdos	14	106.00	23.396

En total se colocaron 31 filtros de vena cava, todos a pacientes del grupo de vivos ($p=0.012$). 16 pacientes (14%) requirieron de VMA, de los cuales 9 fallecieron (60%) ($p<0.001$). Se realizó fragmentación de trombo mediante cateterismo en 18 pacientes, de los cuales solo uno murió ($p=0.304$).

En relación a parámetros ecocardiográficos: en 89 pacientes (77%) se encontró con dilatación del ventrículo derecho, de los cuales 14 murieron ($p=0.113$). La presión sistólica de la arteria pulmonar PSAP en el grupo de los vivos fue de 52 ± 18 mmHg y en el de los muertos de 64 ± 18 mmHg ($p=0.47$).

Los valores medios con sus respectivas DS para NTproBNP y Troponina I al ingreso de los pacientes se muestran en la Tabla 3. El valor del BNP correlaciono de forma muy significativa con la mortalidad observada, con un valor de $p<0.001$. No así la Troponina I ($p=0.419$).

Tabla 3. Niveles medios de BNP y Troponina

	mortalidad	N	Mean	Std. Deviation
BNP	vivos	100	4432.0280	6702.66780
	muerdos	15	15078.53	14317.80413
Troponina I Ingreso	vivos	100	.3653	.73103
	muerdos	15	.2113	.13244

Un total de 51 pacientes recibieron terapia fibrinolítica sistémica, un 44% del total, de los cuales 6 tuvieron un desenlace fatal ($p=0.716$). En 22 hubo la necesidad de utilizar aminas vasopresoras, un 19%, de los cuales 12 fallecieron, 80% del grupo de mortalidad ($p<0.001$). De igual forma, en 12 se utilizaron inotrópicos con 8 defunciones (53%) ($p<0.001$).

El desenlace compuesto de estos puntos (necesidad de trombolisis, ventilación mecánica asistida, necesidad de aminas vasopresoras o inotrópicos, embolectomía por catéter o implante de filtro de vena cava inferior) se presentó en 74 pacientes (65% de la serie), de los cuales 14 murieron, lo que representó casi el 100% de las defunciones ($p=0.012$).

Finalmente, los niveles de lactato al ingreso en el grupo de pacientes vivos se registraron de la siguiente forma: media de 1.67 ± 0.9 en el grupo de pacientes que vivieron y en el grupo de defunciones fue de 5.0 ± 4.7 ($p=0.005$).

10.- CONCLUSIONES

La mortalidad observada en nuestra serie fue del 13%, lo que corresponde con el 15% reportado en la mayoría de las series internacionales. En relación a las características de los pacientes, ni el género ni la edad, tampoco los antecedentes de enfermedades crónicas degenerativas como dislipidemia, obesidad o diabetes mellitus influyeron de forma significativa en el resultado clínico de muerte a 30 días. El tabaquismo activo o previo tampoco alcanzó significación.

Los antecedentes de hipertensión arterial sistémica ($p=0.035$) y falla cardíaca congestiva ($p=0.008$) ya conocida sí aumentan las probabilidades de muerte en pacientes con tromboembolia pulmonar de nuestra serie.

Los signos vitales del paciente al momento de su ingreso a la UCC también tuvieron correlación importante con la probabilidad de fallecer a causa del tromboembolismo pulmonar.

Los pacientes que requirieron de apoyo con ventilación mecánica invasiva ($p<0.001$) al igual que aquellos a los que se les indicó terapia con vasopresores o inotrópicos también registraron un aumento en las cifras de mortalidad.

Finalmente, se encontró que los niveles elevados de NTproBNP y Lactato al ingreso de los pacientes se relacionaron con un mayor riesgo de morir o de tener eventos clínicos adversos, no así para los niveles de Troponina I elevados, lo que contrasta con las series internacionales reportadas hasta hoy.

Consideramos que estos biomarcadores pueden ser utilizados de forma temprana para complementar la estratificación de riesgo de pacientes con tromboembolismo pulmonar y pueden ayudar a predecir que pacientes se encuentran en mayor riesgo de fallecer o de tener un curso clínico desfavorable.

11. - REFERENCIAS

- 1.- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al: Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 29:2276,2008.
- 2.- Jerjes-Sánchez C, Elizalde G, Sandoval J, Gutiérrez-Fajardo P, Seoane G, Ramírez-Rivera A, et al: Guías de la Sociedad Mexicana de Cardiología para la estratificación, diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda. *Arch Cardiol Mex* 2004; *Arch Cardiol Mex* 2004; 74 (Supl): S548-S555.
- 3.- Park B, Messina L, Dargon P, et al: Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: Findings from the nationwide inpatient sample. *Chest* 136:983, 2009.
- 4.- Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al: Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 117:1711, 2008.
- 5.- Cushman M, Tsai AW, White RH, et al: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 117:19, 2004.
- 6.- Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al: Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation* 117:93, 2008.
- 7.- Stein PD, Beemath A, Olson RE: Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 118:978, 2005.
- 8.- Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ: Double trouble for 2,609 hospitalized medical patients who developed deep vein thrombosis: Prophylaxis omitted more often and pulmonary embolism more frequent. *Chest* 132:554, 2007.
- 9.- Konstantinides S: Pulmonary embolism: Impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 20:496, 2005.
- 10.- Piazza G, Goldhaber SZ: The acutely decompensated right ventricle: Pathways for diagnosis and management. *Chest* 128:1836, 2005.
- 11.- Tapson VF: Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 358:1037, 2008.
- 12.- Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):742-8.
- 13.- Daniels L, Maisel A. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2357-68.

- 14.- Guadalajara JF. *Cardiología*. Méndez Editores. 2006.;6a edición.
- 15.- Alibay Y, Schmitt C, Beauchet A, Dubourg O, Alexandre JA, Boileau C et al. Non-radioimmuno-metric NT-ProBNP and BNP assays: impact of diluent, age, gender, BMI. *Ann Biol Clin*. 2005;63:43-9.
- 16.- Guillaume Coutance, Olivier Le Page, Ted Lo, Martial Hamon. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Critical Care* 2008, 12:R109.
- 17.- Antman EM: Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 346:2079, 2002.
- 18.- Jaffe AS, Babuin L, Apple FS: Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future. *JAm Coll Cardiol* 48:1,2006.
- 19.- Cecilia Becattini, Maria Cristina Vedovati, Giancarlo Agnelli. Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Circulation*. 2007;116:427-433.
- 20.- Khosravi H, Shshpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland B. Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care* 2009;13:R90.
- 21.- Nguyeon HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis. and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42.
- 22.- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345:1368–77.
- 23.- Chioloro RL, Revelly JP, Leverve X. Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery. *Crit Care Med* 2000;28:3784-91.
- 24.- Valente S, Lazzeri C, Vecchio S, et al. Predictors of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. *Int J Cardiol* 2007;114.
- 25.- Vanni S, Socci F, Pepe G, Nazerian P, Viviani G, Baioni M, Conti A, Grifoni S. High plasma lactate levels are associated with increased risk of in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2011 Aug;18(8):830-5
- 26.- Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. 2013 Mar;61(3):330-8.