

MORTALIDAD TARDÍA EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO.



María Luz Parra Gordo¹
Paloma Caballero Sánchez-Robles¹
Napoleón Pérez Farinós²
Alfonsa Frieria Reyes¹

1.Hospital Universitario La Princesa.
Universidad Autónoma, Madrid
(España)

2.Departamento de Salud Pública y
Psiquiatría. Universidad de Málaga,
Málaga (España)

INTRODUCCIÓN

- ✓ El tromboembolismo pulmonar (TEP) continúa siendo hoy en día un reto diagnóstico y terapéutico, debido a
 - ▶ la escasa sensibilidad y especificidad de las manifestaciones clínicas
 - ▶ la ausencia de una prueba inocua para su diagnóstico
 - ▶ las graves implicaciones pronósticas derivadas de un diagnóstico incorrecto.

- ✓ La tomografía computarizada (TC) de arterias pulmonares, permite la visualización de los trombos en el lecho vascular arterial pulmonar y la valoración de diferentes parámetros que tratan de medir la severidad del embolismo pulmonar y el pronóstico del paciente.
- ✓ La sensibilidad y especificidad de esta técnica en la demostración de la disfunción del corazón derecho es del 81 % y 47 %, respectivamente.

- ✓ Los marcadores pronósticos aceptados por la Sociedad Europea de Cardiología aparecen recogidos en la siguiente tabla.

MARCADORES	PRONÓSTICOS (ESC 2014)
Clínicos	Shock/Hipotensión arterial Escala PESI Escala PESI simplificada
Disfunción de ventrículo derecho	Dilatación del ventrículo derecho, hipocinesia o sobrecarga de presión en la ecocardiografía Dilatación del VD en la tomografía computarizada
Carga trombótica	Trombosis venosa residual/Dímero-D
Daño tisular	Lactato
Daño miocárdico	Troponinas cardíacas positivas

- ✓ Se ha valorado mortalidad tardía que incluye a los pacientes fallecidos en los tres meses siguientes a la fecha de realización de la tomografía computarizada. Este seguimiento fue elegido porque, más allá de los 90 días, la mortalidad acumulada tiende a estabilizarse en meseta y la duración del tratamiento médico no está estandarizada.

OBJETIVOS

Determinar si las variables de la tomografía computarizada (TC) pulmonar se asocian a mortalidad en los primeros 90 días en pacientes diagnosticados de TEP agudo.

MATERIAL Y MÉTODO

- ▶ Es un estudio observacional analítico de pacientes consecutivos, con diagnóstico de embolismo agudo y recogida retrospectiva de datos. La muestra consistió en 231 estudios de TC realizados nuestro servicio en un período de 3,5 años.
- ▶ Cumplimos con la normativa vigente de protección de datos de carácter personal (Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (BOE Núm. 55, Sábado 5 de marzo de 2011 Sec).
- ▶ Aprobación del Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario La Princesa.

▶ CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con mayoría de edad sanitaria y estudio positivo para embolismo pulmonar en una tomografía computarizada, con concordancia en el diagnóstico entre dos radiólogos lectores.
2. Pacientes con posibilidad de seguimiento durante el ingreso y en consultas externas.

▶ CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes diagnosticados de embolismo pulmonar crónico en la revisión realizada por los radiólogos de la sección de tórax al día siguiente del diagnóstico.
2. Pacientes con estudio indeterminado para TEP por escasa opacificación de contraste en los vasos pulmonares o artefactos de movimiento por la respiración.
3. Pacientes con alergia al contraste yodado.
4. Pacientes con imposibilidad para el seguimiento clínico a corto plazo.

▶ Recogida de variables clínicas, analíticas y de TC pulmonar

▶ TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ARTERIAS PULMONARES: TÉCNICA

- ✓ Equipo multidetector de 40 filas
- ✓ Contraste yodado intravenoso: 80 ml de contraste de 300 mg Iodo/ml, con velocidad de 4 ml/s
- ✓ Protocolo de adquisición

Variables del equipo	Valores
kV (kilovoltaje)	120
mAs (miliAmperios) efectivos	120
Tiempo de rotación	0,37
Colimación de corte	40 x 0,6 mm
Factor pitch	1.2
Incremento de reconstrucción	3 mm/0,75 mm
Kernel	B30f/B70f
CTDI vol	9,91 mGy

▶ ANÁLISIS ESTADÍSTICO (programa IBM PASW Statistics 17.0)

MATERIAL Y MÉTODO

▶ TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ARTERIAS PULMONARES: VARIABLES CUANTITATIVAS

- ▶ Las medidas de los diámetros transversos de VD y VI, se obtuvieron en los cortes axiales a nivel de las válvulas cardíacas mitral y tricúspide. Estas medidas permiten calcular el cociente ventricular (figura 1)
- ▶ El diámetro transverso de AD se midió desde la pared libre al septo interauricular (fig. 1)
- ▶ El diámetro transverso de arteria pulmonar principal se medía en el corte axial donde se veía la arteria pulmonar derecha (figura 2)
- ▶ El diámetro transverso del seno coronario se medía 1cm antes de la entrada en la AD (figura 3)

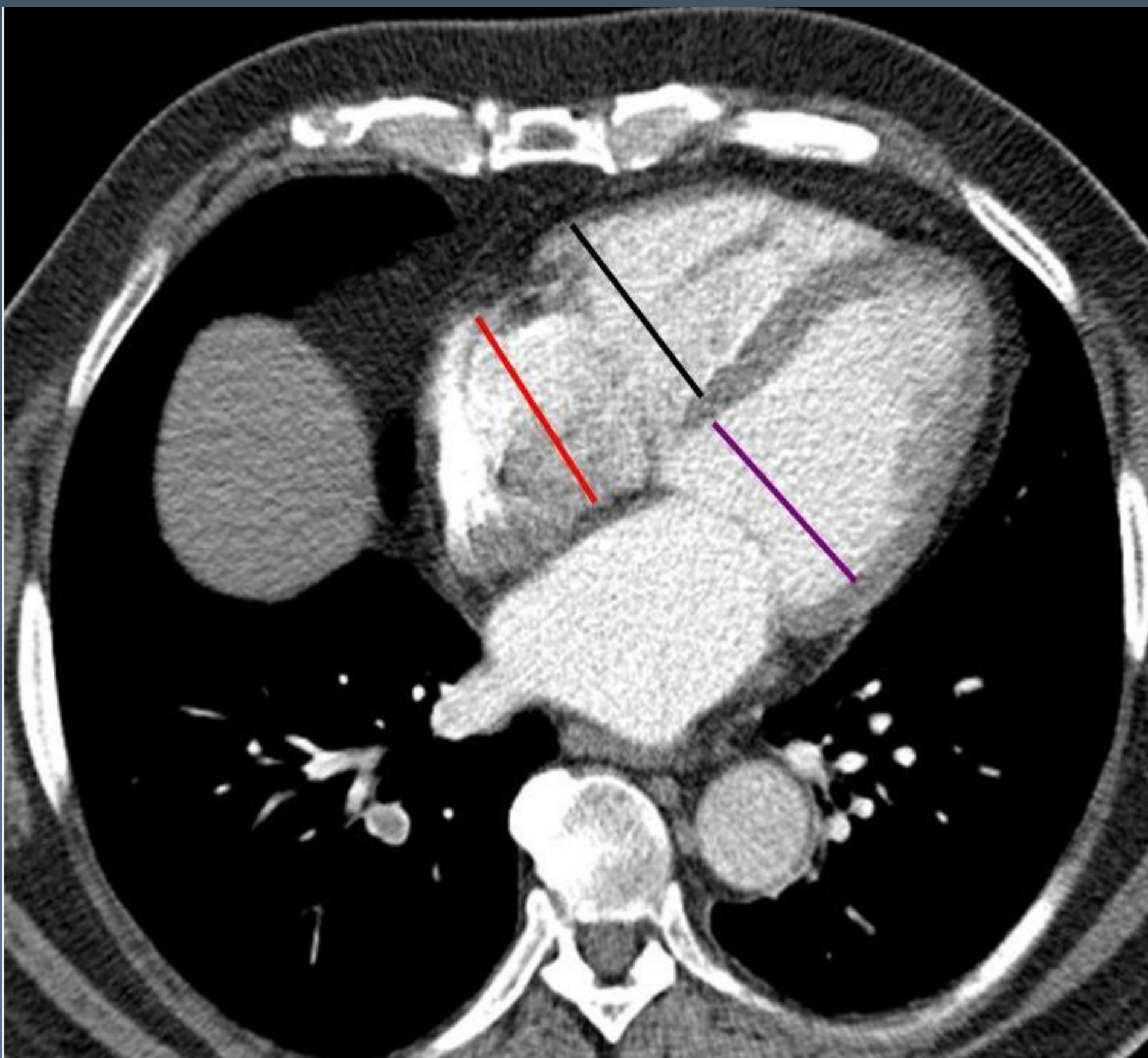


Fig. 1: Medida de cámaras cardíacas. Cociente ventricular VD/VI

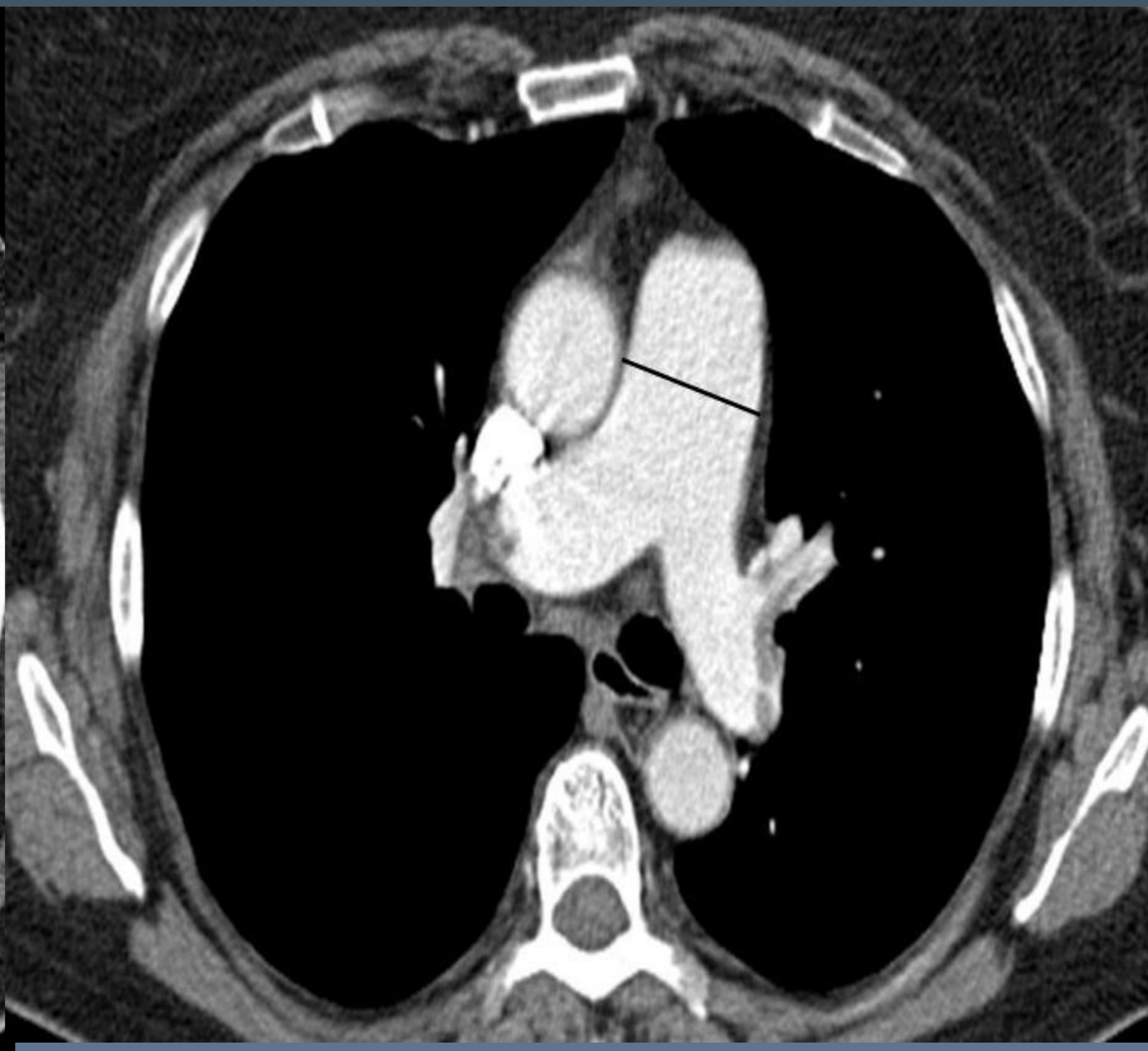


Fig. 2: Medida de arteria pulmonar principal

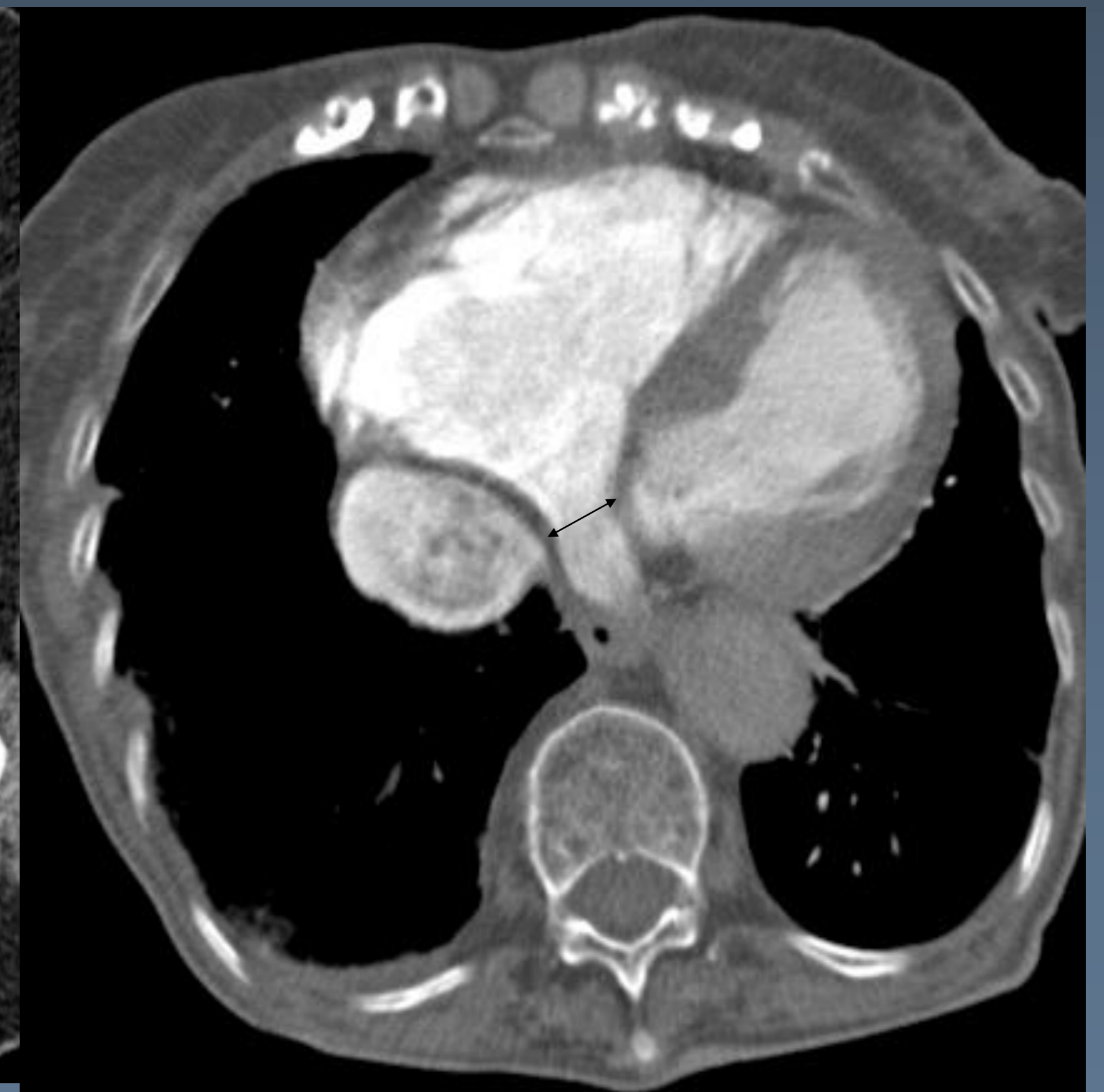


Figura 3: Diámetro transverso del seno coronario

▶ TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ARTERIAS PULMONARES: VARIABLES CUANTITATIVAS

- ▶ Evaluamos el diámetro transverso de vena ácigos, vena cava superior e inferior en el plano axial de la TC eligiendo la altura donde el diámetro es mayor: ácigos en el cayado (fig. A), vena cava superior en su trayecto medio (fig. B) y vena cava inferior a nivel suprahepático. (fig. C)



Figura A: Medida de vena ácigos

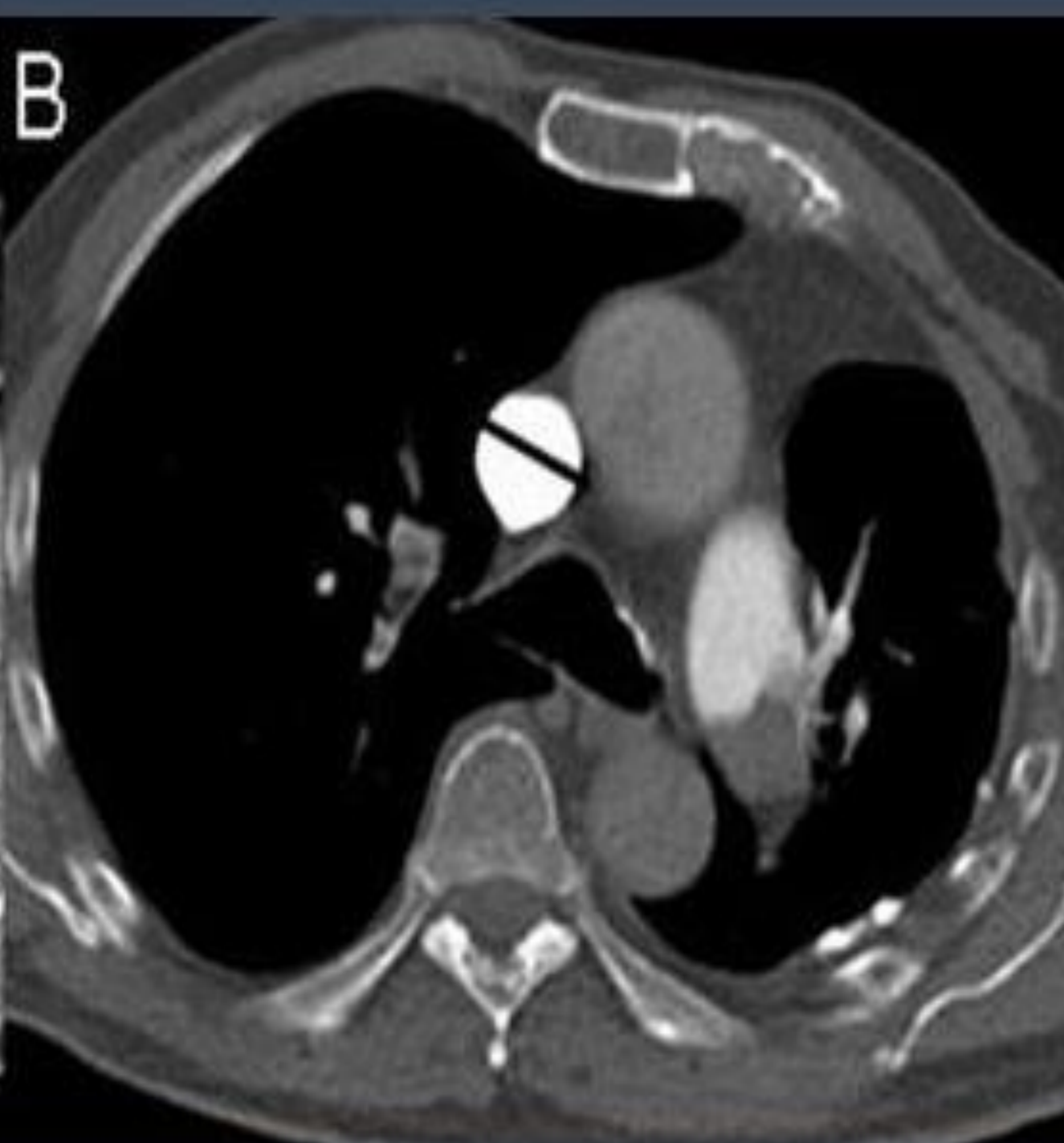


Figura B: Medida de vena cava superior



Figura C: Medida de vena cava inferior

MATERIAL Y MÉTODO

▶ TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ARTERIAS PULMONARES: VARIABLES CUALITATIVAS. CUANTIFICACIÓN DE LA CARGA DE TROMBO.

En este trabajo, proponemos una clasificación que podemos realizar fácilmente durante la práctica clínica habitual

1. TEP lobar/segmentario: defectos de repleción en una arteria lobar y/o arterias segmentarias-subsegmentarias aisladas (fig. A).
2. TEP extenso: generalmente definido por la presencia de émbolos centrales unilaterales y periféricos múltiples (fig. B).
3. TEP masivo: émbolos centrales y periféricos bilaterales (fig. C)

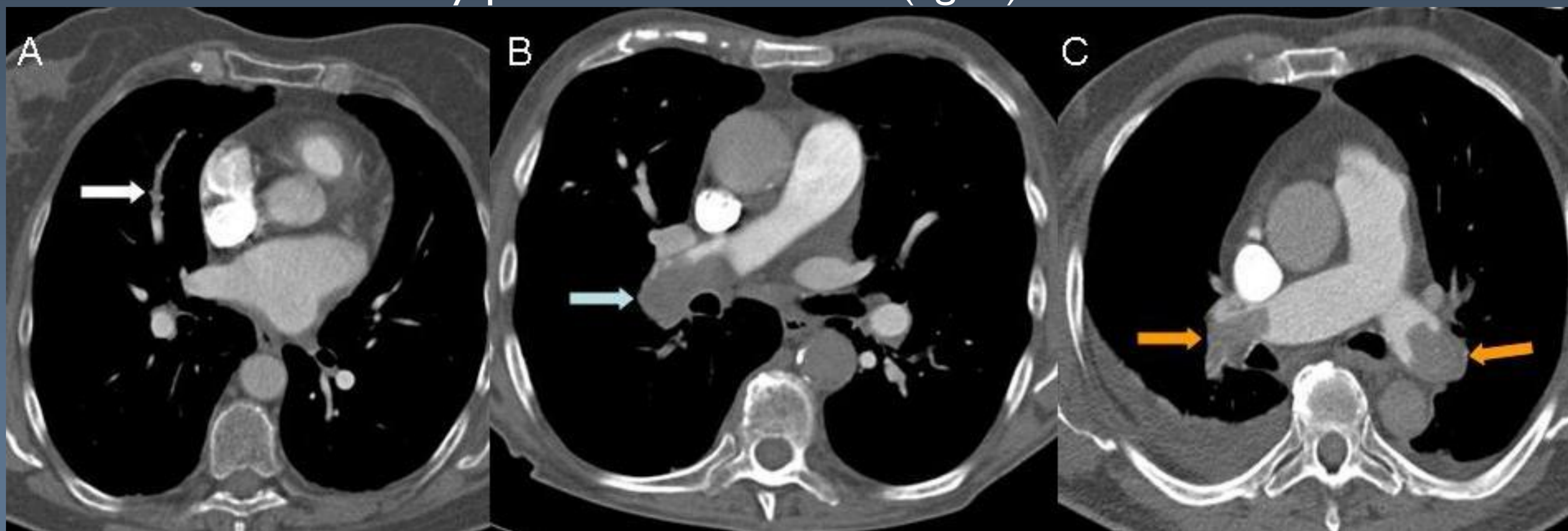


Figura A: TEP lobar/segmentario

Figura B: TEP extenso

Figura C: TEP masivo

▶ TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ARTERIAS PULMONARES: VARIABLES CUALITATIVAS MORFOLOGÍA DEL SEPTO INTERVENTRICULAR.

Se consideró septo normal cuando presentaba morfología convexa hacia el ventrículo derecho (fig. A), la morfología plana si se identifica rectificadas (fig. B) y la morfología invertida cuando presentaba morfología convexa hacia el ventrículo izquierdo (fig. C). El septo plano y/o invertido se consideraron patológicos e indicativos de disfunción de ventrículo derecho.

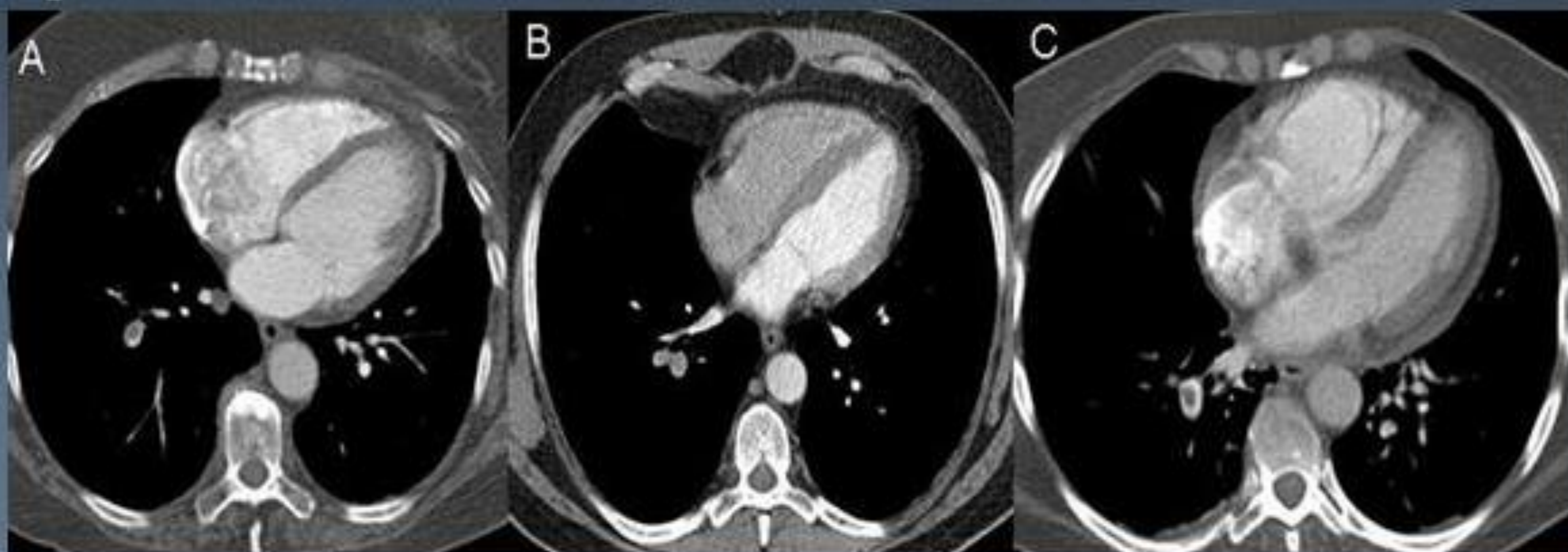


Figura A: Septo normal

Figura B: Septo plano

Figura C: Septo invertido

▶ TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ARTERIAS PULMONARES: VARIABLES CUALITATIVAS REFLUJO A VENA CAVA INFERIOR Y VENAS SUPRAHEPÁTICAS (SH).

▶ El reflujo se codificó como ausente o presente.

▶ Si existía reflujo, se cuantificó en grado 1 (opacificación de la cava inferior, fig. A), grado 2 (cava inferior y alguna vena SH, fig. B) y grado 3, con opacificación marcada de todas las venas suprahepáticas, (fig. C).



Figura A: Reflujo grado 1

Figura B: Reflujo grado 2

Figura C: Reflujo grado 3

RESULTADOS

- ▶ Fallecieron 30 pacientes, que supone el 13 % del total de la muestra y el 32 % del total de fallecidos.
- ▶ Fallecieron 48,5 % de los hombres y el 53,8 % de las mujeres. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el sexo y la mortalidad ($p=0,683$).
- ▶ Edad: No se apreciaron diferencias significativas en la edad en los pacientes fallecidos en los primeros 90 días ($p=0,970$).
- ▶ En los factores de riesgo considerados, no hay asociación estadísticamente significativa con la mortalidad tardía. Destacar que fallecen el 70%, del total de pacientes con diabetes u obesidad, con relevancia clínica, pero sin significación estadística ($p=0,299$).

VARIABLE	Mortalidad 90 días	
	Porcentaje	p
EPOC/ICC	41,7 %	0,476
DM/Obesidad	70,0 %	0,299
Cáncer	41,7 %	0,078
ETE previa	36,4 %	0,287
Inmovilidad	50,0 %	0,942

- ▶ Signos y síntomas: no se observó asociación con significación estadística de ninguno de ellos en la mortalidad tardía.
- ▶ Los valores medios de dímero-D y troponina estaban más elevados en pacientes fallecidos en los primeros tres meses, con significación estadística en el dímero-D ($p=0,05$).

	Mortalidad 90 días	Media	Desviación típica	p
Dímero-D	No	4,2192	2,67273	
	Sí	5,7380	2,66405	0,050
Troponina	No	0,21309	0,316621	
	Sí	0,54550	1,214174	0,386

RESULTADOS

VARIABLES CUANTITATIVAS DE TC PULMONAR

- ▶ Los pacientes fallecidos en los primeros noventa días presentan mayor ratio ventricular sin significación estadística ($p=0,186$).
- ▶ El resto de los parámetros cardiovasculares no presentaron hallazgos relevantes.

Variable	Mortalidad 90 días	Media	DE	p
Diámetro de VD	No	39,59	7,931	
	Sí	39,60	7,195	0,994
Diámetro de VI	No	37,38	8,390	
	Sí	34,67	9,960	0,263
Diámetro de AD	No	48,76	12,489	
	Sí	48,57	11,637	0,951
Diámetro de VA	No	8,21	2,267	
	Sí	8,76	1,976	0,338
Diámetro de VCS	No	15,97	3,822	
	Sí	17,90	3,994	0,063
Diámetro de VCI	No	22,00	4,796	
	Sí	21,97	4,781	0,979
Diámetro de SC	No	10,34	3,287	
	Sí	10,30	3,476	0,960
Diámetro de AP	No	28,31	5,406	
	Sí	27,57	3,866	0,547
Ratio VD/VI	No	1,11	0,357	
	Sí	1,28	0,552	0,184

RESULTADOS

VARIABLES CUALITATIVAS DE TC PULMONAR

- ▶ En cuanto a las variables cualitativas, la presencia de embolismo pulmonar extenso o masivo se asoció a mayor mortalidad ($p=0,026$). El resto de las variables no presentaron significación estadística.

Variable	Mortalidad 90 días	
	Porcentaje	p
Reflujo	50,0 %	0,895
Ratio VD/VI >1	56,7 %	0,363
Grado de reflujo 3	77,8 %	0,109
Septo plano o invertido	54,2 %	0,524
TEP extenso/masivo	62,9 %	0,026
Categorías ratio		0,443

- ▶ En la categorización del reflujo a vena cava inferior y suprahepáticas, la mortalidad si el reflujo era de grado 1 y 2 fue del 38 %, frente al 77,8 % de mortalidad en los pacientes con reflujo grado 3, con relevancia clínica y estadísticamente no significativa ($p=0,109$).

VARIABLES CUALITATIVAS DE TC PULMONAR

- ▶ En la correlación entre los grados de tromboembolismo pulmonar y mortalidad, los pacientes con embolismo pulmonar extenso o masivo presentaron una asociación estadísticamente significativa ($p=0,026$) con la mortalidad en los primeros 90 días.

			Mortalidad		Total
			No	Sí	
Extensión de TEP	Lobar Segmentario	Recuento	16	8	24
		% mortalidad	66,7 %	33,3 %	100 %
	Extenso Masivo	Recuento	13	22	35
		% mortalidad	37,1 %	62,9 %	100 %
Total		Recuento	29	30	59
		% mortalidad	42,9 %	50,8 %	100 %

- ▶ En la categorización de septo interventricular y la mortalidad en los primeros tres meses, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,524$).
- ▶ En la categorización del ratio ventricular y la mortalidad en los primeros 90 días, no hubo diferencias significativas, con $p=0,363$

RESULTADOS

▶ ANÁLISIS MULTIVARIANTE CON MORTALIDAD EN LOS PRIMEROS 90 DÍAS COMO VARIABLE DEPENDIENTE

- ▶ Se mantuvo de forma estadísticamente significativa la asociación del dímero-D encontrada en el análisis bivariante ajustada por sexo y edad.
- ▶ Se ha estimado el punto de corte mejor para establecer un valor pronóstico mediante una curva ROC, y se ha obtenido el valor de 4 $\mu\text{g/ml}$. Se ha creado una variable dicotómica: dímero-D mayor de 4 o menor de 4 $\mu\text{g/ml}$.
- ▶ De manera que los pacientes que tienen dímero-D mayor 4 $\mu\text{g/ml}$ tienen un riesgo de mortalidad en los primeros 90 días 4,32 veces mayor que los que tienen dímero D menor de 4 $\mu\text{g/ml}$.

Variable dependiente: Mortalidad en los primeros 90 días

	p	OR	I.C. 95%	
			Inferior	Superior
Dímero-D >4 $\mu\text{g/ml}$	0,024	4,32	1,21	15,44

CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES ENTRE NUESTRO ESTUDIO Y LA LITERATURA

Variable	Parra 2016	Goldhaber Lancet 1999	Van der Meer Radiology 2005	He, Stein JCAT 2006	Laporte Circulation 2008
Estudio	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Prospectivo
Mortalidad global (% , n)	13% (30)	15,3 % (365)	15 % (18)	4 % (3)	8,65 % (1342)
Población total	231	2393	120	74	15520
Edad media	69,9 años	62,3 años	59 años	62 años	66,3 años
Sexo femenino	48,1 %	55 %	54,2 %	63,5 %	50,3 %
Cáncer previo	33,9 %	22,5 %			20,4
Inmovilidad	34,2 %	28,1 %			3,6 %
ETE previa	18,2 %	24,9 %			15,9 %
Obesidad	17,7 %	29,2 %			27,2 %
EPOC	13,9 %	12,4 %			EPOC+ICC
Insuficiencia cardíaca	2,2 %	10,5%			16,8 %

ARTÍCULOS SIMILARES AL TRABAJO

Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M del ICOPER. Acute pulmonary embolism: Clinical Outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999; 353: 1386-1389.

Factores pronósticos de mortalidad en los primeros noventa días fueron la edad superior a setenta años, el cáncer, la insuficiencia cardíaca congestiva, los pacientes con EPOC, la hipotensión arterial y la taquipnea

Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M. RIETE investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. Circulation. 2008; 117: 1711-1716.

Factores predictores de mortalidad a tres meses en el análisis multivariante: el TEP sintomático no masivo, pacientes con embolismo pulmonar masivo sintomático, la inmovilidad por enfermedad neurológica mayor de 4 días, la edad mayor de 75 años y el cáncer.

RIETE Investigators. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. Crit Care Med. 2007; 35: 1937-1941.

Registro con 558 pacientes con embolia pulmonar y mortalidad a los 3 meses del 10,5 %. Riesgo relativo de mortalidad 1,91 para elevación moderada y de 2,94 para valores altos de dímero-D

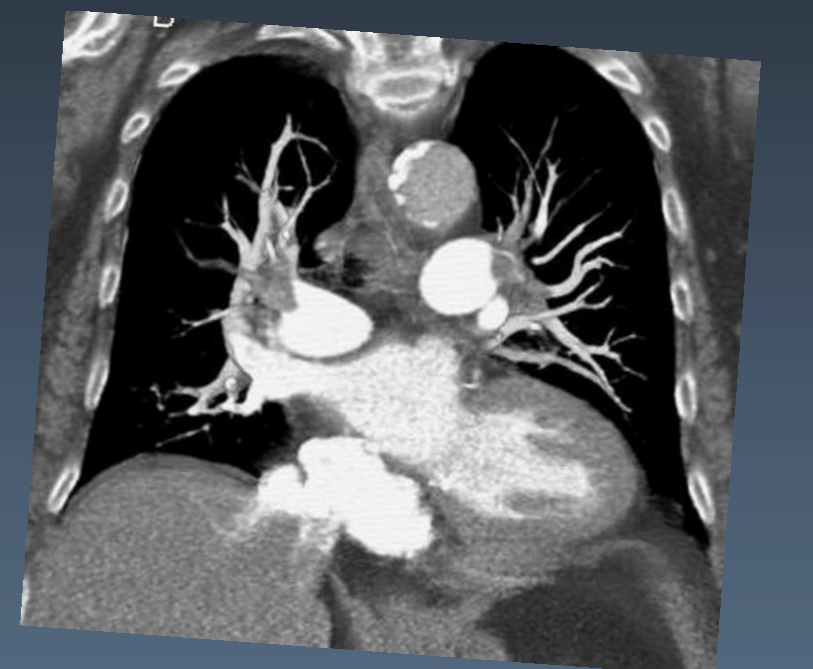
Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJL, van der Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJC, Putter H, de Roos A, Huisman MV. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT. Prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. Radiology. 2005; 235: 798-803.

Estos autores también encuentran una asociación entre la mortalidad en los primeros tres meses con el ratio ventricular y el índice de obstrucción vascular según la escala de Qanadli en 120 pacientes consecutivos con TEP.

CONCLUSIONES

▶ En pacientes diagnosticados de TEP agudo en TC, se han encontrado como predictores de mortalidad en los primeros 90 días con significación estadística

- ✓ los niveles de dímero-D
- ✓ la presencia de embolismo pulmonar agudo extenso o masivo.



▶ En el análisis multivariante, los pacientes con dímero-D mayor 4 µg/ml tienen un riesgo de mortalidad en los primeros 90 días 4,32 veces mayor que los que tienen dímero D menor de 4 µg/ml.

BIBLIOGRAFÍA

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014; 35: 3033-3080.
2. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism?. What the radiologist need to know. *RadioGraphics*. 2006; 26: 23-40.
3. Khadir MM, Chaturvedi A, Nguyen MS, Wandtke JC, Hobbs S, Chaturvedi A. Looking beyond the thrombus: essentials of pulmonary artery imaging on CT. *Insights Imaging*. 2014; 5: 493-506.
4. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M del ICOPER. Acute pulmonary embolism: Clinical Outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999; 353: 1386-1389.
5. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M; RIETE investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008; 117: 1711-1716.
6. Aujeski D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 96: 478-482.
7. Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutiérrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, Tiberio G; RIETE Investigators. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med*. 2007; 35: 1937-1941.
8. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1711-1717.
9. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analyss. *Circulation*. 2007; 116: 427-433.
10. Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJL, van der Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJC, Putter H, de Roos A, Huisman MV. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT. Prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005; 235: 798-803.