



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Hospital Central Norte Azcapotzalco

Petróleos Mexicanos

VALOR PRONÓSTICO DE LAS TROPONINAS EN LA TROMBOEMBOLIA  
PULMONAR AGUDA EN PACIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE

Tesis de Postgrado para obtener el título de Médico Especialista en Medicina  
Interna.

Presenta:

Dra. Sueyen Elizabeth Chan Rios

México, D.F. Agosto del 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Vo. Bo.

Dr. Jaime Eloy Esteban Vaz  
Director del Hospital Central Norte de PEMEX

Dra. Martha Laura Cruz Islas  
Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital Central Norte PEMEX

Dr. Fernando Rogelio Espinosa López  
Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte PEMEX

## Asesores

Dra. Martha Laura Cruz Islas  
Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital Central Norte PEMEX

Dr. Luis Javier Castro D´Franchis  
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna.  
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte  
PEMEX

Dr. Miguel Ángel Labastida Bautista  
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte  
PEMEX

## **Dedicatoria**

A mi madre

Ser virtuoso y excepcional, fuiste presa de las peores adversidades, enfrentando miles de batallas, nunca se permitio desfallecer, regalandome en la negrura de mis noches la claridad de tus bellos y alegres luceros, el aliciente de tus sabios consejos.

A ella personificación de la fortaleza, el valor, la honestidad y la enterza.

## **Agradecimientos**

*A mi Madre y mis hermanos por su apoyo y cariño otorgado y a que gracias a ellos he podido lograr las metas obtenidas y enseñarme a ser una mejor persona cada día.*

*A mi abuela a quien amo y estará siempre protegiéndome.*

*Al Doctor Rogelio Espinosa López, por la oportunidad que me otorgo para la realización de la especialidad médica, los consejos otorgados, y el apoyo que brindado para ser mejores médicos y personas.*

*Al Doctor Luis Castro D´Franchis por su esfuerzo en mi educación y en la de mis compañeros para tratar de ser excelentes médicos en el área de Medicina Interna.*

*Al Dr. Labastida quien es un ejemplo a seguir de disciplina y entrega tanto a nivel laboral como personal su amistad.*

*Al Dr. Narváez Pichardo quien me dio aliento para tener la confianza y creer en mí.*

*Al Dr. Mendiola por su entrega diaria y esfuerzo así como las enseñanzas durante mi residencia.*

*A mi amiga Iety por el apoyo brindado en los momentos difíciles y la tolerancia durante nuestra residencial.*

*A Mi hermana Imelda, Jorge con quienes inicié y que siempre he contado con ellos.  
A todos mis compañeros de residencia Karen, Ivan, Ricardo, Francisco, Ixel, German, quienes contribuyeron en mi crecimiento médico.*

## INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO	2
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
IV. JUSTIFICACION	25
V. HIPOTESIS	26
a. Hipótesis General	
b. Hipótesis Nula	
VI. OBJETIVOS	27
a. Generales	
b. Específicos	
VII. MATERIAL Y METODOS	28
a. Tipo y diseño de estudio	28
b. Universo	28
c. Variables	28
d. criterios de inclusión	28
e. criterios de exclusion	29
f. selección y aleatorizacion de los pacientes	29
g. Metodología	29
h. Descripción del programa de trabajo, métodos y procedimientos	29
i. Métodos e instrumentos para la recolección de datos	30
j. Plan de tabulacion y analisis de datos	31
k. Análisis estadístico	31
l. Ambito geográfico en el que se desarrollara la investigación	31
m. Aspectos Eticos	31
VIII. RESULTADOS	32
IX. DISCUSION	36
X. CONCLUSIONES	38
XI. ANEXOS	39
XII. BIBLIOGRAFIA	40

## I. INTRODUCCION

La trombosis venosa es un proceso de formación de trombos dentro de las venas, este puede ocurrir a cualquier nivel del sistema venoso, desde los sistemas venosos de las piernas hasta trombos formados en el sistema pulmonar, originando un tromboembolismo pulmonar, este puede ser secundario a trombos que migran y embolizan a través del corazón derecho al árbol pulmonar; conlleva importantes secuelas y es una de las tres principales causas de mortalidad cardiovascular en nuestro medio; dado el amplio abanico de posibilidades en su prevención, pronta identificación, alternativas de diagnóstico con enfoque pronóstico y alternativas terapéuticas, es necesario conocer la patología. Pues es en los últimos años donde se han utilizado marcadores de laboratorio más sensibles y específicos que pueden elevarse en el tromboembolismo pulmonar.

Es por ello que el objetivo de este estudio se basa en la elevación de las troponinas T y troponina I en una serie de pacientes con tromboembolia pulmonar ya que se ha visto que la elevación de la concentración de troponina T es asociados con una tasa de mortalidad elevada.



## II. MARCO TEORICO

La tromboembolia pulmonar es una enfermedad compleja que se produce como consecuencia de la migración de un trombo desde el sistema venoso periférico hasta el árbol arterial pulmonar procedentes de una trombosis venosa profunda, fuentes embólicas como la gaseosa, amniótica, grasa, tumoral o séptica y con factores de riesgo para trombosis venosa asociadas para su aparición.

En el mundo occidental la incidencia anual de TVP y TEP se estima de 1.0 a 0.5 por 1,000 respectivamente. En estudios de necropsia la prevalencia de TEP mortal sin sospecha clínica o que contribuye al fallecimiento varía de un 3% a un 8%. (1,2)

No obstante es importante considerar que los estudios epidemiológicos se han realizado únicamente en algunos países, utilizando diferentes clasificaciones y criterios de diagnóstico, así como certificados de defunción lo que puede inducir un alto margen de error.

Por otra parte, las necropsias no se realizan en forma sistematizada, tienen sesgos en favor de casos con problemas de diagnóstico y no es posible determinar con exactitud el porcentaje de casos sin expresión clínica, (trombosis venosa profunda (TVP) y/o tromboembolia pulmonar (TEP) "silenciosa") por lo que no es posible conocer con exactitud su real prevalencia y mortalidad.

### **Clasificación sin enfermedad cardiopulmonar previa**

TEP masiva: a) inestabilidad clínica, b) obstrucción vascular  $\geq 50\%$  o defectos de perfusión  $\geq 9$  segmentos, c) hipoxemia grave, d) Disfunción del ventrículo derecho con hipoquinesia regional o global.

TEP submasiva: a) estabilidad clínica, b) obstrucción vascular  $\geq 30\%$  o defectos de perfusión  $\geq 6$  segmentos, d) hipoxemia moderada, e) DVD con hipoquinesia regional.

TEP menor: a) estabilidad clínica, b) obstrucción de la circulación  $< 20\%$  o defectos de perfusión  $< 5$  segmentos, d) sin hipoxemia, d) sin DVD.

Los factores de riesgo son aquellas condiciones inherentes del paciente o situaciones clínicas que se asocian con un aumento de la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). (4) Es frecuente la presencia simultánea de varios de

ellos. La cuantificación del riesgo de cada factor es compleja, ya que los estudios son heterogéneos y muchos de ellos, retrospectivos. Los factores que más predisponen a desarrollar trombosis venosa profunda son la inmovilización y la cirugía. La edad avanzada es controvertida como factor de riesgo independiente, ya que con ella aparecen con más frecuencia enfermedades médicas y quirúrgicas predisponentes, así como el sedentarismo, que es muy difícil de cuantificar. Otros factores, como la obesidad y los viajes de larga duración, generalmente se comportan como adicionales, esto es, aumentan la incidencia de ETV en presencia de otros factores de riesgo. También existe una miscelánea de situaciones clínicas clásicamente asociadas a la ETV, cuya prevalencia baja imposibilita conocer la intensidad del riesgo que implican.

Las alteraciones genéticas parecen explicar únicamente una minoría de los casos y su verdadera prevalencia es desconocida. Esta etiología debe sospecharse en pacientes < 40 años con un episodio de ETVP sin indicador de riesgo aparente, con TEP o TVP recurrente e historia familiar. La resistencia a la proteína C activada (Factor V de Leiden) se observa en el 90% de los casos, es ocho veces más frecuente en hombres > 70 años y el riesgo relativo para TVP es de 2.7. También incrementan el riesgo otros marcadores como la mutación del factor II 20210A, hiperhomocistinemia, (triplica riesgo de TVP idiopática) y deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S. Debe considerarse como factor de riesgo cualquier padecimiento que condicione inmovilización prolongada o corta (7 días). En la Tabla I se observan indicadores de riesgo susceptibles o no de modificarse como procedimientos quirúrgicos y enfermedades asociadas con alteraciones de la coagulación, fibrinólisis y vasos sanguíneos. Estudios clínicos y de necropsia demuestran una incidencia alta en > 60 años, obesos, con tabaquismo e hipertensión arterial sistémica. En el registro internacional ICOPER la mayor incidencia (63%) se observó en mayores de 60 años. Algunos porcentajes de ETVP se pueden analizar en la Tabla I. Como se puede observar la incidencia es muy alta en enfermedad aterotrombótica cerebrovascular y coronaria, así como en presencia de disfunción ventricular. Aunque el riesgo en cualquier tipo de cirugía es alto, se incrementa en forma muy importante en procedimientos mayores y cirugías ortopédicas. En revascularización coronaria a pesar de recibir tratamiento antitrombótico intenso en el pre y postoperatorio inmediato el porcentaje es considerable. En este grupo se han identificado como variables independientes de riesgo: infarto perioperatorio, fibrilación auricular, tipo sanguíneo A y derivación aorto-coronaria. Todo procedimiento quirúrgico es factor predisponente y la susceptibilidad persiste por 30 días, lapso que debe considerarse al establecer estrategias de prevención primaria o secundaria. (5)

Tabla I. Factores de riesgo independientes y adicionales para la enfermedad tromboembólica venosa

Cirugía	Prótesis/fractura de cadera y rodilla Visceral mayor (> riesgo cirugía de cáncer) > 30 min en pacientes > 40 años
Traumatismo	Fracturas pelvis, fémur, tibia Medular, cerebral
Inmovilización	Inmovilizaciones con escayola de EEII
Trombofilia	Hospitalización, enfermedades médicas Déficit de antitrombina, proteína C o proteína S Mutación factor V de Leiden homocigoto Déficit combinados, otras*
Parálisis de EEII	Período agudo
Enfermedad tromboembólica venosa previa	Mayor riesgo en las idiopáticas
Cáncer	Mayor riesgo con quimioterapia
Anestesia	Más riesgo con anestesia general que epidural/espinal
Catéteres centrales	Más riesgo la vía femoral
Síndrome antifosfolípido	
Edad avanzada	
Embarazo, puerperio	
Obesidad	
Viajes prolongados	
Trombosis venosa superficial, varices	
Anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, tamoxifeno	
Miscelánea: policitemia vera, trombocitosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Behçet, lupus eritematoso, antipsicóticos	

## Fisiología del sistema de coagulación

El endotelio tiene numerosas funciones. Cuando está intacto expresa: anticoagulantes y profibrinolíticos; vasodilatadores que inhiben las plaquetas (prostaciclina y óxido nítrico); glicosaminoglicanos semejantes a la heparina que activan la antitrombina para inhibir factores hemostáticos activados, y la trombomodulina que se une a la trombina para hacerla antihemostática (el exceso de trombina intravascular se une a la trombomodulina y activan a la proteína C, la cual inhibe los factores V y VIII para detener la generación de trombina). El endotelio también secreta inhibidor de la vía del factor tisular, activador tisular del plasminógeno y su inhibidor (IaTP-1). Ante una lesión, la hemostasia se activa para detener la hemorragia. Tiene dos fases. La primaria es temporal y controla la hemorragia por vasoconstricción y activación plaquetaria. Al fenómeno de formación de fibrina se le llama hemostasia secundaria y su función es reforzar el tapón hemostático. La vasoconstricción es decisiva en el control rápido de la hemorragia.

El endotelio controla el tono vascular, la activación plaquetaria, la fase fluida y la fibrinólisis. Después de una lesión, el endotelio anti-hemostático se vuelve prohemostático: secreta factor de transferencia, genera trombina, permite la adhesión plaquetaria y produce activadores de plaquetas, leucocitos y monocitos. El flujo

sanguíneo cambia la fluidez y hemostasia normales, facilita el transporte de plaquetas y factores a la lesión, limpia el área de plaquetas y factores activados y activa plaquetas por la fuerza del rozamiento. Los eritrocitos y los leucocitos intervienen en la hemostasia. (9,10)

Los eritrocitos influyen en la hemostasia al liberar ADP para la adhesión plaquetaria. Los eritrocitos aumentan la reactividad plaquetaria y los neutrófilos inhiben la activación plaquetaria y su reclutamiento, lo que modula el tamaño del coágulo. Las plaquetas son restos citoplasmáticos de los megacariocitos.

Tienen gránulos que contienen ADP, ATP, calcio, serotonina, tromboglobulina, factor plaquetario 4, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de von Willebrand (FvW), FV, fibrinógeno, laTP-1 y trombospondina. También, tienen actina que retrae el coágulo y permite el cambio de forma y contracción plaquetarias. El sistema canalicular citoplasmático permite intercambiar sustancias con el plasma. Su membrana activada acelera la hemostasia. La formación del coágulo plaquetario tiene varias etapas: 1) se adhieren al subendotelio expuesto a la sangre (mediante la glicoproteína Ib/IXa y el factor de von Willebrand), se unen al colágeno vascular y luego se convierten en esferas con pseudópodos y 2) inicia la secreción de sustancias que aceleran la formación del coágulo (agonistas) y la reparación tisular. Los agonistas (ADP, epinefrina, serotonina, tromboxano, colágeno y trombina) se unen a sus receptores plaquetarios, permiten la unión con otras plaquetas y hacen crecer el coágulo (agregación). Los agonistas tienen una vía común que eleva el calcio citoplasmático.

El fibrinógeno y su receptor, y la GPIIb/IIIa, son necesarios para la agregación. Las plaquetas activas aceleran la formación de fibrina al proveer los fosfolípidos de las reacciones de la fase fluida. La membrana activada expone fosfolípidos negativos, expresa ligandos para los factores Va, VIIIa, IX, IXa y Xa y es una superficie ideal para las reacciones hemostáticas. La hemostasia requiere una red de fibrina insoluble formada en la fase fluida de la hemostasia para fortificar al coágulo plaquetario. La conforman una serie de reacciones bioquímicas de los factores hemostáticos. Estos permanecen en la sangre aunque algunos son extravasculares en concentraciones mínimas. Los factores XII, XI, X, IX, VII, II y la precalicreína son zimógenos que se convierten en enzimas. Los factores V y VIII y el factor de transferencia son cofactores.

El factor de transferencia extravascular se activa al contacto con la sangre. Los factores II, VII, IX y X dependen de la vitamina K para su síntesis hepática. El

propósito de la fase fluida es convertir una proteína plasmática soluble (el fibrinógeno) en otra insoluble (la fibrina). La conversión depende de la trombina. La formación de trombina depende de dos vías o cascadas de reacciones. La vía extrínseca se activa cuando la sangre se pone en contacto con los tejidos, ya que el único factor que se encuentra fuera de la circulación (extrínseco) es el de transferencia. La vía intrínseca se llama así porque todos sus factores se encuentran en la sangre; se inicia al contacto del FXII con superficies extrañas. Las vías difieren en la manera de activar el FX, ya que comparten una vía común después de activarlo. Existen mecanismos de retroalimentación e interacción entre ambas; por lo tanto, es difícil identificar un factor como perteneciente a una sola vía. (10,11,13 )

En la fase fluida, los zimógenos se convierten en enzimas, las cuales activan al zimógeno siguiente en la cascada. Se amplifica un estímulo pequeño inicial que evoluciona hasta la trombina. Muchas reacciones hemostáticas ocurren sólo con membranas activadas de plaquetas, leucocitos o endotelio activado, lo cual limita la hemostasia al sitio de lesión. El fibrinógeno se convierte en fibrina por efecto de la trombina. El fibrinógeno activado se llama monómero de fibrina, el cual se polimeriza espontáneamente y forma fibrillas que se degradan fácilmente por la plasmina. Los polímeros resistentes se forman por acción del FXIII. El FII se convierte en trombina al final de la fase fluida. El FII es un factor K-dependiente. Estos factores tienen de diez a doce ácidos carboxiglutámico (Gla) que se unen al calcio, puente entre los factores y la superficie de fosfolípidos.

Si los factores no tienen carboxiglutámico por deficiencia de vitamina K son inútiles. Los anticoagulantes orales inhiben el reciclaje hepático de la vitamina K, lo cual deriva en falta de carboxiglutámico en los factores K-dependientes. La conversión del FII depende del FXa cuando existe FV activado (FVa), fosfolípidos y calcio (complejo de protrombinasa). La trombina cumple varias funciones hemostáticas: rompe al fibrinógeno y produce fibrina; activa los factores XIII, V, VIII, XI y PC; es capaz de autoactivarse, y activa y agrega plaquetas.

En realidad, la fase fluida se inicia por vía extrínseca; sin embargo, la intrínseca se requiere para mantener y amplificar la formación de fibrina. Después de una lesión, el factor de transferencia se pone en contacto con la sangre, donde se une inmediatamente al FVII y lo convierte en FVIIa. La vía extrínseca se inicia con el complejo FT-FVII, el cual activa al FX y al FIX. En el FX convergen las vías intrínseca y extrínseca; la activación directa depende del complejo FT-FVIIa y la indirecta del FIXa. Debido a que la deficiencia de FVII, FVIII o FIX deriva en hemorragia, ambas

vías son necesarias en la hemostasia normal. El IVFT inhibe al FXa, sin hacerlo con la generación de FXa por FIXa. El FXa es indispensable para el IVFT y es un mecanismo de regulación negativa de la vía extrínseca. Al final, la activación directa del FX por vía extrínseca es breve, debido al efecto del inhibidor de la vía del factor tisular; por lo tanto, es insuficiente para mantener la hemostasia. Por ello, la activación del FIX por vía intrínseca es indispensable para la persistencia hemostática. La vía intrínseca se inicia al contacto de la sangre con células no hemáticas o con superficies extrañas al vaso.

La fase de contacto participa en varios sistemas biológicos, como la generación de cininas. El FXIa genera FIXa, el cual con calcio, fosfolípidos y FVIIIa convierte al FX en FXa. El FIX se activa por ambas vías de la fase fluida. La molécula del FIX se convierte en FIXa. El FIXa convierte al FX en FXa con FVIIIa, fosfolípidos y calcio, el cual acelera miles de veces la generación de FXa al poner en contacto al FX con el FIXa. El FVIII circula en el plasma junto al FvW y acelera la activación del FX por FIXa. El FvW se requiere en la hemostasia primaria, pero también transporta y estabiliza al FVIII. Se sintetiza en el endotelio y en los megacariocitos.

A pesar de que parecen opuestos, la fibrinólisis y la hemostasia se relacionan estrechamente, y forman y degradan la fibrina. La fibrinólisis o disolución de coágulos fibrinoides previene el depósito de fibrina en el vaso e impide la obstrucción del flujo sanguíneo. La lisis prematura del coágulo produce hemorragia o su reactivación en la lesión. La fibrinólisis depende de la enzima plasmina que se encuentra en el plasma como plasminógeno. La fibrinólisis es una cascada de zimógenos, enzimas activas y sus inhibidores.

Normalmente se encuentra en reposo. Como se activa y regula para disolver la fibrina circulante, sin lizar el coágulo verdadero, depende de la producción y liberación endotelial de aTP e I<sup>a</sup>TP-1, la depuración de aTP, la activación del plasminógeno y la inhibición de la activación y efecto de la plasmita. El ensamblaje y activación de la fibrinólisis ocurre en la membrana celular. La plasmina permanece en la membrana celular y queda protegida de la inactivación por el 2-antiplasmina. El plasminógeno se encuentra en el plasma y otros fluidos, y se convierte en plasmina mediante los activadores del plasminógeno.

La plasmita hidroliza al fibrinógeno (fibrinogenolisis) y a la fibrina (fibrinólisis), y genera productos de degradación del fibrinógeno o de la fibrina. Existen activadores del plasminógeno intrínsecos y extrínsecos. Los primeros actúan cuando la sangre entra

en contacto con superficies extrañas. Los extrínsecos están fuera de la sangre en casi todos los tejidos: el ATP, el activador del plasminógeno tipo urocinasa y la urocinasa. El ATP tiene gran afinidad por la fibrina y un papel clave en la fibrinólisis. Es liberado del endotelio en caso de demanda fisiológica, local o sistémica. La urocinasa se excreta por la orina y activa al plasminógeno del endotelio urogenital. La estreptocinasa, derivada del cultivo de estreptococos hemolíticos, activa al plasminógeno cuando hace complejo con él.

La fibrinólisis está regulada por inhibidores plasmáticos que limitan la generación y acción de la plasmina: el laTP-1 y la 2-antiplasmina. El laTP-1 se produce en el endotelio, se secreta al plasma y se almacena en las plaquetas. La 2-antiplasmina inhibe la plasmita cuando escapa del coágulo a la circulación. El FXIII entrecruza la 2-antiplasmina con la fibrina en la formación del coágulo, lo cual hace a la fibrina más resistente a la plasmina. Si la concentración de plasmina excede la del inhibidor, se produce fibrinógeno, fibrinólisis o lisis de otras proteínas.

Cuando un vaso se lesiona se forma un coágulo que no se extiende a lo largo del lumen ni tampoco lo ocluye. La formación del coágulo ocurre y se mantiene sólo donde y cuando es necesario y con el tiempo se reemplaza por tejido conectivo. El inicio, crecimiento y mantenimiento del coágulo se regulan estrechamente de forma temporal y espacial. Dos fenómenos limitan la propagación del coágulo: el endotelio anticoagulante y la dependencia hemostática y fibrinolítica de una superficie celular. El movimiento de la sangre limpia el sitio de la lesión del exceso de plaquetas y factores activados. Para que el trombo se forme se requieren estasis venosa y estado protrombótico. Además, el plasma tiene agentes que inhiben la actividad de factores hemostáticos y fibrinolíticos. Los naturales son: la antitrombina, el cofactor II de la heparina, la 2-antiplasmina, la TP-1, el inhibidor de la PCa y el inhibidor de la vía del factor tisular, los cuales limitan y localizan la hemostasia y la fibrinólisis. La antitrombina es el inhibidor más importante de la trombina y de los factores XIIa, XIa, Xa, IXa, TF-VIIIa, calicreína y plasmita. Su efecto se acelera por la heparina. El inhibidor de la vía del factor tisular modula la vía extrínseca e inhibe el complejo FT-FVIIa. La fibrinólisis se considera el principal modulador de la hemostasia. (12,13)

Todo estímulo hemostático activa la fase fluida y genera trombina por amplificación de las cascadas hemostáticas. La generación de trombina se regula por mecanismos que, a su vez, regulan las cascadas. El más importante es el sistema de la proteína C, compuesto por dos proteínas K-dependientes, proteína C y S (PS), y por un receptor endotelial para trombina: la trombomodulina. La activación de la proteína C ocurre en

el endotelio cuando la trombomodulina se une a la trombina. La trombomodulina tiene tres efectos: inhibe la activación del fibrinógeno, el FV y las plaquetas, mediada por trombina; permite la activación de la proteína C por trombina, y aumenta la inhibición de la trombina por antitrombina. La proteína C activada se une a la PS para inhibir los factores Va y VIIIa. La activación de la proteína C es un fenómeno anticoagulante trascendental.

## Patogenia

La tríada de Virchow describe los 3 factores responsables para la patogénesis de la trombosis: (1) estasis venosa, (2) lesión de la íntima y (3) hipercoagulabilidad. Estos factores pueden ocurrir de forma aislada o en combinación, y cada factor tiene múltiples causas (Cuadro 1).

Cuadro 1

Estasis venosa	Lesión vascular	Hipercoagulabilidad
Inmovilidad	Agentes de quimioterapia	Malignidad
Enfermedad vascular cerebral	Agentes vasoconstrictores	Terapia de sustitución hormonal/anticonceptivos
Fractura (cadera o rodilla)	Cirugía de venas varicosas	Mutación de factor V
Insuficiencia cardíaca congestiva	Trauma	Leiden
Venas varicosas, tumores pélvicos, quemaduras severas	Cirugía de cadera o rodilla	Deficiencia de proteína C y S
		¿Edad?

La trombosis es una obstrucción local del flujo de la sangre en algún vaso sanguíneo, arterial o venoso, que daña los tejidos y células irrigados por ese vaso. Esto puede producir una lesión celular que evolucione a necrosis o muerte de la célula debida al infarto que puede ocurrir en cualquier órgano. El trombo es una masa compuesta por una malla que, por factores hemodinámicos, tiene proporciones variables de fibrina y plaquetas, y comprende otros elementos celulares de la sangre, como glóbulos rojos y blancos. Aunque las arterias y las venas son los sitios más frecuentes para la trombosis, ésta también se genera en los capilares o en el corazón. Las complicaciones de la trombosis se originan por el efecto local de la obstrucción del



flujo, por el desprendimiento y embolización del material trombótico o por el consumo de elementos hemostáticos. Un trombo es un coágulo que se formó en el lugar y tiempo inadecuados y afecta a las venas, arterias, capilares o cavidades cardiacas. Su inicio, crecimiento y mantenimiento están regulados temporal y espacialmente. Sus manifestaciones clínicas dependen del vaso obstruido, gravedad y naturaleza. Aunque el mecanismo de generación es exactamente el mismo, la formación del coágulo es una respuesta homeostática de altísimo valor biológico, mientras que la formación de un trombo siempre es un fenómeno patológico. Inmediatamente después de una lesión vascular el coágulo hemostático se forma sin ocluir el vaso, ni extenderse a lo largo de su lumen. El coágulo se forma y mantiene en el sitio y tiempo necesarios, para después ser reemplazado por tejido conectivo.

Al formarse un trombo venoso pueden desprenderse fragmentos (émbolos) que quizá viajen por la circulación venosa sin que nada los detenga. Su movimiento a través de venas es de calibre cada vez mayor a medida que se aproximan al corazón. Llegan a las cavidades cardiacas derechas para finalizar, súbitamente, en el sistema vascular pulmonar. Debido a que el diámetro arterial en este punto disminuye conforme se hace distal al corazón, el sistema arterial pulmonar actúa como filtro que atrapa al émbolo y produce el cuadro clínico de infarto o tromboembolia pulmonar. Por este motivo, este estudio se ocupa de la enfermedad que se conoce como tromboembolia venosa, ya que toda trombosis venosa profunda de la circulación venosa sistémica puede provocar tromboembolia pulmonar. (5,8)

Casi siempre una tromboembolia pulmonar se debe a una trombosis venosa profunda.

Una vez realizada una correcta evaluación de probabilidad clínica es posible excluir o confirmar el embolismo pulmonar de la siguiente manera con la juiciosa elección de las pruebas diagnósticas.

La tromboembolia pulmonar puede ser excluida por:

1. Angiografía pulmonar normal.
2. Gammagrama perfusorio normal.
3. Tomografía pulmonar multicorte normal.
4. Gammagrama perfusorio de baja probabilidad con baja probabilidad clínica.
5. Dímero D negativo (ELISA) con baja probabilidad clínica.

6. Tomografía pulmonar helicoidal normal de un corte más Doppler venoso de miembros pélvicos normal (o venografía por tomografía).
7. Gammagrama pulmonar perfusorio no diagnóstico sin evidencia de fuente embolígena en piernas.

La sospecha clínica se establece sobre la base de los síntomas y signos iniciales, junto a la presencia o no de factores de riesgo. Según estudios de autopsias, en la mayoría de las muertes por TEP ésta no se sospechaba antes del fallecimiento, lo que indica que se está infradiagnosticando.

Las pruebas complementarias básicas, como la gasometría arterial, la radiografía de tórax y el electrocardiograma, ayudan a establecer diagnósticos diferenciales y a graduar la sospecha.

Según datos recogidos de un estudio prospectivo, son sensibles pero poco específicos. Varían en función de la gravedad. La combinación de síntomas y signos clínicos incrementa la sensibilidad.

Radiografía de tórax. En estudios prospectivos el 80% de los pacientes con TEP sin patología cardiopulmonar tiene una radiografía de tórax anormal, pero también es inespecífica.

La ecocardiografía Doppler, ha sido durante varios años, una herramienta diagnóstica no invasiva en los pacientes con sospecha de embolismo pulmonar a nivel hospitalario, permitiendo corroborar e identificar a los pacientes de alto riesgo en este contexto clínico.

Es sabido que aquellos pacientes con compromiso hemodinámico, con múltiples defectos de perfusión en el gammagrama pulmonar, cáncer, edad avanzada (> 70 años), portadores de cardiopatía (isquémica, insuficiencia cardíaca crónica), EPOC e insuficiencia renal tienen un pobre pronóstico. La presencia de normalidades en el ecocardiograma, como son la dilatación del ventrículo derecho (VD), hipocinesia ventricular derecha, insuficiencia tricuspídea severa, hipertensión arterial pulmonar, movimiento septal paradójico, dilatación de la vena cava inferior y ausencia de colapso inspiratorio de ésta, presencia de trombos en tránsito en las cavidades derechas y foramen oval permeable están asociadas a una mortalidad elevada o tromboembolismos recidivantes, por lo que el diagnóstico temprano permite un tratamiento inmediato y adecuado.

Los resultados del examen ecocardiográfico pueden ser normales en el marco de la embolia pulmonar aguda, cuando el porcentaje de obstrucción de la circulación pulmonar es menor del 30% o cuando existe la presencia de menos de 5 segmentos en el gammagrama pulmonar afectados. Hipertensión arterial pulmonar y disfunción ventricular derecha. La disfunción ventricular derecha, se presenta cuando existe una obstrucción mayor del 30% de la circulación pulmonar, condicionando un incremento agudo de la poscarga del VD, por lo que se dilata, con una relación telediastólica VD:VI mayor de 0.6 (normal < de 0.6), presentándose hipocinesia de la pared libre del VD. En 1996, se describió lo que se conoce como signo de McConnell, que consiste en la presencia de acinesia o discinesia del tercio medio de la pared libre del VD con movimiento normal del ápex del mismo, cuyo signo tiene una sensibilidad del 77%, especificidad del 94%, valor predictivo positivo del 71% y un valor predictivo negativo del 96%. Se documenta también el movimiento paradójico del tabique interventricular, imagen en “D” del ventrículo izquierdo (VI), ya que el tabique interventricular invade al VI durante la diástole. Además se observa dilatación de la vena cava inferior con ausencia del colapso inspiratorio de ésta.

La presión arterial pulmonar se estima a través de la insuficiencia tricuspídea, midiendo el gradiente sistólico tricuspídeo, con la fórmula de Bernoulli a la cual se suma la presión del atrio derecho. A nivel del espectro Doppler de la pulmonar se documenta la presencia de una muesca mesosistólica por disminución de la velocidad del flujo sanguíneo. Se considera de un pobre pronóstico la presencia de una presión sistólica pulmonar igual o mayor de 50 mmHg. Sin embargo en pacientes en estado de choque cardiogénico, puede documentarse una presión sistólica pulmonar entre 20-40 mmHg, por falla ventricular derecha severa.

En múltiples estudios se ha descrito que la presencia de disfunción del VD tiene una mortalidad mayor, con implicaciones terapéuticas.

El ecocardiograma es útil para el seguimiento terapéutico de los pacientes, documentándose la disolución de los trombos mediante la involución de la dilatación del VD así como normalización de la movilidad de la pared libre del mismo, en caso de refractariedad al tratamiento fibrinolítico deberá considerarse manejo quirúrgico. El foramen oval permeable: La presencia de un defecto dinámico de comunicación del septum interauricular, se observa cuando la presión auricular derecha supera a la presión de la aurícula izquierda, lo que empeora la hipoxemia y predispone a embolismos sistémicos, principalmente al sistema nervioso central. Al documentarse éste, la mortalidad y las complicaciones se incrementan.

La Disfunción ventricular izquierda: Al presentarse la dilatación aguda del VD, el tabique interventricular invade el VI durante la diástole, lo que ocasiona alteración del llenado del VI, con una onda A mayor que la onda E así como prolongación del tiempo de desaceleración mitral, condicionantes de la disfunción diastólica.

Además al disminuir el llenado de las cavidades izquierdas, el gasto cardiaco sistémico disminuye, aunque la fracción de expulsión intrínseca del VI sea normal. La presencia de hipotensión arterial sistémica favorece isquemia miocárdica, lo cual favorece e incrementa la posibilidad de necrosis miocárdica y la mortalidad aunque no exista obstrucción coronaria aterosclerosa.

d) Trombos en tránsito: Es raro observar la presencia de trombos en tránsito en las cavidades derechas, pero cuando éstos se observan, la mortalidad se incrementa. En ocasiones pueden identificarse atravesando el foramen oval permeable. Se presentan principalmente en pacientes con disfunción ventricular derecha severa. La presencia de algún trombo gigante en cavidades derechas adherido a la válvula tricúspide, es indicación de embolectomía quirúrgica urgente.

Ecocardiograma y marcadores séricos (correlación): Durante el episodio de TEP, las troponinas se elevan en menos de 2 a 3 días de haberse iniciado el cuadro clínico. Se cree que las troponinas son liberadas por el daño miocárdico debido al incremento agudo de la poscarga del VD, lo cual se agrava al disminuir el gasto cardiaco, el flujo sanguíneo coronario y la hipoxemia.

La elevación de las troponinas cardiacas se ha visto solamente cuando ocurre disfunción del VD, inestabilidad hemodinámica y estado de choque cardiogénico.

Así mismo se ha documentado también elevación del péptido natriurético cerebral, explicado por la sobrecarga aguda de presión del VD. Los pacientes con disfunción del VD pero sin inestabilidad hemodinámica, podrían beneficiarse de un tratamiento más agresivo mediante trombólisis o embolectomía, en caso de tener valores elevados de las troponinas y del péptido natriurético cerebral; un paciente con biomarcadores negativos tiene un riesgo bajo de muerte o de complicaciones como deterioro hemodinámico, necesidad de ventilación ventilatoria mecánica o la utilización de inotrópicos positivos. Estos pacientes se beneficiarán de la anticoagulación y se evitarán complicaciones con el uso de trombolíticos, embolectomía quirúrgica o uso de filtros en vena cava inferior. (20)

La troponina I y la troponina T son los marcadores de laboratorio más sensibles y específicos de lesión miocárdica, y habitualmente su elevación indica la existencia de un síndrome coronario agudo. La troponina también puede elevarse en el tromboembolismo pulmonar (TEP), y se le ha atribuido un valor pronóstico. En el presente estudio, se describen la frecuencia en una serie de pacientes con TEP de una troponina I elevada y las características asociadas a esta elevación. En los últimos 8 años varios estudios, realizados en cuadros de TEP con diferente presentación clínica, confirman la elevación de los niveles de Tn y una clara relación con la mortalidad, efectos clínicos adversos precoces y disfunción ventricular derecha. Estos trabajos muestran en conjunto bajos valores predictivos positivos, pero elevados valores predictivos negativos.

**Troponinas cardiacas:** La Troponina (Tn) es el complejo proteínico regulador de la función contráctil del músculo estriado.

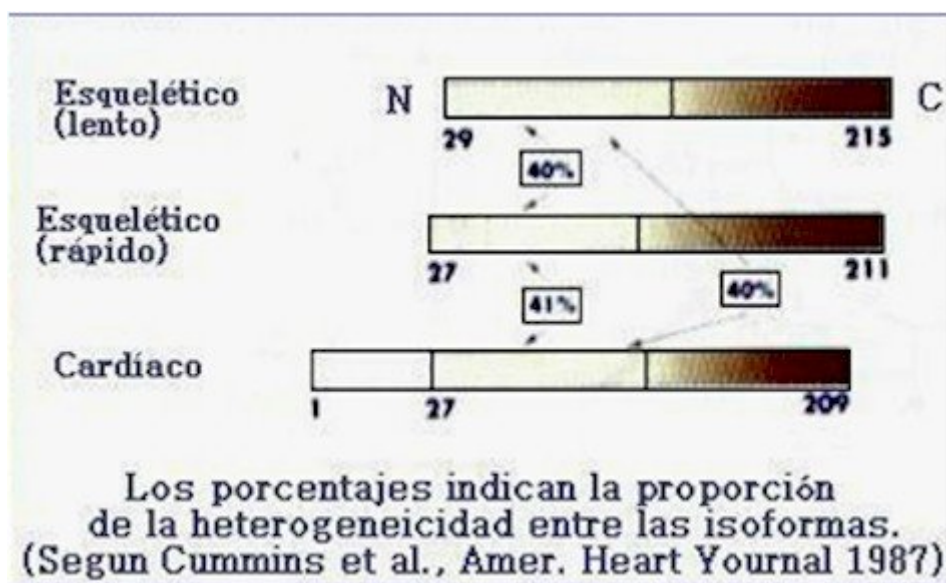
Consta de tres componentes polipeptídicos distintos:

- Troponina C, que fija el Calcio (Ca).
- Troponina T (TnT), que liga el complejo troponina a la tropomiosina.
- Troponina I (TnI), que es la subunidad inhibidora del complejo troponina-tropomiosina.

Este complejo sirve para regular la interacción calcio-dependiente de actina y miosina, por eso juega un papel integral en la contracción muscular.

Cada una de estas tres subunidades de Troponina existe en diferentes isoformas, que son específicas del tipo de fibra muscular del que proceden.( Figura1)

Figura 1



#### LA TROPONINA I (TnI).

La Troponina I existe en tres formas moleculares distintas (isoformas), que son codificadas por tres genes distintos y corresponden a isotipos específicos encontrados en fibras de músculo rápidas, fibras de músculo lentas y corazón.

La Troponina I tiene 30 residuos extra en el amino terminal. Su secuencia de aminoácidos muestra aproximadamente un 40% de heterogeneidad con las dos isoformas musculares esqueléticas (rápida y lenta).

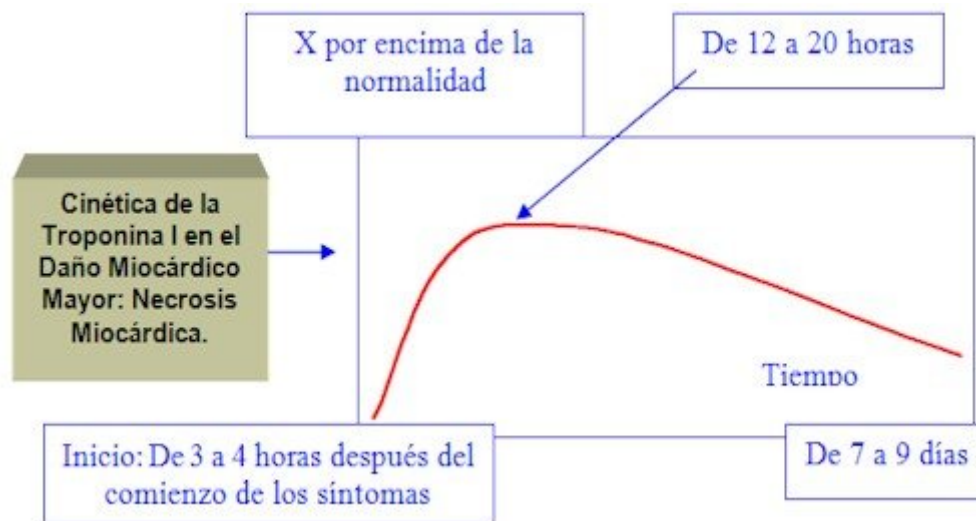
Es expresado en el atrio y ventrículo del corazón, contribuyendo, todo ello, a que este analito sea un marcador de laboratorio cardio-específico.

Esta isoforma cardíaca es cedida precozmente (3 a 4 horas) después de una Lesión Miocárdica Menor (Angina Inestable) o Mayor (infarto agudo de miocardio o IAM).

Persiste en plasma durante, al menos, 7 a 9 días (figura 2). Se ha demostrado su eficiencia para el daño miocárdico, particularmente, en presencia de daño concomitante del músculo esquelético.

Debido a su cardioespecificidad es muy útil, por ejemplo, en el diagnóstico del daño miocárdico en los deportistas tras realizar un esfuerzo físico.

Hasta ahora, concentraciones elevadas de TnI se han encontrado solamente después del daño miocárdico (incluyendo la miopericarditis); por tanto, podemos decir, pues, que la TnI es absolutamente cardioespecífica.



La Troponina T (TnT).

La Troponina T ha sido considerada, junto a la Troponina I, como uno de los principales descubrimientos de actualidad para el diagnóstico precoz (elevación en sangre a las 4 a 6 horas del comienzo de los síntomas) de la Lesión Cardíaca, por su sensibilidad y especificidad.

Esta determinación está disponible, en el mercado, en sangre total, obteniéndose el resultado de una forma muy rápida. Nos proporciona un resultado cualitativo (positivo o negativo). También está disponible la forma cuantitativa.

Intracelularmente, la Troponina, tanto la I como la T, existe en dos formas: una "miofibrilar" y otra "citoplásmica", representando ésta última un 6.6% de la total.

Es la forma citoplásmica la que se libera después de un Daño Miocárdico Menor (Anginas Inestables). A partir de 0.1 ng/mL.

En personas sanas, podemos encontrar cifras desde 0.01 a 0.08 ng/mL.

La forma miofibrilar es liberada después de la necrosis miocárdica: Daño Miocárdico Mayor (IAM, Miopericarditis).

La Troponina T persiste en sangre más tiempo que la Troponina I (de 10 a 14 días), pero es un poco menos precoz.

La Troponina T aparece en sangre, de forma patológica, en pacientes dializados crónicos. Proviene del tejido muscular en regeneración. También se positiva en sangre, en los accidentes cerebro-vasculares (AVC). (15,16)

Por tanto, actualmente, es menos cardioespecífica que la Tnl, pero indudablemente, tiene una gran validez para la demostración del Daño Miocárdico Mayor o Menor.

Estas macromoléculas llamadas troponinas T e I tienen una función esencial en el aparato contráctil del músculo estriado, cuando los miocitos se necrosan o sufren daño celular importante, pierden la integridad de la membrana y permiten su paso al tejido intersticial, donde a través de capilares y el sistema linfático alcanzan la circulación sistémica. Niveles anormales indican daño agudo irreversible de la célula miocárdica, (micronecrosis) son mucho más sensibles que la CK o su fracción MB (macronecrosis) y no se elevan por lesión aguda del músculo estriado no cardiogénico. (21).

El mecanismo para su liberación se ha atribuido a incremento en la tensión de la pared del ventrículo derecho por sobrecarga que produce la disfunción sistólica del ventrículo derecho La prevalencia de esta disfunción puede estimarse entre el 40% y el 70%, con daño celular y microinfarto. La dilatación aguda incrementa la demanda de oxígeno y reduce la perfusión de la coronaria derecha, aún en ausencia de enfermedad coronaria aterosclerosa. Cifras de troponina T o I entre  $> 0.01$  y  $0.07$  ng/mL correlacionan con mayor porcentaje de defectos segmentarios y con signos electrocardiográficos y ecocardiográficos de DVD. Se ha demostrado una relación directa entre mayor liberación de troponinas con la gravedad, recurrencia curso clínico complicado (uso de aminas, ventilación mecánica y TF) y mortalidad. (21, 22, 24)

La tomografía computada helicoidal tiene una gran sensibilidad para la detección de émbolos localizados anatómicamente en las arterias pulmonares principales, en las lobares y las segmentarias. La toma de una tomografía requiere material de contraste yodado intravenoso; ofrece la ventaja de distinguir, de una manera muy nítida, estructuras vasculares de las no vasculares, como las linfadenopatías hiliares, tumores pulmonares, áreas enfisematosas entre otras anormalidades del parénquima pulmonar. Otra ventaja es que puede realizarse en pacientes en estado crítico (datos de choque cardiogénico o cor pulmonale agudo). Goodman reportó los resultados de una tomografía helicoidal y angiogramas pulmonares de 20 pacientes con sospecha de tromboembolia pulmonar, y concluyó que cuando el émbolo tiene una localización



central, lobar o segmentaria la sensibilidad de esta técnica alcanza 96% y una especificidad del 92%; sin embargo, al analizar los émbolos de localización subsegmentaria, la sensibilidad disminuyó al 86% y la especificidad se mantuvo igual, afortunadamente los émbolos subsegmentarios no son comunes en la práctica clínica (6%). Muchos autores han contemplado este método a tal grado que lo han incluido en el algoritmo diagnóstico para la tromboembolia pulmonar, pero otros opinan que esta herramienta es un estudio confirmatorio para el padecimiento. (1, 3, 7)

Las gammagrafías perfusorias las introdujo al campo de la medicina, en el año de 1964, Wagner, del hospital Johns Hopkins. Él comprobó la eficacia y seguridad de este estudio en caninos y humanos sanos. El estudio PIOPEDII estableció la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía ventilatoria-perfusoria para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar. El estudio se hizo a 755 pacientes e igual número de arteriografías pulmonares dentro de las primeras 24 horas de la manifestación del cuadro clínico sugerente de tromboembolia pulmonar, en 33% hubo pruebas angiográficas de tromboembolia pulmonar y casi todos tenían anomalías en la gammagrafía (98%), lo que confirmó la sensibilidad alta en este tipo de estudios. En este estudio, las gammagrafías con alta probabilidad de tromboembolia pulmonar se definieron como dos o más segmentos broncopulmonares afectados o con hipocaptación del radiofármaco y sin alteraciones en la fase ventilatoria. La tromboembolia pulmonar por angiografía se corroboró en 88% de los pacientes; sin embargo, sólo 41% de los enfermos con tromboembolia pulmonar documentada por angiograma tuvieron por gammagrafía alta probabilidad. La mayoría de los pacientes registraron una probabilidad intermedia o baja (57%).

Los resultados del estudio PIOPED indicaron que una gammagrafía con alta probabilidad de tromboembolia pulmonar tiene una especificidad del 88%. Una gammagrafía normal excluye una tromboembolia pulmonar significativa, pero la mayoría de los pacientes registraron una probabilidad intermedia o baja de tromboembolia pulmonar, la especificidad fue de 30 y 14%, respectivamente. Cuando la gammagrafía no es concluyente o tiene baja probabilidad de tromboembolia pulmonar y la sospecha clínica sigue siendo fuerte, los estudios de las extremidades inferiores pueden ser útiles, teniendo como alternativa el ultrasonido, que es apropiado sólo cuando el paciente tiene una buena reserva cardiopulmonar, y ante la ausencia de hipotensión e hipoxemia.

Arteriografía pulmonar en la actualidad ésta se considera el estándar de oro para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar, ya que en la mayor parte de los algoritmos

diagnósticos se considera posterior a una gammagrafía ventilatoria-perfusoria, sobre todo cuando el gammagrama no es concluyente o se reporta con baja probabilidad para tromboembolia pulmonar.

Sasahara utilizó la arteriografía pulmonar selectiva administrando el medio de contraste a través del tracto de salida del ventrículo derecho, dicha técnica es hoy en día la de elección, que permite la visualización de la circulación pulmonar distal. Los criterios angiográficos para la detección de la tromboembolia pulmonar se estudiaron en el laboratorio Dexter, apreciándose defectos del llenado intraluminal, amputaciones abruptas de la circulación distal. Estos dos son los criterios principales para el diagnóstico, otros criterios secundarios que se utilizan son la oligoemia, el llenado asimétrico de las ramas de ambas arterias pulmonares, así como la prolongación de la fase arterial. Entre las complicaciones relacionadas con el procedimiento se encontró que en el estudio PIOPED la mortalidad vinculada con la arteriografía pulmonar ocurrió en cinco pacientes de los 1,111 a los que se les realizó arteriografía (0.5%), 0.4% de estos pacientes requirió intubación y resuscitación cardiopulmonar, 0.3% tuvieron insuficiencia renal y necesitaron diálisis y, por último, hematomas con hemotransfusiones en 0.2%. Las contraindicaciones relativas para el procedimiento son la insuficiencia renal y el riesgo de hemorragia significativa.

Las desventajas de la arteriografía pulmonar son su costo elevado, invasión para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar y requerir médicos expertos para su realización. (6)

Los objetivos iniciales en el tratamiento de TEP son el empleo de anticoagulantes para prevenir la recidiva, evitar la propagación y reducir la incidencia de TEP mortal. Con las evidencias actuales los objetivos para el empleo de trombolíticos son prevenir la muerte, la hipertensión arterial pulmonar y consecuentemente la persistencia de la disfunción ventricular derecha (DVD) que derivará en insuficiencia cardiaca refractaria.

Múltiples estudios han demostrado que los trombolíticos producen una mejoría sustancial contra el empleo aislado de heparina. Sabemos, por la evidencia en el uso de los trombolíticos en el contexto del infarto agudo del miocardio, que éstos son muy eficaces para lisar trombos y mejorar la perfusión, sin embargo, existe el riesgo implícito de hemorragias menores y mayores.

Existen diversos estudios que han avalado el uso de los trombolíticos en diferentes condiciones clínicas relacionadas a TEP, inicialmente algunos investigadores recomendaron el tratamiento en todo paciente con TEP aguda, sin embargo ante los

riesgos intrínsecos, el empleo de los trombolíticos se ha dirigido hacia situaciones clínicas bien definidas. Es claro que los trombolíticos son más eficaces si existe DVD crítica con estado de choque y durante reanimación cardiopulmonar. El metaanálisis de estudios aleatorizados (Wan y cols.) demostró que sólo los pacientes hemodinámicamente inestables, fueron beneficiados con la combinación trombolítico-heparina, reduciendo recurrencia y muerte.

Existe controversia en el uso de trombolíticos en TEP con estabilidad hemodinámica y DVD por ecocardiografía. Konstantinides logró mostrar que la evolución clínica mejora pero sin modificar la mortalidad. En el contexto de trombosis venosa extensa no existe suficiente evidencia que soporte el empleo de trombolíticos, sólo se ha demostrado reducción en las secuelas posflebíticas.

Estudios recientes revelan que la determinación de troponinas cardíacas y pro péptido natriurético cerebral pueden definir qué pacientes se verán beneficiados por los trombolíticos.

La heparina sigue siendo la piedra angular para el tratamiento. Tiene como mecanismo de acción la unión con la antitrombina III, que previene la formación de un trombo adicional y facilita la fibrinólisis endógena y la disolución del émbolo ya formado. La heparina no fraccionada puede administrarse por vía intravenosa de cuatro a siete días, iniciando con un bolo de 5,000 U, posteriormente una infusión continua de 30,000 U cada 24 horas (18 U/kg/h sin excederse de 1,600 U/h). Con dicho régimen se alcanza rápidamente un tiempo parcial de tromboplastina de 60 a 80 segundos; es decir, de 1.5 a 2.5 veces lo normal.

La infusión debe ajustarse dependiendo de los reportes de tromboplastina que proporcione el laboratorio, ya que la heparina tiene una ventana terapéutica muy corta y en cada paciente varía la respuesta al tratamiento inicial con heparina. Se recomienda que al inicio del tratamiento con heparina no fraccionada, se obtenga la tromboplastina cada seis a ocho horas.

Las heparinas de bajo peso molecular son eficaces y seguras para el tratamiento y la prevención de la tromboembolia pulmonar. Desde el punto de vista químico son glucosaminoglicanos que contienen cadenas cuyas partes residuales tienen D-glucosamina y ácido urónico. Su mecanismo de acción radica en tener una interacción con la antitrombina III, activándola y acelerándola más. Dicha interacción está mediada por una secuencia de pentasacáridos única en la estructura de las heparinas de bajo

peso molecular, alrededor del 15 al 25% de todas las cadenas contienen esta secuencia.

Esta interacción trae como consecuencia un cambio conformacional en la antitrombina III que acelera, a su vez, la interacción con la trombina y el factor X activado (factor Xa) hasta 1,000 más. Las heparinas de bajo peso molecular ofrecen algunas ventajas sobre la heparina no fraccionada, ya que las primeras

tienen una vida media más larga, una respuesta anticoagulante más predecible, una mejor biodisponibilidad sin necesidad de vigilar la tromboplastina y con menor riesgo de hemorragia. Puesto que las heparinas de bajo peso molecular tienen menos afinidad con las plaquetas, no incrementan la permeabilidad microvascular, lo que a su vez provoca que haya menos trombocitopenia inducida por heparina como efecto colateral devastador. Para poder inactivar la trombina se requiere de la unión de la antitrombina III y la trombina, que forman un complejo ternario; sin embargo, este complejo sólo se puede formar cuando las cadenas de heparina están constituidas por lo menos de 18 unidades de sacárido, y como menos de la mitad de las unidades de pentasacárido en las heparinas de bajo peso molecular no son lo suficientemente largas como para unirse a la antitrombina III y la trombina, se carece de una actividad equivalente antiXa/antilla.

La warfarina es un derivado cumarínico cuyo mecanismo de acción consiste en antagonizar con los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X); este fármaco es el más usado para el tratamiento a largo plazo de la tromboembolia pulmonar en Estados Unidos y Asia. Las dosis de warfarina se ajustan de acuerdo con el tiempo de protrombina, expresado por el *International Normalized Ratio* (INR). El tiempo de inicio de la warfarina se recomienda que sea a las 24 horas posteriores a la administración de heparina, llevando un INR de 2.0 a 3.0.

La heparina tiene la capacidad de prolongar el INR en 0.5, cuando se administra junto con warfarina, teniendo, cuando se suspende la heparina, un INR de 2.5, que está en rangos terapéuticos. La warfarina hace que las concentraciones funcionales del factor VII y la proteína C descendan rápidamente por sus vidas medias cortas (seis a ocho horas), mientras que otros factores de la coagulación, como el II (trombina), tienen una vida media de 72 horas a 5 días. De esta manera, con la terapia con warfarina hay un estado de hipercoagulabilidad transitorio debido a que las concentraciones de proteína C están disminuidas en las primeras 24 horas posteriores al inicio de la administración de la warfarina.

Si la heparina se suspende tempranamente por el reporte de un INR en rangos terapéuticos, el paciente podría estar en riesgo de tener un episodio trombótico paradójico o, en su caso, la extensión del émbolo alojado en la vasculatura pulmonar; por esto se recomienda que la heparina se administre, por lo menos, de cuatro a cinco días y suspenderla cuando se reporte un INR en rangos terapéuticos por dos días consecutivos. En esta etapa de manejo de la tromboembolia pulmonar se combina la terapia con heparina con la warfarina, estrategia terapéutica que se explica por la vida media larga del factor II. La dosis recomendada de warfarina es de 5 mg/d.

La variación en la respuesta a la warfarina para cada pacientes es muy amplia, lo que requiere una situación única y especial, por esto se recomienda una vigilancia constante y regular del INR, y con base en el reporte, si se requiere se hará un ajuste de la dosis. Recientemente la FDA aprobó el uso de dispositivos especiales para llevar una vigilancia del tiempo de protrombina en la casa del paciente. Las decisiones que se deben tomar con respecto a la duración de la terapia con warfarina, son aún tema de discusión y controversia.

Es pertinente identificar claramente las contraindicaciones absolutas (tumor intracraneal, hemorragia interna, cirugía craneal) y relativas (coagulopatía, hipertensión severa no controlada, RCP traumática, cirugía o biopsia en los 10 días previos), para reducir el riesgo de hemorragia. El clínico tiene que valorar y equilibrar el riesgo de hemorragias graves contra el riesgo de recurrencias tromboembólicas y decidir cuándo concluirlo. Los resultados de tres ensayos clínicos aleatorizados proveen guías con respecto al tratamiento a largo plazo con warfarina en la tromboembolia pulmonar, clasificando o proponiéndola duración óptima para cada subgrupo de pacientes, dependiendo de la afección o causa desencadenante del padecimiento y con diferentes pronósticos (cuadro 2)

**Cuadro 2 Manejo con anticoagulante oral en subgrupos de pacientes con TEP**

Subgrupo	Esquema de manejo
Primer episodio de TEP	4-6 semanas
Factor de riesgo transitorio	4-6 semanas o hasta que el factor de riesgo se resuelva
Cáncer metastático	Anticoagulante oral con curso largo (3-6 meses)
TEP idiopática o trombofilia	Anticoagulante oral a largo plazo o en curso largo
Recurrencias de TEP	Anticoagulante oral por un año o de por vida
TEP durante el embarazo	Heparina no fraccionada durante cinco días, o heparina de bajo peso molecular hasta el posparto y luego warfarina 4-6 semanas en el puerperio.

La terapia trombolítica para la tromboembolia pulmonar se reserva para los pacientes con inestabilidad hemodinámica (hipotensión, taquicardia, taquipnea, disnea súbita), sospecha de choque cardiogénico, disfunción ventricular franca; por lo general, reportada en el ecocardiograma y con tromboembolia pulmonar masiva o central; las cuales son sus principales indicaciones.

La estreptocinasa, la urocinasa y el activador tisular del plasminógeno recombinante son los tres trombolíticos más usados, los tres fármacos convierten directa o indirectamente el plasminógeno en plasmina. La plasmina se encarga de lisar el émbolo rompiendo los enlaces cruzados de fibrina; tiene la capacidad de interferir con la cascada de coagulación inactivando el fibrinógeno y los factores II, V y VIII. La estreptocinasa es una proteína bacteriana aislada del estreptococo beta hemolítico del grupo C; sin embargo, tiene la desventaja de ser antigénico y no poder readministrarse durante al menos seis meses después, ya que los anticuerpos circulantes inactivan el fármaco y provocan reacciones alérgicas graves. La urocinasa se aisló de la orina humana o de las células renales embrionarias cultivables y no es antigénica. El plasminógeno recombinante es el más nuevo de los tres y no es antigénico, tiene especificidad para la fibrina.

La ventana terapéutica óptima para realizar una trombólisis según la medicina basada en evidencias y, reflejada en los grandes ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados, recomienda que incluso 14 días posteriores a la instalación de los signos y síntomas se ha visto un beneficio importante con dicha terapia.

Se han generado controversias con respecto al tipo de administración del plasminógeno recombinante en la tromboembolia pulmonar masiva, ya que diversos estudios han demostrado que la terapia intrapulmonar por cateterismo cardiaco tiene la misma eficacia que la terapia sistémica y con menor dosis (50 mg de r-TPA) ofreciendo las siguientes ventajas: mayor rapidez en la lisis embólica, menor dosificación y menor riesgo de hemorragias. La única desventaja es la necesidad de llevar a cabo un procedimiento invasivo, teniendo riesgo de hemorragia en el sitio de punción. En conclusión, la terapia trombolítica ha demostrado tener una lisis embólica más rápida en comparación con la heparina sola; sin embargo, de cinco a siete días posteriores al tratamiento ambos grupos reportaron una mejoría similar en la perfusión pulmonar registrada por gammagrafía perfusoria. Además, la terapia trombolítica ha reducido la mortalidad en pacientes con tromboembolia pulmonar masiva, mejorando de esta manera su función miocárdica. (1,7)

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de niveles elevados de Troponinas son de valor pronóstico en los pacientes que presentan una tromboembolia pulmonar aguda.



#### IV. JUSTIFICACION

La tromboembolia pulmonar es una de las principales causas de morbimortalidad, sus manifestaciones abarcan desde el shock cardiogénico o embolismo masivo, hasta cuadros con mínima clínica cuyo diagnóstico pasa inadvertido.

La estratificación del riesgo puede realizarse mediante la exploración y la historia clínica, con escalas como el Índice pronóstico de Ginebra, signos eléctricos, o hallazgos ecocardiográficos de dilatación y disfunción ventricular derechas, laboratorio con dímero D y tomografía computarizada helicoidal. En el tromboembolismo pulmonar, la elevación de troponinas (T o I) se debe a pequeñas zonas de infarto o dilatación del ventrículo derecho que produce la disfunción sistólica del ventrículo derecho. La prevalencia de esta disfunción puede estimarse entre el 40% y el 70%.

En los últimos 8 años varios estudios, realizados en cuadros de TEP con diferente presentación clínica, confirman la elevación de los niveles de Tn y una clara relación con la mortalidad, efectos clínicos adversos precoces y disfunción ventricular derecha.

Es por lo anterior de los estudios que están evaluando los niveles de troponinas están siendo utilizados para determinar el valor pronóstico en el riesgo de mortalidad a corto plazo de los pacientes que presentan una tromboembolia pulmonar aguda.

La troponina ha demostrado ser un predictor de mortalidad y de un curso complicado en pacientes con tromboembolia pulmonar.

## V. HIPOTESIS

### a. HIPÓTESIS GENERAL

Si los incrementos en los niveles de troponinas en el suero de los pacientes que presentan una tromboembolia pulmonar aguda presentan un incremento en el riesgo de mortalidad a corto plazo será menor.

### b. HIPÓTESIS NULA

Si los incrementos en los niveles de troponinas en el suero de los pacientes que presentan una tromboembolia pulmonar aguda no presentan un incremento en el riesgo de mortalidad a corto plazo será menor.

## VI. OBJETIVOS

### Objetivo general

Determinar si los niveles de troponinas elevados en el suero están asociados a mortalidad a corto plazo en pacientes con embolia pulmonar aguda.

### Objetivos específicos

Determinar los niveles de troponina a las 24 hrs y 6to día en pacientes con tromboembolia pulmonar.

Realizar estudios ecocardiográficos para determinar si existen cambios del ventrículo derecho y existe concordancia con la presencia de elevación de troponina.

## VII. MATERIAL Y MÉTODOS

### Tipo de Estudio

El estudio constituye un ensayo clínico, longitudinal, prospectivo, de cohorte con un grupo de pacientes con tromboembolia pulmonar aguda del Hospital Central Norte.

### Universo de estudio

Todos los pacientes ingresados en el Hospital Central Norte comprendidos de febrero del 2008 a julio del 2008 con el diagnóstico de tromboembolia pulmonar que cumplan criterios de inclusión.

### Variables

La variable independiente, nominal, discontinua, cuantitativa; corresponde a la medición de las troponinas dentro de las 24 horas al sexto día iniciado el tromboembolismo pulmonar.

La variable dependiente continua, cualitativa; la conforman la edad del paciente, genero, y patologías que se consideran como factores de riesgo para los eventos tromboembolicos en los pacientes hospitalizados (excepto aquellos que condicionan elevación de troponinas como infarto al miocardio o lesión miocardica).

### Criterios de inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico clínico, electrocardiográfico, ecocardiográfico, Dimero D y con tomografía computarizada helicoidal de tromboembolia pulmonar aguda hospitalizados en el Hospital Central norte de Petróleos Mexicanos.

Contar con consentimiento informado firmado por el paciente o por un familiar responsable o representante legal y dos testigos.

Determinación dentro de las primeras 24 horas hasta el 6º día iniciado el evento tromboembólico pulmonar agudo.

#### Criterios de exclusión

No contar con el consentimiento informado.

Elevación de troponinas T por otras patologías como infarto al Miocardio o lesión miocárdica.

Tiempo de evolución del evento desconocido o mayor de 7 días.

#### Selección de los pacientes

Se seleccionaran a todos los pacientes con el diagnóstico clínico, electrocardiográfico, ecocardiográfico y tomográfico sobre los criterios de inclusión expuestos previamente para el estudio.

#### Metodología

El trabajo de investigación se llevara acabo en el Hospital Central Norte debido a que se existe una incidencia cada vez mayor de tromboembolia pulmonar aguda pues el tipo de pacientes que son ingresados cuenta con factores de riesgo para presentarla y esta enfermedad como lo comenta la literatura muchas veces subdiagnosticada por lo que la población es la adecuada para la aplicación del estudio para determinar si los niveles de troponina T elevados en la tromboembolia pulmonar se asocian a un mayor índice de mortalidad.

#### Descripción del programa de trabajo, métodos y procedimientos

Los pacientes que cumplan los criterios de selección ingresados al Hospital Central Norte con la previa aprobación del consentimiento informado se procedera a realizar la toma de muestras sanguíneas y medición de las variables.

Se obtendrá una muestra de sangre venosa localizando una vena con una técnica estéril previa para posteriormente puncionar con una aguja estéril del número 18. Se enviara al servicio de laboratorio clínico para el procesamiento de la muestra obtenida la determinación de troponina T se realizó mediante un método de enzimo-inmunoensayo colorimétrico (CTNI Flex, sistema Dimension; Dade Behring). Se consideró elevada cuando el nivel fue superior a 1.0 ng/ml (límite establecido por el fabricante).

Métodos e instrumentos para la recolección de datos

Médico residente del servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de Petroleos Mexicanos para la valoración de pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo.

Médicos de adscritos al servicio de Radiodiagnóstico y médicos residentes del servicio de radiodiagnóstico del Hospital Central Norte de Petroleos Mexicanos.

Niveles de Dimero D cuantitativo.

Troponinas T y/o I mediante método de enzimo-inmunoensayo colorimétrico (CTNI flex, sistema Dimension). Con elevaciones positivas de acuerdo al límite establecido por el fabricante.

Equipo de electrocardiografía, ecocardiografo, y Tomógrafo.

## Plan de tabulación y análisis de datos

Se utilizaran tabla para la recolección de datos y características de los sujetos de estudio. Para el análisis de los datos se usará el paquete estadístico STATSTM V2 para calcular las medias y desviaciones estándar de las variables de estudio. Se aplicará la prueba T de student con un nivel de significancia de 0.05.

## Análisis Estadístico

Confirmar la magnitud de efecto pronóstico para tener en cuenta a este parámetro como factor adverso sobre la mortalidad hospitalaria mediante el análisis estadístico se realizara utilizando T student e intervalo de confianza para las medias de las muestras con distribución normal que nos proporciona, de forma mas especifica los valores pronósticos de los estudios.

## Ambito geográfico

Es un estudio unicéntrico, que se realizará en el hospital de concentración del Hospital Central Norte Azcapotzalco, México Distrito Federal.

## Aspectos Eticos

El presente estudio deberá ser revisado por el comité de investigación del Hospital Central Norte así como de la jefatura del Servicio de Medicina Interna.

Se apega a las consideraciones de los principios de investigación médica establecidos en Helsinki en 1975, y al reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

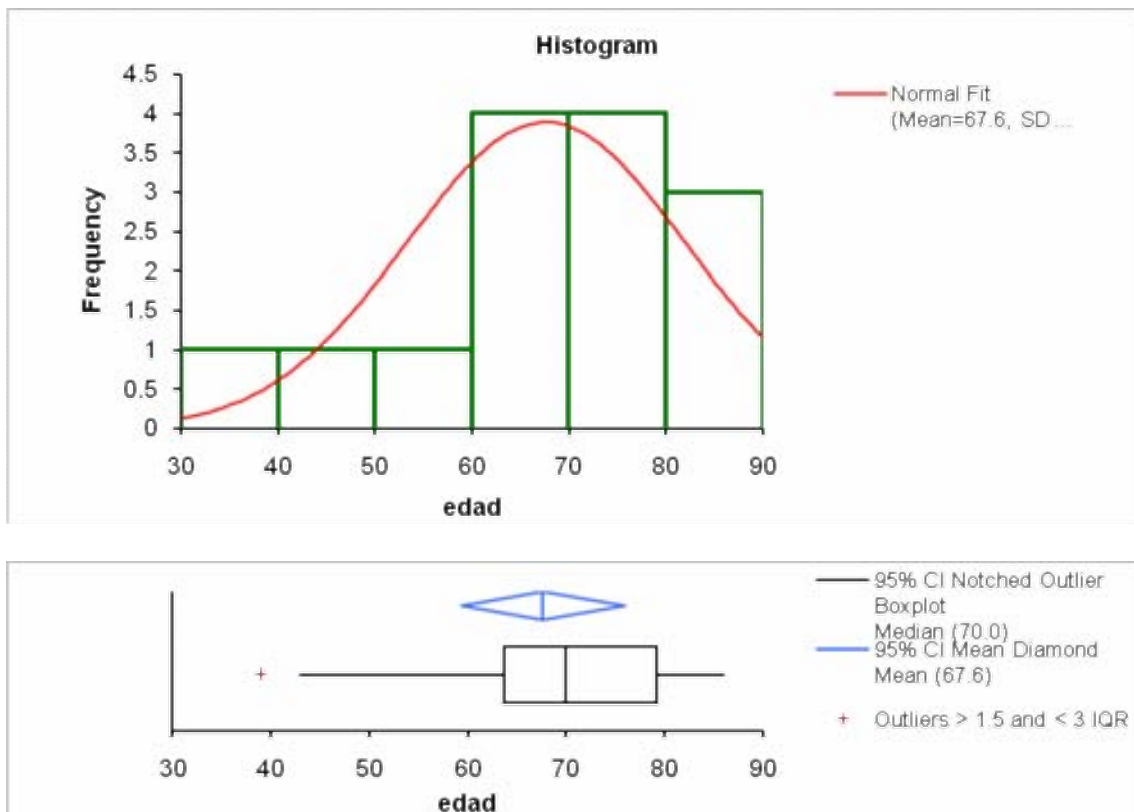
## VIII. RESULTADOS

De Febrero del 2008 a Julio del 2008 14 pacientes con el diagnóstico confirmado de tromboembolia pulmonar fueron incluidos.

Antes de comenzar el estudio ninguno de los pacientes presento datos de shock, requirió de infusión de catecolaminas, resucitación cardiopulmonar o recibo ventilación.

De los todos pacientes estudiados la edad media fue de 67.6 = r 47 (95% IC 59.4-75.9) con una desviación estandar de 14.4 p= 0.104. De los cuales de acuerdo al género 71.5% (n=10) fueron mujeres y 28.5% (n= 4) correspondieron a los hombres. Grafica 1

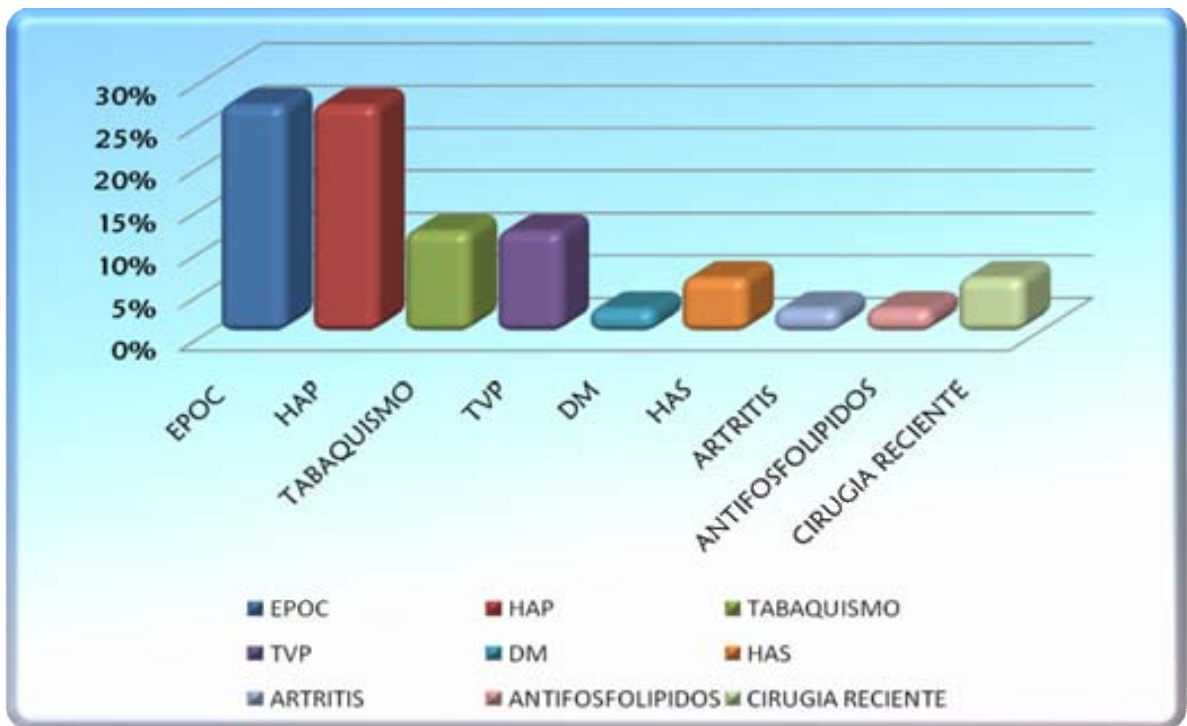
Grafica 1



Las comorbilidades y factores predisponentes que se presentaron fueron neumopatía crónica obstructiva 27%; hipertensión arterial pulmonar 27%; tabaquismo 12.1%; trombosis venosa profunda 12.1%; diabetes mellitus 3.0%; Hipertensión arterial sistémica 6.6%; artritis reumatoide 3.0%, síndrome antifosfolipidos 3.0%, cirugías recientes 6.6%.



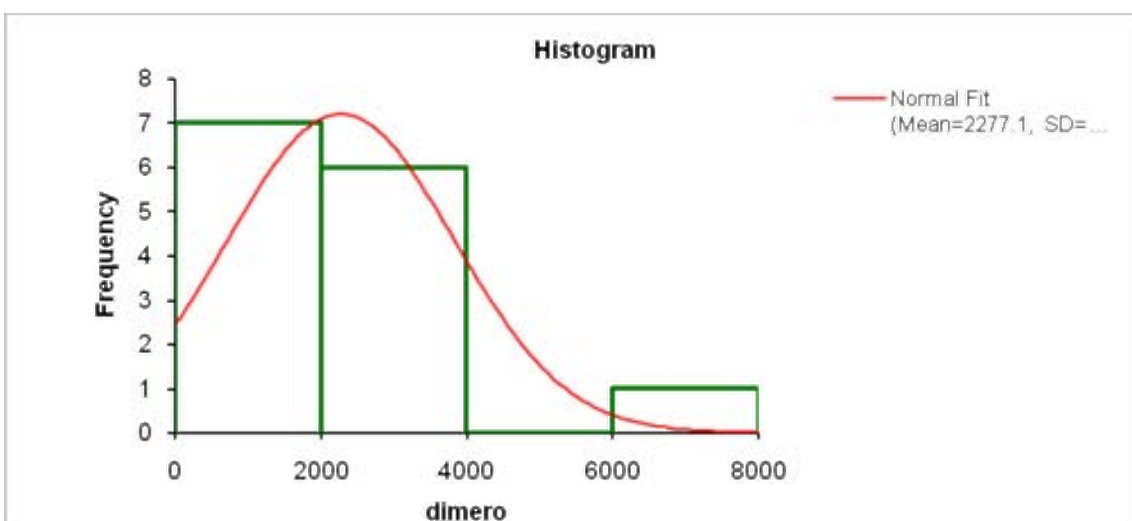
Grafica 2

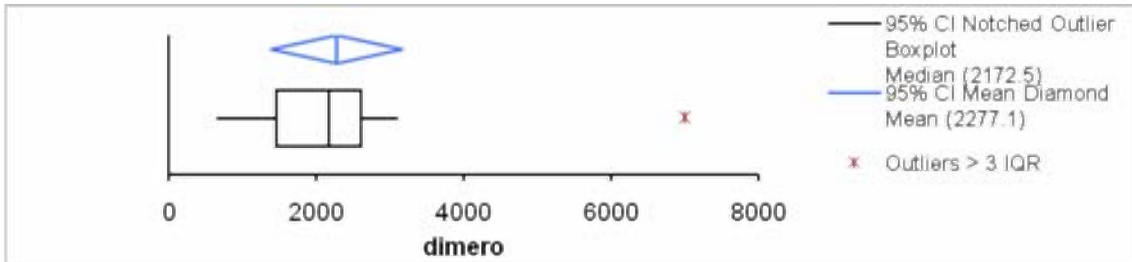


A todos los pacientes se les realizo tomografía helicoidal confirmándose los diagnósticos de tromboembolia pulmonar aguda (100%).

Los niveles de dimero D se consideraron positivos (> 500 ng/ml) con una media de 2277 (95% IC 1382-3171)  $p= 0.002$  desviación estándar de 1548.9. Grafica 3

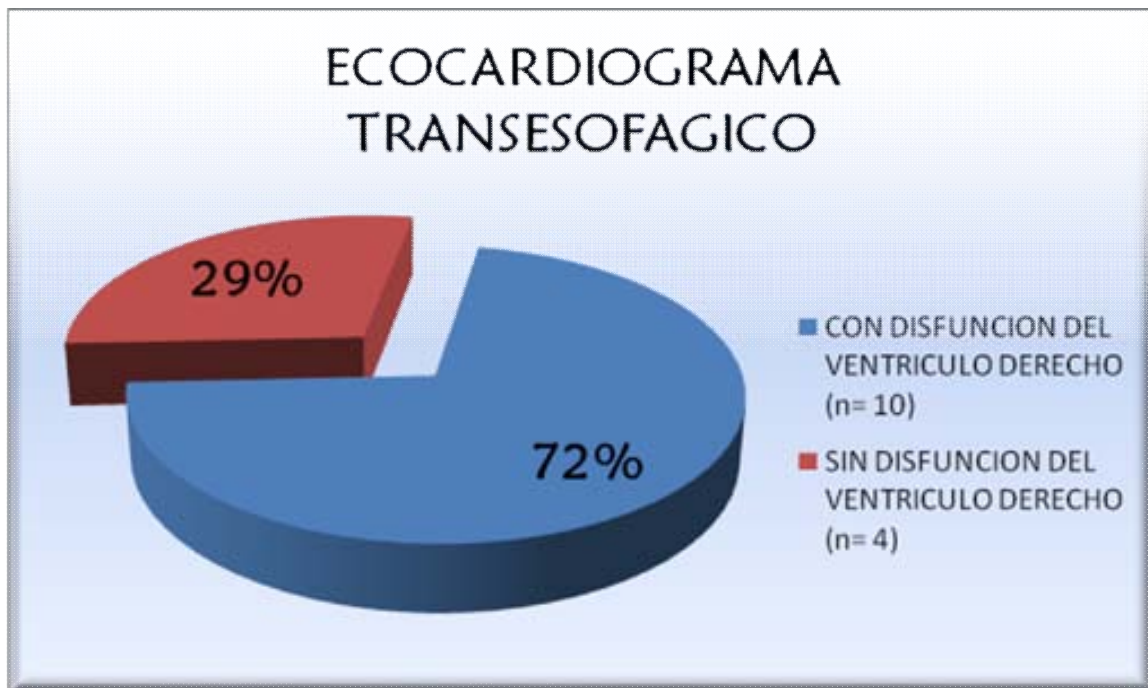
Grafica 3





En cuanto la realización del Estudio ecocardiográfico la disfunción del ventrículo derecho fue definida como aquella donde el diámetro al final de la diástole fuese mayor de 30 mm con la ausencia del colapso de la vena cava inferior. Donde la disfunción del ventrículo derecho con la elevación de los niveles de troponina T no tuvo valor pronóstico de mortalidad clínicamente los pacientes no presentaron datos clínicos como shock cardiogenico, hipotensión sostenida, administración de aminas o ventilación. 72% de los pacientes presento disfunción del ventrículo derecho, el 28% restante no presento afectación ventricular derecha. Grafica 4

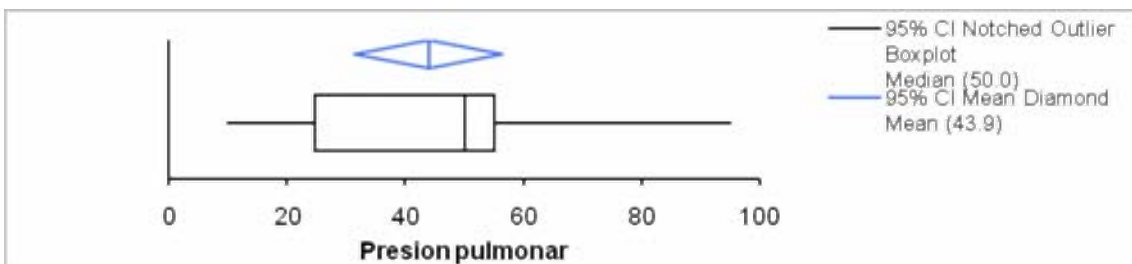
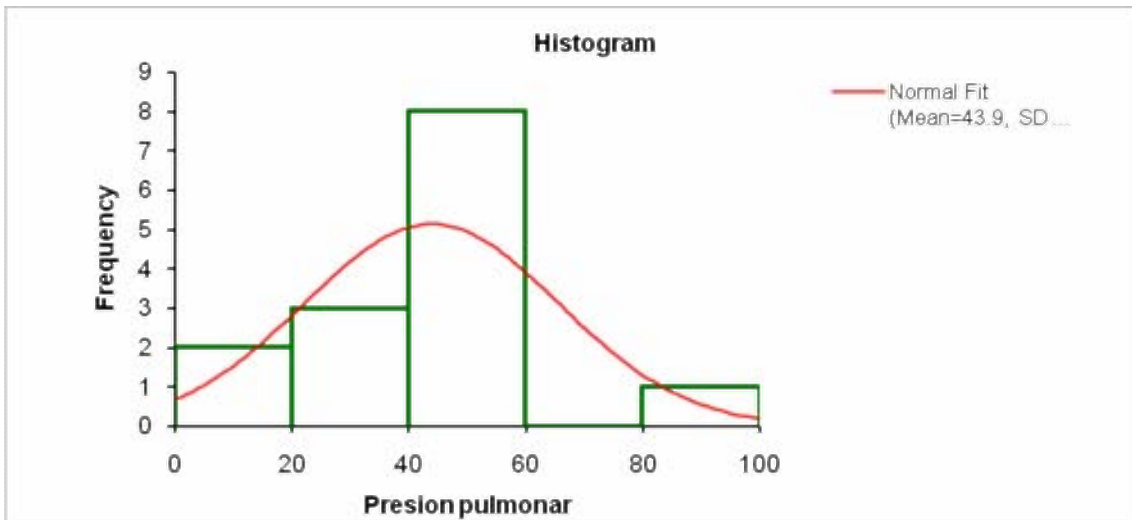
Grafica 4



Se encontraron presiones de la arteria pulmonar elevadas en 71.5% de los pacientes y solo en el 28.5% no se encontraron elevaciones en la presión

arterial pulmonar. Con una media de 43.9 (IC 95% 31.4-56.5) desviación estandar 21.8 p=0.066. Grafica 5

Grafica 5



La mortalidad se presento en un solo paciente (7.1%), sin elevación significativa de los niveles de troponina T (0.5 ng/ml). El valor predictivo negativo fue para una concentración sérica de troponina T < 0.99 ng/ml, y el valor predictivo positivo para una concentración sérica > 1.0 ng/ml. Por lo tanto un valor superior de troponina T de 1.0 ng/ml se consideraba como predictor de pronóstico de mortalidad en el hospital. Los 14 pacientes estudiados presentaron una media de de las concentraciones séricas de troponina T de 0.6607 con un intervalo de confianza 95% (0.5251-0.7963) con una desviación estándar de 0.23485 y una significancia estadística de p= 0.05 (1.65; X = 1.07%).

## IX DISCUSION

En el presente estudio los niveles de la troponina T  $> 1.0$  ng/ml no fueron encontrados en los pacientes con tromboembolia pulmonar aguda.

Dentro de la población total de pacientes con embolia pulmonar un subgrupo de pacientes con riesgo creciente para efectos adversos se puede identificar con la presencia de biomarcadores cardiacos elevados.

Las concentraciones elevadas de troponina T son asociadas con un alto riesgo de mortalidad en los hospitales en pacientes con tromboembolia pulmonar aguda. Por lo que ha demostrado ser un predictor de mortalidad y del curso complicado en pacientes con tromboembolia.

La estratificación del riesgo en la tromboembolia pulmonar es un parámetro importante por que tienen una influencia en el pronóstico y en las estrategias terapéuticas apropiadas. La inestabilidad hemodinámica y shock cardiogénico son indicaciones para una terapia trombolítica mientras que una terapia óptima en pacientes normotensos con disfunción del ventrículo derecho todavía es controversial.

Recientemente existe una evidencia acumulada que la disfunción del ventrículo derecho indica un subgrupo del alto riesgo y que hay una disminución en la recurrencia de los eventos tromboembólicos en aquellos pacientes que reciben una terapia trombolítica adecuada. La disfunción del ventrículo derecho puede ser identificada por ecocardiografía en todos los pacientes críticos demostrando que la evidencia de disfunción ventricular derecha en el 46 a 81% de los casos de tromboembolia pulmonar aguda como se propone en otros estudios realizados. El valor predictivo de la troponina T positivo se ha observado que persiste aun cuando se ha corregido la inestabilidad hemodinámica.

El presente estudio tenia la finalidad de identificar que un subgrupo de pacientes con troponinat T  $> 1.0$  ng/ml presentaban un mayor riesgo de

mortalidad como se expone en los estudios realizados por Douketis et al, Kline et al.

En el hospital la frecuencia de mortalidad de nuestro estudio de cohorte fue de 7.1% de los pacientes ingresados no observándose una correlación similar de los niveles de troponina T con el riesgo de mortalidad en los pacientes con el diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda en comparación a la encontrada en otros estudios registrados (del 17 al 22%).

#### Limitaciones

El estudio realizado estuvo limitado por el tamaño de la muestra que no fue lo suficientemente grande para permitir una detallada investigación estadística.

## X CONCLUSIONES

La troponina se eleva en el TEP probablemente debido a una sobrecarga aguda del corazón derecho, y se correlaciona con la presencia de disfunción ventricular derecha valorada mediante ecocardiografía. El número de muertes en este estudio (sólo una en el grupo con troponina I elevada) no permite sacar conclusiones sobre el valor de la troponina I como predictor de mortalidad. La proporción de los valores de la troponina T encontrada fue similar en los pacientes que sobrevivieron y en el paciente que falleció.

Se ha demostrado que la elevación de las troponinas en el suero identifica a un subgrupo de pacientes con embolia pulmonar aguda con riesgo elevado de la muerte en los hospitales y la presencia de acontecimientos adversos. Estos resultados identifican las troponinas como herramienta prometedora para la estratificación rápida del riesgo de pacientes con embolia pulmonar. Los estudios seleccionados al azar anticipados son necesarios para evaluar las ventajas clínicas de tratamientos más agresivos en pacientes con embolias pulmonares y niveles elevados de la troponina. Pero esto no logro corroborar.

La mayor limitación de los estudios es que se desconoce la prevalencia actual de la tromboembolia pulmonar por ser una patología en muchas de las ocasiones subdiagnosticadas.

Finalmente, si sigue habiendo controversia en el uso de la terapia trombolítica si cambiaría realmente el resultado en esos grupos de riesgo elevado por lo que aun falta demostrar su utilidad.

XI. ANEXOS

**CONSIENTO  
MEDICINA INTERNA**

En que se me realice: **NIVELES DE TROPONINA T O I.**

**Como beneficio:** la medición a nivel sanguíneo de los niveles de troponinas T o I durante un evento trombótico nos permitirá determinar el valor pronóstico de la mortalidad del paciente. Obtención de sangre, por medio de personal calificado que depositara en reactivos para trop T medición cuantitativa.

**Técnica:** Se localiza la vena, con técnica estéril y se realiza la punción con una aguja numero 18.

**Como riesgo** como todo procedimiento puede presentar complicaciones dentro de las que se incluye, dolor en el sitio y momento de la punción, infección, sangrado.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

En pleno uso de mis facultades, autorizo el tratamiento y/o procedimiento bajo

los riesgos y beneficios previamente enunciados.

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D. F., a los \_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ del 2001.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO  
TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

## XII. BIBLIOGRAFIA

1. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470–484
2. Annie T. Sadosty, MD. Pulmonary embolism. *Emerg Med Clin N Am* 21 (2003) 363–384.
3. Aly Rahimtoola, MD, and James D. Bergin, MD Acute Pulmonary Embolism: An Update on Diagnosis and Management. *Curr Probl Cardiol* 2005; 30:61-114.
4. Torrey A. Laack, MD. Pulmonary embolism: an unsuspected killer. *Emerg Med Clin N Am* 22 (2004) 961–983.
5. Samuel Z. Goldhaber, M.D. Pulmonary Embolism. *Nejm* Volume 339 Number 2.
6. Paul D. Stein, MD, Pamela K. Woodard, MD, Diagnostic Pathways in Acute Pulmonary Embolism: Recommendations of the PIOPED II Investigators. *The American Journal of Medicine* (2006) 119, 1048-1055.
7. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society Cardiology: Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-1336.
8. WOOD KE: Major pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877-905.
9. Mann KG, Jenny RJ, Krishnaswamy S. Cofactor proteins in the assembly and expression of blood clotting enzyme complexes. *Annu Rev Biochem* 1988; 57:915-56.
10. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, et al. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984; 160:618-23.
11. Yamamoto M, Nakagaki T, Kisiel W. Tissue factor-dependent autoactivation of human blood coagulation factor VII. *J Biol Chem* 1992; 267:19089-94.
12. Osterud B, Rapaport SI. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: Additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74:5260-4.



13. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: Initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991; 30:10363-70.
14. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, Kuch-Wocial A. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003 Jun; 123(6):1947-52.
15. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, Binder L. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002 Sep 3; 106(10):1263-8.
16. Tulevski II, ten Wolde M, van Veldhuisen DJ, Mulder JW, van der Wall EE, Büller HR, Mulder BJ. Combined utility of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T may improve rapid triage and risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol*. 2007 Mar 20; 116(2):161-6.
17. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000 Jul 11; 102(2):211-7.
18. Kaczyńska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*. 2006 Sep; 371(1-2):117-23.
19. Zhu L, Yang YH, Wu YF, Zhai ZG, Wang C; National Project of the Diagnosis and Treatment Strategies for Pulmonary Thromboembolism investigators. Value of transthoracic echocardiography combined with cardiac troponin I in risk stratification in acute pulmonary thromboembolism. *Chin Med J (Engl)*. 2007 Jan 5; 120(1):17-21.
20. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000 Jun 20; 101(24):2817-22.

21. Aksay E, Yanturali S, Kiyani S. Can elevated troponin I levels predict complicated clinical course and inhospital mortality in patients with acute pulmonary embolism? *Am J Emerg Med.* 2007 Feb; 25(2):138-43.
22. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacheco R, Szulc M, Kaczynska A, Styczynski G, Kuch-Wociał A, Abramczyk P, Bartoszewicz Z, Berent H, Kuczynska K. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2005 Oct;26(20):2166-72.
23. Jiang LB, Ying KJ. [The impact of right ventricular dysfunction on the clinical outcome of normotensive patients with pulmonary embolism] *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2007 Feb; 46(2):111-3. Chinese.
24. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007 Jul 24; 116(4):427-33.
25. Pudukollu G, Khan IA, Gowda RM, Lakhanpal G, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac troponin I release in acute pulmonary embolism in relation to the duration of symptoms. *Int J Cardiol.* 2005 Mar 18; 99(2):207-11.
26. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM, Charbonnier B. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation. *Chest.* 2001 Jul; 120(1):120-5.
27. Kline JA, Hernandez - Nino J, Rose GA, Norton HJ, Camargo CA Jr. Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 2006 Nov; 34(11):2773-80.
28. Pruszczyk P, Bochowicz A, Kostrubiec M, Torbicki A, Szulc M, Gurba H, Kuczynska K, Berent H. Myoglobin stratifies short-term risk in acute major pulmonary embolism. *Clin Chim Acta.* 2003 Dec; 338(1-2):53-6.
29. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2005 Sep 13; 112(11):1573-9.
30. Krüger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2004 Jan; 147(1):60-5.

31. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003 Sep; 24(18):1651-6.
32. 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 Nov 1; 36(5):1632-6.
33. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczyński G, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, Kuch-Wocial A, Chlewicka I, Torbicki A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2003 Oct; 22(4):649-53.
34. 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 May; 145(5):821-5.
35. Kucher N, Goldhaber SZ. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Nov; 32(8):838-47. Review.
36. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2004 Apr; 125(4):1539-45.
37. Becattini C, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: risk stratification in the emergency department. *Intern Emerg Med*. 2007 Jun; 2(2):119-29. Epub 2007 Jul 9. Review.
38. Khan NU, Movahed A. Pulmonary embolism and cardiac enzymes. *Heart Lung*. 2005 Mar-Apr; 34(2):142-6.
39. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H, de Roos A, Huisman MV. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005 Jun; 235(3):798-803. Epub 2005 Apr 21.
40. Amorim S, Dias P, Rodrigues RA, Araújo V, Macedo F, Maciel MJ, Gonçalves FR. Troponin I as a marker of right ventricular dysfunction and severity of pulmonary embolism. *Rev Port Cardiol*. 2006 Feb; 25(2):181-6.

41. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol*. 2005 Nov; 20(6):496-501. Review.
42. Lu MT, Cai T, Ersoy H, Whitmore AG, Quiroz R, Goldhaber SZ, Rybicki FJ. Interval increase in right-left ventricular diameter ratios at CT as a predictor of 30-day mortality after acute pulmonary embolism: initial experience. *Radiology*. 2008 Jan; 246(1):281-7.
43. Liu P, Meneveau N, Schiele F, Bassan JP. Predictors of long-term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy. *Chin Med J (Engl)*. 2003 Apr; 116(4):503-9.
44. Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS, Sinha N, Fleisher AG, Lehrman SG. Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2004 Jan 15; 93(2):263-4.
45. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, Grifoni S, Berni G. 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 May 1; 97(9):1386-90.
46. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med*. 2007 Aug; 35(8):1937-41.
47. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006 Apr; 129(4):1043-50.
48. Carerj S, Trifiro MP, Zito C, de Salvo S, Consolo F. [Cardiologic diagnosis of pulmonary embolism: echocardiography] *Minerva Cardioangiol*. 2000 Dec; 48(12 Suppl 1):15-20. Italian.
49. Doğan H, Kroft LJ, Huisman MV, van der Geest RJ, de Roos A. Right ventricular function in patients with acute pulmonary embolism: analysis with electrocardiography-synchronized multi-detector row CT. *Radiology*. 2007 Jan; 242(1):78-84.

50. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Söhne M, Ten Wolde M, Büller H. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2005 Mar; 3(3):508-13.