

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

División de estudios de Postgrado

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

“Utilidad del Péptido Natriurético Cerebral tipo B como marcador de gravedad
en pacientes con Tromboembolia Pulmonar aguda ”

TESIS

que para obtener el título de

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

Presenta:

Dr. Miguel Angel Millán Catalán

Asesor: Dr. Edgar G. Bautista Bautista

Médico Adscrito al servicio de Cardio-neumología.

Director de Enseñanza: **Dr. José Fernando Guadalajara Boo.**

México D.F.

Agosto del 2007



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. Introducción	3
Definición de Tromboembolia Pulmonar (TEP)	3
Epidemiología y Patogénesis	3
Clasificación	5
Utilidad del Péptido Natriurético en pacientes con TEP	7
Utilidad de las Troponinas en pacientes con TEP	11
Utilidad del Ecocardiograma Transtorácico en pacientes con TEP	12
Estratificación de Riesgo en pacientes con TEP	14
2. Pregunta de Investigación y Justificación del estudio	16
3. Objetivos	17
4. Hipótesis de Trabajo	18
5. Metodología de la Investigación	18
6. Generalidades del Diseño y Tipo de Investigación	18
Criterios de Inclusión y Exclusión	18
Tamaño de la muestra	19
Método de investigación	20
7. Resultados	23
8. Discusión	35
9. Conclusiones	38
10. Bibliografía	39
11. Anexos	43

INTRODUCCIÓN

Definición:

La tromboembolia pulmonar (TEP) aguda es una entidad clínica secundaria a la obstrucción, por trombos, en la circulación pulmonar.

Epidemiología:

La tromboembolia pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP) son responsables de cientos de miles de ingresos cada año en Estados Unidos y afectan a millones de personas en todo el mundo. La tasa de mortalidad es aproximadamente del 15% al 20%(1,2,3,4).

La incidencia de la embolia pulmonar aguda en EUA se reporta entre 0.7 y 1 caso por mil habitantes. La embolia pulmonar continúa afectando a pacientes hospitalizados con un estimado de 170,000 casos de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar por año. Los estudios de autopsias reportadas muestran que el 10% de las muertes son causadas por embolia pulmonar (5).

Nuestros conocimientos sobre los factores desencadenantes de TEP han mejorado, especialmente, la importancia de los estados de hipercoagulabilidad hereditarios y de los factores de riesgo potencialmente modificables como la obesidad. Diversos factores adquiridos y genéticos contribuyen a la probabilidad de que ocurra TVP. (1,3,4).

Las predisposiciones adquiridas incluyen viajes aéreos prolongados, tabaquismo, empleo de anticonceptivos orales, embarazo, restitución hormonal posmenopáusica, intervenciones quirúrgicas, traumatismos y problemas médicos como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, cáncer, hipertensión arterial sistémica y neumopatía obstructiva crónica.

La trombofilia contribuye de manera notable al riesgo de trombosis venosa, a menudo como consecuencia de un factor de riesgo hereditario en combinación con predisposición adquirida. Las dos mutaciones genéticas autosómicas dominantes más frecuentes son el factor V de Leiden y del gen de la protrombina. Sólo una minoría de los pacientes con TVP tienen factores genéticos predisponentes identificables. (1,3,6)

Patogénesis:

La magnitud de obstrucción vascular pulmonar y la presencia de enfermedad cardiopulmonar subyacente son probablemente los factores mas importantes que determinan el desarrollo o no de disfunción ventricular derecha. A medida que aumenta la obstrucción aumenta la presión arterial pulmonar. La liberación de sustancias vasoconstrictoras como serotonina, la vasoconstricción refleja de la arteria pulmonar y la hipoxemia pueden aumentar mas la resistencia vascular pulmonar y producir hipertensión pulmonar. (3,4,6)

La elevación súbita de la presión arterial pulmonar refleja un aumento brusco de la poscarga ventricular derecha, con la consiguiente elevación de la tensión parietal ventricular derecha, seguida de dilatación y disfunción ventricular derecha. A medida que se dilata el ventrículo derecho (VD), el tabique interventricular se desplaza hacia la izquierda, con el consiguiente llenado insuficiente y reducción de la distensibilidad diastólica del ventrículo izquierdo. Con el llenado insuficiente del ventrículo izquierdo disminuye el gasto cardiaco y la presión arterial con lo que puede comprometer aún mas la perfusión coronaria y producir isquemia miocárdica. La perpetuación de este ciclo puede producir infarto ventricular derecho, colapso circulatorio y muerte.(3,4,6)

Clasificación:

Existen varias clasificaciones de TEP y las características principales están relacionadas con el estado clínico y hemodinámico del paciente. Braunwald describe 6 síndromes de TEP que a continuación se enlistan *Tabla I (3)*

<i>SÍNDROME</i>	<i>PRESENTACIÓN</i>	<i>DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA</i>	<i>TRATAMIENTO</i>
<i>Masiva</i>	Disnea, síncope y cianosis, hipotension persistente.	Presente	Heparina mas terapia
	Tipicamente con mas del 50% de obstrucción de la vasculatura pulmonar		trombolitica o intervención mecanica.
<i>Submasiva</i>	Presión arterial normal, típicamente mas del 30% de defectos de perfusion	Presente	Heparina o terapia trombolitica o intervención mecanica

<i>Pequeña moderada</i>	<i>a</i>	Presion arterial normal	Ausente	Heparina
<i>Infarto Pulmonar</i>		Dolor toracico pleurítico, hemoptisis, evidencia de consolidación pulmonar	Rara	Heparina y aines
<i>Embolia paradójica</i>		Evento embòlico subitò, evc	Rara	Anticoagulacion + cierre del cortocircuito
<i>Embolia trombòtica</i>	<i>no</i>	Principalmente aire, grasa, fragmentos de tumor o liquido amniòtico	Rara	Soporte

DVD: Disfunción del ventrículo derechoVD

Tabla I

En el 2006 se publicó el consenso de un grupo mexicano sobre el diagnóstico, prevención y tratamiento de la TVP, considerando una nueva clasificación y que hemos decidido con algunas modificaciones, utilizarla para esta investigación (4):

1.-Tromboembolia pulmonar masiva:

1.1 Inestabilidad clínica o estado de choque

- 1.2 Obstrucción vascular mayor o igual del 50%
- 1.3 Disfunción del ventrículo derecho con hipocinesia regional o global
- 1.4 Hipoxemia grave o resistente.
- 1.5 Elevación de biomarcadores (troponina I, péptido natriurético cerebral tipo B).

2.- Tromboembolia Pulmonar con Disfunción del Ventrículo Derecho:

- 2.1 Estabilidad clínica
- 2.2 Obstrucción vascular clínica menor del 50%
- 2.3 Disfunción del ventrículo derecho
- 2.4 Hipoxemia moderada
- 2.5 Con o sin elevación de biomarcadores

3.- Tromboembolia pulmonar Menor:

- 3.1 Estabilidad clínica
- 3.2 Obstrucción de la circulación pulmonar menor del 20%
- 3.3 Sin disfunción del ventrículo derecho
- 3.4 Sin hipoxemia
- 3.5 Sin elevación de biomarcadores

Utilidad del péptido natriurético cerebral tipo B (BNP) en pacientes con TEP:

El ventrículo derecho lesionado libera biomarcadores que incluyen pro-Péptido Natriurético Cerebral, Péptido Auricular Natriurético, Péptido Natriurético Cerebral tipo B y Troponina T e I que predicen un aumento de la probabilidad de resultado clínico adverso.(7,8,9,11,15)

Los péptidos natriuréticos son una gran familia de péptidos que tienen una estructura en forma de anillo. Los tres péptidos (A, B y C) son sintetizados como precursores de moléculas de alto

peso molecular que se unen en 2 segmentos amino terminales, haciendo que estos se conviertan en moléculas de bajo peso molecular y biológicamente activas. El BNP es un péptido natriurético de 32 aminoácidos derivado del Pro-BNP. Ambos péptidos son compuestos estables y se depuran principalmente por excreción renal; el BNP es depurado por endopeptidasas y receptores endoteliales; esto explica por que el Pro-BNP se encuentra en el plasma en mayor cantidad que el BNP y tiene un tiempo de vida media 3 a 4 veces mayor. (9)

Figura 1 La síntesis de ANP y BNP emergen como sensores de estiramiento de los miocitos y se incrementan en la disfunción ventricular derecha(7).

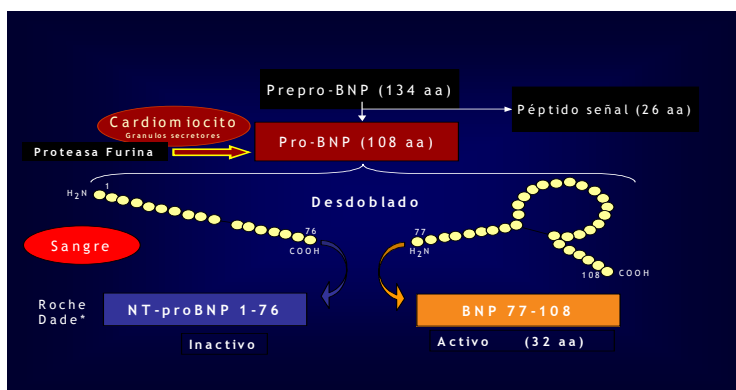


Figura 1

Bold reportó que la administración extractos de auricular a ratas produce natriuresis y diuresis. Esta observación llevó a aislar ANP del tejido cardiaco. Posteriormente otros péptidos con estructura y propiedades biológicas similares se han descubierto. Conocidos como BNP; CNP; DNP(familia de péptidos natriuréticos). (7)

El principal estímulo para la liberación de BNP son el incremento de la tensión de la pared ventricular y sobrecarga de volumen, el cual promueve una rápida expresión del gen.

Para generar GMPc , el BNP se une preferentemente al receptor del BNP, (NPR-A) en vasos sanguíneos, células adrenales y riñones. En los riñones el BNP incrementa el filtrado glomerular a través de vasodilatación arteriolar aferente y vasoconstricción de las arteriolas eferentes, incrementa la excreción de sodio, e inhibe la secreción de aldosterona.(9,10)

ANP y BNP son sintetizados en las células cardiacas y su producción se incrementa por factores relacionados con el aumento del trabajo miocárdico (presión y volumen), por lo tanto ANP y BNP han sido determinados como sensores de estiramiento miocárdico(1,7,10). Ambos péptidos disminuyen las resistencias vasculares sistémicas, disminuyen la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, promueven la excreción renal de sodio y agua y disminuyen la presión arterial en humanos (7).

Por otra parte ANP y BNP actúan directamente en las células miocárdicas; inhiben la hipertrofia y fibrosis. (7)

En pacientes con sobrecarga de presión del ventrículo derecho (VD) debido a hipertensión pulmonar o TEP, ANP y BNP son mas altos que en pacientes con sobrecarga de volumen relacionado con defecto septal auricular. El ANP y BNP correlacionan con presión media de la arteria pulmonar (PAPm), presión de la aurícula derecha (PAD), presión telediastólica del ventrículo derecho(D2VD) y resistencias vasculares pulmonares (RVP) en estos pacientes. (10).

Los niveles séricos de BNP se encuentran mucho mas elevados en pacientes con TEP aguda; especialmente aquellos con evidencia ecocardiográfica de dilatación del VD cuando se comparan con grupos control. La sobrecarga del VD medida con ecocardiografía a través del radio del ventrículo derecho / ventrículo izquierdo, está asociado con altos niveles de BNP

sugiriendo que la tensión miocárdica es la causa fisiopatológica. y por lo tanto identifica a estos pacientes como de alto riesgo(10). En múltiples estudios se ha demostrado que pacientes con TEP y altos niveles de BNP tienen un incremento en la mortalidad (9,10,11,28).

Existe otro grupo de pacientes con TEP crónica e hipertensión arterial pulmonar secundaria en donde los niveles séricos de BNP han sido utilizados como marcadores de hipertensión arterial pulmonar, después de la tromboendarterectomía y disminución de la sobrecarga de presión en el ventrículo derecho, los niveles séricos de BNP disminuyen paralelamente con las resistencias vasculares pulmonares. (10,13).

M. ten Wolde et al; demostraron en un estudio prospectivo que los pacientes con TEP y altos niveles séricos de BNP tenían una mayor mortalidad y comprobó que la media de los niveles séricos de BNP en los pacientes que fallecieron fue de 71.6pmol/L, en comparación con la media de 8.7 pmol/L en los pacientes que sobrevivieron $p < 0.001$ (11).

Así mismo, existen múltiples estudios con diferentes variables entre ellas las ya mencionadas pacientes con TEP y niveles séricos de BNP buscando su asociación y sobre todo en búsqueda del mejor plan terapéutico en pacientes aún estables hemodinámicamente pero con niveles séricos de BNP elevados y dilatación del VD y que en breve periodo de tiempo estos pacientes pueden desarrollar compromiso hemodinámico y muerte. En base a lo anterior se han establecido algoritmos de tratamiento en relación al manejo de pacientes en el servicio de urgencias en donde como herramientas indispensables además de la evaluación clínica, se encuentran el ecocardiograma y marcadores séricos (BNP y Troponinas) (9,10,12,14).

Kruger et al; estudio 50 pacientes consecutivos con diagnóstico de TEP y encontró que los pacientes con disfunción del VD tuvieron significativamente valores más altos de BNP ($340 \pm$

362pg/mL) que aquellos sin disfunción (55 ± 69). Tomando como rangos anormales valores de BNP $> 75\text{pg/mL}$. (12)

Utilidad de las troponinas en pacientes con TEP:

Las troponinas han cobrado interés en el estudio de pacientes con TEP aguda.(14,15,16,17)

Meyer y colaboradores concluyeron que el análisis de troponinas son altamente sensibles para la detección temprana de mínima lesión celular miocárdica en TEP aguda asociado con disfunción del ventrículo derecho (18).

Konstatinides et al realizó un estudio prospectivo en donde incluyó 106 pacientes con TEP aguda y menciona que la troponina I fue positiva en el 41% y la troponina T en 37%, realizando mediciones al ingreso y 4 horas después. Encontró correlación positiva entre la disfunción del ventrículo derecho, criterios electrocardiográficos de sobrecarga del ventrículo derecho y elevación de las troponinas (15)

Ante la información vertida Piazza y Goldhaber describen un algoritmo que se muestra en la **Figura 2** en relación al manejo de pacientes con TEP aguda considerando que la elevación de los biomarcadores (Troponina T, BNP) se correlacionan con la presencia de disfunción del ventrículo derecho. (19)



Figura 2

Los pacientes con TEP aguda y biomarcadores elevados deben de ser evaluados con ecocardiograma transtorácico en búsqueda de disfunción del ventrículo derecho, y se considera que el ecocardiograma transtorácico es el estudio de imagen de elección para la estratificación de pacientes con TEP, considerando que los pacientes con TEP normotensos y sin evidencia de disfunción del ventrículo derecho generalmente tienen un curso benigno intrahospitalario contrario a los pacientes con disfunción del ventrículo derecho que tienen riesgo de desarrollar hipotensión, choque cardiogénico y muerte (19).

Utilidad del ecocardiograma transtorácico en pacientes con TEP:

El diagnóstico de disfunción del VD en TEP aguda es lo más importante ya que esta asociado con la mortalidad y existe evidencia de que el pronóstico clínico puede ser mejorado por una rápida disolución del trombo mediante terapia trombolítica. La ecocardiografía es un método sensible para la identificación de disfunción sistólica del VD y se define como la presencia de uno de los siguientes criterios: 1) dilatación del VD

considerando un diámetro diastólico >30mm en el eje apical de 4 cámaras; 2) hipocinesia del ventrículo derecho; 3) movimiento anormal del septum interventricular y 4) Velocidad del flujo regurgitante tricuspideo > 2,5m/seg. (5,12,21,22,23,28).

El papel del ecocardiograma se ha considerado como predictor de mortalidad a corto plazo en los pacientes con moderada a severa disfunción del VD con un índice de mortalidad de hasta 15%. (24,25)

Los pacientes con disfunción del ventrículo derecho que recurren con TEP tienen un índice de mortalidad mayor del 50% . Grifoni et al, reportò que en pacientes con TEP aguda y normotensos, solo el grupo con disfunción del ventrículo derecho, presentaron resultados adversos, comparados con el grupo de pacientes sin disfunción del ventrículo derecho que tuvieron una evolución benigna y corta estancia hospitalaria.(21)

La terapia trombolítica se recomendó para pacientes estables hemodinámicamente en quienes se demuestra disfunción del ventrículo derecho mediante ecocardiograma . En este grupo de pacientes el objetivo de la terapia fue revertir rápidamente la falla cardiaca derecha con una reducción esperada en muerte y recurrencias por embolia pulmonar. Considerando lo anterior Grifoni reportó un 5% de mortalidad en pacientes con TEP y disfunción del ventrículo derecho, comparados con 0% de mortalidad en pacientes con TEP sin disfunción del ventrículo derecho(21).

Goldhaber et al., incluyó 101 pacientes en un estudio multicéntrico pacientes hemodinámicamente estables con TEP y comparó al activador tisular del plasminógeno (rt-PA) con heparina. En los pacientes asignados a la administración del trombolítico no presentaron ninguna recurrencia; en el grupo con heparina se presentaron 2 casos de

recurrencia y en todos los casos se demostró disfunción del ventrículo derecho por ecocardiografía. (21)

Kasper incluyó 719 pacientes estables hemodinámicamente con TEP y encontró que la mortalidad a 30 días fue significativamente más alta en la población de pacientes con disfunción del ventrículo derecho que en aquellos sin disfunción, 10% vs. 4.1%. respectivamente (21)

Estos autores consideran que la trombolisis afecta de forma favorable el curso clínico de estos pacientes.

Debido al interés constante en determinar un mejor manejo de los pacientes con embolia pulmonar, se han estudiado múltiples biomarcadores, buscando con ello determinar que pacientes son los mejores candidatos a una terapia más agresiva con el menor tiempo de retraso.

Estratificación del riesgo:

La estratificación de riesgo es la punta del iceberg en seleccionar la estrategia óptima para pacientes con TEP aguda.

Kucher et al, estudio a 73 pacientes con TEP aguda, midiendo al momento del ingreso, los niveles séricos de BNP con un nivel de corte menor de 90 pg/mL relacionados con ausencia de efectos cardiovasculares mayores: muerte, resucitación cardiopulmonar, ventilación mecánica, uso de vasopresores, trombolisis, fragmentación de trombo y embolectomía quirúrgica. Determinando en este grupo una sensibilidad 85%, especificidad 75%, VPP 93% y VPN 57%. Reportando niveles séricos de BNP < 90pg/mL en relación a un curso clínico benigno. Un

nivel de corte menor de 50pg/mL identifica al 95% de los pacientes con un curso clínico benigno. (26)

Pieralli et al, desarrollo un estudio prospectivo en donde incluyó a 61 pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar aguda y lo interesante de este estudio publicado en el 2006, fue, que integró la información médica acerca de múltiples estudios realizados para demostrar la relación entre los niveles séricos de BNP y el pronóstico de estos pacientes, excluyendo a pacientes con variables que pudiesen condicionar sesgo en su estudio. Reportó que niveles séricos de BNP por debajo de 85pg/ml. excluía disfunción del ventrículo derecho, con un VPN 100%. Además, demostró la utilidad de BNP en identificar disfunción del ventrículo derecho en pacientes con TEP aguda y sin evidencia de falla ventricular izquierda. Once pacientes fallecieron y estos presentaban valores de BNP 3 veces más que los pacientes con una evolución clínica no complicada. Este último estudio demuestra lo que en estudios previos había controversia en relación a un curso clínico estable en pacientes con niveles séricos de BNP menores a 85 pg/mL (8).

Jeffrey Kline et al; publicó en el 2006 un estudio de forma retrospectiva de 118 sujetos con embolia pulmonar, con el objetivo de comparar el ecocardiograma con un panel de estudios fácil de tener a la mano (oximetría de pulso, electrocardiograma mediante el score de Daniels y troponina T); encontrando que el panel de diagnóstico utilizado tiene una sensibilidad mejor que el ecocardiograma en 95 casos, demostrando con esto superioridad diagnóstica; el estudio no tiene la intención de reemplazar al ecocardiograma pero si proporcionar información pronóstica en el contexto de un paciente con TEP sin tener acceso a un estudio ecocardiográfico. (27)

PREGUNTAS DEL PROBLEMA

- Existe correlación entre los niveles séricos de BNP y mortalidad en pacientes con TEP aguda?
- Está asociado el incremento en los niveles séricos de BNP y Trop I con dilatación del VD en pacientes con TEP aguda?

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Aún no existe un consenso claro acerca de los niveles séricos de BNP en la tromboembolia pulmonar que estén asociados con un curso clínico adverso, algunos autores han considerado niveles de 85 pg/ml, mientras que otros han utilizado como límite menor 100 pg/ml. Nuestro interés es determinar y correlacionar el estado clínico del paciente con TEP aguda y los niveles de BNP sérico en nuestra población. Por otra parte la asociación de dos biomarcadores como lo son BNP y Trop I consideramos que sean útiles para determinar un curso clínico adverso en pacientes con TEP aguda.

No es complicado discernir el tratamiento entre los pacientes portadores de TEP aguda masiva con deterioro hemodinámico que requieren de tratamiento encaminado a la reperfusión pulmonar, por métodos farmacológicos o mecánicos, sin embargo los pacientes normotensos y marcadores plasmáticos elevados (BNP y Trop I), asociados a disfunción del ventrículo derecho posiblemente requieran de un tratamiento precoz. La TEP es una enfermedad difícil de diagnosticar, ya que generalmente se hace el diagnostico de exclusión y aun a pesar de tener exámenes de laboratorio y gabinete en ocasiones no se encuentran trombos en la

circulación pulmonar por métodos no invasivos, por lo que estudiar a esta patología requiere de integrar racionalmente los signos y síntomas del enfermo, utilizar exámenes de sangre y dentro de ellos buscar en plasma mediante técnicas de inmunoensayo troponina y péptido natriurético, es decir, evidencia de daño celular por isquemia y/o por incremento en la tensión parietal del ventrículo derecho, además de incrementar la certeza diagnóstica a través del ecocardiograma en búsqueda de la dilatación del mismo, que se traduce en mayor repercusión hemodinámica.

La finalidad de nuestro estudio es definir si existe asociación entre los niveles séricos de BNP y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con TEP, considerando valores séricos de BNP mayores de 100pg/ml y de acuerdo a estas mediciones determinar que pacientes presentan mayor índice de complicaciones, además de determinar si en los pacientes con elevación de BNP también hay elevación de troponina I y si esta elevación tiene alguna traducción clínica.

OBJETIVOS

Objetivos primarios:

- Valorar la posible asociación en pacientes con TEP masiva y biomarcadores positivos (Trop-I y BNP).
- Determinar si esta elevación en los biomarcadores está relacionado al deterioro clínico del sujeto con TEP aguda.
- Determinar si el incremento en los niveles séricos de BNP y Trop I en pacientes con TEP se asocian a disfunción del ventrículo derecho.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Niveles elevados de Péptido Natriurético tipo B y Troponina I se asocian a un pronóstico adverso en los pacientes con tromboembolia pulmonar aguda.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

GENERALIDADES DEL DISEÑO:

Estudiamos 22 pacientes consecutivos con diagnóstico de TEP aguda aceptados para ingreso por el departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” durante el periodo comprendido de diciembre del 2006 a julio 2007.

Tipo de muestra:

- Veintidós pacientes con diagnóstico de TEP aguda realizado mediante Angio-Tomografía Pulmonar, Angiografía Pulmonar y Gammagrama Pulmonar.

TIPO DE INVESTIGACIÓN

El diseño fue de tipo piloto, observacional, descriptivo, comparativo, prospectivo y abierto.

Es una investigación sin riesgos (de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud, Título 2º, capítulo 1, artículo 17), por lo que no requirió de hoja de consentimiento informado ni aprobación por el comité de ética de la institución.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- 1.- Ambos sexos.
- 2.- Edad entre 18 y 65 años.
- 3.- Pacientes con sospecha de TEP aguda.

Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes con falla ventricular izquierda aguda.
- 2.- Pacientes con angina inestable.

- 3.- Pacientes con cardiopatías congénitas no resultas.
- 4.- Pacientes con diagnóstico previo de HAP primaria.
- 5.- Pacientes con insuficiencia renal, creatinina sérica mayor de 2.5 mg/dl

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El presente es un estudio piloto por lo que no requiere estimación muestral.

ESCALAS DE MEDICIÓN:

Se contemplaron dos tipos de variables:

Variable de desenlace o de efecto:

- Medición de los niveles séricos de troponina I en nanogramos por mililitro en pacientes con TEP considerando niveles positivos por arriba de 0.06 ng/ml
- Medición del péptido natriurético cerebral tipo B en pacientes con TEP en picogramos por mililitro, considerando niveles positivos mayores de 100pg/ml.
- Medición del ventrículo derecho en milímetros durante la diástole en eje apical cuatro cámaras; en modo bidimensional la presencia o ausencia de hipocinesia de la pared posterobasal del ventrículo derecho y la presencia o ausencia de movimiento septal paradójico medido en eje paraesternal largo en modo M, además de la medición de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo con ecocardiograma transtorácico bidimensional en eje apical de 4 cámaras por el método de Simpson, considerándose la fracción de expulsión normal mayor o igual al 55 %, utilizando los criterios establecidos por la Sociedad Americana de Eco cardiografía (28)

Variable pronóstica: representada por la presencia de eventos cardíacos adversos que consisten en muerte, utilización de aminas vasopresoras e intubación orotraqueal.

Con base a estas variables se seleccionaron las siguientes escalas de medición:

Para la variable de desenlace o de efecto: se utilizaron intervalos continuos de medición para expresar los valores en números enteros y decimales de dichas mediciones.

MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

- Pacientes con datos clínicos sugestivos de TEP aguda dentro de las 48 horas previas a su ingreso.
- Aquellos pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, al momento del ingreso en el servicio de urgencias se les tomo una muestra sanguínea de 4cc en un tubo de plástico con tapón morado conteniendo anticoagulante (EDTA). Se entregaba directamente la muestra en el laboratorio clínico en donde era centrifugado y almacenado a - 70 grados centígrados y analizado posteriormente mediante técnica de inmunoensayo para determinar los niveles séricos de BNP, así como la determinación de la troponina I se realizó de forma habitual en el laboratorio a través de la técnica de inmunoensayo
- Además en el servicio de urgencias se tomaron los signos vitales de ingreso que incluyen presión arterial sistémica, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.
- Se solicitaron exámenes complementarios biometría hemática, química sanguínea, dímero-D y gasometría arterial y se tomo urgencias electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Los pacientes que a juicio clínico del médico de urgencias no tenían diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda eran egresados del servicio y en consecuencia excluidos del estudio.
- Aquellos pacientes con alta sospecha de tromboembolia pulmonar aguda se ingresaban en la Unidad de Cuidados Coronarios o en hospitalización del servicio de Cardioneumología.
- Dentro de las primeras 48 horas se realizaron a todos los pacientes incluidos en el estudio ecocardiograma transtorácico en el servicio de Ecocardiograma, de acuerdo a los criterios

utilizados en la Sociedad Americana de Ecocardiografía, que consisten en medición de cavidades derechas en eje apical cuatro cámaras, en modo bidimensional, presencia o ausencia de hipocinesia de la pared posterobasal del ventrículo derecho determinada en eje apical 4 cámaras y presencia o ausencia de movimiento septal paradójico medido en eje paraesternal largo en modo M.

- En los primeros dos días se realizó a todos pacientes incluidos en nuestro estudio tomografía helicoidal con el tomógrafo marca: Siemens Somatom Sensation de 64 cortes con el siguiente protocolo: escanéo del tórax que incluye ápices pulmonares y diafragma y administración de 80 mililitros de medio de contraste no iónico y apnea de 15 segundos de duración; el segundo escanéo con retardo de 3 minutos, se realiza entre la 2da vértebra lumbar y el hueso poplíteo en búsqueda de trombos en la circulación venosa.

- Se clasificaron a los pacientes con tromboembolia pulmonar en tres grupos:

1.-Tromboembolia pulmonar masiva:

1.1 Inestabilidad clínica o estado de choque, paciente hipotenso por mas de 30 minutos, que no responde a la administración de líquidos intravenosos y se requiere del apoyo con amins vasopresoras.

1.2 Obstrucción vascular mayor o igual del 50% por angiotomografía o por angiografía pulmonar.

1.3 Dilatación del Ventrículo Derecho con hipocinesia regional o global, y diámetro diastólico del ventrículo mayor de 30mm medido con ecocardiograma en eje apical de 4 cámaras.

1.4 Elevación de biomarcadores (troponina I, péptido natriurético cerebral tipo B).Troponina I mayor de 0.06ng/ml y BNP mayor de 100pg/ml

2.- Tromboembolia Pulmonar con dilatación del Ventrículo Derecho

2.1 Estabilidad clínica, paciente normotenso con presión arterial sistémica mayor de 90/60mmHg.

2.2 Obstrucción vascular clínica menor del 50% por angiotomografía o por angiografía pulmonar.

2.3 Dilatación del Ventrículo Derecho con hipocinesia regional o global y diámetro diastólico del ventrículo derecho mayor de 30mm, medido mediante ecocardiograma transtorácico en eje apical 4 cámaras

2.4 Con o sin elevación de biomarcadores. Troponina I mayor de 0.06ng/ml y BNP mayor de 100pg/ml

3.- Tromboembolia pulmonar menor

3.1 Estabilidad clínica; paciente normotenso, con presión arterial sistémica mayor de 90/60mmHg.

3.2 Obstrucción de la circulación pulmonar menor del 20% por angiotomografía , angiografía pulmonar o gammagrama pulmonar considerado de alta probabilidad para tromboembolia pulmonar.

3.3 Sin dilatación del ventrículo derecho, diámetro diastólico del ventrículo derecho menor de 30mm, medido mediante ecocardiograma transtorácico en eje apical 4 cámaras.

Se requirieron 2 o mas criterios para clasificarlos en alguno de los tres grupos.

-Se estableció el grado de correlación entre los grupos de pacientes con TEP asociados con la mortalidad, dilatación del ventrículo derecho, niveles séricos de BNP y Troponinas.

Análisis estadístico:

Los valores se expresaron con medias \pm desviación estándar. Para las diferencias entre los tres grupos, se realizó ANOVA de una vía con ajuste de Bonferroni. Las asociaciones con los biomarcadores se estableció con el coeficiente de Pearson. La significación estadística se estableció con una $p < 0.05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS 13.0 para Windows.

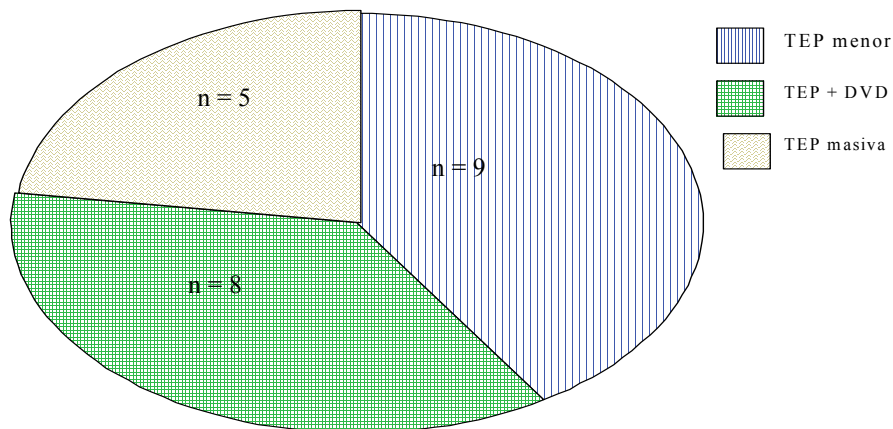
RESULTADOS

Características Generales de la Población

Se incluyeron 22 pacientes con tromboembolia pulmonar aguda. Se dividieron en tres grupos;

Grupo 1: Tromboembolia Pulmonar Masiva: 5 pacientes (22.7%) ; **Grupo 2:** Tromboembolia pulmonar con Disfunción del Ventrículo Derecho (DVD): 8 pacientes (36.32%) y el **Grupo 3:** Tromboembolia pulmonar menor: 9 pacientes (40.8%) *Gráfica I.*

Gráfica I Distribución de los pacientes con TEP de acuerdo a la clasificacion

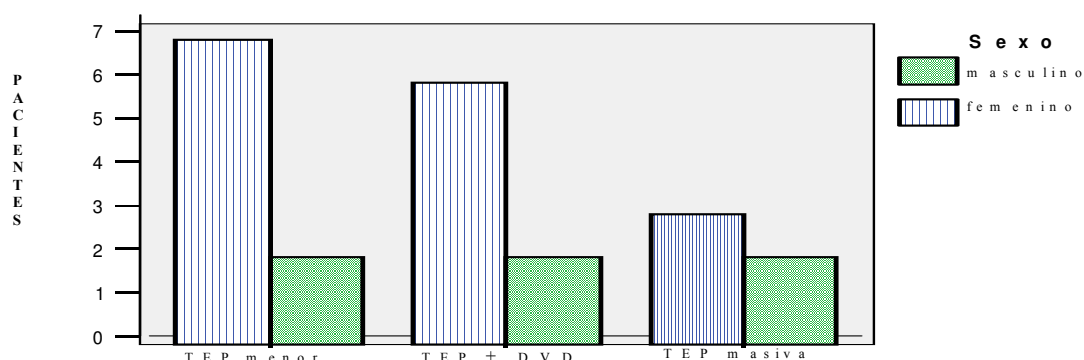


Características de la población estudiada

Los resultados se expresan como sigue: Media \pm desviación estandar

La edad de los pacientes fue de 55.7 ± 15.19 . La distribución por sexo fue como sigue: 16 (72%) pacientes del género femenino y 6(27%) pacientes del sexo masculino. **Gràfica II**

Gràfica II Grupos de pacientes con TEP de acuerdo al género



Las características generales de la población en estudio son las siguientes: 5 pacientes (22.7%) tenían dentro de sus antecedentes un episodio de TEP previa, del total de nuestros pacientes con TEP se logró documentar trombosis venosa profunda (TVP) en 16 de ellos, correspondiente al 72.6%. El comportamiento hemodinámico de nuestra población en su evaluación inicial o primer contacto mostró los siguientes valores; frecuencia cardiaca 101.6 ± 11.7 ; presión arterial sistólica de 108.5 ± 16 ; presión arterial diastólica de 69.09 ± 8.7 y una frecuencia respiratoria de 23.32 ± 3.9 . Los hallazgos electrocardiográficos mas frecuentes fueron además de la taquicardia sinusal la presencia de S1 Q3 T3 en 12 pacientes (54.5%) y la presencia de bloqueo de rama derecha del has de his en 12 pacientes (54.5%).

Con respecto a la evolución del total de nuestra población estudiada 4 pacientes requirieron tratamiento con aminas (18.2%), 4 requirieron asistencia mecánica ventilatoria (18.2%) y 4 pacientes fallecieron (18.2%).

De la forma de tratamiento de nuestros pacientes, 18 fueron tratados con heparina convencional (81.8%), y 4 fueron tratados con heparina de bajo peso molecular (18.2%), 4 fueron sometidos a tratamiento trombolítico (18.2%) y 3 fueron tratados aspiración y fragmentación de trombo (13.6%). Se les colocó filtro de greenfield a 5 pacientes (22.7%).

Con respecto a los hallazgos ecocardiográficos; la presión sistólica de la arteria pulmonar calculada fue en promedio de 62.36 ± 23.5 , el diámetro diastólico del ventrículo derecho fue de 39.7 ± 10.45 y el grosor de la pared libre del ventrículo derecho fue de 7.04 ± 1.21 . Se les detectó a 9 pacientes insuficiencia tricuspídea ligera (40.9%), a 11 pacientes insuficiencia tricuspídea moderada (50%) y solo a 2 pacientes insuficiencia tricuspídea grave (9.1%). En relación al movimiento septal paradójico y la hipocinesia se presentaron ambos en 13 pacientes (59.1%).

Con respecto a los biomarcadores los valores promedio de la población estudiada fueron para el BNP de 510 ± 489 con un valor mínimo de 18.64 y un valor máximo de 1904. La troponina I mostró un valor promedio de 0.244 ± 0.280 .

Los valores de los dímeros-D estuvieron elevados en todos y cada uno de los pacientes estudiados y fueron en el promedio 3.66 ± 1.35 .

Grupo 1. Pacientes con TEP masiva

Edad; la edad de los pacientes con TEP masiva fue de 58 ± 17 (mínimo 34, máximo 72, mediana 70).

Gènero; se presentó de la siguiente forma: 3 (60%) pacientes del sexo femenino y 2 (40%) pacientes del sexo masculino

Presión sistólica de la arteria pulmonar calculada por ecocardiografía doppler; valores de 68 ± 16 mmHg (mínimo 55, máximo 90, mediana 60)

Diámetro diastólico del ventrículo derecho medido por ecocardiografía; los pacientes con TEP masiva presentaron valores de 48.8 ± 5.16 mm (mínimo 43, máximo 55, mediana 50)

Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo medida por ecocardiograma (técnica monoplanar en aproximación de cuatro cámaras); con valores de 62 ± 1.8 (mínimo 60, máximo 65, mediana 62)

Niveles séricos de BNP en pg/ml.; con valores de 815.2 ± 175.34 (mínimo 575, máximo 1009, mediana 850).

Niveles séricos de Trop-I en ng/ml; con valores de 0.20 ± 0.137 (mínimo 0.40, máximo 0.90, mediana 0.140).

Niveles séricos de Dímero-D en pg/ml; con valores de $4.49 \pm .548$ (mínimo 3.8, máximo 5.32, mediana 4.5).

Frecuencia cardiaca; con valores de 100 ± 9.49 (mínimo 85, máximo 110, mediana 100).

Presión arterial sistólica: valores de 98.4 ± 4.77 mmHg (mínimo 90, máximo 102, mediana 100).

Presión arterial diastólica; con valores de 64 ± 5 mmHg (mínimo 60, máximo 70, mediana 60).

Asociación electrocardiográfica de S1,Q3,T3; se presentó en 3 pacientes incluidos en este grupo y 4 pacientes presentaron ondas T negativas de V1-V4.

La **evolución** de los pacientes en este grupo fue como a continuación se describe: 4 pacientes fallecieron (80%), 4 requirieron apoyo con aminas vasoactivas (80%)y 4 requirieron asistencia mecánica ventilatoria (80%).

Grupo 2. Pacientes con TEP + DVD

Edad. La edad en los pacientes con TEP + disfunción del ventrículo derecho muestran valores de 55 ± 13 (mínimo 34, máximo 76, mediana 53)

Género: en este grupo de TEP se presentaron de la siguiente forma: 6 (66.6%) pacientes del sexo femenino y 2 (22.2%) pacientes del sexo masculino.

Presión sistólica de la arteria pulmonar calculada por ecocardiografía doppler, con valores de 80.2 ± 21.5 mmHg (mínimo 45, máximo 107, mediana 84).

Diámetro diastólico del ventrículo derecho medido por ecocardiografía con valores de 46.12 ± 4.51 mm (mínimo 38, máximo 54, mediana 46).

Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo medida por ecocardiograma (técnica monoplanar en aproximación de cuatro cámaras);con valores de 60.5 ± 5.63 % (mínimo 50, máximo 70, mediana 60).

Niveles séricos de BNP medidos en pg/ml; con valores de 761.8 ± 587.39 (mínimo 140, máximo 1904, mediana 635).

Niveles séricos de Trop-I medidos en ng/ml; con valores de 0.32 ± 0.249 (mínimo 0.060, máximo 0.700, mediana 0.290).

Niveles séricos de Dímero-D medidos en pg/ml; con valores de 3.72 ± 1.35 (mínimo 1.92, máximo 6.24, mediana 3.71)

Frecuencia cardiaca medida en latidos por minuto; con valores de 100 ± 7 (mínimo 90, máximo 110, mediana 100.5)

Presión arterial sistólica; con valores de 103 ± 9 mmHg (mínimo 90, máximo 120, mediana 100).

Presión arterial diastólica; con valores de 70 ± 9 mmHg (mínimo 60, máximo 80, mediana 70).

Asociación electrocardiográfica de S1,Q3,T3; se presentó en los 7 de los 8 pacientes incluidos en este grupo y la presencia de ondas **T negativas de V1-V4** se observó en 6 de los 8 pacientes.

Dentro de este grupo de pacientes no se presentaron eventos adversos

Grupo 3. Pacientes con TEP menor

Edad; La edad en los pacientes con TEP menor fue de 54 ± 16 (mínimo 30; máximo 78; mediana 55).

Género; en este grupo de TEP se presentaron de la siguiente forma: 2 (22.2%) pacientes del sexo masculino y 7 (77.7%) pacientes del sexo femenino.

Presión sistólica de la arteria pulmonar calculada por ecocardiografía doppler; Estos pacientes presentaron valores de 43.3 ± 12.8 mmHg (mínimo 26; máximo 60.0, mediana 40).

Diámetro diastólico del ventrículo derecho medido por ecocardiografía; estos pacientes presentaron valores de 29 ± 5.8 mm (mínimo 20; máximo 38, mediana 28).

Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo medida por ecocardiograma (técnica monoplanar en aproximación de cuatro cámaras); estos pacientes presentaron 58.89 ± 6 % (mínimo 45; máximo 65, mediana 60).

Niveles séricos de BNP medidos en pg/ml; los pacientes presentaron los siguientes valores: 115.5 ± 124.42 (mínimo 18.6; máximo 414, mediana 73.7).

Niveles séricos de Trop-I medidos en ng/ml; con valores de 0.20 ± 0.362 (mínimo 0.020; máximo 1.13, mediana 0.040).

Niveles séricos de Dímero-D medidos en pg/ml; con valores de 3.13 ± 1.520 (mínimo 1.30; máximo 5.91, mediana 2.70)

Frecuencia cardiaca: con valores de 103 ± 16.27 (mínimo 85; máximo 125, mediana 100).

Presión arterial sistólica; con valores de 118 ± 19 mmHg (mínimo 95; máximo 150; mediana 110).

Presión arterial diastólica; con valores de 71 ± 9 mmHg (mínimo 60; máximo 90; mediana 70).

Asociación electrocardiográfica de S1,Q3,T3; se presentó en 2 de los 9 pacientes incluidos en este grupo y solo en un paciente se observó la presencia de ondas **T negativas de V1-V4.**

En este grupo de pacientes no se presento ningún caso de mortalidad así como tampoco, requirieron de aminas vasoactivas o de asistencia mecánica ventilatoria

Análisis estadístico:

Las variables que presentaron diferencias estadísticas entre los grupos fueron: Presión sistólica de la arteria pulmonar medida por ecocardiograma, Diámetro diastólico del ventrículo derecho, Presión arterial sistólica, BNP, y la presencia de ondas T negativas de V1-V4. **Tabla II**

Las variables que no presentaron diferencias estadísticas entre los tres grupos son: Edad, Género, Dímero-D, Troponina I, Frecuencia cardiaca, Presión Arterial Diastólica, Función Ventricular Izquierda y la asociación electrocardiográfica de S1 Q3 T3. **Tabla II**

Tabla II Variables descriptivas estudiadas en los grupos de TEP

	Grupo 1 TEP mayor n= 5	Grupo 2 Tep + DVd n=8	Grupo 3 Tep Menor n=9	P <	Bonferroni
PSAP	68±16	80±21	43±12	0.001	2:3, 1:3
Diámetro del Vd	48.8±5.1	46.1±4.5	29±5.8	0.000	1:3, 2:3
BNP	815±175	761±587	115±124	0.002	2:3, 1:3
Trop-I	.2±.13	.32±.24	.20±.36	0.651	-
Fr. Card.	100±9	100±7	103±16	0.840	-
TAS	98.4±4.7	103±9.1	118±19.6	0.037	1:3, 2:1
TAD	64±5.4	70±9.2	71±9.2	0.333	-
S1, Q3, T3	3 (60%)	7 (95%)	2 (22.2%)	0.08	-
T neg.V1-V4	4 (80%)	6 (75%)	1 (11.1%)	0.004	1:3, 2:3

n= número de pacientes; PSAP= Presión sistólica de la arteria pulmonar; Diámetro del Vd= diámetro diastólico del ventrículo derecho; BNP=péptido natriurético cerebral; Trop-I: troponina I, Fr card.= Frecuencia cardiaca, TAS= presión arterial sistólica, TAD=presión arterial diastólica, S1,Q3,T3= asociación electrocardiográfica de las 3 ondas.

La evolución clínica de estos pacientes y los eventos adversos presentados durante la hospitalización se presentaron como se describe a continuación:

Mortalidad: de los 22 pacientes incluidos en nuestro estudio, solo 4 de ellos fallecieron (18%). *Tabla III*

Aminas vasoactivas: el tratamiento con aminas vasoactivas, solo lo necesitaron 4 pacientes del grupo de TEP masiva(18%) . *Tabla III*

Ventilación Mecánica: solo se requirió en 4 pacientes del grupo de TEP masiva(18%). *Tabla III*

Tabla III: Eventos adversos de los pacientes con TEP

	Grupo 1 TEP mayor n= 5	Grupo 2 Tep + DVd N=8	Grupo 3 Tep Menor n=9	P <	Bonferroni
Mortalidad	4/5 (80%)	0 (0%)	0 (0%)	0.000	1:2, 1:3
Aminas vasoactivas	4/5 (80%)	0 (0 %)	0 (0%)	0.000	1:2, 1:3
Ventilación Mecánica	4/5 (80%)	0 (0%)	0 (0%)	0.000	1:2, 1:3

El tratamiento empleado en los grupos de pacientes con TEP se describe con heparina, trombolisis, fragmentación y aspiración de coágulo y colocación de filtro en vena cava inferior.

Heparina: a los 22/22 pacientes incluidos en el estudio se les administró heparina a dosis habituales; a 15/22 pacientes se les administro heparina convencional y a 7/22 pacientes se les aplicó heparina de bajo peso molecular a dosis habituales. *Tabla IV*

Trombolisis: se decide esta terapia en 4/22 pacientes (18%). Se utilizaron dos trombolíticos, activador del plasminógeno tisular humano recombinado (rt-PA) y Estreptoquinasa (STK) a dosis habituales. La STK se administró a un paciente con TEP masiva y a los otros 3 pacientes que corresponden al grupo de TEP + DVD se les aplicó a dos de ellos rt-PA y a un paciente STK. *Tabla IV*

Aspiración y Fragmentación del Coágulo: se decidió esta terapéutica en 3/22 (13 %) pacientes, uno de ellos del grupo de TEP + DVD y 2 pacientes del grupo de TEP masiva. Se realizó con éxito en dos pacientes, y solo un paciente falleció durante el procedimiento.

Tabla IV

Filtro en vena cava inferior: se colocó en 5/22 (22%) pacientes; a un paciente del grupo de TEP masiva y a 4 pacientes del grupo de TEP + DVD. *Tabla IV*

Tabla IV Tratamiento de los pacientes con TEP

	Grupo 1 TEP mayor n= 5	Grupo 2 Tep + DVd n=8	Grupo 3 Tep Menor n=9	P <	Bonferroni
Heparina	5 (100%)	8 (100%)	9 (100%)	0.147	-
Trombolisis	1 (20%)	3 (37.5 %)	0%	0.147	-
Aspiración	2 (20 %)	1 (12.5%)	0%	0.121	-
Filtro VCI	1 (20 %)	4 (50%)	0%	0.047	2:3, 2:1

VCI =vena cava inferior

A continuación se describen las correlaciones existentes para el grupo de **TEP masiva** y las variables con significancia estadística. El **diámetro diastólico del ventrículo derecho** con una $r = 0.482$ y un significado estadístico $p < 0.05$; la **mortalidad** con una $r = .869$ y un significado estadístico $p < 0.001$; la utilización de **aminas vasoactivas** con una $r = 0.869$ y un significado estadístico $p < 0.001$; la necesidad de **ventilación mecánica** con $r = 0.869$ y un significado estadístico $p < 0.001$.

En el grupo de **TEP + DVD** se describen las siguientes variables con significancia estadística: **PSAP** con una $r = 0.059$ y un significado estadístico $p < 0.05$; el **diámetro diastólico del ventrículo derecho** con una $r = 0.474$ y un significado estadístico $p < 0.05$; colocación de **filtro en la vena cava inferior** con una $r = 0.492$ y un significado estadístico $p < 0.05$ y en el último grupo es decir, los pacientes con **TEP menor** se describen las variables con significado estadístico: **PSAP** con una $r = 0.06$ y un significado estadístico $p < 0.001$; el **diámetro diastólico del ventrículo derecho** con una $r = - 0.874$ y un significado estadístico $p < 0.001$; el **BNP** con una $r = - 0.059$ y un significado estadístico $p < 0.05$; **TAS** con una $r = 0.525$ y un

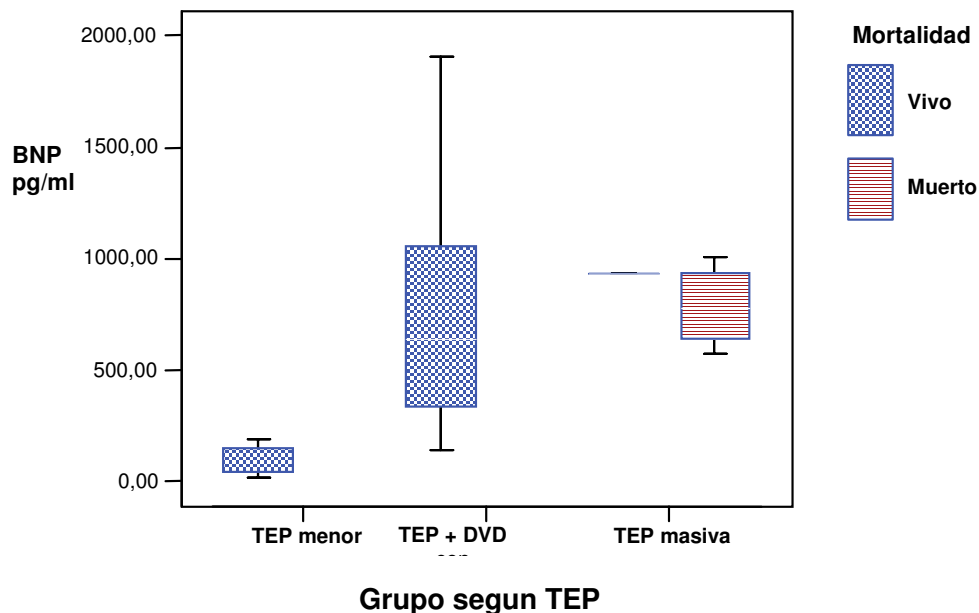
significado estadístico $p < 0.05$; la colocación de **filtro en VCI** con una $r = - 0.451$ y un significado estadístico $p < 0.05$.

Podemos destacar de lo anterior, la alta mortalidad existente en el grupo de TEP masiva la cual no se presenta en los otros dos grupos. Encontramos además dilatación del ventrículo derecho en los pacientes con TEP masiva y TEP+DVD, mientras que esta no existió en los pacientes con TEP menor.

Los pacientes con TEP masiva se relacionan con eventos adversos: muerte, utilización de aminos vasoactivas e intubación mecánica.

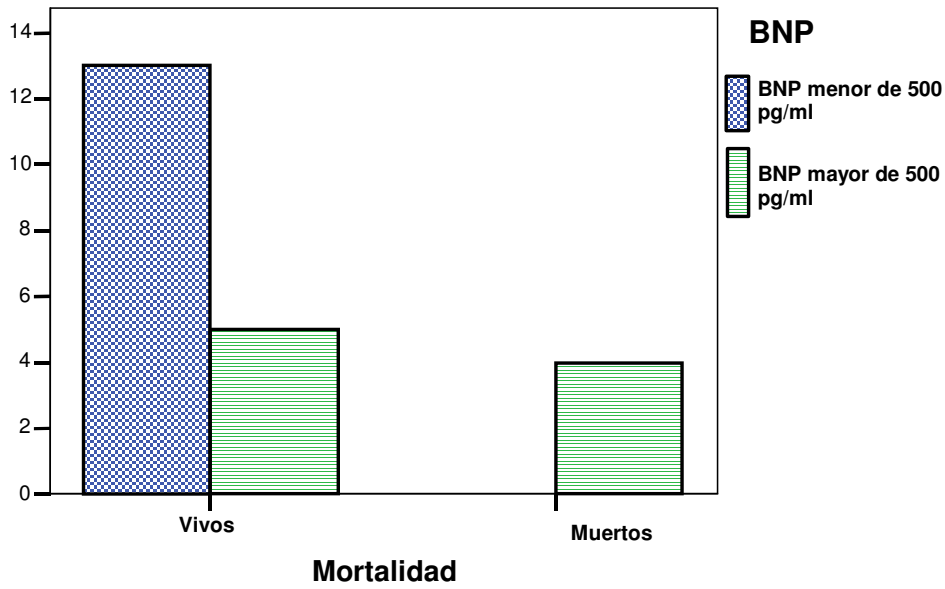
Los pacientes con TEP menor muestran valores séricos dentro de rangos normales de BNP, lo cual en nuestro estudio observó una correlación negativa estadísticamente significativa $r = - 0.685$ ($p < 0.001$) **Gráfica III**.

Gráfica III Grupos de TEP y niveles séricos de BNP



Los valores séricos del BNP para los grupos de TEP masiva y TEP + DVD fueron significativamente mas altos comparados con el grupo de TEP menor, a pesar de esto no existió diferencia significativa entre los dos primeros y por ende la correlación entre TEP y BNP no alcanzo valor estadísticamente significativo, sin embargo, cuando se hizo un análisis del BNP con un valor dicotomizado mayor de 500pg/ml o menor de 500pg/ml, si existió correlación tanto para el grupo de TEP masiva como para el grupo de TEP menor. TEP masiva vs. BNP dicotómico $r = 0.652$ ($p < 0.001$) TEP menor vs BNP dicotómico $r = - 0.692$ ($p < 0.001$) **Gráfica IV**

Gráfica IV BNP dicotomizado y mortalidad en pacientes con TEP



DISCUSIÓN:

El grupo pacientes que presentaron eventos adversos fue el TEP masiva conociendo de antemano que estos pacientes tienen una alta mortalidad, de ellos el 80% falleció y solo un paciente sobrevivió. Este paciente fué tratado mediante fragmentación y aspiración del coágulo.

En las asociaciones de biomarcadores utilizadas en nuestro estudio se observa una correlación con niveles séricos de BNP menores a 500pg/ml y un curso clínico libre de eventos adversos, similar a los resultados que mostró Pieralli y colaboradores en un estudio prospectivo y mencionó que niveles séricos de BNP 3 veces más que los pacientes con una evolución clínica no complicada, estuvieron asociados con complicaciones intrahospitalarias e inclusive muerte (8).

Encontramos que los pacientes con dilatación del ventrículo derecho presentaron elevación de troponina I y BNP teniendo ésta significancia estadística, tal y como se menciona en la literatura.(11,13,15,17,19)

No se observó en ningún grupo de TEP y Troponina I la asociación con eventos adversos, sin embargo, los pacientes del grupo con TEP masiva y TEP + DVD la troponina I estuvo por arriba de los niveles de referencia, considerando que estos pacientes presentaban mayor repercusión hemodinámica en relación con aquellos pacientes sin elevación de troponina I. Sin embargo, los hallazgos de Metha et al difieren de nuestros resultados, ya que ellos publicaron que los niveles séricos elevados de Trop I en pacientes con TEP presentaron mayor riesgo de choque cardiogénico y eventos adversos OR 8.8 (16).

La utilidad del ecocardiograma transtorácico en la valoración inicial de los pacientes con sospecha de TEP se puede ver incrementada al asociar el uso de biomarcadores en particular el

BNP ya que nos orienta hacia que rumbo se pueden dirigir estos pacientes considerando la disfunción del ventrículo derecho como traducción de un mayor compromiso hemodinámico. Tal y como lo demostró Piazza y Goldhaber considerando además, que la elevación de la troponina I está asociada con microinfartos secundarios a la sobrecarga de presión del VD. (19)

La utilidad del electrocardiograma tiene un papel importante en los pacientes con TEP masiva y con TEP + DVD ya que los hallazgos principales en estos dos grupos fueron S1,Q3,T3 y la presencia de ondas T negativas de V1-V4, comparando con el grupo de TEP menor en donde esta asociación y presentación electrocardiográfica fue menor. **Tabla II**

Estos hallazgos fueron publicados previamente por Ferrari y colaboradores, considerando que la presencia de ondas T negativas de V1-V4 en el electrocardiograma es inclusive mas importante que la asociación de las ondas S1,Q3,T3 y está mas relacionada con la gravedad de la obstrucción pulmonar.(30)

La presencia de S1,Q3,T3 encontrada en nuestro grupo de pacientes fue del 60% y 95% para los grupos 1 y 2 respectivamente y del 22% para el grupo 3, y global del 54%. Esta variable no presentó significancia estadística al comparar los tres grupos. Este hallazgo electrocardiográfico es bien sabido que esta asociado con dextrorrotación secundaria a dilatación aguda del ventrículo derecho(3,6,30,31) sin embargo, en grandes series se refiere una sensibilidad y especificidad bajas, es decir del 54% y 62% respectivamente. En relación con la presencia de ondas T negativas de V1-V4 se reporta una sensibilidad del 85% y especificidad del 81%. (30). Estos hallazgos en comparación con nuestro estudio, muestran que la presencia de S1 Q3 T3 no tuvo significancia estadística en relación a los grupos de TEP sin embargo, la presencia de ondas T negativas de V1-V4 si tuvo significancia estadística en

relación con los grupos de TEP . Por lo tanto, a pesar de contar con biomarcadores de daño miocárdico, con estudios de imagen, consideramos que el electrocardiograma es una parte fundamental en la valoración inicial del paciente con sospecha de TEP y de estos hallazgos se considera de mayor importancia la presencia de T negativas de V1-V4, que sólo la dextrorrotación. Es mencionado por Santos Martínez la condición fisiopatológica que origina estas alteraciones electrocardiográficas asociadas a isquemia del ventrículo derecho, considerando que la disminución de la presión arterial media o el incremento de la presión intraventricular derecha disminuyen la presión de perfusión del ventrículo derecho. (32)

Un punto muy importante para recalcar en nuestra población de estudio es la observación de que todos nuestros pacientes al llegar al servicio de urgencias de este Instituto presentaron cifras de presión arterial dentro de lo normal .

Es de considerar que el tamaño de muestra es pequeño, sin embargo las asociaciones encontradas en el estudio pueden ser de utilidad para futuros análisis en pacientes con TEP.

CONCLUSIONES:

El BNP es un biomarcador de gran utilidad particularmente cuando se asocia a estudios que determinan la magnitud de la obstrucción del lecho vascular pulmonar como es el caso en nuestro estudio de la angiotomografía pulmonar y a estudios que determinen la repercusión de esta obstrucción como es el caso en la evaluación del VD a través del ecocardiograma.

En nuestro estudio el BNP con valores dentro de rangos normales asociado a estos dos estudios de gabinete fué capaz de discernir a los pacientes libres de eventos adversos, sin embargo queda aun por dilucidar su valor pronóstico cuando sus valores se encuentran elevados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 53:470-484
- 2.- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2000;1301-1336.
- 3.- Zippes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E. *Heart Disease. Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7a Ed. USA. Elsevier Saunders. 2005 pp 1789.
- 4.- De Jesus Villagomez, Alcantar L; Avelar F; Ayala L; Bautista B. Guías para el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. *Revista del Colegio de Medicina Interna de México*. 2006;22 supl.1.
- 5.- Kluetz P. and White C., Acute pulmonary embolism: Imaging in the emergency departament. *Radiol Clinics N Am*; 2006; 44:259-271.
- 6.- Tapson V. Acute pulmonary embolism. *Cardiol Clin* 2004;22:353-365
- 7.- King L.and Wilkins MR., et al. Natriuretic receptors an the heart. *Heart* 2002; 87: 314-316.
- 8.- Pieralli F, Olivotto I, Vanni S. Usfulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcame in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J cardiol* 2006; 97:1386-1390.
- 9.- Mills R. Measurement of B type Natriuretic Peptide in Clinical Practice: A Critical apraisal. *J Am Coll Cardiol Posted*. 12/03/2002.
- 10.- Bin Y., Mukerjee D., Timms P. Natriuretic Peptides, Respiratory Disease, and the right heart. *CHEST* 2004; 126:1330.1336.
- 11.-ten Wolde M., Tulevski I., Molder J. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism.

- 12.- Kruger S, Graf J, Merx M. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147:60-5.
- 13.- Leuchte H, Neurohr C, Baumgartner R. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 170:360-365.
- 14.- Sohne M, ten Wolde M, Buller H. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19:558-562.
- 15.- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-1268.
- 16.- Metha N, Ketan J, Khan I. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145:821-5.
- 17.- Hamm C, Goldmann B, Heeschen C. Emergency Room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med.* 1997; 337:1648-53
- 18.- Meyer T, Binder L, Hruska N. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 36: 1632-1636.
- 19.- Piazza G and Goldhaber S. Acute pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 114: e42-e47.
- 20.-Horlander K and Leeper K. Troponin levels as a guide to treatment of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:374-377.

- 21.- AlMahameed A. and Bartholomew R. Patients with acute pulmonary embolism should have an echocardiogram to guide treatment decision. *Med Clin N Am* 87 (2003) 1251-1262.
- 22.- Hung-Hsiao, Lee C, Chang S. Pulmonary embolism and right heart function: insights from myocardial doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:822-828.
- 23.-Kjaergaard J, Krogsgaard B, Lund J. Quantitative measures of right ventricular dysfunction by echocardiography in the diagnosis of acute nonmassive pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1264-1271.
- 24.- Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002; 90:507-511.
- 25.- Giannitsis E and Katus H. Risk stratification in pulmonary embolism based on biomarkers and echocardiography. *Circulation* 2005;112:1520-1521.
- 26.- Kucher N, Printzen G, Goldhaber S. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-2547
- 27.- Kline J, Hernandez-Nino J, Rose G. Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. *Crit Care Med* 2006; 34:2773-2780.
- 28.- Kucher N. and Goldhaber S. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108:2191-2194.
- 29.- Lang R, Bierig M, Devereux R, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.

- 30.- Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism: Predictive value of negative T waves in precordial Leads- 80 Case Reports. *Chest* 1997; 111(3):537-543.
- 31.- Ullman E, Brady W, Perron A, et al. Electrocardiographic manifestation of pulmonary embolism. *American Journal of pulmonary embolism* 2001; 19(6):514-519.
- 32.-Santos ME. Disfunción Ventricular Derecha en Tromboembolia Pulmonar. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2005; 64:63-71.

ANEXOS:

Lista de Figuras:

Figura 1: Estructura molecular del BNP, página 8

Figura 2: Estratificación de Riesgo en pacientes con TEP, página 12

Lista de Tablas:

Tabla I : Síndromes de TEP aguda, página 5 y 6

Tabla II: Variables descriptivas estudiadas en los grupos de TEP, página 30

Tabla III: Eventos adversos de los pacientes con TEP, página 31

Tabla IV: Tratamiento de los pacientes con TEP, página 32

Lista de Gráficas:

Gráfica I: Distribución de los pacientes con TEP de acuerdo a la clasificación, página 24

Gráfica II: Grupos de pacientes con TEP de acuerdo al género, página 24

Gráfica III: Grupos de TEP y niveles séricos de BNP, página 34

Gráfica IV: BNP dicotomizado y mortalidad en pacientes con TEP, página 35

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

NOMBRE:	
REGISTRO:	
EDAD:	
FECHA DE INGRESO:	
FECHA DE EGRESO:	

SIGNOS VITALES INGRESO:

TA	TAM	FC	FR
----	-----	----	----

ELECTROCARDIOGRAMA:

FRECUENCIA:	BRDHH:
S1Q3T3:	

LABORATORIO INGRESO:

Troponina I		Hb		PH	
BNP		Creat.		P02	
D-D		Leucos		PC02	

ECOCARDIOGRAMA INGRESO:

DDVD			IT	
FEVI			PSAP	
MOV. SEP. PARAJ.				
HKC				

TAC HELICOIDAL:

GAMMAGRAMA PULMONAR V/Q:

ANGIOGRAFÍA PULMONAR:

TVP:

TTO:

HEPARINA:	TBL:
ASPIRACIÓN:	FILTRO:

EVENTOS ADVERSOS:

MUERTE	AMINAS
INTUBACIÓN	

MOTIVO DE EGRESO:

COMENTARIOS: