



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
(INER) "ISMAEL COSIO VILLEGAS"

UTILIDAD DEL GAMMAGRAMA VENTILACIÓN/PERFUSIÓN EN EL
DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE
PACIENTES CON TROMBOEMBOLIA PULMONAR AGUDA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR E IMAGINOLOGIA MOLECULAR

PRESENTA:
JESÚS MARTÍN CAUCH BOTE

ASESORES:

DR. RENÉ GARIBAY VIRÚES
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

DR. LUIS ALBERTO VILLALVAZO GUTIÉRREZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2016



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.

ÍNDICE

1. Marco Teórico.....	2
a) Introducción.....	2
b) Antecedentes.....	3
2. Planteamiento del problema.....	29
3. Justificación.....	30
4. Objetivos.....	31
5. Hipótesis.....	32
6. Metodología.....	33
• Tipo de estudio.....	33
• Lugar de realización del estudio.....	33
• Definición del universo.....	33
• Tamaño de la muestra.....	33
• Criterios de inclusión.....	33
• Criterios de exclusión.....	33
• Criterios de eliminación.....	33
• Descripción de variables.....	34
• Adquisición de imágenes y análisis.....	37
• Análisis de datos.....	38
7. Consideraciones éticas.....	39
8. Resultados.....	40
9. Analisis y Discusión.....	52
10. Conclusiones.....	53
11. Bibliografía.....	54

MARCO TEÓRICO

Introducción.

La tromboembolia pulmonar aguda es una enfermedad importante tratable, causada por la migración de trombos a la circulación pulmonar comúnmente de las venas de las extremidades inferiores. Sin tratamiento, la TEP aguda puede causar la muerte o conducir a hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica. (1, 2,3).

El tromboembolismo venoso (TEV) engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia embolia pulmonar (TEP). Es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, con una incidencia anual global de 100 a 200 por cada 100 000 habitantes. La TEV puede ser letal en la fase aguda o conducir a enfermedades crónicas y discapacidades, pero también es a menudo prevenible. (3)

Antecedentes

La incidencia de TEP es muy difícil de establecer debido a imprecisiones en los registros de egresos hospitalarios, (1-2) debido a que pueden permanecer asintomáticos, o su diagnóstico puede ser un hallazgo incidental. (3)

En general, TEP es una causa importante de mortalidad, la morbilidad y la hospitalización en Europa. Según se estimó sobre la base de un modelo epidemiológico, más de 317 000 muertes estaban relacionadas con la tromboembolia venosa (TEV) en los seis países de la Unión Europea (con una población total de 454.4 millones) en el año 2004. De estos casos, 34% presentó como fatal repentina y 59% fueron muertes resultantes de TEP que se mantuvo sin diagnosticar durante la vida; sólo el 7% de los pacientes que murieron temprano fueron diagnosticados correctamente como TEP antes del fallecimiento. (3) pero se estima que en Europa es de 100 casos por 100.000 personas/año. Esta estimación parece ser estable en el tiempo, ya que la incidencia fue la misma en la década de 1980 como en la década de 1990 en los EE.UU. (4)

En México, cada año se registran entre 150,000 y 200,000 casos nuevos. En Estados Unidos, la incidencia es mayor de dos millones de casos por año (145/100,000), y se asocia con una mortalidad anual de 100,000 casos. La incidencia de trombosis venosa profunda varía con la edad; se informa de un caso por cada 10,000 habitantes en adultos jóvenes contra 1 caso por cada 100 en adultos mayores. (5)

TEP aguda es la presentación clínica más grave de TEV. La TEP es en la mayoría de los casos, la consecuencia de TVP, la mayoría de los datos existentes sobre su epidemiología, factores de riesgo, y la historia natural se deriva de los estudios que han examinado la TEV en su conjunto.(3)

En 13% de las autopsias, la TEP fue considerada como la causa principal o que contribuyo a la muerte. (1-2)

En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, entre 1985 y 1994 se realizaron 1,032 necropsias de 3,751 defunciones. El diagnóstico de tromboembolia pulmonar se estableció en 231 casos y en 100 de ellos la tromboembolia pulmonar fue masiva; sin embargo, llama la atención que clínicamente el diagnóstico sólo se sospechó en 18% de los pacientes. En esta revisión se informó como tercera causa de mortalidad (10%). (5)

Su reconocimiento y tratamiento temprano permiten disminuir la mortalidad de 30% a menos de 5%. (5)

En ausencia de factores de riesgo, la TEP es rara, en niños menores de 15 años de edad la incidencia es de <5 por 100.000) y aumenta dramáticamente después de la edad de 60 años. La incidencia de TEV es similar en hombres y mujeres. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de TEV están bien documentados e incluyen factores hereditarios y adquiridos. Entre los factores adquiridos, neoplasia maligna subyacente y reciente inmovilización o cirugía son los más importantes y conocidos. Un factor de riesgo más recientemente reconocido es vuelos de larga distancia. (1,2)

Historia natural de la TEP y factores de riesgo.

La trombosis venosa profunda (TVP) se desarrolla en las venas de la pierna en la mayoría de las veces, y se propaga a las venas proximales de la extremidad inferior en el 13%. La TEP se desarrolló en el 44% de los pacientes con TVP proximal. Otra prueba de que la TVP y TEP son manifestaciones distintas de un mismo proceso de la enfermedad, conocida como TEV, proviene de la observación de que en la mayoría de los pacientes con EP, la TVP se puede detectar usando métodos sensibles. (1, 3,5)

La TVP se desarrolla con frecuencia durante la cirugía ortopédica y en menor frecuencia en la cirugía no traumatológica. El riesgo de TEV es mayor durante las primeras dos semanas después de la operación, pero sigue siendo elevado durante dos o tres meses. La profilaxis antitrombótica reduce significativamente el

riesgo de TEV perioperatorio, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor tienen un riesgo de embolismo venoso entre el 50 y 80% con un riesgo de TEP del 10%. La incidencia de TEV se reduce al aumentar la duración de la tromboprofilaxis tras la cirugía ortopédica. Otros factores de riesgo son edad mayor a 49 años, sedentarismo, inmovilización prolongada, fractura de miembros pélvicos, uso prolongado de torniquete mecánico, trauma vascular, uso de hormonales, embarazo , puerperio, insuficiencia venosa profunda, cáncer, LES, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, obesidad mórbida, catéter venoso central y cirugía bariátrica. (3,6)

Seguimiento en paciente con TEP aguda

En el seguimiento de la TEP aguda, la resolución de los trombos pulmonares, como se puede observar por los defectos de perfusión pulmonar, es con frecuencia incompleta. La resolución de la TEP es variable. Se ha informado de que una mayoría de los pacientes tienen una TEP sin resolver en 6 meses desde el diagnóstico. Otros han informado de la resolución rápida de la TEP a pocas horas del inicio del tratamiento con heparina. Fredin y Arborelius señalaron completa restauración de la perfusión pulmonar en pacientes con TEP dentro de 1 semana de diagnóstico. Sobre la base de este patrón cambiante de la perfusión en TEP, Coakley recomienda que las pruebas de imagen para el diagnóstico de TEP, deben llevarse a cabo lo antes posible, preferiblemente dentro de las 24 horas después de la aparición de los síntomas. (1,2) En un estudio, la gammagrafía de perfusión pulmonar demostró anomalías en 35% de los pacientes un año después de PE aguda, aunque el grado de obstrucción vascular pulmonar era <15% en el 90% de los casos. La incidencia de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica confirmada (HPTEC) después de TEP se estima actualmente en aproximadamente 1,5%, con la mayoría de los casos que aparecen en los 24 meses del evento. (3)

Fisiopatología de la TEP

La ventilación de las regiones no perfundidas causa aumento del espacio muerto. Esta es una razón de la disnea. La hipoxia, a menudo vista en TEP, es causada por varios mecanismos.

Los émbolos al ocluir arterias terminales pulmonares pueden conducir a hemorragias, dolor pleural, derrame pleural y atelectasia. El pulmón no tiene fibras de dolor. El dolor en TEP indica compromiso de la pleura parietal.

El aumento de la resistencia vascular pulmonar puede dar lugar a tensiones elevadas del ventrículo derecho y a una insuficiencia del mismo, disociación electromecánica, síncope por hipotensión y muerte súbita. Un aumento en la presión de la aurícula derecha puede conducir a cortocircuito de derecha a izquierda a través de un foramen oval permeable que contribuye a la hipoxemia. La falla del ventrículo derecho debido a la sobrecarga de presión se considera la causa principal de muerte en EP severa. (3)

La insuficiencia respiratoria en TEP es predominantemente una consecuencia de alteraciones hemodinámicas.

Por último, aunque no afectan a la hemodinamia, pequeñas embolias distales pueden crear áreas de hemorragia alveolar resultantes en hemoptisis, pleuritis, y derrame pleural, que suele ser leve. Esta presentación clínica se conoce como "infarto pulmonar". Su efecto sobre el intercambio de gases es normalmente leve, excepto en pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria pre-existente. (3)

La presentación clínica de la TEP

El espectro clínico de la TEP en los humanos varía desde asintomática hasta la muerte súbita. Varios estudios han demostrado que la TEP puede ser clínicamente silente. La mayoría de los pacientes con TEP se presentan con patrones reconocidos de síntomas que pueden incluir dificultad respiratoria inexplicable,

dolor en el pecho (central o pleurítico), tos, hemoptisis, síncope, palpitaciones, taquipnea, taquicardia (frecuencia cardíaca > 100 lpm), cianosis, fiebre, hipotensión (presión arterial sistólica <100 mmHg), insuficiencia cardíaca derecha, hipertensión pulmonar e inflamación de las piernas. Sin embargo, estas características clínicas también son comunes en los pacientes que resultan no tener TEP (1,3,6) . Estas características clínicas se pueden desarrollar abruptamente o durante días y semanas. Mientras que ciertos síntomas y signos se observan con mayor frecuencia en TEP que en otras condiciones, no es posible confirmar un diagnóstico de TEP con solo las características clínicas. Cuando el cuadro clínico hace sospechar de TEP en un paciente individual, se debe impulsar más pruebas objetivas (3). El diagnóstico debe ser confirmado o refutado sobre la base de una prueba de imagen concluyente.

Table 3 Clinical characteristics of patients with suspected PE in the emergency department (adapted from Pollack et al. (2011)).⁸²

Feature	PE confirmed (n = 1880)	PE not confirmed (n = 528)
Dyspnoea	50%	51%
Pleuritic chest pain	39%	28%
Cough	23%	23%
Substernal chest pain	15%	17%
Fever	10%	10%
Haemoptysis	8%	4%
Syncope	6%	6%
Unilateral leg pain	6%	5%
Signs of DVT (unilateral extremity swelling)	24%	18%

DVT = deep vein thrombosis.

El diagnóstico de TEP

El conocimiento de los factores de predisposición es una guía útil para el diagnóstico, pero tanto como el 26% a 47% de los pacientes con un primer diagnóstico de tromboembolismo venoso no tienen factores de riesgo

identificables para esta enfermedad. El electrocardiograma puede proporcionar indicadores de la presencia de sobrecarga del ventrículo derecho como el complejo de McGinn-White S1, Q3, T3 (inversión de la onda T), bloqueo de rama derecha, desviación del eje a la derecha y en los casos de larga evolución P-pulmonar. La radiografía de tórax puede proporcionar evidencia de una atelectasia, elevación del hemidiafragma, cardiomegalia, infarto pulmonar y signo de Westmark. Sin embargo, mientras que estos son sugerentes, no son de diagnóstico de TEP.

Prueba de dímero-D

La cifras del dímero-D son elevados en plasma en presencia de trombosis aguda debido a la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. El valor predictivo negativo del dímero-D es alto y un nivel de dímero D normal, hace el diagnóstico de TEP aguda o TVP poco probable. Por otro lado, la fibrina también se produce en una amplia variedad de condiciones tales como el cáncer, la inflamación, hemorragia, trauma, cirugía, necrosis, embarazo y en ancianos mayores de 80 años. En consecuencia, el valor predictivo positivo de dímero-D elevado es bajo y no es útil para la confirmación de TEP. Este tiene una sensibilidad en TEP del 95% y especificidad del 50% y un valor predictivo negativo del 95-100%. (6)

Evaluación de la probabilidad clínica de TEP

El conocimiento de los factores predisponentes de TEV es importante en la determinación de la probabilidad de EP, que aumenta con el número de factores de predisposición presentes. (3)

Los resultados de estudios prospectivos amplios respaldan el concepto de que la evaluación de la probabilidad clínica es un paso importante en el diagnóstico de la EP. Cuando se consideran individualmente, síntomas, signos o pruebas de laboratorio común tienen un poder limitado de diagnóstico. En conjunto, sin embargo, pueden proporcionar una evaluación precisa de la probabilidad clínica de TEP. (3,5,6)

Por lo tanto, se han desarrollado varias reglas de predicción clínica. De éstos, la regla de predicción más utilizada es el ofrecido por Wells, el test de Ginebra revisado que también es simple y estandarizado. Tanto el método de Wells y test de Ginebra se han revisado y simplificado en un intento de aumentar su adopción en la práctica clínica, las versiones simplificadas fueron validados externamente.

(3)

Table 4 Clinical prediction rules for PE

Items	Clinical decision rule points	
	Original version ¹⁰	Simplified version ¹¹
Wells rule		
Previous PE or DVT	1.5	1
Heart rate ≥ 100 b.p.m.	1.5	1
Surgery or immobilization within the past four weeks	1.5	1
Haemoptysis	1	1
Active cancer	1	1
Clinical signs of DVT	3	1
Alternative diagnosis less likely than PE	3	1
Clinical probability		
Three-level score		
Low	0-1	N/A
Intermediate	2-6	N/A
High	≥ 7	N/A
Two-level score		
PE unlikely	0-4	0-1
PE likely	≥ 5	≥ 2
Revised Geneva score	Original version¹²	Simplified version¹³
Previous PE or DVT	3	1
Heart rate		
75-94 b.p.m.	3	1
≥ 95 b.p.m.	5	2
Surgery or fracture within the past month	2	1
Haemoptysis	2	1
Active cancer	2	1
Unilateral lower limb pain	3	1
Pain on lower limb deep venous palpation and unilateral oedema	4	1
Age > 65 years	1	1
Clinical probability		
Three-level score		
Low	0-3	0-1
Intermediate	4-10	2-4
High	≥ 11	≥ 5
Two-level score		
PE unlikely	0-5	0-2
PE likely	≥ 6	≥ 3

b.p.m. = beats per minute; DVT = deep vein thrombosis; PE = pulmonary embolism.

Escala de Wells

El modelo canadiense presentado por Wells et al. Es la regla de predicción más utilizada para sospecha de TEP. Incluye siete variables de las cuales tres se refieren a bien reconocidos factores de riesgo para TEP. El modelo depende en gran medida en el juicio subjetivo en cuanto a si un diagnóstico alternativo es menos probable que TEP y, como tal, difícilmente puede ser estandarizado. El

modelo de Wells parece más adecuado para descartar en lugar de diagnosticar TEP, y su rendimiento es probable que sea mejor en entornos clínicos donde se espera que la prevalencia de la enfermedad sea baja. (3,6).

Un estudio ha publicado la sensibilidad de los diferentes riesgos del modelo clínico de Wells (6):

- A) Alto riesgo: sensibilidad 56.5%
- B) Riesgo intermedio sensibilidad 32.2%
- C) Riesgo bajo: 11.1%

La combinación de probabilidad clínica con pruebas objetivas para PE.

La evaluación de la probabilidad clínica de TEP ayuda a los médicos a elegir la prueba objetiva más adecuada para diagnosticar o excluir el TEP.

Las pruebas de imagen para el diagnóstico de TEP

El diagnóstico no puede establecerse únicamente sobre la base de las observaciones clínicas o en el resultado de las investigaciones simples, tales como ECG, radiografía de tórax normal o química de la sangre. De ello se desprende que se requieren pruebas de imagen para confirmar o refutar el diagnóstico.

1. Angiografía pulmonar convencional, considerada anteriormente como el estándar de oro, pero rara vez se realiza ahora, se utiliza más a menudo para guiar el tratamiento dirigido por catéter percutáneo en TEP aguda (1,3)
2. V/Q SCAN fue el método de diagnóstico principal de elección mucho tiempo. Ocasionalmente, se realiza la exploración de perfusión solamente.
3. TCMD angiografía está frecuentemente citado como el método de diagnóstico primario para el diagnóstico de TEP. (1,2,3,6)

4. Angiografía pulmonar por resonancia magnética se encuentra todavía en una etapa temprana de desarrollo en diagnóstico de TEP. Sus resultados muestran que esta técnica, aunque prometedora, todavía no está lista para la práctica clínica debido a su baja sensibilidad, alta proporción de exploraciones no concluyentes, y la baja disponibilidad en la mayoría de situaciones de emergencia (1,3)

Exactitud diagnóstica.

TCMD se recomienda a menudo como la prueba de imagen de primera elección para el diagnóstico de la TEP. La base de pruebas para el uso de la TCMD como la herramienta de imagen principal para el diagnóstico de la TEP no es tan robusta como generalmente se piensa. (1, 2,6,7)

Angiografía por tomografía computarizada se ha convertido en la principal prueba de imagen torácica para la investigación de sospecha de TEP, pero como la mayoría de los pacientes con sospecha de TEP no tienen la enfermedad, esta no debe de ser la prueba de primera línea. (3,6)

En los pacientes ingresados en el servicio de urgencias, la medición plasmática de dímero-D, junto con la evaluación de la probabilidad clínica, es el primer paso lógico y permite descartar TEP en torno al 30% de los pacientes, con un riesgo tromboembólico en tres meses de <1% en los pacientes que no recibieron tratamiento. El Dímero D no debe medirse en los pacientes con una alta probabilidad clínica, debido a un bajo valor predictivo negativo en esta población. (3,4,5,)

Bajo ciertas circunstancias, el ultrasonido de compresión (USC) todavía puede ser útil en el estudio diagnóstico de sospecha de TEP. USC muestra una TVP en el 30-50% de los pacientes con TEP, y la búsqueda de la TVP proximal en una paciente con sospecha de TEP es suficiente para justificar el tratamiento anticoagulante sin más pruebas. Por lo tanto, la realización de USC antes de la TC puede ser una opción en pacientes con contraindicaciones relativas para la TC

como en la insuficiencia renal, alergia al medio de contraste, o el embarazo. (3,4,5)

En los centros en los que V / Q gammagrafía es fácilmente disponible, sigue siendo una opción válida para los pacientes con un dímero D elevado y una contraindicación para la CT. La sensibilidad de la SPECT en varios estudios de investigación fue al menos 90%, y la especificidad fue también generalmente al menos 90%. (4) Además, la gammagrafía V / Q puede ser preferible a la TC para evitar la radiación innecesaria, sobre todo en los pacientes más jóvenes y mujeres en quienes TC torácica puede aumentar el riesgo de cáncer de mama, esto apoya la recomendación de utilizar la exploración V / Q como la prueba de imagen de primera línea en los pacientes más jóvenes. (3,4,6,7)

También hay cada vez más evidencia que sugiere un exceso de diagnóstico de TEP. Una comparación aleatoria mostró que, aunque la TC detectó TEP con más frecuencia que el gamma grama V / Q, los resultados a tres meses fueron similares, independientemente del método de diagnóstico utilizado. Datos de los Estados Unidos muestran un aumento del 80% en la incidencia aparente de TEP después de la introducción de la TC, sin un impacto significativo sobre la mortalidad (3)

Hay una base de evidencia emergente que muestra una mayor precisión en el diagnóstica de TEP utilizando V / Q SPECT Y SPECT CT (3,6,7)

En muchos estudios clínicos, incluyendo los últimos, las comparaciones entre V / Q SCAN y TCMD se han basado en técnicas gammagráficas y criterios de interpretación obsoletos. En particular, PIOPED se he encontrado que el 65% de los estudios gammagráficos fueron no diagnósticos. Se ha demostrado que una reducción en la proporción de los estudios no diagnósticos a 10%, se puede alcanzar incluso con V / Q planar con la adquisición adecuada y una estrategia holística de interpretación. Con V / Q SPECT y la interpretación no probabilístico, esta proporción se reduce aún más, por debajo del 3%. Cuando se aplican criterios PISAPED al PIOPED II la tasa de los estudios no diagnósticos fue del 0%.

La falta de un estándar de oro satisfactoria para el diagnóstico de TEP plantea dificultades para la evaluación de la sensibilidad, especificidad y exactitud de todos los métodos de diagnóstico para TEP. La mejor referencia disponible es un adecuado seguimiento de los pacientes para la recurrencia de TEP o diagnósticos alternativos. El estudio más riguroso de la TCMD en el diagnóstico de la EP es el estudio PIOPED II que utiliza 4-16 cortes TCMD. Este estudio mostró una sensibilidad para el EP de 83% sin estudios no diagnósticos. Esto llevó a la observación de que "La tasa de falsos negativos del 17% para la TCMD indica la necesidad de información adicional para descartar TEP. Si se incluyeron estudios no diagnósticos, la sensibilidad global se redujo a 78%. En el estudio PIOPED II el valor predictivo positivo para una TEP dentro de una arteria pulmonar lobar fue del 97%, pero se redujo a 68% y 25% en los vasos pulmonares segmentarios y los vasos subsegmentarios, respectivamente. (1,2)

Después de un estudio con un CT de un solo corte negativo, la TEP se produjo en el 1,4% de los pacientes en un meta-análisis de 4637 pacientes. Después de una angiografía pulmonar con contraste negativa fue de 1,6%, y después de un negativo CTMD de 1,5% (n = 318). Después de un V / Q SCAN negativo, la ocurrencia de TEP durante el seguimiento fue del 0,4% en un total de 1.877 pacientes. En un estudio retrospectivo reciente, Bajc et al. mostró que el gammagrama V / Q SPECT tuvo mayor sensibilidad y especificidad y un menor número de estudios no diagnósticos que la CT de 16 cortes. En la lectura de estudios V / Q SPECT, una baja variabilidad inter-observador ha sido demostrado con un valor kappa de 0,92. (2)

Disponibilidad

TCMD está disponible en casi todos los centros médicos y hospitales de la comunidad. El servicio es a menudo disponible durante todo el día los siete días de la semana. V / Q SPECT está disponible en muchos menos hospitales y rara vez sobre una base de 24 horas. Por esta razón, la elección entre la TCMD y la gammagrafía es a menudo determinada por la disponibilidad.

La dosis de radiación

La calidad de imagen puede mejorarse permitiendo dosis más altas de radiación cuando se usan técnicas de rayos X y en estudios de isótopos. Obviamente, cualquier rutina clínica debe basarse en procedimientos que ofrecen una dosis de radiación lo más bajo posible, pero con una calidad de imagen que se ha demostrado adecuada con respecto a un diagnóstico concreto. (2)

V / Q SPECT

Las dosis de radiación para V /Q SPECT pueden estimarse de acuerdo con la Comisión Internacional de Protección Radiológica. Un análisis sistemático de los protocolos de imagen para V / Q SPECT ha demostrado que 25-30 MBq ^{99m}Tc -DTPA para la ventilación y 100-120 MBq de ^{99m}Tc -MAA para la perfusión en combinación con la colimación y el tiempo adecuado para la creación de imágenes V/Q SPECT para el diagnóstico de TEP. El protocolo ha documentado la eficacia para el diagnóstico de TEP. Con el uso de estas actividades la dosis efectiva de radiación del V / Q SPECT es 1.2-2 mSv . La dosis absorbida en la mama femenina se estima como 0.8 mGy. Durante el primer trimestre, según los datos de Hurwitz et al. aplicando la dosis recomendada para el estudio de perfusión de 50 MBq dio una dosis fetal absorbida de 0.1-0.2 mGy.

TCMD

En los centros con escáneres multicorte idénticos, la estimación de las dosis absorbidas puede variar por un factor de 7 dependiendo del protocolo de la TC y otras variables. En general, la TCMD se traduce en dosis de radiación y dispersión directas más altas que los de un solo corte de TC. Esto puede cambiar con la introducción de protocolos de ahorro de radiación. En la literatura, las estimaciones de dosis de radiación de la TCMD varían dentro de amplios límites. Según la Comisión Internacional de Protección Radiológica, la dosis efectiva promedio por TCMD 4 – 16-detector es 5.4 mSv. Hurwitz et al. reportaron para un protocolo TEP en adultos con TCMD de 64 cortes una dosis efectiva medida de 19.9 ± 1.38 mSv . Estos autores señalan que la dosis real medida es aproximadamente 50% mayor que la dosis calculada. La dosis absorbida en los pechos era 35-42 mGy. Dosis de radiación absorbida en la mama para un estudio

TC de un único segmento fue 20-50 mGy y 30-50% mayor con un CT de cuatro cortes.

La dosis de radiación fetal de un TCMD de 16 cortes TCMD fue analizado recientemente por Hurwitz et al. durante el primer trimestre la dosis absorbida fetal fue estimada en 0.24 – 0.66 mGy y significativamente mayor más tarde durante la gestación. Estudios recientes han demostrado que la CTMD es a menudo técnicamente subóptima durante el embarazo. La tasa de no diagnósticos TCMD estudios fue del 27,5% durante el embarazo, en comparación con 7,5% en mujeres no embarazadas. En 10 de las 16 mujeres embarazadas, opacificación del contraste dentro de las arterias pulmonares estuvo en el límite o fue insuficiente para el diagnóstico. (2)

V / Q SPECT y MDCT

En base a los datos de los informes de la Comisión Internacional de Protección Radiológica, la dosis efectiva para V / Q SPECT con el protocolo recomendado es de aproximadamente 35 a 40% de la dosis de la TCMD. La dosis a la mama de la mujer para V / Q SPECT es sólo el 4% de la dosis de la TCMD de acuerdo con Hurwitz et al. Esto puede tener especial importancia en las mujeres embarazadas con la proliferación de tejido de mama. Durante el primer trimestre del embarazo la dosis fetal de TCMD es mayor o equivalente a la de V / Q SCAN . La ventaja de V / Q SPECT aumenta después del primer trimestre. (1, 2,6)

Algoritmo clínico para la investigación de los pacientes con sospecha de EP

Pacientes estables

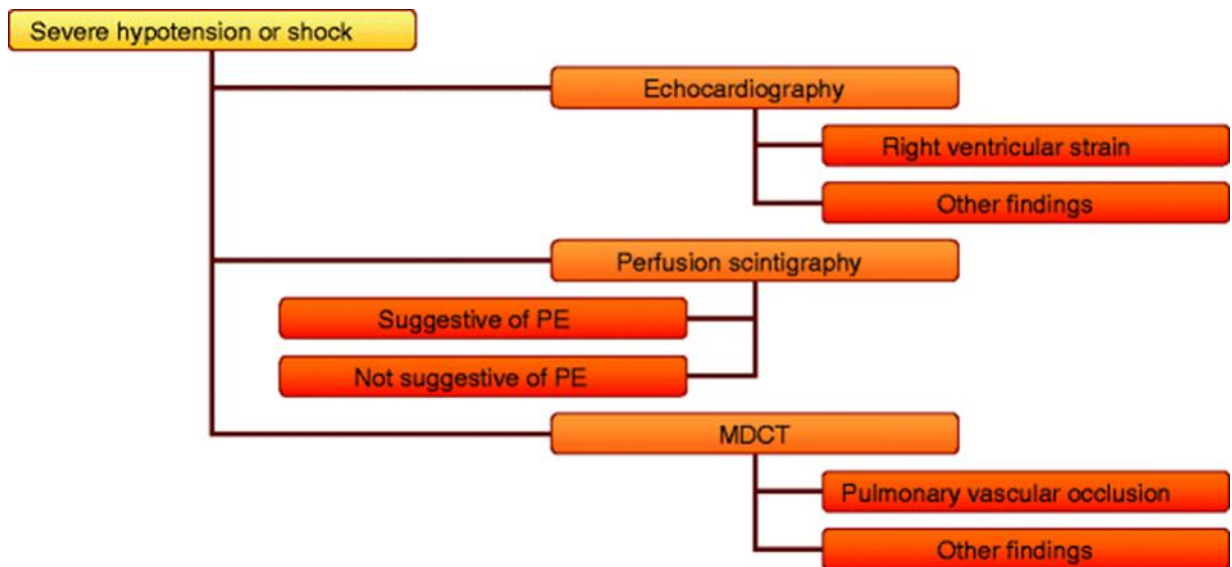
Con base en lo anterior, si la probabilidad clínica de TEP es baja y la cuantificación dímero D es negativa, es poco probable un diagnóstico de TEP. Si la probabilidad clínica de TEP es baja y la cuantitativa dímero D es positiva, puede se requieren más estudios para el diagnóstico de TEP, especialmente si el nivel de dímero D es marcadamente elevado. Si la probabilidad clínica es distinta a baja, parece más apropiado omitir la prueba del dímero D y derivar al paciente

directamente a la técnica de imagen adecuada. Esto puede ser V / Q SCAN o TCMD dependiendo de la disponibilidad local, la experiencia médica, y la condición clínica del paciente. V / Q SCAN no tiene prácticamente ninguna contraindicación y produce una carga de radiación sustancialmente menor que la TCMD. (2,5,6)

Embolia pulmonar Hemodinámicamente inestable

Si el paciente presenta hipotensión grave o shock cardiogénico, la ecocardiografía transtorácica puede presentarse como la técnica de imagen de primera línea. Permite la detección de la dilatación cardíaca derecha e hipocinesia. En raras ocasiones, se puede visualizar émbolos dentro de las cavidades derechas del corazón o de la arteria pulmonar principal. La gammagrafía de perfusión pulmonar es una opción alternativa ya que puede mostrar rápidamente múltiples defectos perfusión segmentarios o lobares que son típicos de TEP aguda. Si se sospecha una disección aguda de la aorta torácica debido a dolor en el pecho, la TCMD puede ofrecer la oportunidad de evaluar para este diagnóstico diferencial. Dada la necesidad de apresurarse en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, la estrategia de diagnóstico empleado en una institución particular, debe adaptarse a la situación clínica específica ya las circunstancias locales. (2)

Figura. Estrategia diagnóstica en pacientes con hipotensión severa o shock



Seguimiento

El seguimiento de la TEP utilizando imágenes es esencial para:

- Evaluar el efecto de la terapia
- Diferenciar entre un episodio de TEP antiguo o nuevo.
- Investigar incapacidad física después de la TEP.

En los pacientes sintomáticos tratados por TEP, el resultado varía, de la resolución total de los trombos en cuestión de días, a la oclusión vascular permanente. A pesar de esto, la mayoría de los pacientes son tratados con heparina / warfarina durante 6 meses. Algunos pacientes tienen una tendencia a episodios recurrentes de TEP. Sin imágenes iniciales y de seguimiento, a menudo es imposible diferenciar entre un episodio nuevo o antiguo de TEP. En los pacientes con baja resolución del trombo y, sobre todo en aquellos con embolia recurrente, la terapia de por vida se indica. En este grupo de pacientes la capacidad física a menudo se reduce. Seguimiento de imágenes puede explicar los síntomas causados por la TEP no resuelta o por otras enfermedades, por ejemplo, EPOC o insuficiencia cardíaca.

Los pacientes tratados con trombolisis para TEP masiva sufren el riesgo de sangrado, pero también peligros relacionados de TEP sin resolver. El control

inmediato da información objetiva acerca de la necesidad de la trombólisis repetida.

Los pacientes sintomáticos con pequeñas embolias son diagnosticados por métodos sensibles, particularmente V / Q SPECT. La historia natural y el valor del tratamiento en este grupo de pacientes no están completamente aclarados. El seguimiento es indicado para individualizar la terapia.(1,2)

V / Q SPECT cumple con los requisitos de los métodos utilizados en el seguimiento, incluyendo:

- Aplicabilidad en todos los pacientes
- Bajas dosis de radiación
- Alta sensibilidad para permitir la estimación de la resolución de incluso pequeños émbolos y la aparición de otros nuevos. (1,2,3,6,7)

Recomendación

V / P SPECT es ideal para su uso en el seguimiento de EP porque émbolos pequeños y grandes se reconocen de modo que la regresión o la progresión de la enfermedad trombótica pueden ser estudiada en detalle. Por otra parte, la baja exposición a la radiación permite estudios repetidos. Se puede aplicar en todos los pacientes .Obviamente, utilizar el mismo método para el diagnóstico y para el seguimiento tiene grandes ventajas. Solo la perfusión de la gammagrafía puede ser elegida para el control durante la fase inicial del tratamiento. (2,3,5,6)

Idoneidad para la investigación

El conocimiento de la historia natural de la TEP es limitada. Hay una necesidad de estudiar estrategias alternativas para la terapia de TEP, con respecto a la duración de la terapia y la elección de los fármacos en diferentes categorías de pacientes. Es probable que los protocolos de tratamiento más cortos y menos peligrosos pudieran ser preferibles en pacientes seleccionados.

se ha demostrado una disminución de 44% en defectos de perfusión después de sólo 5 días de tratamiento heparina de bajo molecular, que en sí mismo no tiene ningún efecto trombolítico. Un tratamiento muy corto, o incluso sin tratamiento, podrían ser la estrategia preferida en pacientes seleccionados.

Ventajas del V/Q SPECT

- ✓ V / P SPECT no conlleva ningún riesgo asociado con la inyección de agente de contraste
- ✓ V / P SPECT da una carga de radiación mucho menor
- ✓ V / P SPECT produce una menor tasa de informes no diagnósticas
- ✓ V / P SPECT tiene mayor sensibilidad a una especificidad similar
- ✓ V / P SPECT permite una mejor estimación de la extensión PE basado en el impacto funcional de la EP.
- ✓ Idoneidad para el seguimiento de los pacientes con EP y para la investigación de la historia natural de PE. (1,2,6,7)

Principios básicos de diagnóstico EP

La gammagrafía V / Q explora la anatomía segmentaria arterial pulmonar. Cada segmento broncopulmonar es suministrada por un solo extremo de la arteria (Fig. 1). El principio de los segmentos cónicos broncopulmonares que tienen su vértice hacia el hilio y la base se proyecta sobre la superficie pleural. Los trombos oclusivos que afectan a las arterias pulmonares individuales, por lo tanto producen un defecto lobar, segmentario o subsegmentario en forma de cuña periférico con la base de la proyección en la periferia del pulmón (Fig. 2).

Figura. Proyecciones estudio planar V/Q

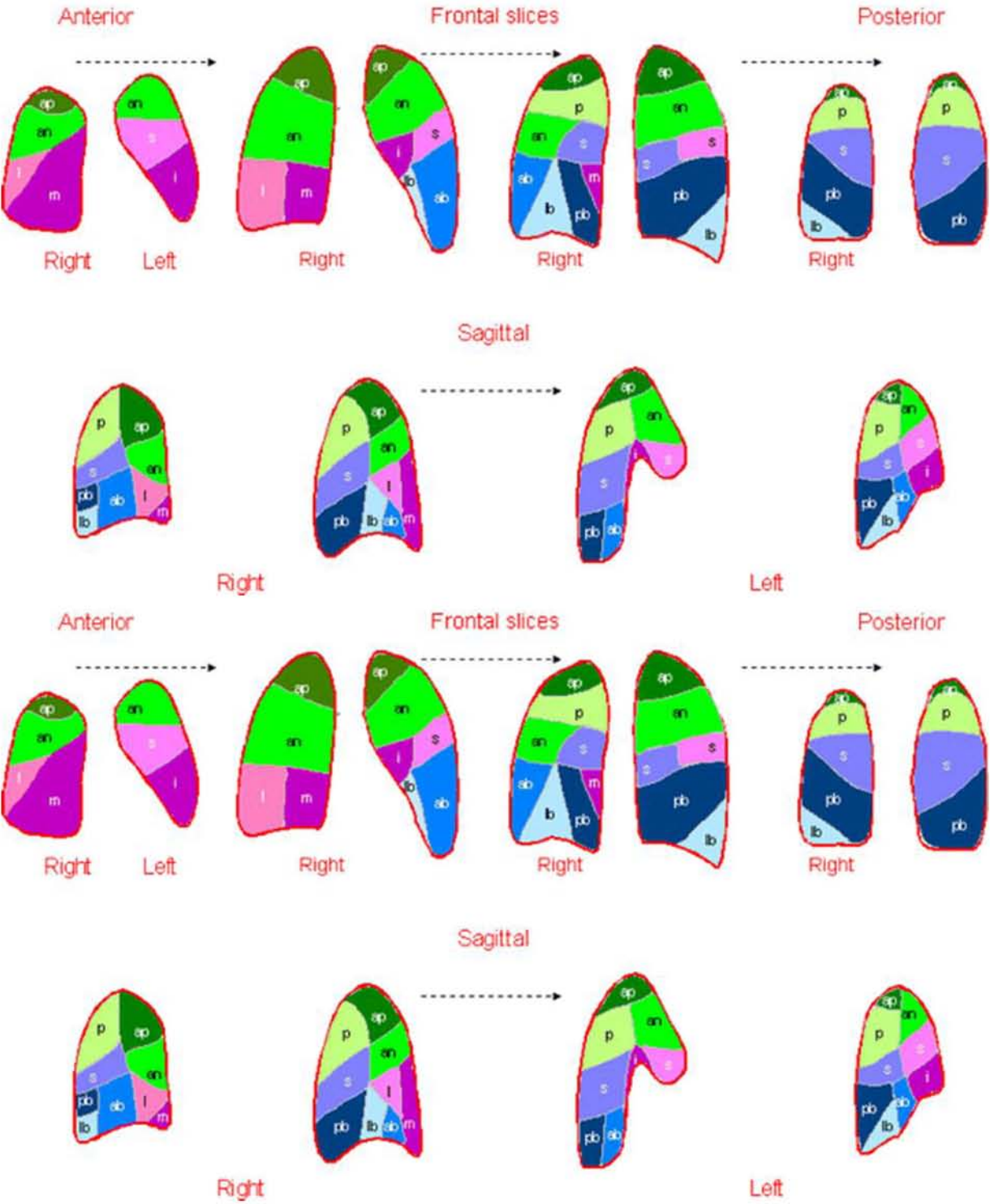
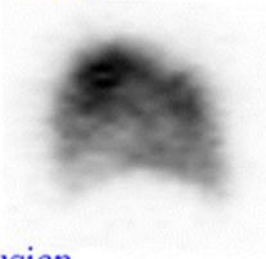
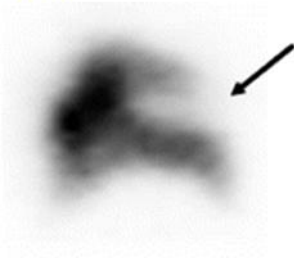


Figura. Defecto no coincidente de perfusión compatible con TEP.

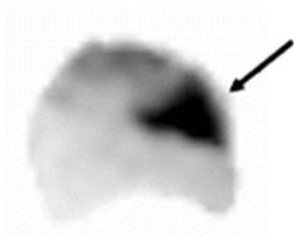
Ventilation



Perfusion



V/P quotient



Dentro de segmento (s) broncopulmonar afectados por la TEP, la ventilación se conserva por lo general. Este patrón de la ventilación y la perfusión ausente conservado dentro de un segmento pulmonar da lugar al principio fundamental para el diagnóstico de TEP utilizando el gammagrama V / Q conocido como defecto no concordante.

En general se acepta que un patrón de perfusión pulmonar normal, excluye adecuadamente TEP.

EP puede ser un solo evento o un proceso recurrente que da lugar a múltiples embolias en períodos de tiempo cortos o largos.

El patrón no concordante no es causado exclusivamente por TEP. Puede ser causada por otros trastornos tales como anomalías congénitas vasculares pulmonares, enfermedad venooclusiva, vasculitis, cáncer de pulmón o adenopatía mediastínica tuberculosa.

Un estudio de la ventilación y la perfusión combinado aumenta la especificidad para el diagnóstico de TEP y permite el reconocimiento de la patología alternativa. Por lo tanto, se recomienda que en el diagnóstico de TEP, se utilice un protocolo combinado 1 día. De lo contrario, hasta el 60% de resultados falsos positivos pueden ocurrir en pacientes de edad avanzada, ya que la enfermedad pulmonar obstructiva aumenta significativamente con la edad. (1,2,6,7)

La gammagrafía de ventilación

Para la cartografía de la ventilación regional los siguientes productos se utilizan: gases inertes ^{133}Xe y $^{81\text{m}}\text{Kr}$, y aerosoles radiomarcado $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - marcando Technegas.

Technegas es un agente ideal para la ventilación del SPECT debido a su pequeño tamaño de partícula (30-60 nm), dando como resultado una mayor penetración alveolar y menos deposición central que un radioaerosol como $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$. (1,2,7)

Gammagrafía de perfusión $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$.

Gammagrafía de perfusión se logra mediante la microembolización con partículas radiomarcadas inyectados en una vena periférica. Las partículas usadas comercialmente son MAA que están etiquetados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Son 15-100 micras de tamaño y se alojan en los capilares pulmonares y en las arteriolas precapilares. La distribución de partículas define con precisión la perfusión pulmonar regional. Cuando se realiza el estudio, un factor importante es el número de partículas inyectado. Se requiere un mínimo de 60.000 partículas para obtener una distribución uniforme de la actividad que refleja la perfusión regional.

La dosis de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroagregados de albúmina es dependiente de la dosis de ventilación pero típicamente es de 100-250 MBq. Normalmente, se inyectan unos 400.000 partículas marcadas. Teniendo en cuenta que hay más de 280 mil millones capilares pulmonares y 300 millones de arteriolas precapilares, la administración de hasta 400.000 partículas dará lugar a la obstrucción de sólo una fracción muy pequeña de los vasos pulmonares. Se recomienda una reducción en

el número de partículas administradas a entre 100.000 y 200.000 en los pacientes con hipertensión pulmonar conocida, cortocircuitos derecha a izquierda o después de un solo trasplante de pulmón. En los bebés y los niños el número de partículas puede reducirse aún más, de acuerdo con el peso. (1,2,7)

El diagnóstico de TEP aguda

Interpretación de las pruebas de imagen como la V / Q SPECT y V / Q PLANAR debe basarse en:

- Criterios básicos para la lectura de las imágenes
- El conocimiento y la experiencia del intérprete de acuerdo con el principio de "Gestalt".
- Probabilidad pretest de conformidad con el principio de interpretación holística

Además, para ser clínicamente útil, la interpretación de una prueba de imagen debe ser afirmativa o negativa con respecto a TEP (existe TEP: sí o no) y no debe estar basada en las categorías de probabilidad.

Los criterios básicos recomendados para la lectura de V / Q SPECT y V / Q PLANAR son los siguientes:

Negativo a TEP, se informa si hay:

- Patrón de perfusión normal conforme a los límites anatómicos de los pulmones.
- Defectos V / Q concordantes o inversos de cualquier tamaño, forma o número.
- Defectos sin un patrón lobar, segmentaria o subsegmentarios

Positivo para TEP se informa si hay:

- Un defecto no concordante de al menos un segmento o dos subsegmentos que se ajusta a la anatomía vascular pulmonar.

El supuesto fundamental detrás de estos criterios es el hecho de que en aquellos pacientes con sospecha clínica de TEP, la TEP es la principal causa de defectos en el V/Q no concordantes lobares, segmentarios o subsegmentarios.

Con la aplicación de estos principios de interpretación, estudios V/Q SPECT recientes en más de 3.000 casos han mostrado valores de predictivos negativos de 97-99%, sensibilidades de 96-99% y especificidades de 91-98% para el diagnóstico de PE. Hallazgos no diagnósticos fueron 1.3%

La interpretación basada en la experiencia del médico que está involucrado en el proceso lleva el nombre de la Gestalt. Otro término que se utiliza con frecuencia es la interpretación holística, lo que implica que la información y las pruebas de laboratorio clínico se tienen en cuenta junto con los signos y patrones observados en ventilación y perfusión gammagrafías. (1,2)

EP crónica

EP crónica es una entidad distinta. Su presentación clínica suele ser insidioso. Es progresiva y sin tratamiento tiene un mal pronóstico. La mortalidad se relaciona con la hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha y arritmias. La gammagrafía V / Q es convencionalmente un elemento fundamental en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Recientemente, un grupo de Hospital Hammersmith reportado una comparación directa entre la TCMD y V / Q planar en pacientes con hipertensión pulmonar. TCMD tuvo una sensibilidad del 51%, mientras que la sensibilidad de V / Q planar era 96-97% con una especificidad del 90%, lo que confirma los datos anteriores. Los autores concluyeron que "gammagrafía de ventilación / perfusión, que está ampliamente disponible y fácil de realizar, tiene una sensibilidad más alta que TCMD, así como muy buena especificidad en la detección de la enfermedad tromboembólica pulmonar crónica como potencial causa curable de hipertensión pulmonar. la siguiente Figura ilustra los hallazgos típicos del V / Q en pacientes con hipertensión pulmonar causada por EP crónica, no reconocidos por TCMD. (1,2)

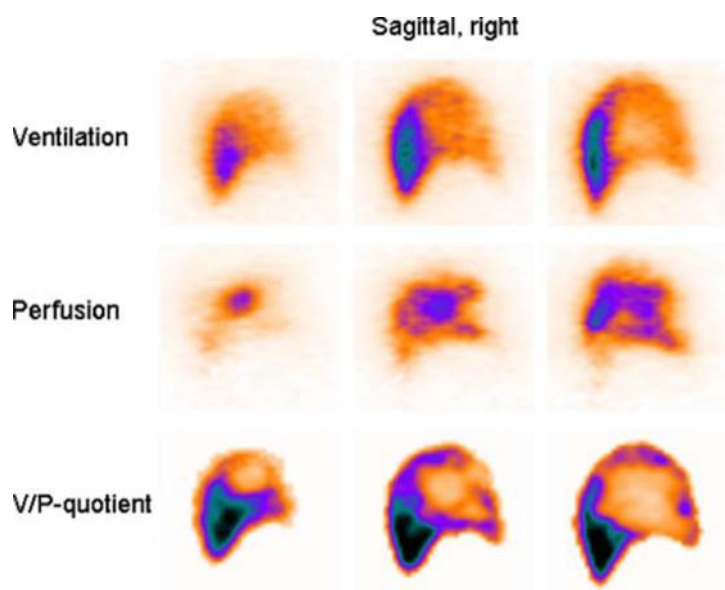


Figura. Sagittal slices of the right lung in a patient with pulmonary hypertension. Multiple perfusion defects are seen in ventilated areas, highlighted in the V/P quotient images. MDCT was normal in this patient.

El tratamiento

Fase aguda

Anticoagulación

En los pacientes con TEP aguda, se recomienda anticoagulación, con el objetivo de evitar tanto la muerte temprana y TEV sintomática o fatal recurrente. La duración estándar de la anticoagulación debe cubrir por lo menos 3 meses, la heparina y los cumarínicos han sido los más empleados. El mecanismo de acción de la heparina potencia el efecto antitrombótico de la antitrombina. Dentro de este período, el tratamiento de la fase aguda consiste en administrar anticoagulación parenteral [heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM), o fondaparinux] durante los primeros 5-10 días. Heparina parenteral debe coincidir con el inicio de un antagonista de la vitamina K, alternativamente, puede

ser seguido por la administración de uno de los nuevos anticoagulantes orales: dabigatran o Edoxabán. (3,6)

En algunos casos, se puede extender la anticoagulación más allá de los primeros 3 meses, o incluso indefinidamente, según sea necesaria para la prevención secundaria, después de sopesar el riesgo de recurrencia de cada paciente frente a riesgo de hemorragia. (3)

Antagonistas de la vitamina K (AVK, cumarínicos)

Los anticoagulantes orales deben iniciarse lo antes posible, y preferiblemente en el mismo día que el anticoagulante parenteral. AVK han sido el "estándar de oro" en la anticoagulación oral por más de 50 años y la warfarina, acenocumarol, fenindiona y flunidione siguen siendo los predominantes anticoagulantes recetados para TEP, son antagonistas de la vitamina K, afectan la carboxilación de los factores K dependientes (II,VII, IX, y X). Se emplean por vía oral y su objetivo es prolongar el tiempo de protrombina, la anticoagulación con heparina no fraccionada, HBPM o fondaparinux debe continuarse durante al menos 5 día hasta el índice internacional normalizado (INR) es de 2,0 a 3,0 durante dos días consecutivos. (3,6)

Tratamiento trombolítico

El tratamiento trombolítico del PE agudo restaura la perfusión pulmonar con mayor rapidez que la anticoagulación con heparina no fraccionada por sí sola. La pronta resolución de la obstrucción pulmonar conduce a una rápida reducción de la presión de la arteria pulmonar y la resistencia, con una mejora concomitante de la función del VD. Los beneficios hemodinámicos de trombolisis se limita a los primeros días; en los supervivientes, las diferencias ya no son evidentes en una semana después del tratamiento. (3,6)

En general,> 90% de los pacientes parecen responder favorablemente a la trombólisis, a juzgar por la mejoría clínica y ecocardiográfica en 36 horas. Se observa el mayor beneficio cuando se inicia el tratamiento dentro de las 48 horas de aparición de los síntomas, pero la trombolisis todavía puede ser útil en

pacientes que han tenido síntomas durante 6-14 días. Ante la falta de compromiso hemodinámico en la presentación, los beneficios clínicos de trombólisis han mantenido controvertido. El tratamiento trombolítico conlleva un riesgo de hemorragia grave, incluyendo hemorragia intracraneal. (3)

Embolectomía quirúrgica

El concepto de embolectomía quirúrgica se usa para la TEP de alto riesgo, y también para pacientes seleccionados con TEP intermedio-alto riesgo, sobre todo si la trombolisis está contraindicada o ha fallado. (3,5,6)

Filtros venosos

Filtros venosos se colocan generalmente en la porción infrarrenal de la vena cava inferior(VCI). Si un trombo se identifica en las venas renales, la colocación suprarrenal puede estar indicada. Filtros venosos están indicados en pacientes con TEP aguda que tienen contraindicaciones absolutas a los fármacos anticoagulantes, y en pacientes con casos confirmados objetivamente TEP recurrente a pesar del tratamiento anticoagulante adecuado. Los estudios observacionales sugieren que la inserción de un filtro venoso podría reducir las tasas de mortalidad por TEP en la fase aguda, beneficios posiblemente venir a costa de un mayor riesgo de recurrencia de TEV.

Las complicaciones asociadas con los filtros permanentes en la VCI son comunes, a pesar de que rara vez son mortales. La colocación de un filtro en el superior vena cava conlleva el riesgo de taponamiento pericárdico. Las complicaciones tardías son más frecuentes e incluyen TVP recurrente en aproximadamente el 20% de los pacientes y el síndrome post-trombótico en hasta un 40%. La oclusión de la VCI afecta a aproximadamente el 22% de los pacientes a los 5 años y 33% a los 9 años, independientemente de la utilización y la duración de la anticoagulación. (3,5,6)

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica se ha notificado a ser una complicación a largo plazo de la TEP, con una incidencia acumulada reportada de 0,1 a 9,1% en los dos primeros años después de un evento EP sintomática. La evidencia disponible indica que la HPTEC es causada principalmente por tromboembolismo pulmonar. (3,8)

Toda limitación de la capacidad para realizar ejercicio de nueva aparición y motivada por la disnea obliga a considerar la posibilidad de una HPTEC entre sus posibles causas. Esto es especialmente cierto (aunque no de forma exclusiva) en los pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. Debe tenerse en cuenta también la posibilidad de HPTEC en todos los pacientes con signos ecocardiográficos de sobrecarga de presión del VD si se han descartado las causas frecuentes de HP. (8)

Cuando está presente, los síntomas clínicos de la HPTEC pueden parecerse a los de TEP aguda, o de la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI); en este último contexto, el edema y la hemoptisis ocurren con más frecuencia en la HPTEC, mientras que el síncope es más común en la HAPI. (3)

El diagnóstico de HPTEC se basa en los resultados obtenidos después de al menos 3 meses de anticoagulación eficaz, con el fin de discriminar esta condición de PE 'subaguda'. Estos resultados son los siguientes: presión arterial pulmonar media ≥ 25 mm Hg, con presión arterial pulmonar en cuña ≤ 15 mm Hg. Al menos un defecto (segmentaria) perfusión detectadas por gammagrafía pulmonar de perfusión, o la obstrucción de la arteria pulmonar visto por angiografía TCMD o cineangiografía pulmonar convencional. La endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección para la enfermedad (3)

Planteamiento del problema.

La tromboembolia pulmonar aguda es una enfermedad importante tratable, causada por la migración de trombos a la circulación pulmonar comúnmente de las venas de las extremidades inferiores. Sin tratamiento, la TEP aguda puede causar la muerte o conducir a hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica. **(1, 2,3)**

El tratamiento adecuado puede prevenir la recurrencia de la TEP aguda y facilitar la resolución del coágulo existente, por lo que ayuda a la recuperación. Sin embargo, los tratamientos, que incluyen heparina, anticoagulantes orales y agentes trombolíticos, han documentado efectos secundarios importantes. **(3)** Por lo tanto es imperativo hacer el diagnóstico precoz de TEP aguda así como iniciar el tratamiento cuando sea apropiado.

La TEP es una enfermedad con una alta mortalidad si no se trata, con un diagnóstico complejo. El tratamiento injustificado se asocia con riesgos significativos.

Se requiere de un método de imagen no invasivo, sin contraindicaciones y que sea adecuado para tanto para el diagnóstico y seguimiento de la TEP aguda

Por lo que se plantea la siguiente pregunta:

¿El gammagrama V/Q SPECT es adecuado para el diagnóstico y para evaluar la evolución de los episodios de TEP aguda y en base a esto ser una herramienta para orientar las medidas terapéuticas del clínico?

JUSTIFICACIÓN

La TEP pulmonar es una enfermedad frecuente en nuestro instituto por ser un centro nacional de referencia, por lo cual se requiere de un estudio de imagen con buena sensibilidad y especificidad que nos brinde un diagnóstico temprano y preciso para poder emplear las medidas terapéuticas adecuadas y poder evitar la morbimortalidad de esta enfermedad.

La gammagrafía V/Q según la literatura actual es el estudio de elección en el seguimiento de estos pacientes, para valorar la respuesta al tratamiento, la evolución del trombo, la tromboembolia recurrente, y la capacidad funcional residual pulmonar después del evento.

A pesar de esto en nuestro servicio de Medicina Nuclear la referencia de pacientes para estudios de seguimiento es prácticamente nula.

Por lo que se propone este estudio para valorar la utilidad del gammagrama V/Q en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes de manera que sea utilizado como una herramienta cotidiana por los clínicos para el seguimiento.

Objetivos.

Objetivo general:

Conocer la evolución del cuadro clínico de TEP aguda mediante la comparación de la gammagrafía V/Q de diagnóstico y seguimiento.

Objetivos específicos:

1. Identificar el efecto del tratamiento de los pacientes con diagnóstico de TEP aguda por gammagrama ventilación/perfusión diagnóstica y de seguimiento en el servicio de Medicina Nuclear del INER.
2. Conocer los principales efectos adversos y complicaciones del tratamiento farmacológico para TEP aguda.
3. Conocer la evolución clínica del paciente con TEP aguda en base al tratamiento.
4. Evaluar la evolución de los defectos encontrados en la gammagrafía Ventilación/Perfusión diagnóstica en comparación con un estudio de seguimiento.
5. Conocer el grado de afección y mejoría funcional de la perfusión y respiración en pacientes con TEP aguda mediante la cuantificación por imágenes estáticas entre el estudio basal y el de seguimiento.
6. Comparar los resultados del score de Wells antes y después del tratamiento.
7. Conocer los hallazgos adicionales que se observan en el estudio tomográfico.

Hipótesis.

Los pacientes con diagnóstico de TEP aguda la gammagrafía V/Q que reciben tratamiento adecuado tendrán resolución de los defectos de perfusión al comparar con el estudio de seguimiento así como de la sintomatología acompañante.

Metodología.**Tipo de estudio.**

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo.

Lugar de realización del estudio.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Servicio de Medicina Nuclear, Tlalpan, México, DF.

Definición del universo.

Pacientes con diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda mediante gammagrafía de ventilación y perfusión en el último año en el servicio de medicina nuclear del INER.

Tamaño de la muestra.

Por conveniencia

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de TEP aguda por gammagrafía V/Q en el último año.
- Pacientes en los que se pueda realizar el seguimiento.

Criterios de exclusión:

- No se encuentre estudio diagnóstico V/Q en la base de datos del servicio de medicina nuclear del INER
- No se encuentra dispuesto a participar o realizar imagen de seguimiento.

Criterios de eliminación:

- No se presente para imágenes de seguimiento o pidan su salida del estudio.
- Ya no desee participar en el estudio

Descripción de variables.

Definición operacional de variables

Las variables corresponden a las respuestas del cuestionario para recolección de datos, los resultados cuantitativos del estudio de ventilación y perfusión y el resultado de la interpretación como positivo o negativo.

En datos demográficos se registrará la Edad con la siguiente clasificación;

18- 65 años (Adulto) y >65 años (adulto Mayor).

Y el Sexo como Hombre o Mujer.

En tratamiento se clasificara en tipo y en su caso el tiempo que se ha utilizado:

- Trombolítico
- Anticoagulación
- Filtro en vena cava inferior
- Otro.....

El dimero D se considerara positivo a partir de valores de 500 ng/mL

VARIABLES INDEPENDIENTE	VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA	UNIDAD DE MEDICIÓN
	Edad	Cuantitativa	Nominal	Adulto Adulto Mayor	Frecuencia Porcentaje
	Sexo	Cualitativa	Nominal	Hombre Mujer	Frecuencia Porcentaje
	Diagnostico	Cualitativa	Nominal	TEP aguda o alguna patología.	Frecuencia Porcentaje
	El dimero D	Cuantitativa	Ordinal	< 500 ng/mL positivo	Frecuencia Porcentaje
	Puntuación escala Wells	Cuantitativa	Ordinal	Probabilidad de TEP (%)	Frecuencia porcentaje

				Bajo < 2 puntos Moderado 2-6 puntos Alto > 6 puntos	
	Tratamiento recibido	Cualitativa	Nominal	Trombolítico Anticoagulación Filtro en vena cava inferior Otro	Frecuencia Porcentaje
	Síntomas relacionados con TEP aguda	cualitativa	Nominal	Los mencionados en cuestionario de recolección de datos	Frecuencia Porcentaje
	Factores de riesgo para TEP aguda	Cualitativa	Nominal	Los mencionados en cuestionario de recolección de datos	Frecuencia Porcentaje
VARIABLES DEPENDIENTES	Mejoría con el tratamiento en caso de haber presentado síntomas.	Cualitativa	Nominal	Asintomático Sin mejoría Aumento de sintomatología - Aparición de nuevos síntomas	Frecuencia Porcentaje
	Función ventilatoria y perfusión	Cuantitativa	Ordinal	% de 0 a 100 por tercio	Frecuencia Porcentaje

	Defecto de perfusión	Cualitativa	Nominal	Reducción, desaparición, defecto sin cambios, de perfusión visto en el estudio diagnóstico comparación al estudio de seguimiento	Frecuencia Porcentaje
--	----------------------	-------------	---------	--	--------------------------

Adquisición de imágenes y análisis.

Se realizara gammagrafía SPECT/CT con 30 mCi con 99mTc-DTPA para el estudio de ventilación mediante equipo de nebulización y de 5 mCi de 99mTc MAA i.v. para el estudio de perfusión con equipo Symbia SPECT-CT (SIEMENS), con amplio campo de visión, colimador de baja energía alta resolución. Paciente en posición supina. Modalidad SPECT/CT de tórax 64 imágenes por detector de 15 segundos en el estudio de ventilación y 10 seg por imagen en el estudio de perfusión.

La manera de cuantificar la función ventilatoria y de perfusión será mediante un ROI que se trazara alrededor de los contornos pulmonares en una imagen planar tomada durante la adquisición del estudio, lo cual se lleva a cabo mediante un software de procesamiento que trae el equipo. La cuantificación se realiza dividiendo a los pulmones en tercios en ambas fases del estudio dando un porcentaje de la función correspondiente en cada uno de ellos. Se anexa imágenes ilustrativas a continuación.

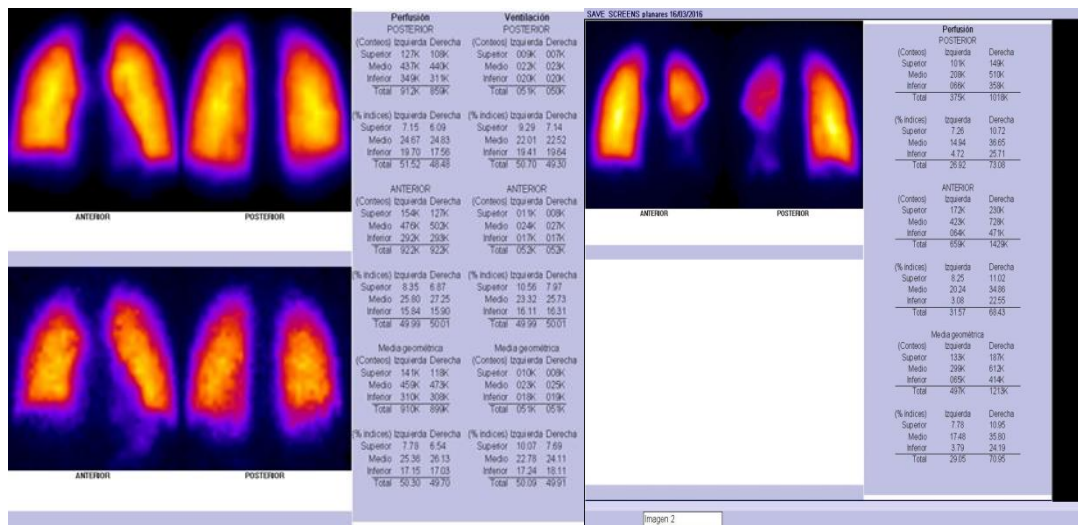


Figura. Segmentación pulmonar y por tercios de la función de perfusión y ventilación en la imagen de la izquierda y solo perfusión en imagen de la derecha con sus datos cuantitativos a la izquierda de ambas imágenes.

Análisis de datos.

Toda la información obtenida mediante las historias clínicas se seleccionará y clasificará para ser vaciada y procesada en una base de datos computarizada con ayuda del programa estadístico SPSS en su versión número 15 y los resultados obtenidos serán analizados por el investigador.

Se analizarán los datos mediante tablas con medidas de frecuencia.

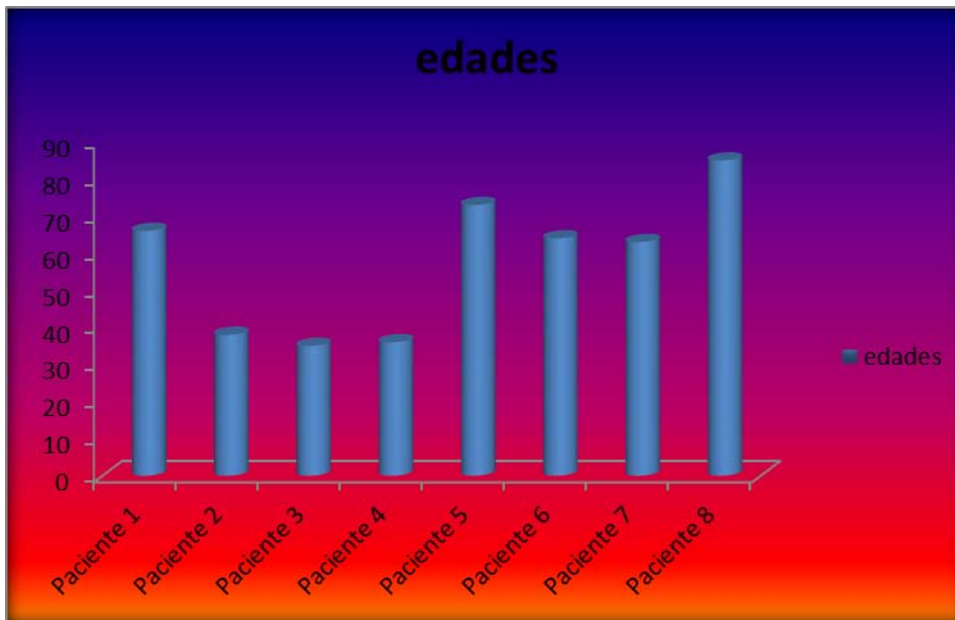
Consideraciones éticas

- Pacientes mayores a 18 años de edad.
- Embarazo es criterio de exclusión.
- Actividad administrada del radiofármaco (^{99m}Tc DTPA/MAA 30-5 mCi).
- Información clara y precisa al paciente.
- Protección de los datos del paciente, de la información y de los resultados del estudio basado en las recomendaciones de la declaración de Helsinki (59^a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008).
- Los procedimientos que se realizarán se basan en el REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. CAPITULO III. De la Investigación con isótopos radiactivos y dispositivos y generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas”.
- Consentimiento informado.

Resultados.

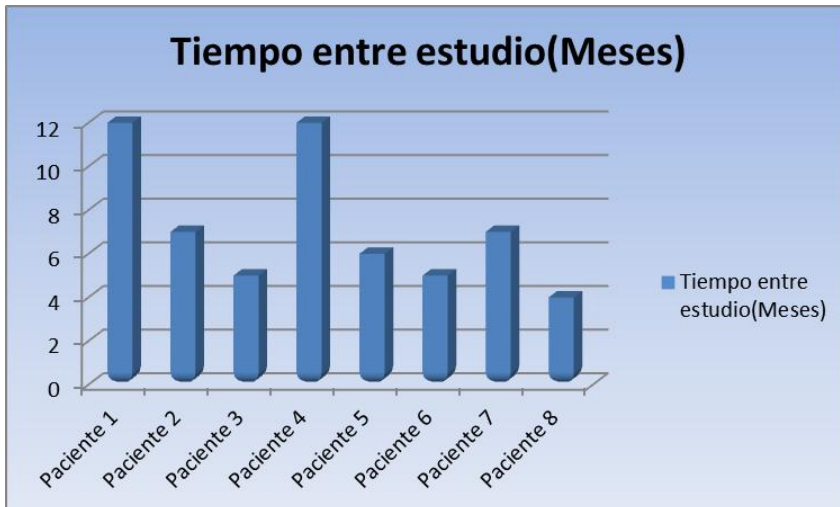
Se incluyeron 8 pacientes con diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda.

Las edades de los pacientes eran de los 35 a 85 años de edad.



Grafica 1. Edad de los pacientes

El tiempo entre el estudio basal y el seguimiento fue desde 4 meses a 12 meses

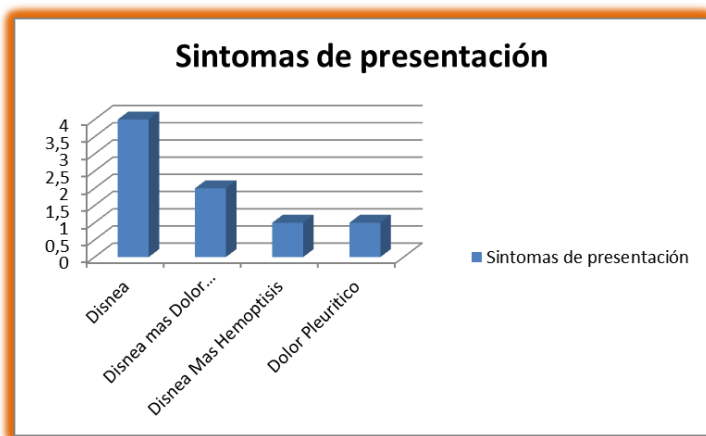


Grafica 2. Tiempo entre estudio basal y seguimiento

De los 8 pacientes 1 tenía el diagnóstico de base de Síndrome de Klinefelter y 1 más de fibrosis pulmonar.

De estos pacientes solo uno paciente contaba con dimero-D el cual tenía en el estudio basal cifras de 8.100 y posterior a tratamiento de 214 ng/mL.

El síntoma principal que presentaron los pacientes fue la disnea que se presentó en 7 de los 8 pacientes, en 2 de estos se acompañó de dolor pleurítico y en 1 de hemoptisis y uno solo presento dolor pleurítico.



Grafica 3. Síntomas que presentan los pacientes al interrogatorio en estudio basal.

El score de predicción clínica para tromboembolismo pulmonar y para trombosis venosa profunda de Wells en el estudio basal fue de 6 en 6 de los 8 pacientes y de 7 y 7.5 en los 2 restantes respectivamente para TEP, de -2 en 7 y de 3 en 1 paciente para TVP. En el estudio de seguimiento de 1.5 en 5 pacientes, de 4.5 en 2 y de 5.5 en 1 para TEP de -2 en 6, de 1 en uno y de 3 en restante para TVP. Los ítems que resultaron positivos para TEP Y TVP se pueden observar en la siguiente tabla para el estudio basal y de seguimiento.

Tabla 1. Frecuencia de ítems en la escala de Wells para TEP

Basal	Numero	Seguimiento	Numero
-Síntomas clínicos de TVP	8	-Síntomas clínicos de TVP	3
-Otros diagnósticos menos probables de TEP	8	- TEP O TVP previo	8
-Inmovilización o cirugía dentro de las últimas 4 semanas	0	-Inmovilización o cirugía dentro de las últimas 4 semanas	1
-Hemoptisis	1		
	1		

Tabla 2. Frecuencia de ítems en la escala de Wells para TVP

Basal	Numero	Seguimiento	Numero
-Parálisis, paresia o inmovilización de miembros inferiores	1	-Parálisis, paresia o inmovilización de miembros inferiores	2
-Edema unilateral		-Edema unilateral	
-Venas superficiales colaterales	1	-Venas superficiales colaterales	1
-Diagnostico alternativo tan o más probable que TVP	1	-Diagnostico alternativo tan o más probable que TVP	1
	7		7

Según las puntuaciones obtenidas en el score de Wells todos los pacientes tenían un riesgo elevado para tromboembolia pulmonar en el estudio basal, en el estudio de seguimiento 3 tenían riesgo moderado y 4 riesgo bajo, para trombosis venosa profunda en el estudio basal un paciente fue de riesgo elevado y 7 de bajo riesgo en el estudio de seguimiento 6 fueron de bajo riesgo, 1 de moderado y 1 de alto riesgo.

Tabla 3. Riesgo para TEP y TVP según score de Wells

	Riesgo TEP	Riesgo TVP
Número pacientes estudio basal	8 Elevado	1 Elevado 7 Bajo
Número pacientes	3 Moderado	1 Alto riesgo

estudio de seguimiento	de 4 Bajo	1 Moderado 6 Bajo riesgo
------------------------	-----------	-----------------------------

El tratamiento recibido a los pacientes con diagnóstico de TEP fue con anticoagulantes en 7 de los 8 pacientes, en 2 se utilizó solo Rivaroxaban, en 2 Rivaroxaban con acenocumarina, 2 solo acenocumarina, uno acenocumarina, con enoxaparina, uno no recibió ningún tratamiento, ninguno recibió tratamiento fibrinolítico o colocación de filtro de vena cava inferior.

Tabla 4. Tratamiento recibido

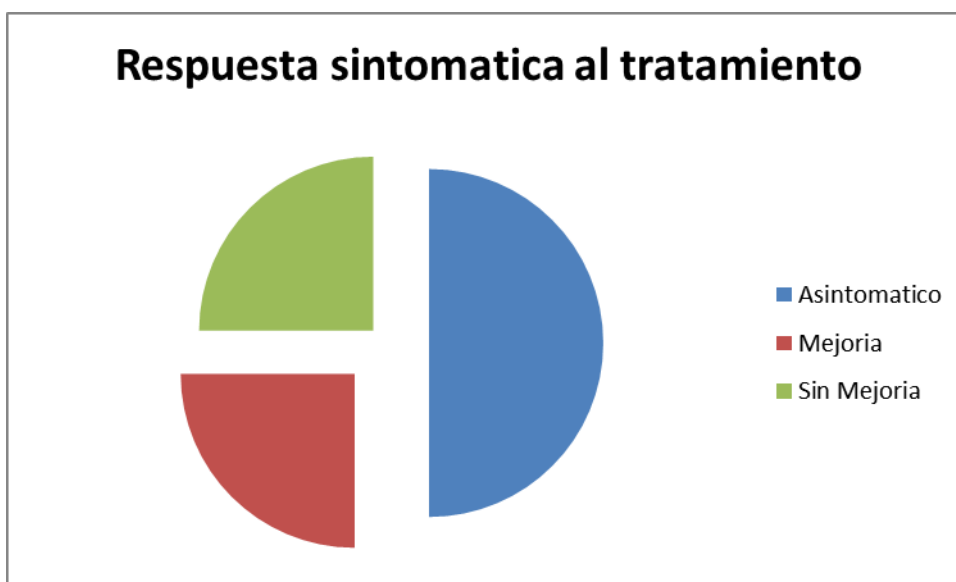
Numero paciente	Tratamiento recibido	Fármaco
8	Anticoagulación	2 Rivaroxaban 2 Rivaroxaban más Acenocumarina 2 Acenocumarina 1 Acenocumarina más enoxaparina 1 sin tratamiento

Posterior al tratamiento 4 de los 8 pacientes se refieren asintomaticos, 2 con mejoría pero continua con disnea leve en 1 de estos además refieren dolor torácico ocasional, en 2 sin mejoría de estos 1 continua con disnea leve además que se agrega dolor torácico y 1 aumenta la disnea que amerita el uso de oxígeno.

Tabla 5. Sintomas postratamiento.

Numero de pacientes	Resultados de tratamiento	Sintomas relacionados
4	Asintomaticos	Ninguno
2	Mejoria	Continuan con disnea leve
2	Sin mejoría	1 se agrega dolor toracico y continua con disnea leve 1 aumenta disnea que requiere uso de oxigeno

Grafica 4. Resultado al tratamiento



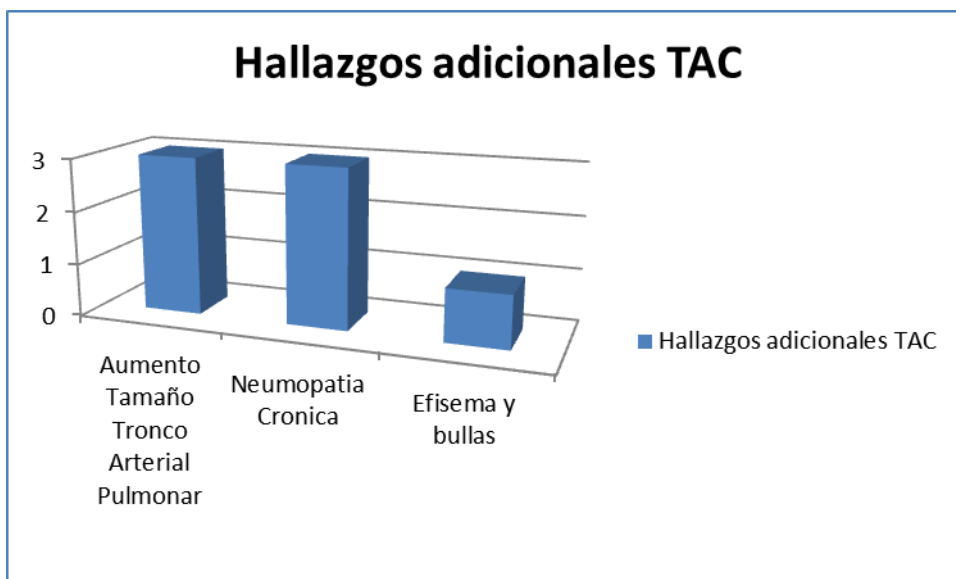
Algunos factores de riesgo entre la población de pacientes fue el antecedente de Ca renal aunque ya no se encontraba activo, uso anticonceptivos orales en 2 una por 4 años por 9 meses, en 2 neumopatías de base como fibrosis pulmonar, EPOC, 1 refería viajes prolongados en avión, 1 con IAM con tx trombolítico en los 4 meses previos y otro con insuficiencia venosa con varices.

En el estudio por CT se encontro en 3 pacientes aumento de tamaño en el tronco de la arteria pulmonar como dato indirecto de hipertensión pulmonar, 3 neumopatía crónica 1 asociado a tabaquismo y en otro a fibrosis pulmonar, en 1 se encontro datos de efisema con bullas pulmonares.

Tabla 6. Edad de los pacientes

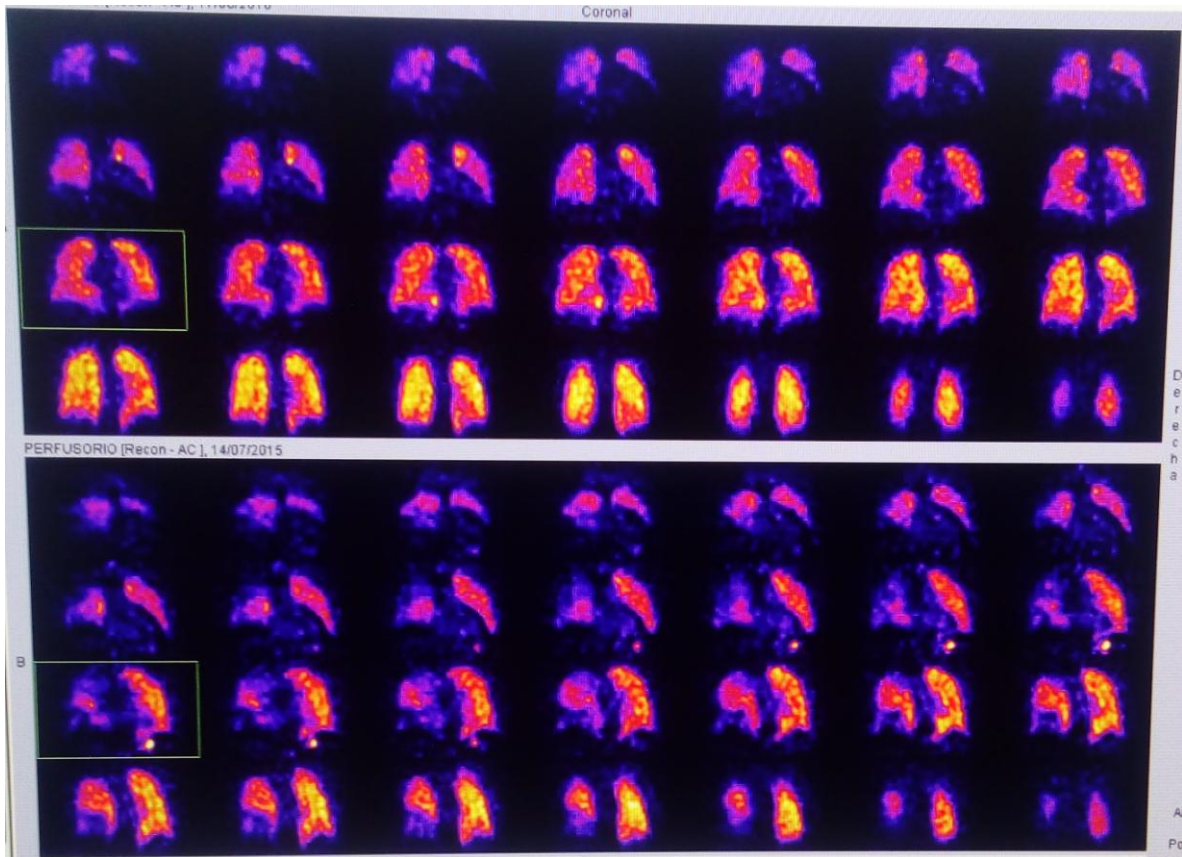
Otros hallazgos por CT	Numero de pacientes
Aumento de tamaño del tronco de la arteria pulmonar	3
Neumopatía crónica	3
Efisema y bullas	1

Gráfica 5. Hallazgos adicionales por TAC



Los resultados de los estudios de ventilación perfusión se fueron en 4 de los 8 pacientes fue resolución del defecto de perfusión (estudio negativo), en 1 hubo mejoría significativa con solo 1 defecto subsegmentario que se traduce en mejoría parcial, en 3 los defectos no tuvieron cambios que se reportaron como TEP crónica.

Figura 1. Imagen del paciente 1 que muestra resolución total del defecto de perfusión del pulmón derecho en su segmento inferior y medio.



La tromboembolia fue bilateral en 5 de los pacientes, con afectación solo al derecho en 2 y 1 al izquierdo.

Tabla 7. Los resultados de la ventilación por tercios se muestra en el siguiente grafico

Resultado funcional ventilatoria por tercios. Basal	Resultado funcional ventilación por tercios. seguimiento
Izquierdo Derecho	Izquierdo Derecho
1. 9.65% 1. 5.94%	1. 8.76 % 1.7.98%
2. 22.43% 2. 23.73%	2. 18.91 % 2. 31.08%

3. 12.35% 3. 25.90% T. 44.43% 55.57%	3. 13.39% 3. 19.89% T.42.05% 58.95%
Izquierdo Derecho 1. 06.40% 1. 9.37% 2. 21.98% 2. 34.32% 3. 12.87% 3. 15.02% T.41.25% 58.75%	Izquierdo Derecho 1. 3.88% 1. 5.87% 2. 26.17% 2. 34.47% 3. 11.25% 3. 18.36% T. 41.30% 58.70%
Izquierdo Derecho 1. 7.45% 1. 8.31% 2. 20.33% 2. 23.71% 3. 15.03 3. 21.90% T. 46.08% 53.92%	Izquierdo Derecho 1. 09.68% 1.05.31% 2. 23.10% 2.30.61% 3. 15.24% 3.19.26% T. 44.82% 55.18
Izquierdo Derecho 1.06.37% 1. 08.51% 2. 17.33% 2. 25.04% 3. 17.35% 3. 25.40% T. 41.05% 58.95%	Izquierdo Derecho 1. 06.10% 1.07.64% 2. 19.96% 2. 26.81% 3. 16.51% 3. 22.98% T. 42.56% 57.44%
Izquierdo Derecho 1. 11.19% 1. 07.93% 2. 21.59% 2. 30.40% 3. 12.62% 3. 16.27% T. 45.41% 54.59%	Izquierdo Derecho 1. 18.22% 1. 09.91% 2. 17.06% 2. 27.30% 3. 09.80% 3. 17.70% T. 45.08% 54.59%
Izquierdo Derecho 1. 11.51% 1. 11.56% 2. 25.52% 2. 36.60% 3. 07.02% 3. 07.80% T. 44.04% 55.96%	Izquierdo Derecho 1. 04.81% 1. 06.70% 2. 27.59% 2. 33.99% 3. 08.42% 3. 18.50% T. 40.82% 59.18%
Izquierdo Derecho 1. 06.87% 1. 09.14% 2. 21.10% 2. 42.06% 3. 07.96% 3. 12.87%	Izquierdo Derecho 1. 08.43% 1.07.97% 2. 17.03% 2. 32.81% 3. 11.94% 3.21.82%

T. 35.94% 64.06%	T. 37.40% 62.60%
Izquierdo Derecho	Izquierdo Derecho
1. 11.77% 1. 07.81%	1. 10.03% 1. 12.08%
2. 29.31% 2. 34.45%	2. 25.85% 2. 35.24%
3. 08.43% 3. 08.31%	3. 07.01% 3. 09.79%
T. 49.42% 50.58%	T. 42.89% 57.11%

No hubo grandes modificaciones en el porcentaje funcional en la ventilación entre el estudio basal y de seguimiento sin importar si existían defectos de perfusión que tradujeran TEP.

Tabla 8. Los resultados en la perfusión por tercios se muestra en el siguiente gráfico.

	Resultado funcional perfusión por tercios. Basal		Resultado funcional perfusión por tercios. Seguimiento	
1.	Izquierdo Derecho		Izquierdo Derecho	
	1. 19.27%	1. 8.53%	1. 10.93%	1.
	2. 31.35%	2. 27.76%	9.82%	
	3. 9.23%	3. 3.87%	2. 21.33%	2.
	T.59.84%	40.16%	27.35%	
			3. 10.57%	3.
			19.99%	
			T.42.83%	
			57.17%	
2.	Izquierdo Derecho		Izquierdo Derecho	
	1. 06.65%	1. 1.83%	1. 06.40%	1.
	2. 22.25%	2. 33.7.%	03.17%	
	3. 09.74%	3. 25.82%	2. 25.58%	2.
	T.38.64%	61.36%	39.58%	
			3. 08.48%	3.

		16.79% T.40.46% 59.54%
3.	Izquierdo Derecho 1. 15.25% 1. 8.63% 2. 27.98% 2. 29.57% 3. 11.78% 3. 6.79% T. 55.01% 44.09%	Izquierdo Derecho 1. 11.79% 1. 09.14% 2. 25.76% 2. 32.24% 3. 10.46% 3. 10.62% T. 48.01% 51.99%
4.	Izquierdo Derecho 1. 09.01% 1. 09.34% 2. 19.28% 2. 25.82% 3. 13.51% 3. 23.05% T. 41.8% 58.20%	Izquierdo Derecho 1. 09.01% 1. 10.25% 2. 20.23% 2. 27.03% 3. 13.24% 3. 20.24% T. 42.48% 57.52%
5.	Izquierdo Derecho 1. 19.01% 1. 00.82% 2. 27.30% 2. 23.37% 3. 13.75% 3. 15.75% T. 60.06% 39.94%	Izquierdo Derecho 1. 26.42% 1. 00.54% 2. 24.85% 2. 20.33% 3. 15.15% 3. 12.71% T. 66.43% 33.57%
6.	Izquierdo Derecho 1. 16.84% 1. 4.34% 2. 22.57% 2. 30.34% 3. 11.14% 3. 14.77% T. 50.54 49.46%	Izquierdo Derecho 1. 14.83% 1.03.72% 2. 27.00 2. 34.25% 3. 10.33 3. 09.87% T. 52.16% 47.84%
7.	Izquierdo Derecho 1. 11.19% 1.07.72% 2. 18.57% 2. 41.34% 3. 07.95% 3. 13.22% T. 37.71% 62.29%	Izquierdo Derecho 1. 13.68% 1. 7.28% 2. 16.59% 2. 34.14% 3. 09.95% 3. 18.36% T. 40.22% 59.78%
8.	Izquierdo Derecho 1. 09.59% 1. 10.86% 2. 23.50% 2. 35.43% 3. 09.92% 3. 10.69% T. 43.01% 56.99%	Izquierdo Derecho 1. 08.64% 1. 08.87% 2. 22.44% 2. 32.70% 3. 13.50% 3. 13.84% T. 44.58% 55.42%

Los porcentajes de la perfusión mostraron un importante recuperación en los pacientes en la que la TEP se resolvió mejorando la función hasta un 16% su función en el segmento afectado, en los pacientes en el que la imagen no demostró cambios significativos, la función no cambió más del 10% entre el estudio basal y de seguimiento.

Análisis y Discusión.

No se encontró en la literatura un estudio seguimiento de pacientes con diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda, mediante el análisis funcional con

una imagen estática de un estudio de gammagrafía ventilación/perfusión, por lo que este estudio podría ser un antecedente para futuros estudios en otros centros. El estudio multicéntrico, prospectivo RIETE internacional (Registro Informatizado de Enfermedad Trombo- Embólica) incluye pacientes con tromboembolismo sintomático, confirmado objetivamente. Desde su lanzamiento en 2001, los investigadores se han inscrito un total de 50,782 pacientes y la duración del estudio (13 años de reclutamiento), en un estudio basado en esta base de datos se demuestra que para el diagnóstico de TEP con TC se incrementó de 47% a 90%, mientras que la proporción de pacientes que fueron evaluados con la exploración V / Q se redujo de 58% a 11% ($p < 0.001$)

El estudio funcional de perfusión se correlaciono con la imagen funcional en función

Como limitantes tuvimos un tamaño de muestra pequeño, todos los pacientes recibieron tratamiento del evento solamente con anticoagulantes.

El tiempo en que se adquirió el no fue el mismo por lo que la enfermedad podría estar en una diferente etapa de su evolución clínica.

Se propone establecer un protocolo en el instituto seguimiento con diagnóstico de TEP aguda de manera que se pueda conocer la historia natural en base a no al tratamiento establecido por el médico tratante.

En estudios futuros sería interesante evaluar la evolución de los cohortes de pacientes con otros tratamientos y entre medicamentos de un mismo tipo.

Conclusiones.

La TEP aguda sigue siendo un importante problema de salud en todo el mundo es la causa más común de muerte vascular después de un infarto de miocardio y

accidente cerebrovascular, y es la principal causa evitable de muerte en los pacientes del hospital. (9)

A pesar de los avances en imagen y otros métodos diagnósticos para TEP, no está claro cuál es la resolución de TEP aguda. (9)

Al utilizar angiotomografía para diagnóstico y seguimiento podría aumentar costos de los costos, alta exposición a la radiación ionizante. (10)

La historia natural de la TEP es variable de manera que se necesita un método sensible, que sea útil en todas las situaciones clínicas, pudiendo tomar este papel la gammagrafía pulmonar V/Q. (10)

Se necesita un protocolo estandarizado de seguimientos a los pacientes con diagnóstico de TEP aguda en un hospital de referencia como es el INER.

Las imágenes de la gammagrafía V/Q, así como la cuantificación funcional se correlaciona con la sintomatología del paciente.

Bibliografía.

1. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. M. Bajc &

- J. B. Neilly & M. Miniati & C. Schuemichen & M. Meignan & B. Jonson. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:1356–1370.
2. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. Part 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/PSPECT and MDCT. M. Bajc, J. B. Neilly, M. Miniati, C. Schuemichen, M. Meignan, B. Jonson. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:1528–1538.
3. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Stavros V. Konstantinides, Adam Torbicki, Giancarlo Agnelli, Nicolas Danchin, David Fitzmaurice, Nazzareno Galie`, J. Simon R. Gibbs, et al. *European Heart Journal* (2014) 35, 3033–3080.
4. SPECT in Acute Pulmonary Embolism. Stein P, Freeman L., Sostman D., Goodman L, Woodard P, Naidich D, Gottschalk A. et al. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*. Vol. 50; No. 12. December 2009. P 1999-2007.
5. Guía de práctica clínica de profilaxis y manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados, basada en indicadores medibles de calidad hospitalaria. Ernesto Alcántar E., Carrillo R, Herrera M, Jaimovich D, López L, Ramos M, Valero J. et al. *Med Int Mex* 2011;27(4):356-369.
6. Guía de práctica clínica Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad Tromboembólica Venosa, México; Secretaria de Salud 2010.
7. V/Q Scanning Using SPECT and SPECT/CT. Roach P, Schembri G, Bailey B. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*. Vol. 54 ; No. 9. September 2013. P.1588-1596.
8. Enfermedad tromboembólica pulmonar. Manejo clínico de la enfermedad aguda y crónica. Torbicki A. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:832-49.
9. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism Analysis From the RIETE Registry. David Jiménez, PHD, Javier de Miguel-Díez, PHD, Ricardo Guijarro, MD, z Javier Trujillo-Santos, PHD, Remedios Otero, PHD. et al. *JACC*, vol. 67, No. 2, 2016. 162 – 70.
10. Triage for suspected acute Pulmonary Embolism: Think before opening Pandora's Box. David Levina, Joon Beom Seob, David G. Kielyc, Hiroto Hatabud, Warren Gefter, *European Journal of Radiology* 84 (2015) 1202–1211.

