

Efectos cardíacos y hemodinámicos de la obstrucción arterial en pacientes con trombo-embolismo pulmonar agudo relacionado con cáncer.

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: Juana María Plasencia Martínez, Alberto Carmona Bayonas, David Calvo Temprano, Ángela Fernández Plaza, Alejandro Puerta Sales, Ángel Domínguez Pérez

Objetivos

El tromboembolismo pulmonar (TEP) sintomático es una complicación amenazante para la vida, más frecuente y con peor pronóstico en pacientes oncológicos que en pacientes sin tumores activos. Sin embargo, la presentación clínica y la evolución pueden variar desde episodios mínimamente sintomáticos hasta resultados fatales. Estas diferencias pronósticas entre pacientes con TEP no han sido explicadas en su totalidad (1).

La angiografía por tomografía computerizada de arterias pulmonares (Angio-TC) es la prueba oro para diagnosticar TEP sintomático. Varios estudios han tratado de correlacionar diferentes características radiológicas del TEP con parámetros clínicos (tensión arterial sistólica, hipoxemia y mortalidad específica por TEP).

La presencia de signos de disfunción del ventrículo derecho (VD) en la Angio-TC, como el diámetro ventricular derecho (VD) aumentado, la ratio entre el diámetro del VD y el del ventrículo izquierdo (VI) aumentada o el aplanamiento o la inversión del septo interventricular se ha asociado con inestabilidad hemodinámica o con mal pronóstico (2–4). Sin embargo, el análisis de los índices que cuantifican el grado de obstrucción arterial pulmonar han mostrado resultados pronósticos discrepantes (4,5). Por ejemplo, un 40-80% de los TEP diagnosticados incidentalmente en tomografía computerizada (TC) se localizan en arterias pulmonares principales o lobares (6,7), en una proporción similar a la de los TEP sintomáticos.

Además, las series que estudian estas características del TEP específicamente en pacientes oncológicos son escasas (8). Estos pacientes tienen comorbilidades cardiopulmonares frecuentes y peculiaridades como el riesgo de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. Existen factores compensadores que actúan cuando existe disfunción ventricular derecha ([video 1](#)), como el mecanismo de Frank-Starling. Estos factores podrían actuar, al menos inicialmente, atenuando el impacto de la obstrucción arterial por TEP (9).

Nuestro objetivo es analizar cómo influye el tromboembolismo pulmonar agudo en el ventrículo derecho, así como su efecto hemodinámico y pronóstico a corto plazo a partir de las características radiológicas de pacientes con TEP agudo relacionado con cáncer.

Material y métodos

Diseño del estudio

Este proyecto radiológico forma parte del estudio Epiphany. Este es un estudio ambispectivo, observacional y multicéntrico, con 14 hospitales participantes. Se recogieron datos desde Octubre de 2013 hasta Noviembre de 2014. Se incluyeron consecutivamente pacientes con edad mayor o igual a 18 años y con TEP sintomático diagnosticado mediante Angio-TC relacionado con cáncer.

Variables consideradas

En cada centro, se recogieron de forma cegada las variables radiológicas y clínicas establecidas, por un radiólogo experimentado en Angio-TC y un médico clínico, respectivamente.

La relación fisiopatológica entre las variables analizadas se muestra en la animación del [vídeo 1](#): tras un TEP agudo se produce hipoxia, liberación de sustancias vasoactivas y un reflejo de vasoconstricción hipóxica de las arterias pulmonares distales. Esto conlleva una reducción del volumen de precarga del VI. La obstrucción arterial por el TEP y la vasoconstricción aumentan las resistencias pulmonares. Consecuentemente, se dilatan las arterias pulmonares proximales, aumenta la postcarga del VD y se reduce su volumen latido. Para adaptarse a ese aumento de la postcarga, el VD aumenta su volumen de precarga gracias al mecanismo de Frank-Starling: se dilata el VD, la aurícula derecha, las venas cavas y la ázigos, y se prolonga la diástole del VD. Además, el VD aumenta su contractilidad en sístole y su frecuencia cardíaca. De este modo, aumenta transitoriamente el volumen latido. Sin embargo, estas modificaciones diastólicas y sistólicas del VD alteran la sincronía biventricular de forma contraproducente. La precarga reducida del VI actúa como una hipovolemia relativa que estimula aún más la dilatación del VD. Ambos ventrículos deben adaptarse al incremento de presión del VD en un espacio limitado por un pericardio no distensible. Por ello, el gradiente normal de presión interventricular se invierte y se dirige desde el VD hacia el VI, dando lugar a un aplanamiento y posterior inversión del septo interventricular hacia el VI. El aumento de volumen y presión del VD producen insuficiencia tricuspídea y, en consecuencia, se reduce el volumen latido del VD, lo que disminuye nuevamente la precarga del VI. La alteración septal reduce más aún el volumen latido de un VI con una precarga reducida, ocasionando hipoperfusión coronaria, que empeora el daño miocárdico que ya sufría un VD con demandas aumentadas, con liberación de biomarcadores específicos (troponinas, péptido natriurético y sus precursores). La hipoperfusión a nivel sistémico condiciona hipotensión e incluso shock.

Variables radiológicas

Evaluamos las siguientes variables radiológicas:

1. Obstrucción arterial pulmonar:

a. *Índice Qanadli (IQ)*: índice empleado para cuantificar la obstrucción arterial pulmonar del TEP mediante TC. Considera el número de arterias afectadas y si la obstrucción es completa (cuando el émbolo ocupa completamente la luz) o parcial (cuando la ocupa parcialmente y forma ángulos agudos con la pared arterial). Aunque el TEP afecte a las ramas proximales o distales, se refleja su equivalencia en forma de arterias segmentarias (10) ([Fig. 2](#)). El IQ se analizó en forma de porcentaje de obstrucción.

b. *Localización del TEP* ([Fig. 2](#)):

- TEP central: TEP que afectaba al menos a una arteria pulmonar principal y/o lobar o interlobar.
- TEP periférico: TEP localizado exclusivamente en arterias pulmonares segmentarias y/o subsegmentarias.

2. Disfunción ventricular derecha, evaluada en imágenes axiales de Angio-TC, mediante:

a. *Diámetro del VD y del VI y ratio ventricular*.

Se midió el diámetro transversal mayor del VD y del VI, desde la superficie endomiocárdica de la pared libre ventricular hasta la superficie endomiocárdica del SIV, a nivel del tercio basal de ambos

ventrículos, donde éstos estaban más dilatados y las válvulas atrioventriculares eran visibles. Podía requerirse un plano diferente para cada ventrículo. El límite considerado para diferenciar un VD normal de uno dilatado fue 45 mm de diámetro. La ratio ventricular se consideró aumentada cuando ésta fue ≥ 1 (10) (Fig. 3).

b. *Septo Interventricular (SIV)*. Tanto el aplanamiento como la inversión del SIV se consideraron signos de disfunción del VD (Vídeo 1 y Fig. 3).

3. Otras variables (Fig. 4)

a. *Diámetros vasculares*: se obtuvo el diámetro antero-posterior mayor de la vena cava inferior (VCI), el diámetro transversal mayor de la vena cava superior (VCS), de la aorta (Ao) y de la arteria pulmonar principal (AP), a partir de imágenes axiales de angio-TC de arterias pulmonares. La vena aórtica se midió inmediatamente proximal a su desembocadura en la VCS. El diámetro de la AP se obtuvo proximal a su bifurcación. El diámetro de la Ao se obtuvo en la misma imagen en donde se midió el diámetro de la AP (Fig. 4). Se establecieron los siguientes puntos de corte para diferenciar dilatación de normalidad: VCI = 20 mm; VCS = 20 mm; Az = 10 mm; AP = 29 mm; ratio AP/Ao = 1(2).

b. *Reflujo a venas suprahepáticas*: consideramos positiva esta variable cuando se observó reflujo de contraste intravenoso a al menos una vena suprahepática en las imágenes axiales de Angio-TC.

Variables clínicas

1. Complicaciones graves tempranas, desarrolladas en los 15 días siguientes al diagnóstico del TEP (una o más de las siguientes):

-Shock (tensión arterial sistólica -TAS- <90 mm Hg)

-Hipoxemia (saturación de oxihemoglobina <90%)

-Muerte específica por TEP

-Fallo ventricular derecho

-Necesidad de fibrinólisis, reanimación cardiopulmonar, ventilación no invasiva o intubación orotraqueal

2. Hipotensión (TAS <100 mm Hg)

3. Hipoxemia (saturación de oxígeno <90%)

Análisis estadístico

Las variables radiológicas cuantitativas se compararon mediante el coeficiente de correlación parcial de Spearman. Su valor aditivo sobre las variables clínicas se evaluó mediante regresión logística binaria y regresión robusta, según correspondiese. La bondad del ajuste se evaluó mediante ANOVA.

Consideramos significativo un valor de $P < 0,05$ para todos los test estadísticos.

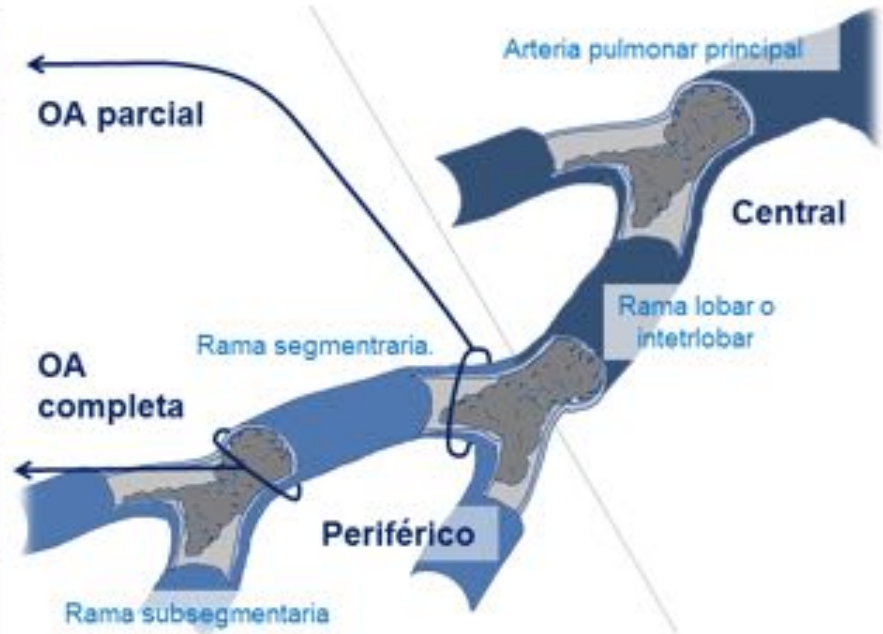
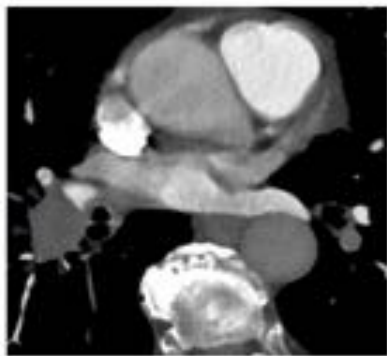
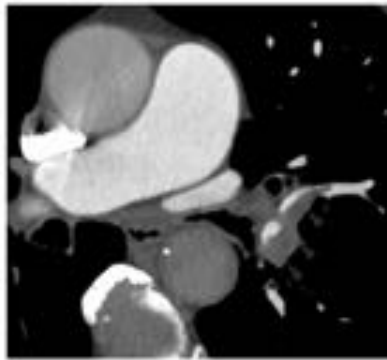
Imágenes en esta sección:

Fig. 1: Procesos fisiopatológicos cardiovasculares que tienen lugar tras producirse un tromboembolismo pulmonar grave.wmv

1) Obstrucción arterial pulmonar

- Índice Qanadli

- Localización del TEP



$$IQ = \Sigma (\text{N}^\circ \text{ ramas obstruidas parcialmente}) + [2 \times (\text{N}^\circ \text{ ramas obstruidas completamente})]$$

Fig. 2: Variables radiológicas analizadas para medir la obstrucción arterial pulmonar. Abreviaturas: IQ= índice Qanadli, OA= obstrucción arterial, TEP= tromboembolismo pulmonar

2) Disfunción VD

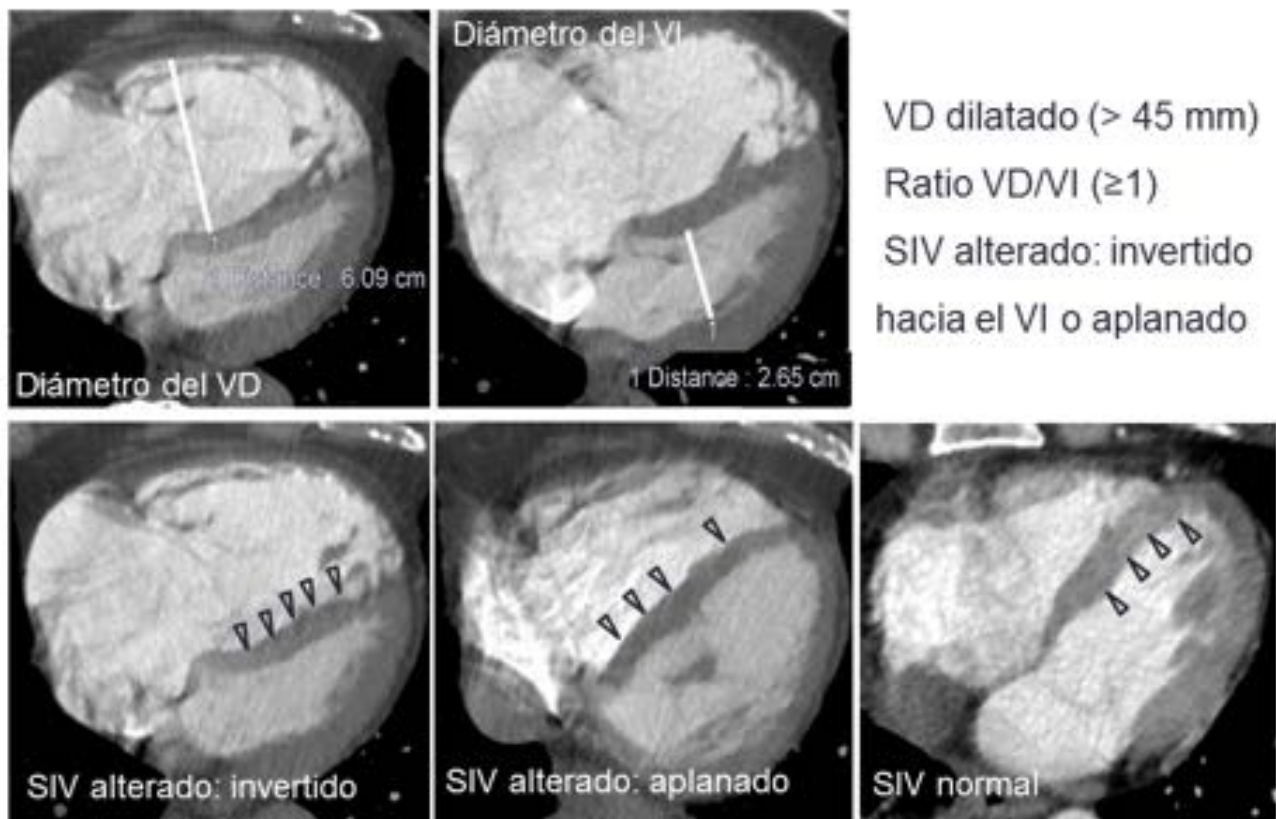


Fig. 3: Variables radiológicas evaluadas para medir la disfunción ventricular derecha. Abreviaturas: ratio VD/VI= ratio entre los diámetros del VD y del VI, SIV= septo interventricular, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo

3) Diámetros vasculares y reflujo a venas suprahepáticas

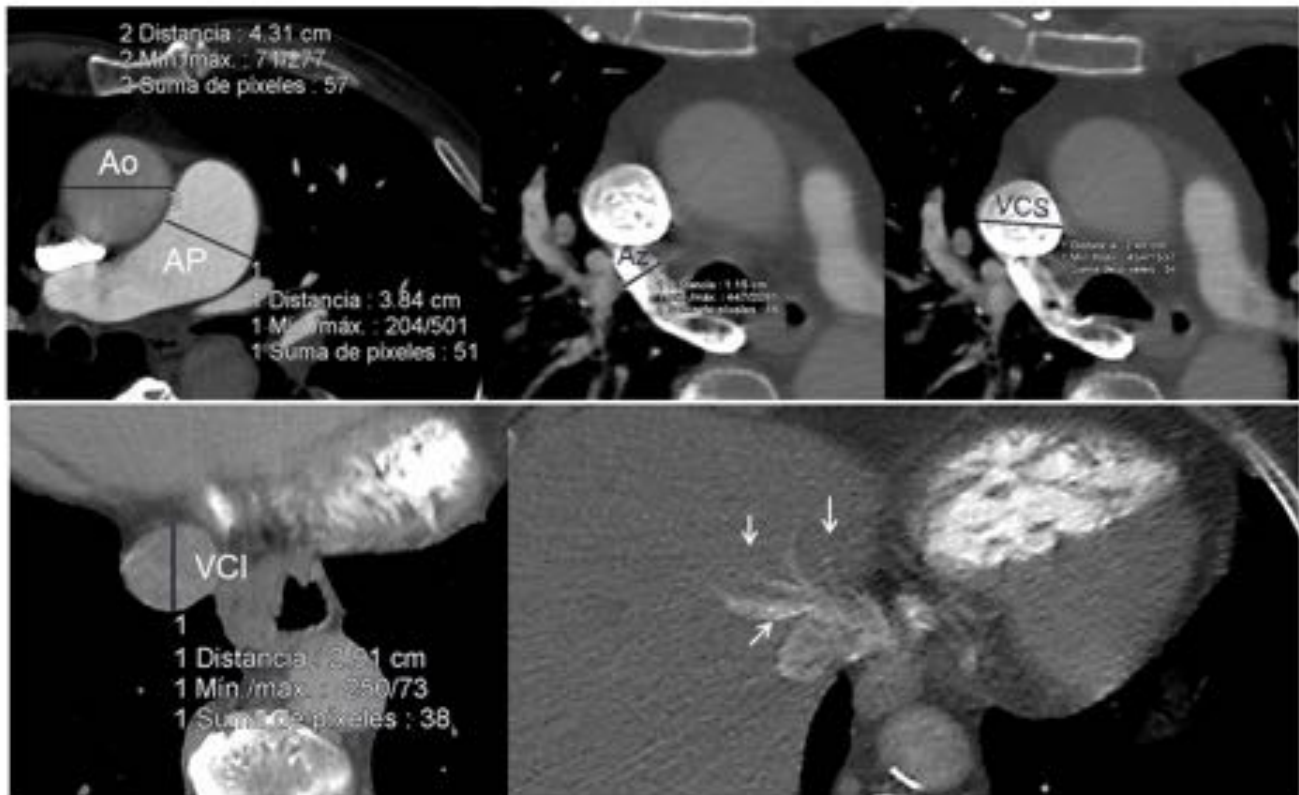


Fig. 4: Mediciones de los diámetros vasculares y valoración del reflujo a venas suprahepáticas (flechas negras)

Resultados

Pacientes (Tabla 1)

Se incluyeron 303 pacientes. 54% (n=165) fueron hombres. En el momento del diagnóstico del TEP, el 71% (n=215) padecían enfermedad tumoral metastática. Casi todos (90%, n=274) tenían síntomas relacionados con el TEP, y en un 10% de casos, la Angio-TC se realizó para confirmar un TEP detectado en una TC con contraste intravenoso no angiográfico.

Variables radiológicas asociadas con complicaciones graves tempranas

133 (44%) pacientes sufrieron complicaciones graves tempranas. En el análisis univariante, la dilatación del VD, de la AP y de la VCS, y el reflujo a venas suprahepáticas se asociaron con complicaciones graves tempranas (Tabla 2). Sin embargo, en el análisis mediante regresión logística binaria, el diámetro del VD fue la única variable radiológica que se asoció con complicaciones graves (Tabla 3). Así, los sujetos con VD dilatado (> 45 mm) tuvieron un índice de complicaciones mayor (58% y 40%, respectivamente, $P = 0,01$).

Influencia del grado de obstrucción arterial en el desarrollo de disfunción del VD

El IQ medio aumentó progresivamente desde el subgrupo de pacientes con septo normal (17%) al subgrupo con septo aplanado (32%) e invertido (40%, $P < 0,001$). El porcentaje de pacientes con el septo alterado fue mayor en aquellos con un $IQ \geq 50\%$ (61% y 25%, $P < 0,001$). El IQ se correlacionó positivamente con la ratio ventricular ($r = 0,39$, $P < 0,001$), el diámetro del VD ($r = 0,28$, $P < 0,001$), el diámetro de la arteria pulmonar ($r = 0,22$, $P < 0,001$) y la ratio AP/Ao ($r = 0,27$, $P < 0,001$). En el subgrupo de pacientes con TAS < 100 mmHg, la correlación del IQ con la ratio ventricular aumentó ($r = 0,55$, $P < 0,001$) y la del IQ con el diámetro del VD se hizo robusta ($r = 0,64$, $P < 0,001$). La [tabla 4](#) muestra un resumen de estas correlaciones.

Efecto de la localización del TEP

El 61% ($n = 184$) de los sujetos tenían un TEP central y el 39% ($n = 119$), un TEP exclusivamente periférico. Las correlaciones entre el índice de obstrucción arterial pulmonar y los diámetros ventriculares y la ratio no se modificaron significativamente en función de que el TEP fuese central o periférico ([Tabla 4](#)). Sin embargo, los pacientes con TEP central mostraron un mayor porcentaje de alteraciones del SIV (41% y 15%, $P < 0,001$) y de la ratio ventricular ≥ 1 (66% y 41%, $P < 0,001$), comparándolos con aquellos con TEP exclusivamente periférico. El análisis multivariante mostró que un IQ mayor conlleva un aumento del diámetro del VD, pero la localización del TEP no parece tener un valor aditivo ([Tabla 5](#)). La localización del TEP no influyó en las variables clínicas de la muestra global ([Tabla 2](#)) ni en las de los subgrupos analizados ([Tabla 4](#)).

Asociación entre las variables radiológicas y otros efectos clínicos

Los pacientes con IQ mayor, VD dilatado o septo alterado tuvieron un mayor índice de shock ([Tabla 6](#)). De forma similar, la dilatación del VD, de la AP y la alteración del SIV se asociaron significativamente con el desarrollo de hipoxemia en el análisis multivariante ([Tabla 6](#)).

Imágenes en esta sección:

Edad, mediana (rango intercuartilico)		65 (28-90)
Género, hombre		165 (54,5%)
Neoplasia en estadio IV (TNM)		215 (71,0%)
Tratamiento quimioterápico actualmente		31 (10%)
Enfermedad cardiovascular crónica		60 (20%)
Complicaciones graves en los 15 días tras el TEP		133 (44%)
Saturación arterial de oxígeno <90%, al inicio		85 (28%)
Tensión arterial sistólica <90 mm Hg		38 (12,5%)
Tensión arterial sistólica <100 mm Hg		55 (18%)
Localización del TEP	Central	184 (60,7%)
	Periférico	119 (39,3%)
IQ \geq 50%		51 (17%)
Ratio VD/VI \geq 1		170 (56%)
SIV	Normal	210 (69%)
	Aplanado	66 (22%)
	Invertido	27 (9%)

Fig. 5: Tabla 1. Características de la muestra. Variables reflejadas en frecuencia absoluta (%).
Abreviaturas: IQ= índice Qanadli, SIV= septo interventricular, TEP= tromboembolismo pulmonar, ratio VD/VI= ratio entre los diámetros del VD y del VI, TNM= sistema de estadificación tumor-nodos-metástasis, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo

Análisis univariante	Complicaciones n=133, %	Odds ratio	IC 95%	Valor de P
Diámetro del VD				
≤ 45 mm	95 (40%)	2	1,1-3,5	0,01
> 45 mm	38 (58%)			
Ratio VD/VI				
< 1	52 (39%)	1,4	0,8-2,2	ns
≥ 1	81 (48%)			
Septo interventricular				
Normal	87 (41%)	1,3	0,8-2,2	ns
Alterado (aplanado o invertido)	46 (49%)			
IQ				
< 50%	107 (42%)	1,4	0,7-2,5	ns
≥ 50%	26 (51%)			
Localización del TEP				
Periférico	54 (45%)	0,9	0,5-1,4	ns
Central	79 (43%)			
Diámetro de la AP				
≤ 29 mm	67 (37%)	1,9	1,2-3,0	0,006
> 29 mm	66 (53%)			
Ratio PA/Ao				
< 1	99 (43%)	1,2	0,7-2,1	ns
≥ 1	34 (48%)			
Reflujo a venas suprahepáticas				
No	96 (41%)	1,7	1,1-3,3	0,034
Si	37 (55%)			
Vena cava inferior				
≤ 20 mm	69 (44%)	0,9	0,6-1,4	ns
> 20 mm	64 (43%)			
Vena ázigos				
≤ 10 mm	100 (42%)	1,4	0,8-2,5	ns
> 10 mm	33 (52%)			
Vena cava superior				
≤ 20 mm	105 (41%)	2,1	1,1-3,9	0,018
> 20 mm	28 (60%)			

Tbl. 6: Tabla 2. Características radiológicas asociadas con complicaciones graves tempranas en el análisis univariante. Abreviaturas: Ao= aorta ascendente, AP= arteria pulmonar principal, IC=intervalo de confianza, HTPC= hipertensión pulmonar crónica (enfisema, TEP crónico, fibrosis pulmonar y/o neumonitis r dica), IQ=  ndice Qanadli, ns= no significativo, TEP=tromboembolismo pulmonar, ratio VD/VI= ratio entre los diámetros del VD y del VI, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo

Regresión logística binaria	OR	IC 95% para la OR	Valor de P
Diámetro del VD, mm	1,038	1,001-1,075	0,041
Diámetro de la AP, mm	1,030	0,968-1,097	0,35
Reflujo a venas suprahepáticas	1,590	0,880-2,875	0,12
Diámetro de la VCS, mm	0,976	0,910-1,046	0,48

Tbl. 7: Tabla 3. Análisis de regresión logística primaria para complicaciones graves tempranas, incluyendo las variables significativas en el análisis univariante. Abreviaturas: AP= arteria pulmonar principal, IC= intervalo de confianza, OR= odds ratio, VD= ventrículo derecho

		IQ TEP central y periférico	valor de P	IQ TEP periférico	Valor de P	IQ TEP central	Valor de P
DVD	Todos	0,28	<0,001	0,09	0,343	0,35	<0,001
	TAS < 100 mm Hg	0,64	<0,001	0,90	0,001	0,62	<0,001
	TAS ≥ 100 mm Hg	0,22	<0,001	0,07	0,474	0,27	<0,001
Ratio VD/VI	Todos	0,39	<0,001	0,24	0,008	0,34	<0,001
	TAS < 100 mm Hg	0,55	<0,001	0,72	0,011	0,58	<0,001
	TAS ≥ 100 mm Hg	0,37	<0,001	0,23	0,015	0,29	<0,001

Tbl. 8: Tabla 4. Resumen de correlaciones detectadas en la cohorte completa y según la tensión arterial sistólica basal*. Abreviaturas: DVD= diámetro del ventrículo derecho, IQ= índice Qanadli, ratio VD/VI= ratio entre los diámetros del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo, todos= todos los pacientes, TAS= tensión arterial sistólica (mm Hg), TEP= tromboembolismo pulmonar * Coeficientes de correlación Rho de Spearman del IQ con la ratio VD/VI y el DVD.

	Estimación	Error estándar	Valor de T	Pr > t
Constante	26,80674	8,02730	3,339	0,000948
Edad	0,04813	0,03831	1,256	0,209998
Género, hombre	-2,11742	0,96487	-2,195	0,028984
IQ, %	0,12691	0,02889	4,392	1,57e-05
Localización del TEP (Central o periférico)	-1,85340	1,20618	-1,537	0,125473
Diámetro del VI, mm	0,39560	0,06666	5,935	8,29e-09
Diámetro de la AP, mm	0,32623	0,11517	2,833	0,004936
Hallazgos relacionados con HTPC	-0,76604	1,23225	-0,622	0,534651
SaO2	-0,16489	0,06593	-2,501	0,012929
Enfermedad cardiopulmonar crónica	-0,19466	2,00540	-0,097	0,922737

Tbl. 9: Tabla 5. Regresión robusta para estimar las variables que influyen en el diámetro del ventrículo derecho (n=303). Abreviaturas: AP= arteria pulmonar, HTPC= hipertensión pulmonar crónica (enfisema, TEP crónico, fibrosis pulmonar y/o neumonitis rádica), IQ= índice Qanadli, SaO2= saturación de oxígeno, VI= ventrículo izquierdo.

	Shock (%)	OR (IC 95%)	Valor de P	Hipoxemia (%)	OR (IC 95%)	Valor de P
IQ						
< 50%	10%			34%		
≥ 50%	25%	3,1 (1,4- 6,5)	0,002	47%	2,6 (0,9- 3,1)	ns
VD						
≤ 45 mm	10%			32%		
> 45 mm	21%	2,1 (1,1-4,9)	0,02	54%	2,5 (1,4- 4,5)	0,01
SIV	-Normal 9% -Aplanado o invertido 19%	2,2 (1,1-4,5)	0,017	-Normal 32%, -Aplanado 45%, -Invertido 53%	1,9 (1,1-3,1)	0,01
Reflujo						
No	9%			33%		
Si	24%	3 (1,4- 6,2)	0,001	48%	1,8 (1,1-3,1)	0,03
AP						
≤ 29 mm	14%			31%		
> 29 mm	10%	0,6 (0,3- 1,3)	ns	44%	1,7 (1,1-2,8)	0,02

Fig. 10: Tabla 6. Resumen de variables radiológicas asociadas con el desarrollo de hipoxemia en el análisis bivalente y de shock en el análisis multivariante. Abreviaturas: AP= arteria pulmonar, IC= intervalo de confianza, IQ= índice Qanadli, ns= no significativo ($P > 0.05$), SIV= septo interventricular, VD= ventrículo derecho *Valores de P calculados mediante el test Chi2

Conclusiones

El diámetro ventricular derecho es la única variable radiológica asociada con pronóstico adverso en el TEP agudo relacionado con cáncer. El grado de obstrucción arterial pulmonar afecta a la estabilidad hemodinámica, pero sólo en condiciones de disfunción ventricular derecha previa. El mecanismo de Frank-Starling, que representa la capacidad intrínseca del corazón de adaptarse gradualmente a los aumentos de la postcarga, constituye el sustrato fisiopatológico subyacente más probable (9).

Bibliografía / Referencias

1. Khorana, A, Francis, CW, Culakova, E, Kuderer, NM, Lyman G. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost.

2007;5(3):632–4.

2. Ghaye BG, Willems V. Severe pulmonary embolism: pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology*. 2006;239:884–91.
3. Henzler T, Barraza JM, Nance JW, Costello P, Krissak R, Fink C, et al. CT imaging of acute pulmonary embolism. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011 Feb;5(1):3–11.
4. Van der Meer RW, Pattynama PMT, van Strijen MJL, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJC, Putter H, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005;235(3):798–803.
5. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2013 Dec;11(12):2092–102.
6. Font C, Carmona-Bayonas A, Fernández-Martínez A, Beato C, Vargas A, Gascon P, et al. Outpatient management of pulmonary embolism in cancer: data on a prospective cohort of 138 consecutive patients. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2014 Mar 1;12(3):365–73.
7. Gladish GW, Choe DH, Marom EM, Sabloff BS, Broemeling LD, Munden RF. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology*. 2006 Jul;240(1):246–55.
8. Bach AG, Schmoll H-J, Beckel C, Behrmann C, Spielmann RP, Wienke A, et al. Pulmonary embolism in oncologic patients: frequency and embolus burden of symptomatic and unsuspected events. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2014 Feb;55(1):45–53.
9. Patterson SW, Piper H, Starling EH. The regulation of the heart beat. *J Physiol*. 1914 Oct 23;48(6):465–513.
10. Qanadli SD, El HM, Vieillard-Baron A. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:1415–20.