

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL
**Factores asociados con el desarrollo de hipertensión
pulmonar en pacientes con un tromboembolismo pulmonar
agudo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Irene María Jarana Aparicio

Director

Javier de Miguel Díez

Madrid

© Irene María Jarana Aparicio, 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MEDICO-QUIRÚRGICAS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO
DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES
CON UN TROMBOEMBOLISMO PULMONAR
AGUDO

Autora: Irene María Jarana Aparicio

Director: Javier de Miguel Díez

MADRID 2019



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Irene María Jarana Aparicio,
estudiante en el Programa de Doctorado Investigación en Ciencias Médico-quirúrgicas,
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

Factores asociados con el desarrollo de hipertensión pulmonar
en pacientes con un tromboembolismo pulmonar agudo

y dirigida por: Javier de Miguel Díez

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 12 de julio de 2019

Fdo.: _____

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de altibajos como es la realización de una tesis doctoral, es inevitable que te asalta un sentimiento muy humano de egocentrismo que te lleva a concentrar la mayor parte del mérito en el aporte que has hecho. Sin embargo, el análisis objetivo te demuestra inmediatamente que la magnitud de ese aporte no habría sido posible sin la participación de personas e instituciones que han facilitado esta labor. Por ello, me gustaría utilizar este espacio para expresar mi eterno agradecimiento a las personas que han hecho posible que este trabajo llegue a un feliz término.

Mis primeras palabras de agradecimiento, las más profundas y sentidas, son para mi familia, pilar fundamental de mi vida, la que hace que pueda conseguir los objetivos que me proponga con su apoyo incondicional y sus ánimos infinitos.

A mi padre, Luis, por tu interminable paciencia, tu ayuda, tus correcciones y tus consejos, eres la base desde donde construir los sueños. Desde pequeña has sido para mí el lugar seguro al que acudir cuando me encontraba ofuscada. Tienes esa capacidad natural para transmitir paz, para dar perspectiva a los problemas y ayudarme a encontrar el camino correcto. Gracias por enseñarme a ser paciente, a respirar antes de pensar, a no precipitarme.

A mi madre, Encarna, por ser capaz de transmitirme tu energía inagotable, por tu positivismo, por creer en mí siempre. Eres ese soplo de aire fresco que llega en el momento justo, con las palabras correctas, para hacer que despliegue las alas y ayudarme a volar. Eres quien me ha enseñado a ser la mujer que soy , en todos los aspectos. Quizás tu enseñanza más valiosa, la que guardaré conmigo para siempre, es tu actitud ante la vida. Gracias por inculcarme tu energía, tu fuerza y tu capacidad para ser feliz todos los días.

A mi hermano, Luis, por tu amor y admiración, por tus “lisa lo sabe seguro”, por pensar que lo voy a conseguir. Eres mi hermano pequeño, pero nunca lo he sentido así. Gracias por tu complicidad a pesar de la diferencia de edad, por quererme sin condiciones, por tus charlas, por hacer que encuentre en ti un amigo incondicional. Eres el mejor regalo que me pudieron dar papá y mamá.

A mi compañero de vida, Valen, no pude tener más suerte cuando te elegí hace ya quince años. Como te digo siempre: tantos siglos, tantos mundos, tanto espacio... y coincidir. Gracias por tu dedicación, tus sonrisas en el momento oportuno, tus locuras, tu toque creativo, tu capacidad para hacerme reír aunque el viento sople en contra y tus palabras de aliento. En definitiva, gracias por tu apoyo en todos los sentidos, por ayudarme a conseguir mis sueños sin cuestionarlos jamás y por tu incansable afán por hacerme feliz.

Me gustaría también expresar mi más sincero agradecimiento a dos personas especiales, mi directos y mi tutor de tesis, que son los que han posibilitado académicamente la realización de este trabajo con su dedicación y esfuerzo.

A mi director, el doctor Javier de Miguel Díez, por contar conmigo para este proyecto y aceptarme bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas han sido un aporte incalculable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino en mi formación como investigadora. Su orientación y rigurosidad han sido la clave del buen trabajo que hemos realizado juntos, el cual no puede concebirse sin su oportuna participación. Aunque ha sido un camino largo, con algunas idas y venidas, incluido un cambio de residencia y laboral, agradezco su dedicación y su empuje para que el trabajo saliese adelante. Y, sobre todo, muchas gracias por ponérmelo tan fácil en la distancia.

A mi tutor, el doctor Luis Antonio Álvarez-Sala Walther, por sus ánimos continuos, por su tutorización y sus consejos durante todo el proceso. Agradecerle también toda su ayuda, que a veces ha sobrepasado su labor como tutor (siempre voy a recordar su asistencia inestimable en todos los trámites que necesité hacer durante mi luna de miel, aun desde la otra punta del mundo consiguió lo imposible). Gracias por las reuniones de planificación y sus palabras de ánimo durante todos estos años, que llegaban tanto en persona como vía telemática cuando ya volví a mi tierra. Y, por supuesto, muchas gracias por el cariño y la paciencia.

Me gustaría reconocer también el esfuerzo de todos los pacientes que han participado en este estudio. Expresar mi agradecimiento por su colaboración, por aportar su granito de arena a la ciencia y por mostrarse dispuestos siempre, sin ellos no habría sido posible. Y, por último, gracias a la Universidad Complutense de Madrid y al Hospital Gregorio Marañón, en especial a los compañeros del Servicio de Neumología y de Radiología de Tórax, por permitirme desarrollar este trabajo.

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract.....	5
2. Introducción.....	13
2.1. Tromboembolismo pulmonar agudo.....	14
2.1.1. Concepto, prevalencia y factores de riesgo.....	14
2.1.2. Diagnóstico.....	15
2.1.3. Estratificación pronóstica.....	23
2.1.4. Estrategias de tratamiento.....	27
2.2. Hipertensión Pulmonar.....	34
2.2.1. Definición y clasificación.....	34
2.2.2. Epidemiología.....	36
2.2.3. Diagnóstico.....	36
2.2.4. Tratamiento.....	46
2.3. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	47
2.3.1. Definición.....	47
2.3.2. Epidemiología y factores de riesgo.....	47
2.3.3. Etiopatogenia.....	50
2.3.4. Diagnóstico.....	53
2.3.5. Tratamiento.....	58
3. Hipótesis y objetivos.....	67
3.1. Hipótesis.....	68
3.2. Objetivos.....	68
4. Material y métodos.....	69
4.1. Población.....	70
4.2. Diseño del estudio.....	71
4.3. Métodos de medición.....	71
4.4. Análisis estadístico.....	74
4.5. Aspectos éticos.....	75
5. Resultados.....	77
5.1. Grupo de población general.....	78
5.1.1. Características basales.....	78
5.1.2. Presentación clínica y analítica.....	81
5.1.3. Diagnóstico.....	83

5.1.4.	Tratamiento.....	85
5.1.5.	Evolución inmediata.....	85
5.1.6.	Evolución a los 6 meses del diagnóstico.....	86
5.1.7.	Evolución a los 12 meses del diagnóstico.....	87
5.2.	Pacientes incluidos en el grupo de HTP (PAPs>50 mmHg).....	89
5.2.1.	Características basales.....	89
5.2.2.	Presentación clínica y analítica.....	90
5.2.3.	Diagnóstico.....	92
5.2.4.	Tratamiento.....	94
5.2.5.	Evolución inmediata.....	94
5.2.6.	Evolución a los 6 meses del diagnóstico.....	95
5.2.7.	Evolución a los 12 meses del diagnóstico.....	96
5.3.	Pacientes incluidos en el grupo de no HTP (PAPs ≤ 50 mmHg).....	98
5.3.1.	Características basales.....	98
5.3.2.	Presentación clínica y analítica.....	99
5.3.3.	Diagnóstico.....	101
5.3.4.	Tratamiento.....	103
5.3.5.	Evolución inmediata.....	103
5.3.6.	Evolución a los 6 meses del diagnóstico.....	104
5.3.7.	Evolución a los 12 meses del diagnóstico.....	104
5.4.	Datos comparativos de ambos grupos.....	106
5.4.1.	Características basales.....	106
5.4.2.	Presentación clínica y analítica.....	108
5.4.3.	Diagnóstico.....	110
5.4.4.	Tratamiento.....	113
5.4.5.	Evolución inmediata.....	114
5.4.6.	Evolución a los 6 meses del diagnóstico.....	116
5.4.7.	Evolución a los 12 meses del diagnóstico.....	120
6.	Discusión.....	123
6.1.	Grupo de población general.....	124
6.1.1.	Características basales.....	126
6.1.2.	Presentación clínica y analítica.....	132
6.1.3.	Diagnóstico.....	136

6.1.4. Tratamiento.....	139
6.1.5. Evolución inmediata.....	142
6.1.6. Evolución a los 6 y 12 meses del diagnóstico.....	143
6.2. Datos comparativos de ambos grupos.....	147
6.2.1. Presentación clínica y analítica.....	147
6.2.2. Diagnóstico.....	150
6.2.3. Tratamiento.....	150
6.2.4. Evolución inmediata.....	152
6.2.5. Evolución a los 6 y 12 meses del diagnóstico.....	152
7. Conclusiones.....	155
8. Bibliografía.....	157
9. Abreviaturas.....	173

1. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) se define como el enclavamiento de un émbolo en las arterias pulmonares desprendido de cualquier parte del territorio venoso, generalmente de una trombosis venosa profunda de miembros inferiores, aunque su origen puede ser diverso (extremidades superiores, venas uterinas, prostáticas, renales o cavidades derechas). En las últimas décadas, se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública, pese a que su prevalencia es menor que la de otras enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio o la enfermedad cerebrovascular. A pesar de ello, su gravedad es similar y las complicaciones posteriores cuando el cuadro no se resuelve pueden ser igualmente mortales si no se diagnostican de forma precoz, como es el caso de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). Por ello, muchos esfuerzos se centran en identificar en el momento agudo del TEP, características clínicas o marcadores que permitan distinguir qué pacientes presentan un riesgo mayor de padecer estas complicaciones. Uno de estos marcadores es la presencia de hipertensión pulmonar en el momento de diagnóstico.

El objetivo principal del estudio fue identificar la prevalencia de pacientes con un TEP agudo que presentaban una cifra de presión sistólica en la arteria pulmonar (PAPs), medida a través del ecocardiograma transtorácico, por encima de 50 mmHg. Los objetivos secundarios fueron: conocer las características de los pacientes con un TEP agudo, con el propósito de determinar si existen diferencias entre los que debutan con una PAPs>50 mmHg respecto a los que presentan cifras de PAPs≤50 mmHg;

identificar los factores asociados con la existencia de hipertensión pulmonar durante el episodio agudo del TEP; y analizar la evolución en el tiempo de ambos grupos de estudio.

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y no intervencionista, en el que se incluyeron pacientes diagnosticados de TEP agudo desde enero de 2010 hasta octubre de 2013. Se recogieron, entre otras variables, datos demográficos, hábitos tóxicos y factores de riesgo, características del episodio (tanto clínicas como analíticas), pruebas complementarias y tratamiento, con un seguimiento a 6 y 12 meses.

Durante el periodo analizado, se incluyeron un total de 133 pacientes consecutivos con el diagnóstico de TEP agudo atendidos en el Servicio de Urgencias y hospitalizados posteriormente en planta de Neumología de los hospitales participantes en el estudio. De los pacientes evaluados, 66 eran mujeres (49,6%) y 67 varones (50,4%), con una media de edad de 71,92 \pm 12,8 años (rango 36-90). Todos los individuos eran de raza blanca y presentaban un IMC medio de 28,96 \pm 6,1 kg/m² (rango 29,5-54,7). Entre las comorbilidades analizadas destacaron el antecedente de cáncer (22 pacientes, 16,5%), la cirugía reciente (11 pacientes, 8,3%), un episodio de ictus previo (8 pacientes, 6%) y un viaje de larga duración (3 pacientes, 2,3%). Se evaluó también el antecedente de un episodio de trombosis previa, encontrándose que el 6,8% de los pacientes analizados (9 individuos), habían presentado algún episodio previo, mientras que el resto (120 pacientes, 90,2%) no (en 3 casos no se pudo conocer este dato). Entre los síntomas

más frecuentes objetivados en el debut clínico se encontraron el síncope (22 pacientes, 16,5%), el dolor torácico (64 pacientes, 68,1%), la hemoptisis (7 pacientes, 5,3%) y la insuficiencia cardíaca (9 pacientes, 6,8%).

A todos los pacientes se les realizó en las siguientes 24 horas un ecocardiograma transtorácico, encontrándose una PAPs media de $47,49 \pm 15,4$ mmHg. Se tomó un punto de corte de la PAPs mayor de 50 mmHg, clasificando a los pacientes en el momento del diagnóstico en dos grupos: a) pacientes con HP (PAPs > 50 mmHg) y b) pacientes sin HP (PAPs \leq 50 mmHg). En este punto, se descartaron 35 pacientes tras objetivarse en ecocardiogramas previos (realizados por otros motivos) signos de HP o dilatación/disfunción ventricular derecha. Posteriormente se volvieron a evaluar a los seis y a los doce meses del diagnóstico, aunque no todos los pacientes acudieron a las revisiones.

El 39,79% de los pacientes con un TEP agudo presentaron hipertensión pulmonar (HP), en el momento del diagnóstico, definida por el hallazgo de una cifra de PAPs > 50 mmHg en el ecocardiograma transtorácico. Los pacientes que debutaron con una PAPs > 50 mmHg en el momento del diagnóstico presentaban, en comparación con aquellos con una PAPs \leq 50 mmHg, valores más elevados de Nt-proBP y dímero D, de forma estadísticamente significativa. A su vez, los pacientes con un TEP agudo que tenían hipertensión pulmonar en el momento del diagnóstico, requirieron la realización de fibrinólisis e ingreso en la unidad de cuidados intensivos con una mayor frecuencia que aquellos sin hipertensión pulmonar, aunque no se

detectaron diferencias en la mortalidad intrahospitalaria en ambos grupos de enfermos. Durante el seguimiento, no se encontraron diferencias en la persistencia de defectos en la vasculatura pulmonar en los pacientes con TEP con y sin hipertensión pulmonar en el momento del diagnóstico. Tampoco se evidenciaron diferencias en la mortalidad a lo largo del tiempo de evolución, a pesar de que fallecieron más pacientes en el grupo que presentaba hipertensión pulmonar al diagnóstico. El escaso número de pacientes evaluados y el tiempo limitado de evolución de los mismos puede haber influido en estos resultados.

Palabras clave: tromboembolismo pulmonar agudo, hipertensión pulmonar, ecocardiograma, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

ABSTRACT

Pulmonary thromboembolism (PTE) is defined as the clogging of an embolus in the pulmonary arteries released from any part of the venous territory, usually from a deep venous thrombosis of the lower limbs, although its origin may be diverse (upper limbs, uterine veins, prostate, renal or right cardiac chambers). In recent decades, it has become one of the main public health problems, although its prevalence is lower than other cardiovascular diseases such as myocardial infarction or cerebrovascular disease. However, its severity and subsequent complications are similar when the condition is not resolved and can be equally fatal if not diagnosed early, as is the case with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (PH). Therefore, many

efforts are focused on identifying clinical features or markers at the acute moment of illness that can distinguish which patients are at higher risk of these complications. One of these markers is pulmonary hypertension at the time of diagnosis.

The main objective of this study was to identify the prevalence of patients with an acute pulmonary embolism who had a systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) higher than 50 mmHg. Other secondary objectives were to know the characteristics of patients with acute pulmonary embolism, in order to determine if there are differences between those who debut with sPAP higher than 50 mmHg and those who present sPAP lower or equal to 50 mmHg; to identify factors associated with the existence of pulmonary hypertension during the acute episode and to analyze the evolution overtime of both groups.

This is a prospective, observational, non-interventional study that included patients diagnosed of acute pulmonary embolism from January 2010 to October 2013. Demographic data, toxic habits, risk factors, characteristics of the episode (both clinical and analytical), complementary tests and treatment has been collected among other variables, with a follow-up after 6 and 12 months.

During the analyzed period, a total of 133 consecutive patients were included with the diagnosis of pulmonary embolism attended at the Emergency Department and later hospitalized in the Pneumology Department of the participating hospitals. Of the evaluated patients, 66 were women (49.6%) and 67 men (50.4%), with an average age of 71.92 ± 12.8 years (range 36-90). All individuals were white and had an average BMI of

28.96±6.1 kg/m² (range 29.5-54.7). Among the analyzed comorbidities, the history of cancer (22 patients, 16,5%), recent surgery (11 patients, 8.3%), previous stroke episode (8 patients, 6%) and long travel (3 patients, 2.3%) were outstanding. The antecedent of a previous thrombosis episode was also evaluated, finding that 6.8% of patients analyzed (9 individuals) had presented some previous episode, while the rest (120 patients, 90.2%) had not, and only in 3% of the cases (3 individuals) this data could not be known. The most frequent symptoms reported in the clinical debut were syncope (22 patients, 16.5%), chest pain (64 patients, 68.1%), hemoptysis (7 patients, 5.3%) and heart failure (9 patients 6.8%).

All patients underwent a transthoracic echocardiogram within 24 hours with an mean sPAP of 47±15.4 mmHg. A sPAP cut-off point greater than 50 mmHg was considered, classifying patients at the time of diagnosis into two groups: a) patients with pulmonary hypertension (sPAP>50mmHg) and b) patients without pulmonary hypertension (sPAP≤50 mmHg). At this point, 35 patients were excluded as data of pulmonary hypertension were found in previous echocardiograms (performed in the past for other reasons). They were re-evaluated 6 and 12 months after diagnosis, although not all patients attended to these controls.

39.79% of patients with an acute PTE had PH at diagnosis, defined by sPAP higher than 50 mmHg. Patients who debuted with this value of sPAP at diagnosis had also higher value of Nt-proBNP and D-dimer to those with a lower value of sPAP. In addition, patients with PH at the time of diagnosis required fibrinolysis and intensive care unit admission more frequently than

the other group, even though no differences in hospital mortality were found. During the follow-up, no differences were found in the persistence of pulmonary blood circulation defects in patients with PTE with or without PH at the time of diagnosis. There were also no differences in mortality over the time, despite the fact that more patients died in the group with PH at diagnosis. The small number of patients evaluated and the limited follow-up time may have influenced these results.

Key words: acute pulmonary thromboembolism, pulmonary hypertension, echocardiogram, chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

2. INTRODUCCIÓN

2. 1. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

2.1.1. Concepto, prevalencia y factores de riesgo

El tromboembolismo pulmonar (TEP) se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública. Su prevalencia es menor que la de otras enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio o la enfermedad cerebrovascular pero su nivel de gravedad es muy similar.

Se estima que su incidencia es de un caso por cada 1.000 habitantes al año, aunque es probable que la incidencia real sea mayor. Según datos del Ministerio de Sanidad, en España, durante el año 2010, se diagnosticaron 22.250 casos de TEP, con una mortalidad durante el ingreso del 8,9%(1).

Conceptualmente, se define como el enclavamiento de un émbolo en las arterias pulmonares desprendido de cualquier parte del territorio venoso, generalmente de una trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores. Sin embargo, su origen puede ser diverso (extremidades superiores, venas uterinas, prostáticas, renales o cavidades derechas).

Existen determinados factores de riesgo (tabla 1) para el desarrollo de TEP que se encuentran en relación con alguno de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad: estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad.

Tabla 1. Factores de riesgo para TEP.

Riesgo alto	Riesgo moderado	Riesgo bajo
Cirugía traumatológica	Inmovilización prolongada	Edad avanzada
Politraumatismo	Ictus, puerperio.	Cirugía laparoscópica
Daño espinal	TEP o TVP previa	Viajes prolongados
	Cáncer	Reposo en cama durante menos de 3 días
	Quimioterapia	Varices
	Terapia estrogénica	Obesidad mórbida
	Dispositivos venosos centrales	Gestación
	Trombofilia	

2.1.2. Diagnóstico

Cabe destacar que ninguna prueba ha demostrado por sí sola ser suficiente para realizar un diagnóstico de certeza. Según las últimas guías clínicas, el diagnóstico debería realizarse mediante la combinación de varios puntos: la sospecha clínica, los resultados de pruebas analíticas (dímero D) y las pruebas de imagen. La adhesión a los algoritmos diagnósticos globalmente aceptados ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes evaluados por sospecha de TEP (2).

Desde el punto de vista diagnóstico, existen dos grupos de pacientes según se encuentren estables o inestables hemodinámicamente (figuras 1 y 2).

Figura 1. Algoritmo diagnóstico recomendado en pacientes estables (modificado de Uresandi, Arch Bronconeumología 2013; 49(12): 534-547)

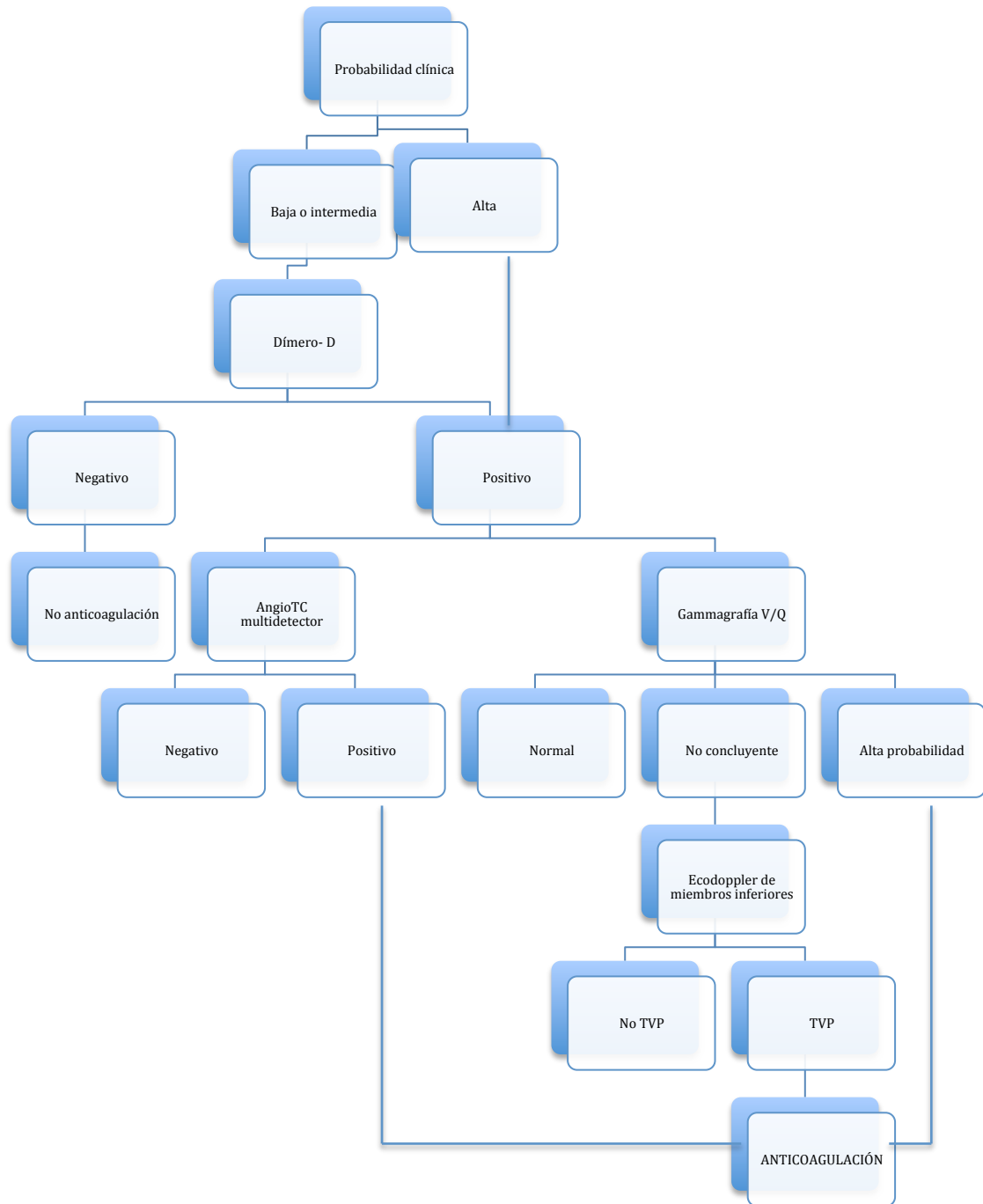
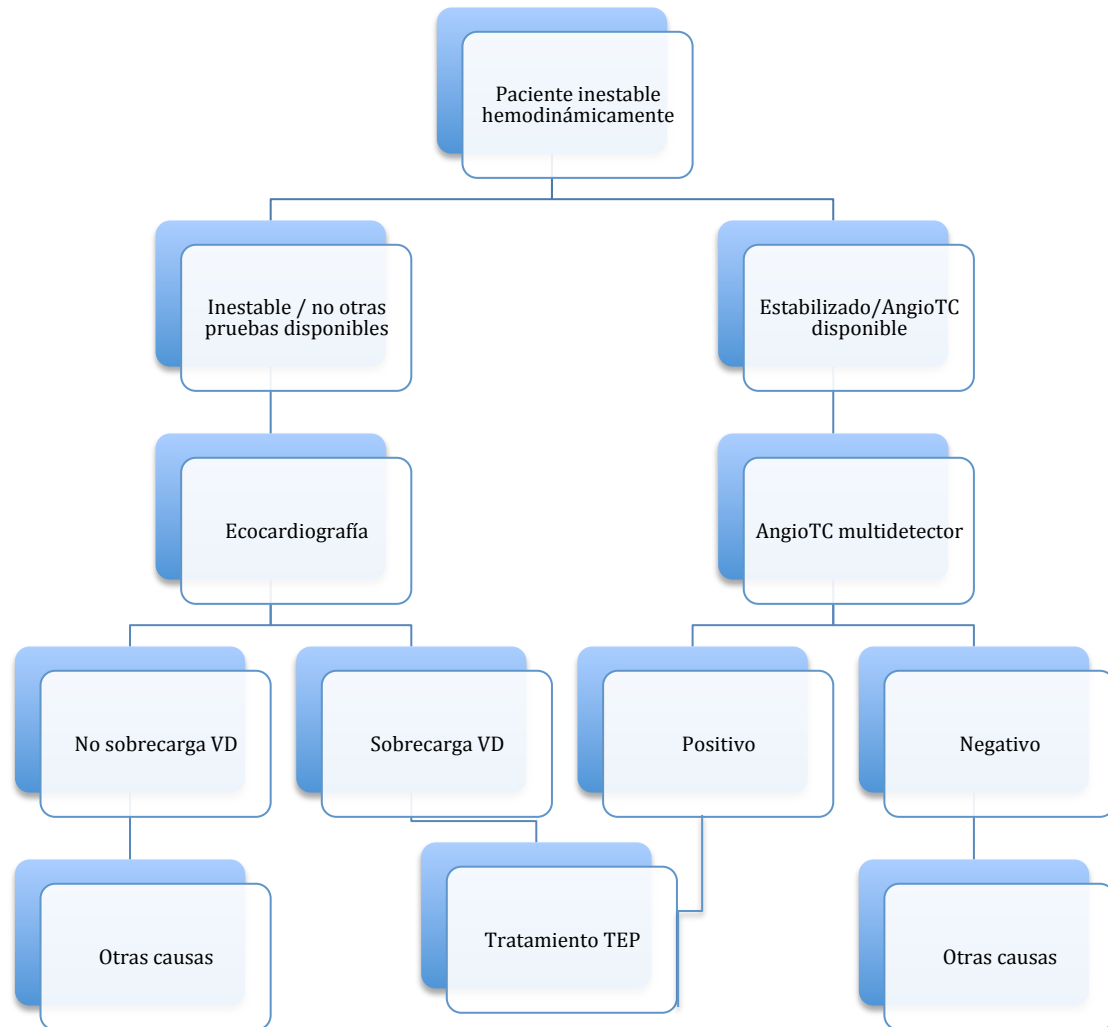


Figura 2. Algoritmo diagnóstico recomendado en pacientes inestables (modificado de Ureasandi, Arch Bronconeumología 2013; 49(12): 534-547).

VD: ventrículo derecho.



El procedimiento diagnóstico no debe demorar el inicio del tratamiento en los pacientes que tengan una sospecha intermedia o alta de TEP.

Como se ha comentado previamente, el diagnóstico de certeza se realiza mediante la suma de varios factores, cuya relevancia se describe a continuación:

- Sospecha diagnóstica: ha de haber indicios de la existencia de un TEP agudo en todo paciente que presente disnea de nueva aparición o

empeoramiento de su disnea basal, dolor torácico, hipotensión o síncope que no pueda explicarse por otros mecanismos. Refuerza nuestra hipótesis diagnóstica el hecho de que las pruebas rutinarias realizadas, como el electrocardiograma (ECG) o la radiografía de tórax, sean normales o presenten mínimas alteraciones que no justifican la clínica (tabla 2). En la actualidad disponemos de escalas de probabilidad clínica de TEP, que ayudan a clasificar a los pacientes en diferentes categorías de prevalencia distinta de TEP y a interpretar las demás pruebas diagnósticas. Actualmente, las más usadas son la escala de Wells (tabla 3) y la de Ginebra (tabla 4), aunque contienen numerosos ítems, por lo que en servicios de Urgencias cada vez se utiliza más la escala de Wells modificada (tabla 5).

Tabla 2. Alteraciones más frecuentes en radiografía de tórax y ECG en pacientes con TEP agudo.

Radiografía de tórax	ECG
Derrame pleural	Patrón S1Q3T3
Opacidades	Taquicardia sinusal
Joroba de Hampton	Inversión onda T en precordiales derechas
Atelectasia laminares	Bloqueo de rama derecha
Elevación diafragmática	Arritmias cardíacas
Cardiomegalia	Normal en el 50% casos
Aumento calibre arteria pulmonar	
Normal en 50% casos	

Tabla 3. Escala de Wells.

	Puntuación
Diagnóstico alternativo menos probable que el TEP.	3
Signos o síntomas de TVP.	3
Antecedentes TEP o TVP.	1.5
Inmovilización de al menos 3 días o cirugía en el último mes.	1.5
Frecuencia cardíaca > 100 lat/min.	1.5
Hemoptisis.	1
Cáncer en tratamiento activo o paliativo en los últimos 6 meses.	1
Para dímero-D muy sensible:	
- baja probabilidad: < 2 puntos	
- probabilidad intermedia: 2-6 puntos	
- alta probabilidad: ≥ 6 puntos	
Para dímero-D menos sensible:	
- TEP poco probable: < 4 puntos	
- TEP probable: ≥ 4 puntos	

Tabla 4. Escala de Ginebra

	Puntuación
Edad > 65 años.	1
Antecedentes TVP o TEP.	3
Cirugía con anestesia general o fractura de menos de 1 mes.	2
Cáncer activo sólido/hematológico o curado hace menos de 1 año.	2
Dolor unilateral en extremidad inferior.	3
Hemoptisis.	3
Frecuencia cardíaca 75-94/min	2
Frecuencia cardíaca ≥ 95/min	3
Dolor a la palpación en extremidad inferior y edema.	5
	4
Baja probabilidad: 0-3 puntos Intermedia probabilidad: 4-10 puntos Alta probabilidad: ≥ 10 puntos	

Tabla 5. Criterios de Wells modificados.

Criterio	Puntuación
Síntomas y signos de TVP	3
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	3
Frecuencia cardíaca > 100/min	1.5
Inmovilización prolongada	1.5
Cirugía en las últimas 4 semanas	1.5
TVP/TEP previas	1.5
Hemoptisis	1
Cáncer (en tratamiento, remisión < 6 meses o paliativo)	1
Probabilidad pre-test de TEP:	
- baja: < 4 puntos	
- alta: ≥ 4 puntos	

- Dímero D: es un producto de la degradación de la fibrina que se detecta cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es hidrolizado por la plasmina. Su nombre se debe a que contiene dos fragmentos D de fibrina entrecruzados(3). Puede aparecer elevado en otras afecciones tales como el cáncer, las infecciones, el embarazo y la cirugía, así como en pacientes ancianos. Debido a ello, es una prueba con una alta sensibilidad pero con una baja especificidad. En pacientes normotensos con probabilidad de TEP baja o intermedia, un dímero D de alta sensibilidad (≥95%) negativo (<500 ng/ml) excluye el diagnóstico de TEP. En estos pacientes que no son anticoagulados, la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en los 3 meses posteriores es del 0,14% (intervalo de confianza de 95% [IC 95%]: 0,05-0,41)(4). Si la probabilidad pre-test es alta, no se recomienda realizar la determinación de dímero D ya que se asume que el resultado sería elevado y, en caso de ser negativo, se

efectuaría una prueba de imagen igualmente.

- AngioTAC de arterias pulmonares: actualmente se considera la prueba de imagen de elección. En una revisión sistemática y metaanálisis(5) que incluyó 2.020 pacientes procedentes de 3 estudios, el riesgo tromboembólico de los pacientes que no fueron anticoagulados en base a una angioTAC negativa fue de 1,2% (IC 95%: 0,8-1,8), con un riesgo de TEP fatal de 0,6%. Otro estudio multicéntrico (PIOPED II(6)) evaluó la utilidad del angioTAC de 4, 8, o 16 detectores en pacientes con sospecha de TEP, con una sensibilidad global de 83% (IC 95%: 76-92%) y una especificidad de 96% (IC 95%: 93-97%). Sin embargo, debemos tener en consideración los posibles efectos adversos. Un angioTAC multidetector proporciona una dosis efectiva de radiación de 7 miliSievert, equivalente a 2 años de radiación natural de fondo, lo que supone un riesgo adicional de por vida de cáncer fatal bajo, pero existente(7). Los equipos actuales han disminuido de manera considerable la cantidad de radiación. No obstante, la indicación en mujeres fértiles debe estar justificada en función del balance riesgo-beneficio, siendo de elección siempre que sea posible una gammagrafía de perfusión(8). Durante la lactancia, se desconoce si pudiera haber algún efecto sobre la leche materna. Por último, existen consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia renal. Si fuese imperativo realizar la prueba, se debe llevar a cabo prevención de nefropatía inducida por contraste siguiendo los protocolos diseñados para ello. Un angioTAC negativo descarta TEP en pacientes con probabilidad clínica baja e intermedia. Si la probabilidad clínica es

alta, deberían realizarse más pruebas.

- Gammagrafía de V/Q: se reserva como segunda opción cuando por algún motivo no se puede realizar un angioTAC, como sucede por ejemplo en mujeres embarazadas. En el estudio PIOPED I(9) el valor predictivo negativo de una gammagrafía normal fue de 97% y el valor predictivo positivo de una gammagrafía de alta probabilidad fue de 85-90%. Cuando la prueba es negativa descarta TEP clínicamente significativa. En pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta, una gammagrafía de probabilidad alta confirma el diagnóstico. Si el resultado no es concluyente habría que realizar pruebas adicionales.
- Ecografía venosa de extremidades inferiores: es una de las primeras pruebas a realizar en mujeres embarazadas. También se reserva para pacientes donde la probabilidad clínica y los resultados de las pruebas de imagen son discordantes y no concluyentes.
- Angiorresonancia pulmonar: tampoco es una prueba de primera elección. Se reserva para pacientes alérgicos a contrastes yodados. Está contraindicada en insuficiencia renal grave, embarazo y lactancia, ya que usa contraste con gadolinio.
- Ecocardiografía transtorácica (ETT): más que una prueba diagnóstica, su utilidad radica en su valor pronóstico; aunque en centros donde no esté disponible el angioTAC o en pacientes inestables hemodinámicamente puede ser de interés ya que, si no se encuentran signos ecocardiográficos de afectación de cavidades cardíacas derechas, es muy improbable que dicha inestabilidad se deba a un TEP.

2.1.3. Estratificación pronóstica

Una vez realizado el diagnóstico de TEP, debería efectuarse una clasificación en función del riesgo de muerte, lo que va a determinar el manejo y el tratamiento. El factor pronóstico más importante es la inestabilidad hemodinámica en el momento del diagnóstico(10), aunque también se postulan como factores pronósticos las alteraciones ecocardiográficas y la elevación de marcadores de daño miocárdico en el momento del diagnóstico. No obstante, actualmente, se carece de ensayos clínicos que apoyen de forma fehaciente esta hipótesis(11). Atendiendo a este criterio y a la puntuación en escalas pronósticas (escala PESI y PESI simplificada(12), tabla 6), encontramos las siguientes categorías(13), que requerirán distinto manejo (figura 3):

- ❖ TEP de alto riesgo (antiguamente conocido como TEP masivo): se acompaña de inestabilidad hemodinámica (hipotensión o shock) y tiene una mortalidad de 15%. Los marcadores de daño cardíaco (troponinas y Nt-proBNP) son positivos y existen signos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha. Debido a la alta mortalidad y la gravedad del cuadro, estos pacientes son subsidiarios de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para realizar monitorización continua y el tratamiento de elección, siempre que sea posible, debe ser la fibrinólisis o las técnicas percutáneas. Se debe realizar vigilancia estrecha de hemograma, función renal, coagulación y marcadores de daño miocárdico.
- ❖ TEP de riesgo intermedio (antiguo TEP submasivo): pueden

encontrarse signos ecocardiográficos de disfunción del ventrículo derecho y/o elevación de enzimas cardíacas pero no existe inestabilidad hemodinámica. Su mortalidad oscila entre 3% y 15%. Se corresponde con una puntuación PESI III-IV o PESIs \geq 1. Son pacientes con un elevado riesgo de deterioro hemodinámico, por que deben permanecer, según disponibilidad de recursos, en UCI, unidades de cuidados respiratorios intermedios (UCRI) o en planta de hospitalización pero con monitorización continua (saturación de oxígeno periférico, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial). Es importante realizar una determinación analítica con hemograma, coagulación, función renal y marcadores de daño miocárdico a las 24-48 horas del ingreso para ver la evolución.

- ❖ TEP de bajo riesgo: existe estabilidad hemodinámica y tanto los parámetros analíticos como los ecocardiográficos son normales. Su mortalidad es menor de 1%. Se corresponde con una puntuación PESI I-II o PESIs 0. Estos pacientes pueden ingresar en planta de hospitalización convencional, con monitorización de constantes cada 8 horas, y podría procederse a su alta precoz (3-5 días) si su evolución es favorable. De hecho, existen trabajos de investigación que abogan incluso por el tratamiento domiciliario de este grupo de enfermos(14-16)

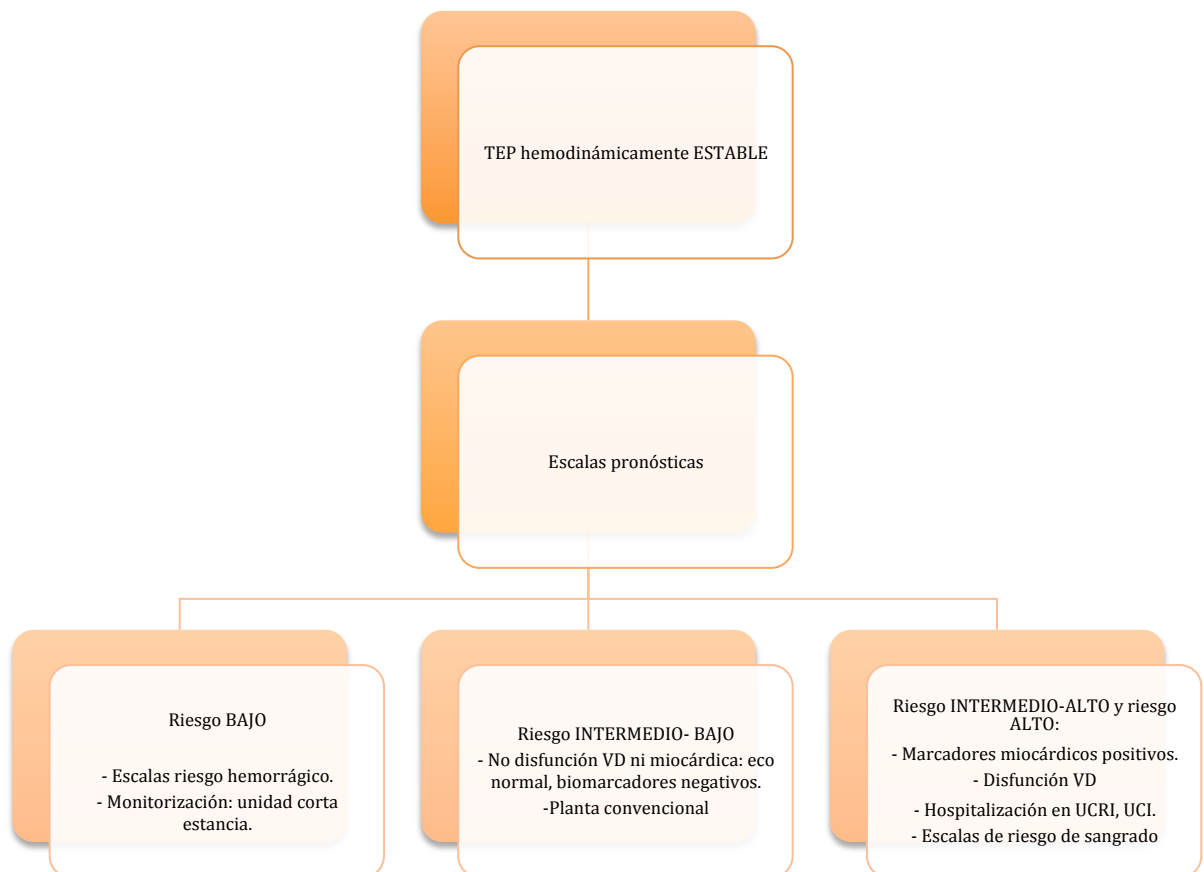
En los pacientes normotensos que debutan con escasos síntomas, esta clasificación cobra mayor importancia, ya que permite identificar un grupo de pacientes que, a priori, no tienen criterios de gravedad, pero que podrían beneficiarse de tratamientos agresivos y que son más propensos a

presentar complicaciones (pacientes con riesgo intermedio)(17).

Tabla 6. Escala PESI y PESI simplificada.

ESCALA PESI	
Edad	1/ año
Sexo varón	10
Cáncer	30
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
Frecuencia cardíaca \geq 110/min	20
Tensión arterial sistólica $<$ 100 mmHg	30
Frecuencia respiratoria \geq 30/min	20
Temperatura $<$ 36°C	20
Estado mental alterado	60
Saturación de oxígeno $<$ 90%	20
<u>Estratificación del riesgo:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Clase I (riesgo muy bajo): $<$ 65 puntos - Clase II (riesgo bajo): 66-85 puntos - Clase III (riesgo intermedio): 86- 105 puntos - Clase IV (riesgo alto): 106- 125 puntos - Clase V (riesgo muy alto): $>$ 125 puntos 	
ESCALA PESI SIMPLIFICADA	
Edad $>$ 80 años	1
Cáncer	1
Enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca \geq 110/min	1
Tensión arterial sistólica $<$ 100 mmHg	1
Saturación de oxígeno $<$ 90%	1
<u>Estratificación del riesgo:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: 0 - Alto riesgo: \geq 1 punto 	

Figura 3. Estrategia de monitorización en pacientes con TEP (modificada de Manual SEPAR de procedimientos número 37. *Manejo basado en la estratificación pronóstica en la tromboembolia pulmonar.* Coordinadores: Javier de Miguel Díez, David Jiménez)



2.1.4.Estrategias de tratamiento

Fibrinolisis

El objetivo de este tratamiento es conseguir una lisis más rápida del coágulo que la que se produce si se emplea heparina exclusivamente. Está indicado en pacientes con TEP con inestabilidad hemodinámica (tensión arterial sistólica (TAS) < 90mmHg mantenida no debida a hipovolemia, sepsis o arritmias cardíacas), shock o parada cardiorrespiratoria (PCR), ya que disminuye la mortalidad frente a otros tratamientos(18).

En pacientes con TEP de riesgo intermedio, sin inestabilidad hemodinámica pero con alteraciones ecocardiográficas que sugieran afectación de cavidades derechas, podría estar indicada la administración de fibrinolíticos si el riesgo de sangrado es bajo(19). El tratamiento trombolítico ha demostrado ser más eficaz y seguro en pautas cortas de 2 horas de administración frente a pautas de 12-24 horas. Con estos regímenes de administración, la estreptocinasa y los activadores tisulares del plasminógeno (r-TPA: alteplasa, tenecteplasa, etc) son igual de eficaces, debiéndose aplicar por vía periférica(20).

Tratamiento endovascular

Se reserva para pacientes con TEP de alto riesgo cuando la fibrinolisis esta contraindicada(21) o ha sido fallida (tabla 7). El objetivo de la intervención percutánea es remover o fragmentar el trombo obstructivo de la arteria pulmonar principal y así, disminuir la resistencia vascular pulmonar

(RVP) (la postcarga del ventrículo derecho) y recuperar la función ventilatoria y el gasto cardíaco(22).

Tabla 7. Contraindicaciones para realización de fibrinólisis

Absolutas	Relativas
Hemorragia intracraneal establecida	TAS > 180 mmHg
Hemorragia intracraneal previa	TAD > 110 mmHg
Ictus isquémico < 3 meses	Hemorragia reciente (no intracraneal)
Neurocirugía reciente	Cirugía reciente
TCE reciente con fractura o lesión cerebral	Procedimiento invasivo reciente
Diátesis hemorrágica	Ictus isquémico > 3 meses
	Anticoagulación
	RCP traumática
	Derrame pericárdico o pericarditis
	Retinopatía diabética
	Embarazo
	Edad > 75 años
	Bajo peso (< 60kg)
	Sexo femenino
	Raza negra

Estas técnicas se realizan con guía angiográfica. Es fundamental la medición y el registro de presiones en la circulación pulmonar, para así estimar la severidad y monitorizar los cambios hemodinámicos durante el tratamiento.

Se pueden realizar diferentes técnicas, solas o combinadas: trombectomía realítica, embolectomía por succión, trombectomía rotacional o trombolisis directa por catéter. El objetivo es la apertura de las arterias pulmonares principales ocluidas y una disminución de la presión arterial pulmonar media (PAPm) en 5 a 10 mm Hg. Existe un riesgo alto de perforación de algún vaso durante el procedimiento, por lo que no se recomienda intervenir vasos de menos de 6 milímetros de calibre. No existen aún ensayos clínicos randomizados que apoyen de forma clara el uso de estas técnicas de forma rutinaria; solo existen series de casos en algunos centros(23).

Fármacos anticoagulantes

- ❖ *Heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y fondaparinux.*

La heparina sódica o HNF ha sido el tratamiento por excelencia hasta la llegada de las HBPM. Es un activador de la antitrombina, cuya función es inhibir la trombina y el factor Xa. Se administra por vía intravenosa en perfusión continua, con una dosis inicial de carga para alcanzar los niveles terapéuticos en un menor tiempo. Su acción se monitoriza a través del APTT (tiempo de tromboplastina parcial activada), que debe estar 1,5-2,5 veces el control(24). Actualmente, se reserva para pacientes sometidos a fibrinólisis y con alto riesgo de sangrado que van a ser anticoagulados. En el pasado se ha usado también en pacientes con insuficiencia renal con aclaramientos de creatinina por debajo de 30 ml/min, pero a día de hoy parece haber evidencias que sugieren que las HBPM podrían ser más eficaces y

seguras(25).

Las HBPM proceden del fraccionamiento de la HNF y poseen una acción anti-Xa superior a ésta. En términos de eficacia (recurrencias tromboembólicas) y seguridad (sangrados mayores) han demostrado ser superiores en la fase aguda de la enfermedad, aunque no hay diferencias en cuanto a mortalidad(26). Habitualmente, no precisan monitorización pero en pacientes obesos mórbidos, embarazadas e insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) se recomienda medir la actividad pico anti-Xa.

Fondaparinux es un fármaco inhibidor directo del factor Xa que carece de efecto frente a la trombina. Se administra en dosis única diaria por vía subcutánea y no provoca trombocitopenia, al contrario que las HBPM, por lo que estaría indicado en estos casos. Además, ha demostrado ser igual de seguro y eficaz que los tratamientos previamente descritos(27).

❖ Anticoagulantes orales: fármacos antivitamina K (AVK)

En España existen dos fármacos disponibles de esta familia: warfarina y acenocumarol. Interfieren competitivamente en el metabolismo de la vitamina K e inhiben la producción de las proteínas de la coagulación dependientes de esta vitamina (factores II, VII, IX y X y proteínas C, S y Z). Su gran desventaja es que precisan de monitorización a través del INR (international normalized ratio), que debe mantenerse entre 2-3, puesto que son los valores donde existe un mejor balance entre eficacia y seguridad(28). En pacientes con labilidad importante en los controles de INR o con imposibilidad de realizarlos, estas terapias no están indicadas.

❖ Anticoagulantes orales de acción directa (ACODs)

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) de 2014 introduce como novedad el tratamiento con ACODs como alternativa a los fármacos AVK, con el mismo rango de clase y nivel de evidencia para todos ellos (recomendación Ib). Por lo tanto, existe suficiente evidencia científica para iniciar tratamiento directamente con dabigatrán (ensayos RECOVER(29) y RECOVER II(30)), rivaroxabán (ensayos EINSTEIN-DVT(31) y EINSTEIN-PE(32)), apixabán (ensayo AMPLIFY(33)) y edoxabán (ensayo Hokusai-VTE(34)). La ventaja de esta familia de fármacos es que no precisan monitorización; sin embargo, uno de sus mayores inconvenientes es que, para la mayoría de ellos, no existen antídotos para revertir su efecto en caso de hemorragia grave, intervención quirúrgica urgente u otra situación que lo requiera. Solo dabigatrán posee un reversor en el momento actual (idarucizumab), que podría administrarse en caso de hemorragia que amenaza la vida del paciente; en los demás casos debería administrarse complejo protrombínico hasta que otros antídotos más específicos estén disponibles(35).

❖ Duración de la terapia anticoagulante

Las últimas guías disponibles establecen un período mínimo de anticoagulación de 3 meses, iniciándose ésta habitualmente con heparinas (bien HNF o HBPM) y, a continuación y de forma solapada, inicio de anticoagulación oral sin suspender heparinas hasta que los anticoagulantes orales alcancen niveles terapéuticos (3-5 días en función del fármaco usado). Sin embargo, en la actualidad, se podría iniciar directamente el tratamiento

con anticoagulantes orales sin fase inicial con heparinas(36).

Tras un periodo de tres meses de anticoagulación, se distinguen tres situaciones:

- embolia pulmonar secundaria a un factor de riesgo transitorio que ya no está presente, en cuyo caso se podría suspender la anticoagulación;
- primer episodio de embolia pulmonar idiopática y bajo riesgo hemorrágico, donde se podría prolongar la profilaxis secundaria más tiempo (6-12 meses);
- embolia pulmonar idiopática recurrente (2 o más episodios), en cuyo caso debe prolongarse la anticoagulación de forma indefinida.

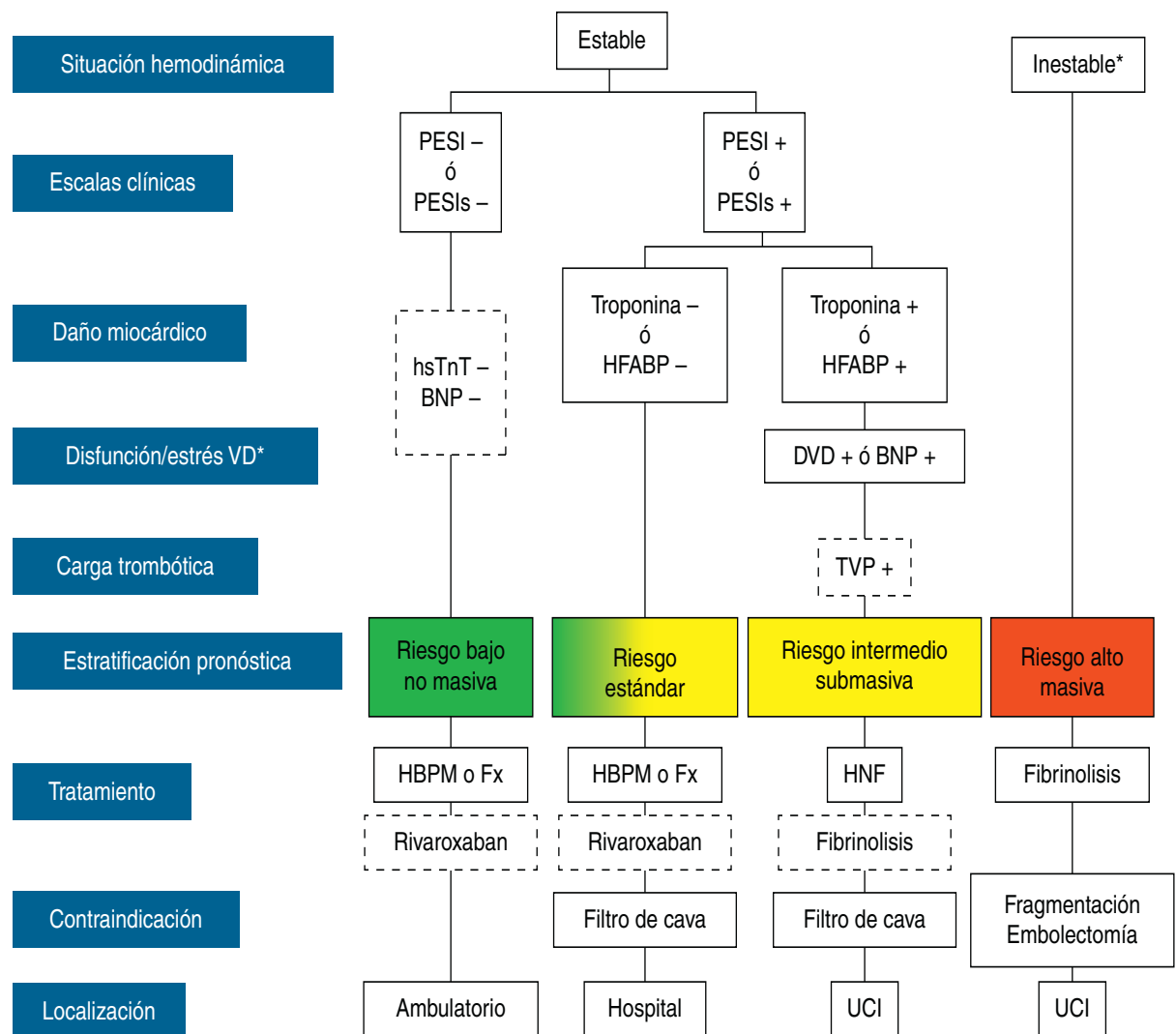
En todos los casos, debe reevaluarse periódicamente el riesgo-beneficio.

Filtro de vena cava

Indicado en pacientes con TEP pero con contraindicación para terapias anticoagulantes.

En la siguiente figura se resume el manejo del paciente con TEP agudo en función de la situación hemodinámica (figura 4).

Figura 4. Resumen del manejo del paciente con TEP agudo en función de su situación hemodinámica (tomado de Uresandi. *National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism*. Arch Bronconeumol. 2013;49(12):534–547)



2.2. HIPERTENSIÓN PULMONAR

2.2.1. Definición y clasificación

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico que puede encontrarse en numerosas entidades clínicas y puede complicar la mayoría de las enfermedades cardiovasculares y respiratorias.

Se define como un incremento de la PAPm ≥ 25 mmHg en reposo, calculada mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD)(37). Los datos disponibles muestran que la PAPm normal en reposo es 14 ± 3 mmHg, con un límite superior de la normalidad de aproximadamente 20 mmHg(37, 38). La importancia clínica de una PAPm en 21-24 mmHg no está clara. Se debe seguir estrechamente a los pacientes cuya PAPm está en esa franja si hay riesgo de hipertensión arterial pulmonar (HAP) (por ejemplo, pacientes con enfermedad del tejido conectivo [ETC] o familiares de pacientes con HAP heredable [HAPH])(37). El término HAP describe a un grupo de pacientes con HP caracterizados hemodinámicamente por HP precapilar, definida por una presión de enclavamiento pulmonar (PEP) ≤ 15 mmHg y una RVP > 3 UW, en ausencia de otras causas de HP precapilar, como la HP causada por enfermedades pulmonares, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) u otras enfermedades raras(37).

La HP se clasifica en función de aspectos clínicos que organizan esta entidad en 5 grupos (tabla 8), atendiendo a sus similitudes en cuanto a la presentación clínica, hallazgos patológicos, características hemodinámicas y estrategia de tratamiento(39).

Tabla 8. Clasificación clínica resumida de la hipertensión pulmonar.

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
2. Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda
2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo 2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo 2.3. Valvulopatías 2.4. Obstrucción del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo congénita/ adquirida y miocardiopatías congénitas 2.5. Estenosis congénita/adquirida de las venas pulmonares
3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar o hipoxia
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 3.2. Enfermedad intersticial pulmonar 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo 3.4. Trastornos respiratorios del sueño 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar 3.6. Exposición crónica a grandes alturas 3.7. Enfermedades del desarrollo pulmonar
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de las arterias pulmonares
4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica 4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares 4.2.1. Angiosarcoma 4.2.2. Otros tumores intravasculares 4.2.3. Arteritis 4.2.4. Estenosis congénita de arterias pulmonares 4.2.5. Parásitos (hidatidosis)
5. Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido o multifactorial.

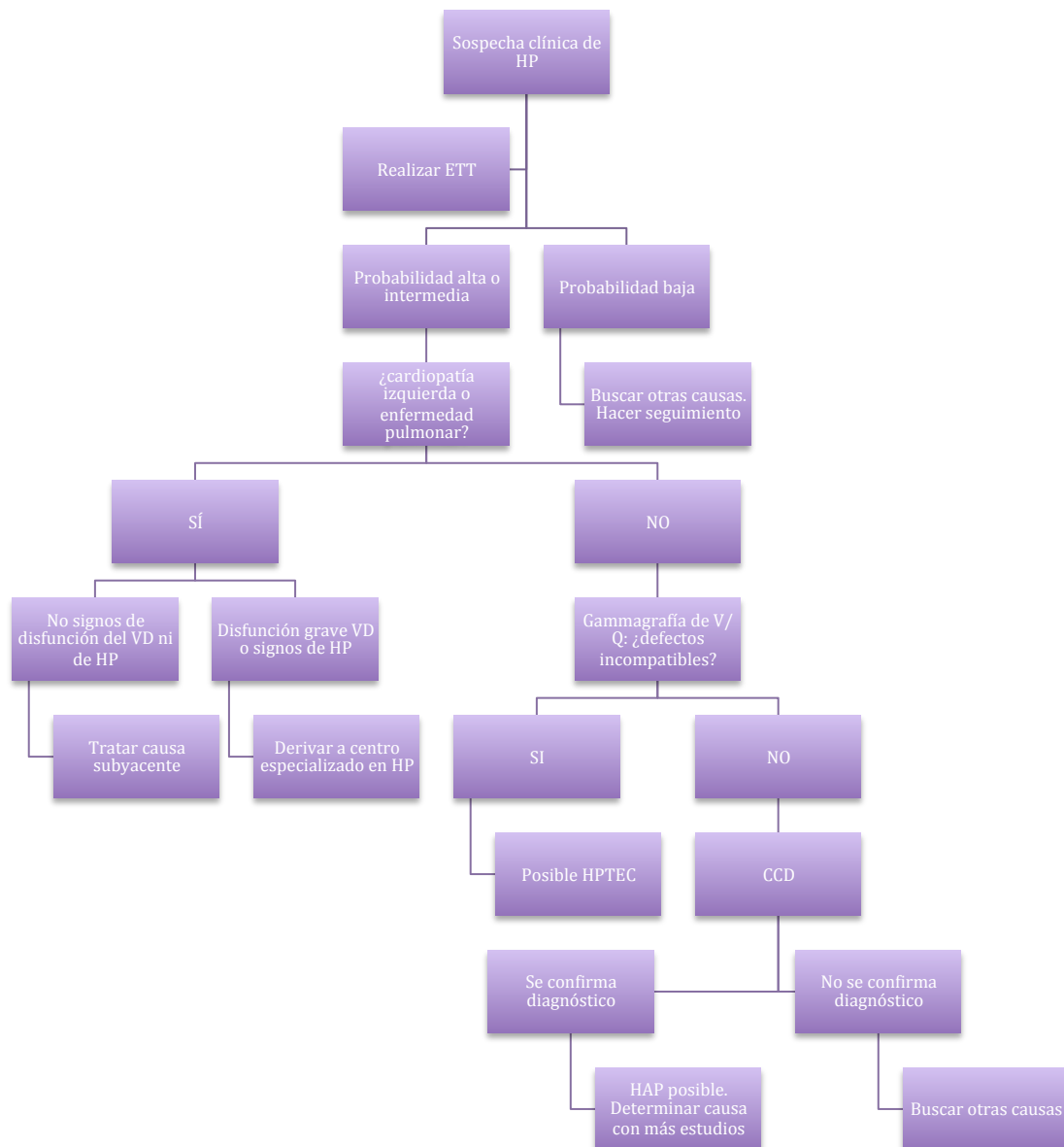
2.2.2.Epidemiología

La incidencia mundial de la HP no se conoce con exactitud. Se considera una enfermedad rara con una prevalencia estimada en España en distintos registros entre 15 y 26 casos/millón de habitantes mayores de 14 años(40). La HP secundaria a enfermedad cardíaca izquierda (grupo 2) parece ser la más común, aunque la HP en este grupo no suele ser grave. Los pacientes de los grupos 2 y 3 constituyen una parte importante de la práctica clínica, sin embargo la información sobre la demografía y la evolución clínica es sorprendentemente escasa, lo que pone de manifiesto que sería útil emplear la metodología de las bases de datos de registros para estos grupos. En otras zonas del mundo, la HP asociada a esquistosomiasis o grandes alturas representan un problema de salud notable.

2.2.3.Diagnóstico

El diagnóstico de esta entidad no es siempre una tarea fácil. Se basa sobre todo en una alta sospecha clínica (figura 5), a partir de la cual se realizará una exploración física y una serie de pruebas para confirmar que se cumplen unos criterios hemodinámicos, intentar describir la causa y evaluar el deterioro, tanto hemodinámico como funcional, que pueda existir. Como se puede inferir, para llegar a un diagnóstico correcto, es necesario poseer conocimientos y experiencia en cardiología, enfermedades respiratorias e imagen radiológica, y es preferible que se realice en una consulta específica con un equipo multidisciplinar.

Figura 5. Ejemplo de algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de HP.



Presentación clínica

La HP se presenta normalmente como un cuadro muy inespecífico, donde predominan los síntomas de disfunción del VD. Al principio, se manifiestan solamente durante el ejercicio o los esfuerzos pero progresivamente, a medida que avanza la enfermedad, se hacen también patentes en reposo. Los más característicos son los siguientes: falta de aire, fatiga, debilidad, angina y síncope. A veces pueden aparecer también náuseas, tos seca y vómitos inducidos por el esfuerzo.

Con la progresión de la enfermedad, podemos observar edemas en miembros inferiores, hepatomegalia, circulación abdominal colateral, ascitis, presión venosa yugular elevada e incluso síntomas relacionados con complicaciones mecánicas de la HP y con la distribución anormal del flujo sanguíneo pulmonar (hemoptisis, ronquera por compresión del nervio laríngeo recurrente debido a dilatación de las arterias pulmonares, sibilancias por compresión de vías aéreas importantes y angina por compresión del tronco coronario común izquierdo). Como complicación final, podrían aparecer signos y síntomas de taponamiento cardíaco por rotura o disección arterial pulmonar.

En la exploración física podemos objetivar: elevación paraesternal izquierda, un componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardíaco, un tercer ruido cardíaco del VD, un soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea y un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar.

Electrocardiograma (ECG)

El ECG presenta una gran variabilidad en sus hallazgos. Puede mostrar desde una prueba normal hasta hallazgos que nos indiquen HP, aunque esto último es más característico en estadios avanzados. Los hallazgos anormales más frecuentes pueden incluir: P pulmonar, desviación del eje a la derecha, hipertrofia del VD, distensión del VD(41), bloqueo completo de rama derecha y prolongación del complejo QRS y QT corregido (que indicaría enfermedad grave)(42). En ocasiones, estas alteraciones se confunden con una isquemia miocárdica anterolateral.

Cuando la enfermedad se encuentra en estadios avanzados, pueden aparecer episodios de arritmias supraventriculares (sobre todo flutter y fibrilación auricular)(43) que conllevan un deterioro clínico significativo, ya que comprometen el gasto cardíaco.

Radiografía torácica

En un alto porcentaje de pacientes con HP, la radiografía se encuentra alterada en el momento del diagnóstico. Los hallazgos más frecuentes son: dilatación central de las arterias pulmonares, pérdida de vasos sanguíneos periféricos y dilatación de aurícula y ventrículo derechos.

Pruebas de función pulmonar y gases arteriales

Estas pruebas son útiles para determinar la contribución de las vías respiratorias o el parénquima pulmonar como causa de la enfermedad. Los pacientes afectados de HP presentan frecuentemente reducción leve-moderada de los volúmenes pulmonares, dependiendo de la gravedad de la

enfermedad(44, 45). Asimismo, la mayoría presenta una disminución de la capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO). Cuando ésta se encuentra anormalmente baja (por debajo del 45% del valor previsto), se asocia con un pronóstico desfavorable(45).

Debido a la hiperventilación alveolar en reposo, la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO_2) es normal o ligeramente más baja de lo normal y la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial ($PaCO_2$) está disminuida(46). En el diagnóstico diferencial de la hipoxemia debe tenerse en cuenta la EPOC, la enfermedad pulmonar intersticial y la apnea central del sueño, que tiene una alta prevalencia en estos pacientes (70-80%)(47, 48).

Ecocardiograma

Esta prueba se emplea para objetivar los efectos de la HP en el corazón y estimar la PAP (49, 50). Debe realizarse en todos los pacientes en los que se sospecha HP y también es útil para deducir el diagnóstico en pacientes cuyos resultados de múltiples mediciones ecocardiográficas sean coherentes con HP.

El cálculo de la PAP se basa en la velocidad pico de regurgitación tricuspídea (VRT) y la presión auricular derecha (PAD), como se describe en la ecuación simplificada de Bernoulli. Las conclusiones derivadas del examen ecocardiográfico deberían ayudar a establecer un grado de probabilidad de HP (tablas 9 y 10).

Tabla 9. Probabilidad de HP por ecocardiografía en pacientes con sospecha de HP.

Velocidad pico regurgitación tricuspídea (m/s)	Otros signos ecocardiográficos de HP	Probabilidad HP por ecografía
≤ 2,8 o no medible	No	BAJA
≤ 2,8 o no medible	Sí	INTERMEDIA
2,9- 3,4	No	
2,9- 3,4	Sí	ALTA
>3,4	No requeridos	

Tabla 10. Otros signos ecocardiográficos usados en probabilidad ecocardiográfica de HP.

Ventrículos	Arteria pulmonar	Vena cava inferior y aurícula derecha
Relación dimensión VD/VI basal >1	Tiempo de aceleración en tracto de salida del VD < 105 ms o muesca mesosistólica	Diámetro vena cava inferior > 21 mm y disminución colapso inspiratorio.
Aplanamiento septo interventricular	Velocidad de regurgitación pulmonar en protodiástole > 2,2 m/s	Área AD (telediástole) > 18 cm ²
Diámetro de la AP > 25 mm		
Deben estar presentes signos ecocardiográficos al menos de dos de las categorías (columnas) para modificar la probabilidad ecográfica de HP		

Si se decide iniciar tratamiento, esta prueba no sería suficiente por sí sola y habría que realizar un CCD.

Tomografía axial computarizada (TAC)

Es una técnica de imagen, ampliamente disponible, que proporciona información, tanto sobre la existencia de alteraciones vasculares, cardíacas, mediastínicas y parenquimatosas derivadas de la HP, como sobre el diagnóstico (dilatación de AD y VD) y su posible causa (HPTEC, enfermedad pulmonar, dilatación esofágica en la esclerodermia, defectos cardíacos congénitos, etc.)(51). Además, es una prueba que puede ayudar a sospechar HP, en pacientes estudiados por otros motivos o que presenten síntomas inespecíficos, si se observa un aumento del diámetro de la AP (>29 mm) o del cociente diámetro pulmonar-aorta ascendente (≥ 1). De hecho, se ha observado que un cociente segmentario arteria:bronquio > 1:1 en 3 ó 4 lóbulos tiene alta especificidad para la HP(52, 53).

La angioTAC de contraste de la AP es útil para determinar si la HPTEC es accesible por cirugía. Puede identificar los hallazgos angiográficos típicos de la HPTEC, como una obstrucción completa, bandas, membranas e irregularidades de la íntima, con la misma fiabilidad y precisión que la angiografía por sustracción digital(54, 55). Con esta técnica se pueden identificar colaterales procedentes de las arterias bronquiales.

La angiografía pulmonar tradicional todavía es necesaria para el estudio de la HPTEC de la mayoría de los pacientes, con el fin de identificar a los que podrían beneficiarse de la tromboendarterectomía pulmonar (TEA) o la angioplastia con balón (ABAP) (56, 57). Un personal experimentado puede

llevar a cabo de manera segura una angiografía en pacientes con HP grave utilizando inyecciones selectivas de medio de contraste. La angiografía también puede ser útil para valorar la presencia de vasculitis o malformaciones arteriovenosas pulmonares, aunque la angioTAC tiene una precisión similar o incluso mayor para ambos diagnósticos y es menos invasiva(58, 59).

Gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q)

La gammagrafía de V/Q ha sido el método de cribado de elección para la HPTC por su alta sensibilidad en comparación con la angioTAC, sobre todo en centros con poca experiencia(60). Si la prueba resulta normal o de baja probabilidad, se puede concluir con una gran fiabilidad que no existe HPTEC (sensibilidad 90-100% y especificidad 94-100%). Sin embargo, muchas veces esta técnica resulta no concluyente. Uno de los inconvenientes de esta prueba es que también podemos encontrar defectos en la perfusión en otras entidades como la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP), con la que debemos hacer un diagnóstico diferencial.

Actualmente, existen nuevas técnicas, como el mapeo de perfusión por resonancia magnética (RM) tridimensional, que ha demostrado tener la misma sensibilidad que la gammagrafía tradicional de perfusión para el cribado de HPTEC; la RM también puede emplearse como una modalidad sin radiación para evaluar la ventilación y la perfusión en la HPTEC(61).

Cateterismo cardíaco derecho y pruebas de hiperreactividad pulmonar

Es una prueba necesaria para la confirmación diagnóstica, tanto de la HAP como de la HPTEC, para evaluar el grado de deterioro hemodinámico y para la realización de pruebas de vasorreactividad pulmonar (tabla 11 y 12). La tasa de morbilidad y mortalidad de la técnica es baja (1,1% y 0,055% respectivamente), siempre que se lleve a cabo en centros con la suficiente experiencia(62).

En pacientes con factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria, signos ecocardiográficos de disfunción del VI sistólica o diastólica o insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada, debe indicarse también cateterismo cardíaco izquierdo (CCI).

La medición de la presión diastólica final del VI es importante para evitar la clasificación errónea de pacientes con una PEP elevada cuando ésta es inesperada o pudiese estar equivocada (ausencia de factores de riesgo de IC con FEVI conservada, tamaño normal de la AI y ausencia de marcadores ecocardiográficos de presiones de llenado del VI elevadas).

En la interpretación de las pruebas hemodinámicas invasivas es imperativo tener en cuenta el cuadro clínico y las pruebas de imagen, sobre todo la ecocardiografía. El cateterismo cardíaco es una prueba que se realiza en último lugar, ya que no está exenta de riesgos, y debe tener siempre el objetivo de responder preguntas que surjan durante el proceso diagnóstico. Así se evita la realización de una técnica invasiva innecesaria, por ejemplo porque ya se haya llegado al diagnóstico por otros métodos. Asimismo, es un

procedimiento complejo desde el punto de vista técnico y requiere una atención meticulosa a los detalles para obtener información que resulte clínicamente útil. Debido a ello, sólo debe llevarse a cabo en centros con alta experiencia.

Tabla 11. Recomendación y nivel de evidencia del cateterismo cardíaco derecho.

Recomendaciones	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Para confirmar diagnóstico de HAP (grupo 1) y apoyar las decisiones terapéuticas	I	C
El CCD debe ser realizado en un centro de referencia con experiencia	I	B
Para monitorizar los efectos del tratamiento con pacientes del grupo 1	Ila	C
Para respaldar la decisión de corregir cortocircuitos cardíacos congénitos	I	C
Pacientes grupo 2 y 3 si son candidatos a trasplante de órgano.	I	C
Pacientes con sospecha de HP y cardiopatía izquierda o enfermedad pulmonar para ayudar en el diagnóstico diferencial	Ilb	C
En pacientes con HPTEC (grupo 4) para confirmar diagnóstico y apoyar decisiones terapéuticas	I	C

Tabla 12. Recomendaciones para las pruebas de vasorreactividad.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Debe realizarse sólo en centros con experiencia	I	C
Se recomienda en pacientes con HAP asociada a drogas para determinar si responden al tratamiento con altas dosis de bloqueadores de canales del calcio	I	C
Se considera respuesta positiva al test de vasorreactividad una reducción de la PAPm ≥ 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm ≤ 40 mmHg con un gasto cardíaco igual o aumentado.	I	C
Se recomienda emplear óxido nítrico para su realización	I	C
Como alternativa, se puede usar epoprostenol i.v.	I	C
Considerar adenosina en algunos casos	Ila	C
Considerar iloprost inhalado	IIb	C

2.2.4. Tratamiento

Este apartado se revisará en el punto siguiente, cuando se aborde la HPTEC.

2.3. HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

2.3.1. Definición

La HPTEC se engloba dentro del grupo 4 en la clasificación clínica de la HP. El diagnóstico se fundamenta en los siguientes criterios(63):

- HP confirmada por CCD ($PAPm \geq 25$ mmHg y $PEP \leq 15$ mmHg);
- alteraciones en la relación V/Q con al menos un defecto de perfusión en una arteria principal o en dos subsegmentarias, o evidencia de trombos intravasculares pulmonares en la TAC, RM o angiografía.
- estos hallazgos tienen que objetivarse tras al menos tres meses de terapia anticoagulante efectiva(64).

2.3.2. Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia acumulada de HPTEC se sitúa entre 0,1% y 9,1% en los dos años siguientes a un episodio de TEP sintomático(64-67). Los datos son muy variables y esto puede atribuirse a posibles sesgos de referencia, a la escasez de síntomas en determinados casos y también a la complejidad para diferenciar los síntomas de TEP agudo de la HPTEC preexistente(65, 68).

Según los registros utilizados como referencia y según la región de donde proceden dichos registros, la prevalencia y la incidencia anual de la HPTEC es muy variable(69), aunque hay datos que sugieren que puede aparecer aproximadamente en 5 individuos/millón/año (65, 70). La media de edad al diagnóstico es de 63 años y la incidencia es similar en ambos

sexos(65).

A lo largo de los años, a través de los diferentes estudios realizados en este campo, se han ido identificando diferentes situaciones clínicas que pueden predisponer a un mayor riesgo de desarrollo de HPTEC y que, además, se asocian con un peor pronóstico (tabla 13).

Tabla 13. Factores asociados con el desarrollo de HPTEC.

Tipo de TEP	Enfermedades asociadas
Masivo	Trombofilias
Idiopático	Esplenectomías
Recurrente	Derivación ventrículo-peritoneal
	Neoplasias
	Tratamiento con levotiroxina
	Enfermedades inflamatorias crónicas
	Catéter permanentes.

Parece evidente que el factor de riesgo más notorio sea un episodio de TEP previo al desarrollo de la enfermedad(69). Sin embargo, existen otros trastornos que se han relacionado con este aumento de riesgo, como pueden ser (64, 65, 71, 72):

- algunos trastornos trombofílicos (anticoagulante lúpico/anticuerpos antifosfolípidos, deficiencia de proteínas S y C, resistencia a la proteína C activada con mutación del factor V Leiden, mutación del gen de protrombina, deficiencia de antitrombina III y factor VIII elevado), identificados en 31,9% de los pacientes;

- la esplenectomía, en 3,4% de los casos; aunque no se conoce el mecanismo fisiopatológico mediante el cual ambos hechos están relacionados, algunos autores sugieren la situación de hipercoagulabilidad de los pacientes esplenectomizados debido a la presencia de eritrocitos anormales que activan, por varios mecanismos, el proceso de la coagulación como causa de este aumento de riesgo;
- válvula ventricular-auricular para el tratamiento de la hidrocefalia;
- osteomielitis crónica;
- enfermedad inflamatoria intestinal;
- procesos crónicos, como infecciones o procesos inflamatorios, etc.;
- el tratamiento sustitutivo con levotiroxina, que da como resultado un incremento en las concentraciones de factor de Von Willebrand y acorta la formación del trombo plaquetario in vitro.

Sea cual sea la causa, el mecanismo patogénico comúnmente aceptado para la producción de HPTEC es la no resolución del trombo mediante su transformación en material fibrótico.

Finalmente, no parecen existir por el momento ninguna alteración genética relacionada con el desarrollo de HPTEC(69).

2.3.3. Etiopatogenia

El mecanismo de producción de la HPTEC es la oclusión crónica de las arterias pulmonares de gran o mediano calibre por material organizado (trombos), lo que da lugar a un aumento de las RVP en primer lugar, a HP posteriormente y, en fases más avanzadas, a fallo ventricular derecho con la consiguiente muerte del individuo si no se realiza un diagnóstico adecuado y un tratamiento eficaz. Estos trombos se encuentran fuertemente adheridos a la pared de la arteria, sustituyendo la capa íntima normal. Pueden ocluir de forma total o parcial el flujo, formando en este último caso diferentes grados de estenosis (68, 70, 73-75).

No existe una relación proporcional entre el número de arterias obliteradas y las cifras de HP, lo que hace pensar que la teoría mecánica exclusiva probablemente sea una teoría incompleta(65, 72). El evento inicial podría ser el embolismo pulmonar agudo, pero la progresión de la enfermedad resultaría del remodelado vascular progresivo de los pequeños vasos, causado por infección, fenómenos inmunológicos, inflamación y células progenitoras circulantes o residentes en la vasculatura(65, 72, 73, 76).

Se han identificado y tipificado los diferentes tipos de progenitores celulares que intervienen en el remodelado vascular en los pacientes con HPTEC: las células CD34+Flk-1+ se identificaron en vasos proximales y distales (una subpoblación marcada con triple tinción CD34+Flk-1+CD133+ es indicativa de células progenitoras endoteliales), las células inflamatorias CD45+ y secretoras de colágeno (procolla-gen-1+) se detectaron en la pared vascular proximal. Parece ser que una trombosis arterial pulmonar no

resuelta puede ser el factor determinante para que las células endoteliales vasculares den comienzo a su transición mesenquimal(72).

Desde el punto de vista histológico, las zonas enfermas se caracterizan por el crecimiento de la íntima y el incremento del grosor de la media. Estos hallazgos son, en muchas ocasiones, indistinguibles de los encontrados en la HAP. Se han objetivado numerosas lesiones en las arterias pequeñas y las arteriolas pulmonares, incluyendo fibrosis excéntrica (67%) y concéntrica de la íntima, fibroelastosis laminar de la íntima y proliferación fibromuscular interna (combinado 80%). Además, se han identificado lesiones plexiformes en 67% de los pacientes(64).

En cuanto a la coagulación, solo un pequeño número de factores trombofílicos se ha relacionado estadísticamente con la HPTEC (como por ejemplo los anticuerpos antifosfolípidos, el anticoagulante lúpico y el factor VIII elevado) y no se ha demostrado de manera concordante la presencia de anomalías de la fibrinólisis(65, 67, 71).

Cuando se analiza el pulmón afecto al microscopio, se observan zonas de enfermedad microvascular en regiones ocluidas y no ocluidas, con remodelado postcapilar parcheado relacionado con cortocircuitos venosos broncopulmonares, y también con la presión, la inflamación y la liberación de citosinas y mediadores vasculotróficos(65, 76). Esto podría explicarse por la existencia de fuerzas de desgarro en las zonas no obstruidas. Asimismo, se ha establecido la existencia de circulación colateral que reperfundee las áreas distales a la obstrucción completa(76)

Los mecanismos inflamatorios intervienen de manera elemental en la

fisiopatología. La histología de los trombos resecados por endarterectomía pulmonar ha puesto de manifiesto la existencia de linfocitos, macrófagos y neutrófilos en dicho material, con lo que, aunque estas células son parte de la resolución de trombos, parece plausible que desempeñen también un papel patogénico en la HPTEC.

En el sobrenadante resecado en endarterectomía pulmonar, se han identificado determinados marcadores inflamatorios elevados en comparación con tejido de pacientes sanos: IL-6, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), proteína interferón e inducida por 10 (IP-10), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1 α , y quimioquinas ligando 5 (RANTES: *regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*).

Por otra parte, en numerosos estudios se ha objetivado un incremento de mediadores de la inflamación en plasma de pacientes con HPTEC con respecto a controles sanos, incluyendo IL-6, IL-8, IL-10, IP-10, monoquina inducida por interferón, MIP1 α , MCP-1 y matriz metalopeptidasa 9.

De especial importancia es IP-10, pues ha demostrado que induce la proliferación de fibroblastos. Esto podría situarlo como un factor determinante en la no resolución de trombos y en el desarrollo de tejido cicatricial intravascular crónico.

Por otra parte, los monocitos son reclutados en el trombo y expresan factores proangiogénicos, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos básico y la IL-8(64).

En las lesiones plexiformes encontramos infiltrados inflamatorios y

elevación de citocinas, entre las que destacan las de la familia RANTES y la fractalquina (CX3CL: citocina en forma soluble unida a la membrana celular de las células endoteliales, que realiza su acción ensamblándose a un receptor de membrana y se expresa en diferentes tipos de células, incluyendo monocitos y linfocitos-T).

Se han relacionado los valores de MCP-1 con parámetros hemodinámicos de gravedad (inmunorreactividad de MCP-1 sobre células endoteliales, de músculo liso y macrófagos de la neoíntima desarrollada en las arterias pulmonares)(64, 72). También se han correlacionado los valores de IL-6 e IL-8 con la inestabilidad hemodinámica tras una endarterectomía(72).

2.3.4. Diagnóstico

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas de la HPTEC en su fase inicial son inespecíficas y se debe tener un alto grado de sospecha para poder diagnosticar esta entidad en base a ellos. Se calcula una demora de 14 meses entre el inicio de los síntomas y su diagnóstico en centros especializados(77).

A medida que avanza la enfermedad aparecen nuevos síntomas, como disnea e hipoxemia severa, hemoptisis o fallo ventricular derecho. Llegados a este punto, deberemos realizar el diagnóstico diferencial con el TEP y con la HAP, siendo más frecuente la hemoptisis en la HPTEC y el síncope en HAP(78).

Pruebas complementarias

Las pruebas complementarias de imagen son de utilidad en el diagnóstico de los pacientes en los que se sospecha esta entidad. La ETT sigue siendo la prueba inicial para calcular la probabilidad de que exista HP; además aporta datos de la función del VD. Una ecocardiografía sin datos de HP descarta razonablemente el diagnóstico.

El valor predictivo negativo (cercano al 100%) de la gammagrafía de ventilación perfusión la convierte en la prueba de elección para descartar la HPTEC. Así mismo, si la prueba es patológica es muy sugestiva de la existencia de HPTEC(79).

Sin embargo, la prueba de imagen diagnóstica de elección es la angioTAC(20). No obstante, siempre que quiera descartarse la enfermedad, la prueba de mayor sensibilidad sigue siendo la gammagrafía de V/Q, como hemos comentado anteriormente, y debería complementar a la angioTAC en casos dudosos(77).

Además de objetivar los defectos de perfusión, la angioTAC permite valorar otra serie de alteraciones, como por ejemplo las existentes en el parénquima pulmonar (enfisema o enfermedad intersticial) o la hemoptisis producida por ramas colaterales hipertrofiadas de las arterias bronquiales(80). Por otra parte, hay que tener en cuenta que las alteraciones de la perfusión se manifiestan como un patrón en mosaico, que no es exclusivo de la HPTEC, ya que también puede aparecer en 12% de los pacientes con HAP(81).

En el TEP crónico podemos encontrar los siguientes hallazgos radiológicos en la angioTAC(82):

- trombo organizado con irregularidades de la pared;
- obstrucción completa o parcial filiforme de las arterias pulmonares;
- estenosis en forma de anillo, membranas o bandas.

Estos hallazgos pueden encontrarse también en otras entidades, como por ejemplo, el sarcoma de la arteria pulmonar, las vasculitis de grandes vasos y la mediastinitis fibrosante, enfermedades con las que deberemos realizar un diagnóstico diferencial(83).

Una alternativa a la angioTAC podría ser la RM pulmonar. La principal limitación es que la vasculatura pulmonar se valora peor en esta prueba, por lo que no suele usarse(84).

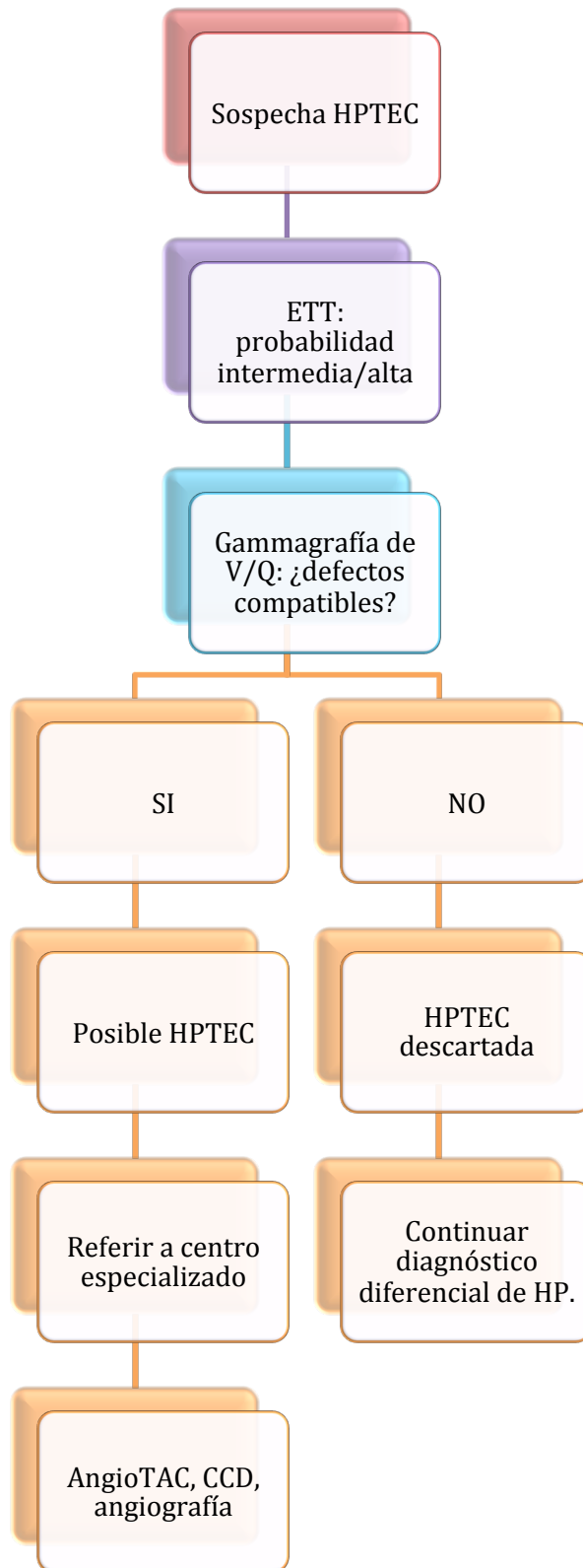
Cuando se confirma la existencia de HPTEC, el siguiente paso sería derivar al paciente a un centro de referencia con experiencia en TEA. De este modo, se finalizaría la evaluación realizando un CCD y una arteriografía pulmonar(65).

El CCD resulta una prueba esencial en el diagnóstico, ya que con su realización podemos medir valores hemodinámicos elementales para confirmar la existencia de HPTEC: PAPm \geq 25 mmHg y una presión de oclusión de la arteria pulmonar \leq 15 mmHg. Además, nos permite determinar la gravedad del cuadro hemodinámico así como medir el valor de la RVP pre y postoperatoria, que constituye por sí solo un valor predictivo a largo plazo(85).

A día de hoy no se dispone de la suficiente evidencia científica que justifique la realización de un cribado sistemático de HPTEC tras un episodio de TEP, puesto que al menos un 25% de los casos de HPTEC cursan sin TEP previo(78). Sin embargo, siempre se debe tener en consideración el posible desarrollo de HPTEC en el seguimiento de pacientes con TEP, sobre todo en aquellos que presenten síntomas compatibles con esta entidad tras tres meses de correcta anticoagulación(20). Por tanto, la HPTEC debe considerarse en todos los casos dentro del algoritmo diagnóstico (figura 6) de la HP y se debe tener una alta sospecha en aquellos pacientes con TEP previo(65).

La siguiente figura (figura 6) integra dentro del algoritmo diagnóstico todas las pruebas complementarias señaladas previamente.

Figura 6. Diagnóstico HPTEC.



2.3.5. Tratamiento

La HPTEC es un tipo particular de HP en la que, si es posible la implementación de un tratamiento quirúrgico (TEA), los resultados pueden ser espectaculares, siendo éste por tanto el tratamiento de elección. El inconveniente es que esta intervención no puede realizarse en todos los casos, debiéndose seleccionar muy bien, en base a criterios de operabilidad, los pacientes candidatos a cirugía.

En los casos donde la TEA no sea posible, existen otras opciones terapéuticas como el tratamiento médico y la ABAP.

Tromboendarterectomía pulmonar (TEA)

Tras el diagnóstico de HPTEC, lo primero a implantar es una pauta de anticoagulación crónica (tabla 14). El siguiente paso sería derivar al paciente a un centro donde se realice TEA para someterse a una evaluación en la que se determine la accesibilidad quirúrgica y la operabilidad.

Tabla 14. Secuencia de acciones tras diagnóstico de HPTEC

1. Anticoagulación permanente.
2. Derivar centro con posibilidad de TEA.
3. Si TEA no posible: - segunda opinión sobre TEA - angioplastia con balón - tratamiento médico
4. Si no responde al tratamiento → valorar trasplante pulmonar en centro especializado.

No se dispone de datos concluyentes sobre el esquema de anticoagulación a seguir ni tampoco sobre si algún anticoagulante es superior

a otro (nuevos versus clásicos); tampoco se conoce si son efectivos en la fase de tratamiento o mantenimiento de la HPTEC(86).

Una vez pautado el esquema de anticoagulación, el próximo paso debe ser, como se ha expuesto, la valoración por un equipo quirúrgico con experiencia, para determinar accesibilidad quirúrgica y operabilidad(87). Esta valoración se lleva a cabo mediante la combinación de datos objetivos, como los factores pronósticos del paciente, las características hemodinámicas y las pruebas de imagen, con otros como la experiencia quirúrgica del centro.

Los criterios de operabilidad se determinan por los siguientes elementos:

- la accesibilidad quirúrgica de las lesiones trombóticas crónicas, en base a la experiencia del equipo quirúrgico;
- la carga trombótica observada en las pruebas de imagen, que se correlaciona con el grado de compromiso hemodinámico observado en el CCD;
- la previsión de que la TEA producirá un beneficio hemodinámico y clínico en el paciente;
- y la comorbilidad asociada, que no represente una contraindicación para la cirugía.

En algunos trabajos, como el de Berman y cols(88), se establece que la edad del paciente no es un factor limitante en sí para la realización de TEA. En este sentido, existen datos suficientes para postular que, pacientes por encima de los 70 años de edad sometidos a esta intervención, tienen un riesgo de mortalidad temprana comparable al de aquellos más jóvenes; sin embargo, la estancia en UCI y la hospitalización han demostrado ser más

prolongadas en el grupo de mayor edad. Por otro lado, la enfermedad coronaria sí que se ha asociado con una mayor mortalidad, tanto intrahospitalaria como al año de la cirugía(87).

Existen otros factores que implican una mayor dificultad técnica a la hora de realizar la cirugía aunque no han demostrado aumentar la mortalidad. Entre ellos se encuentran un índice de masa corporal elevado(89), pacientes altos y portadores de una esternotomía previa.

Los pacientes con RVP elevada ($1.000-2.000 \text{ dyn/s/cm}^{-5}$) en la evaluación preoperatoria presentan una mayor mortalidad, según los datos registrados en algunos centros. Pero no por ello este hallazgo constituye una contraindicación para la realización de TEA.

Parece de sentido común inferir que los pacientes con HP más avanzada y aquellos con fallo ventricular establecido cuentan con un riesgo quirúrgico incrementado y una mayor mortalidad(90). En un informe reciente, el grupo de San Diego reportó una disminución del riesgo de mortalidad operatoria global de 2,2% después de la cirugía de TEA en 500 pacientes intervenidos entre 2006 y 2010. En este mismo grupo, los pacientes con una RVP preoperatoria superior a $1.000 \text{ dyn/s/cm}^{-5}$ experimentaron una tasa de mortalidad de 4,1%, en comparación con 1,6% en aquellos con una RVP más baja(87).

En la actualidad, la TEA sigue siendo el tratamiento de elección en todos los casos en los que su realización es posible(85). La técnica consiste en la disección del endotelio vascular de ambas arterias pulmonares con el objetivo de restaurar el flujo distal y aliviar la postcarga del ventrículo

derecho. Tras su realización, se debe implantar una terapia anticoagulante de forma indefinida. Una vez realizado el procedimiento, los pacientes precisan vigilancia en unidades de cuidados intensivos postquirúrgicos.

Si atendemos a datos nacionales, López-Gude y cols(90) publicaron datos de supervivencia, tras analizar una cohorte de más de 100 pacientes sometidos a TEA, del 91%, 90% y 84% durante un periodo de seguimiento de 1, 3 y 5 años respectivamente. La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue de 6% y la complicación postoperatoria más relevante fue la lesión pulmonar por reperfusión, presente en aproximadamente el 20% de los pacientes, convirtiéndose así en un factor de mortalidad hospitalaria independiente. Aunque la HP residual tras la TEA se detectó en 14 pacientes, la supervivencia a los 3 y 5 años fue de 91% y de 73%, respectivamente.

Tratamiento médico

No es un tratamiento de primera elección ni tampoco posee la misma eficacia que el tratamiento quirúrgico, por lo que se recurre a él en el caso de que los pacientes no sean subsidiarios de cirugía, en sujetos en los que la TEA no haya sido exitosa, persistiendo enfermedad residual, o se hayan presentado recurrencias tras su realización, y como terapia puente hasta la evaluación quirúrgica por un equipo especializado, siempre que no suponga un retraso en la derivación del paciente. Es importante recalcar que la terapia puente no dispone de ensayos clínicos que la avalen.

Una de las razones más habituales para no recomendar tratamiento quirúrgico es la inaccesibilidad del trombo. También es común que no se considere que el paciente sea candidato a la cirugía debido a sus

comorbilidades y a la discordancia entre la carga trombótica y el deterioro hemodinámico, que podría deberse a otras causas.

En esta entidad se han usado diversas clases de fármacos, inhibidores de los receptores de la endotelina (ARE), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPD5) e inhibidores de la guanilato ciclasa soluble, aunque solo tres fármacos se han estudiado en HPTEC y por tanto podrían pautarse con seguridad: bosentán, sildenafilo y riociguat. De ellos, solo riociguat está aprobado específicamente para pacientes con HPTEC, en concreto para pacientes inoperables o con HP residual o recidivada tras la cirugía.

En un ensayo clínico llevado a cabo por Ghofrani y cols(91), en el que se incluyeron 261 pacientes tratados con riociguat o placebo durante 16 semanas, se concluyó que los pacientes tratados con riociguat presentaron una mejoría en el test de la marcha de 6 minutos de 39 metros en comparación con los que recibieron placebo. Además, se objetivó mejoría de la situación hemodinámica, del estado funcional de la OMS y en los niveles de NT-proBNP en relación con la administración de riociguat. Un estudio posterior realizado a más largo plazo confirmó los beneficios clínicos y el perfil de seguridad de este fármaco(92).

La prescripción de ARE es común en los pacientes con HPTEC (hasta un 20% según los centros en Estados Unidos). En el estudio BENEFIT, en el que se randomizaron 157 pacientes con HPTEC inoperable o residual a recibir bosentán versus placebo, se observó una reducción de 24% en las RVP y una mejoría de la clase funcional en el grupo de bosentán(93). No obstante, es importante reseñar que el estudio no cumplió con su criterio de

valoración principal, que era la mejora significativa de la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos.

Se ha estudiado la utilidad de otros ARE en pacientes con HPTEC, como macicentán mediante el estudio MERIT-1(94), un estudio en fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo, que engloba 80 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: HPTEC inoperable, clase funcional II-III, RVP de al menos 400 dyn x seg /cm⁵ y distancia de 150-400 m en el test de la marcha de los 6 minutos. El *endpoint* primario del estudio fue el descenso de las RVP. Se observó que en el grupo de macicentán, las RVP disminuyeron significativamente tras 16 semanas de tratamiento y fue bien tolerado, con un buen perfil de seguridad.

En el tratamiento médico de la HPTEC se han usado de igual manera IPD5, como sildenafil. Este fármaco ha sido evaluado en varios ensayos clínicos, sin objetivarse mejoría significativa en el test de la marcha, pero sí en las RVP y en los cuestionarios de síntomas y calidad de vida(95, 96).

Los fármacos derivados de la prostaciclina como iloprost, trepostinil y epoprostenol, también han sido utilizados y estudiados en grupos pequeños de pacientes, aunque en estos trabajos no había grupo control(97-99). De esta forma, se han identificado mejoras en las características hemodinámicas y en el estado funcional de los pacientes, aunque estos resultados deberían ser comprobados en grupos más grandes de enfermos y de forma controlada y randomizada.

Como se ha mencionado anteriormente, la eficacia del tratamiento médico con respecto al quirúrgico es escasa. Por lo tanto, el tratamiento

médico no debe sustituir nunca a la TEA en pacientes con criterios de operabilidad y accesibilidad, ni retrasar la derivación a un centro con un equipo capaz de realizar dicha técnica(100).

Angioplastia con balón de las arterias pulmonares (ABAP)

Esta técnica se ha instaurado recientemente como una alternativa eficaz a la TEA para el tratamiento de la HPTEC. Consiste en identificar las áreas de obstrucción vascular utilizando angiografía selectiva y realizar posteriormente una dilatación con balón de los vasos afectados.

Durante más de 20 años se ha intentado perfeccionar esta técnica así como los criterios de selección de los pacientes candidatos a la misma. La primera ABAP se realizó en 1988(101), y en 2001, se publica la primera serie de casos(102) de 18 pacientes tratados con esta técnica. Los enfermos se sometieron a una mediana de tres procedimientos y se logró una reducción de la PAPm y una mejoría del test de la marcha de 6 minutos y de la clase funcional de forma significativa. No obstante, 11 de ellos sufrieron lesiones en los segmentos del pulmón tratado, requiriendo 3 de ellos ventilación mecánica y produciéndose el fallecimiento en uno de los casos. A pesar de haberse demostrado los beneficios del procedimiento, la alta tasa de complicaciones presentadas no permitió justificar su uso generalizado.

Sin embargo, otros grupos de estudio posteriores (Japón(103-105) en 2012 y Noruega(106) en 2013) recuperaron el interés en esta técnica por sus buenos resultados. El grupo de trabajo de Japón, a través de sus diversos trabajos (el más grande fue realizado en 68 pacientes considerados inoperables), concluyó tras una mediana de 4 procedimientos, que la PAPm

disminuía significativamente, identificando mejoras en la clase funcional de la NYHA y en la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos. Las complicaciones más relevantes fueron edema de reperfusión, ruptura vascular y hemoptisis. El grupo de Noruega confirmó, a través de sus series de casos (la mayor de 21 pacientes), los beneficios observados por los grupos previos, con una tasa de lesión pulmonar por reperfusión del 35% y una mortalidad del 10%.

En pacientes con HPTEC residual, la ABAP ha demostrado ser un procedimiento seguro y eficaz. Sin embargo, su papel en el tratamiento de la HPTEC está aun por definir, sobre todo en centros donde se realiza TEA.

Hasta el momento, en España, se realiza solamente en pacientes considerados no candidatos a cirugía. Velázquez et al(107) ya comunicaron su experiencia inicial y hasta la fecha actual se han realizado más de 100 procedimientos de ABAP.

Para concluir, podemos resumir el tratamiento de la HPTEC en los siguientes conceptos (tabla 15):

- la TEA es el mejor tratamiento conocido hasta la fecha;
- la ABAP se reserva para pacientes no candidatos a cirugía;
- el único fármaco aprobado específicamente para la HPTEC es el riociguat, aunque pueden utilizarse otros con un menor grado de recomendación.

Tabla 15. Recomendaciones de tratamiento para HPTEC

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Anticoagulación a largo plazo	I	C
TEA quirúrgica si indicada	I	C
Riociguat tras tratamiento quirúrgico fallido, recurrencias o inoperabilidad	I	B
Uso de otros fármacos aprobados para HAP si síntomas en pacientes inoperables	IIb	B
Angioplastia con balón si TEA no posible o no indicada por balance riesgo/beneficio	IIb	C

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

Existen factores asociados al desarrollo de HPTEC que pueden aparecer en el momento del episodio agudo de TEP. Su identificación puede ayudar a detectar precozmente a los pacientes de mayor riesgo e instaurar un seguimiento más estrecho de su evolución, con el objetivo de realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento temprano de esta enfermedad, de cara a mejorar su pronóstico. Uno de los factores descritos de mayor importancia es la presencia de una PAPs > 50 mmHg en el momento del diagnóstico del TEP.

3.2. OBJETIVOS

Objetivo principal

Identificar la prevalencia de pacientes con un TEP agudo que presentan una cifra de PAPs > 50 mmHg en el momento del diagnóstico.

Objetivos secundarios

- Conocer las características de los pacientes con TEP agudo, con el propósito de determinar si existen diferencias entre los que debutan con una PAPs > 50 mmHg en el momento del diagnóstico respecto a los que presentan cifras de PAPs ≤ 50 mmHg.
- Identificar los factores asociados con la existencia de HP durante el episodio agudo del TEP.
- Analizar la evolución en el tiempo de ambos grupos de estudio.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. POBLACIÓN

Durante el periodo de estudio (desde enero de 2010 hasta octubre de 2013) se analizaron prospectivamente pacientes ingresados por TEP agudo en los Servicios de Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y del Hospital Central de la Defensa.

El diagnóstico de TEP se basó en la combinación de los siguientes criterios y en la confirmación posterior mediante las pruebas de imagen que se describen a continuación:

- Criterios clínicos: el diagnóstico de sospecha se realizó en todos aquellos pacientes que presentaron alguno de estos síntomas: disnea, síncope, dolor torácico, hemoptisis o insuficiencia cardíaca; sin otra causa evidente que los justificase.
- Criterios analíticos: en estos pacientes se obtuvo una analítica sanguínea con hemograma, coagulación (incluyendo determinación de dímero D), bioquímica completa (con marcadores de daño miocárdico) y gasometría arterial basal. Se reforzó la sospecha diagnóstica en los pacientes con dímero-D elevado e insuficiencia respiratoria parcial o hipoxemia (a veces también acompañada de alcalosis respiratoria).
- Criterios radiológicos: en todos los casos, el diagnóstico se confirmó mediante pruebas de imagen, bien por angioTAC o por gammagrafía de ventilación-perfusión en los pacientes en los que la primera prueba estaba contraindicada.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Diagnóstico no confirmado mediante prueba de imagen.
- Diagnóstico de TEP incidental sin sospecha clínica previa.
- Disponibilidad de ecocardiograma previo con alteraciones compatibles con hipertensión pulmonar o dilatación/disfunción del ventrículo derecho.

4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo observacional. Para el cálculo del tamaño muestral se estimó, en base a trabajos previos, una incidencia de HP secundaria a TEP del 5% (con una precisión de $\pm 4\%$ y un nivel de confianza del 95%). Aumentando esta cifra en un 10% para cubrir posibles pérdidas, el tamaño muestral finalmente requerido fue de 127 pacientes.

4.3. MÉTODOS DE MEDICIÓN

Tras seleccionar los pacientes que debían ser incluidos en el estudio, se llevó a cabo la recogida de datos. Se incluyeron las siguientes variables:

- Datos demográficos: edad, sexo, raza, índice de masa corporal (IMC) y profesión.
- Hábitos tóxicos y factores de riesgo trombótico: tabaquismo, cirugía reciente, antecedente de cáncer, ictus previo, viaje de larga duración en las semanas anteriores, episodio previo de trombosis (TVP o TEP).

- Síntomas: disnea, dolor torácico, síncope, hemoptisis o insuficiencia cardíaca.
- Signos de la exploración física: alteración hemodinámica (TAS<90 mmHg), taquipnea.
- Parámetros analíticos:
 - Hemograma, coagulación, bioquímica completa con marcadores de daño miocárdico y gasometría arterial basal en el momento de su llegada a Urgencias.
 - Posteriormente se realizó estudio de hemostasia, incluyendo determinación de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, factor VIII, antitrombina III, factor V de Leiden, hiperhomocisteinemia y proteína C y S.
- Pruebas de imagen:
 - AngioTAC: el diagnóstico lo realizó el médico especialista en radiología de guardia o bien el especialista en radiología de tórax en aquellos pacientes que ya se hallaban hospitalizados en planta y que presentaron el evento durante su ingreso. Se precisó el número de defectos de perfusión, así como su localización y distribución por el árbol vascular pulmonar.
 - Gammagrafía de V/Q: llevada a cabo por el especialista en medicina nuclear. Se describieron las alteraciones en la relación ventilación-perfusión pulmonar, dando como resultado una probabilidad baja, intermedia o alta de diagnóstico de TEP. Se tuvieron en cuenta sólo los pacientes que tenían una probabilidad intermedia/alta.

- Ecocardiograma: La técnica se llevó a cabo por un especialista en cardiología. Se realizó a todos los pacientes en las primeras 24 horas del diagnóstico, estimándose en todos ellos la PAPs. En base al resultado, se determinó un punto de corte en 50 mmHg para dividir a los pacientes en los dos grupos de estudio: pacientes con HP al diagnóstico (aquellos que presentaban una PAPs>50 mmHg) y pacientes sin HP al diagnóstico (aquellos que presentaban una PAPs≤50 mmHg). Además se obtuvieron datos sobre el grado de dilatación de cavidades derechas. Se excluyeron del análisis de grupos los pacientes que disponían de un ecocardiograma previo con datos de hipertensión pulmonar o dilatación/disfunción del ventrículo derecho.
- Pruebas de función respiratoria: en el laboratorio de función respiratoria se realizó espirometría basal y test de difusión de monóxido de carbono.
- Tratamiento instaurado (a criterio del médico responsable): tipo y duración de los siguientes tratamientos:
 - Anticoagulación inicial con HBPM.
 - Anticoagulación oral.
 - Filtro de vena cava.
 - Uso de fibrinolíticos parenterales.
- Evolución clínica:
 - Datos de gravedad: inestabilidad hemodinámica (TAS<90mmHg), ingreso en UCI, uso de drogas vasoactivas.

- Se citó a los pacientes a los 6 y a los 12 meses del diagnóstico para realizar una revisión clínica, analítica y con pruebas de imagen donde se recogieron los siguientes datos: exitus, síntomas, clase funcional, analítica con los mismos parámetros que al diagnóstico, ecocardiograma, angioTAC, gammagrafía de ventilación-perfusión y test de marcha de 6 minutos.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Los resultados de las variables continuas se presentan en forma de media y desviación típica. Las variables numéricas con distribución no normal se muestran mediante su mediana y rango intercuartílico. Para las variables categóricas, los resultados se indican por sus frecuencias y porcentajes.
- Se usan pruebas paramétricas (t de Student) o no paramétricas (Mann-Whitney) para estudiar las diferencias entre las variables numéricas. Dependiendo de la normalidad de los datos y del número total de pacientes de cada grupo, se seleccionan las pruebas más adecuadas. La prueba U de Mann-Whitney se emplea en los casos en los que no es posible usar pruebas paramétricas por sus características y en aquellos datos que tienen un carácter ordinal a pesar de ser categóricos.
- La asociación entre variables cualitativas, se estudia mediante la prueba de Xi-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher.

- Aquellas variables en las que se observa una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos se evalúan mediante regresión logística univariante para determinar la odds ratio en todas ellas.
- El análisis estadístico se lleva a cabo con el programa SPSS versión 21.0, con la ayuda de un experto en estadística. Se consideran como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$.

4.5. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto se ha llevado a cabo respetando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1975, así como la legislación vigente para estudios observacionales y con la autorización del comité de investigación de todos los centros implicados.

Previo a la inclusión de los pacientes en este estudio, se les explicó verbalmente y por escrito la naturaleza del mismo, solicitando el consentimiento informado escrito del paciente y, en caso de encontrarse éste incapacitado o con imposibilidad de escribir, un familiar cercano o responsable legal. Tras la obtención del consentimiento, se realizó la recogida de datos. En dicha hoja de recogida, se asigna un número de caso y se disocia el número de historia para evitar su identificación.

El acceso posterior a los datos clínicos se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos establecidos en cada centro.

5. RESULTADOS

5.1. GRUPO DE POBLACIÓN GENERAL

5.1.1. Características basales

Durante el periodo analizado, se incluyeron un total de 133 pacientes consecutivos con el diagnóstico de TEP atendidos en el Servicio de Urgencias y hospitalizados posteriormente en planta de Neumología de los hospitales participantes en el estudio.

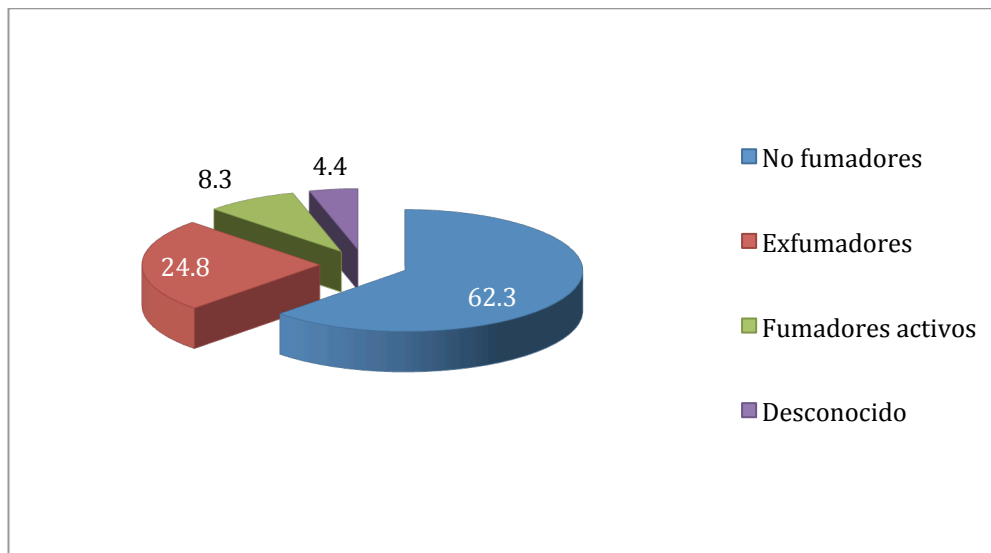
De los pacientes evaluados, 66 eran mujeres (49,6%) y 67 varones (50,4%) (tabla 16), con una media de edad de 71,92 \pm 12,8 años (rango 36-90). Todos los individuos eran de raza blanca y presentaban un IMC medio de 28,96 \pm 6,1 kg/m² (rango 29,5-54,7).

Tabla 16. Distribución por sexos.

	Frecuencia	Porcentaje
Varones	67	50,4
Mujeres	66	49,6
Total	133	100

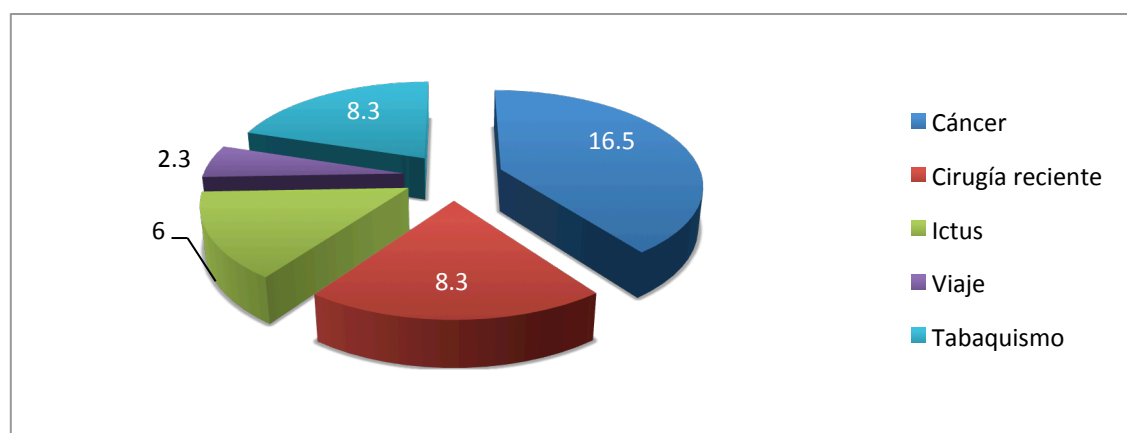
Se recogieron datos sobre determinados hábitos tóxicos y comorbilidades que se consideraron asociados a una mayor probabilidad de presentar un episodio de TEP. La mayoría de los pacientes eran no fumadores o exfumadores (116 individuos, 87,5%), el resto eran fumadores activos (11 individuos, 8,3%) y de 6 pacientes (4,4%) no se disponía de datos (gráfico 1).

Gráfico 1. Porcentaje de frecuencia de hábito tabáquico.



Entre las comorbilidades analizadas destacaron el antecedente de cáncer (22 pacientes, 16,5%), la cirugía reciente (11 pacientes, 8,3%), un episodio de ictus previo (8 pacientes, 6%) y un viaje de larga duración (3 pacientes, 2,3%) (gráfico 2).

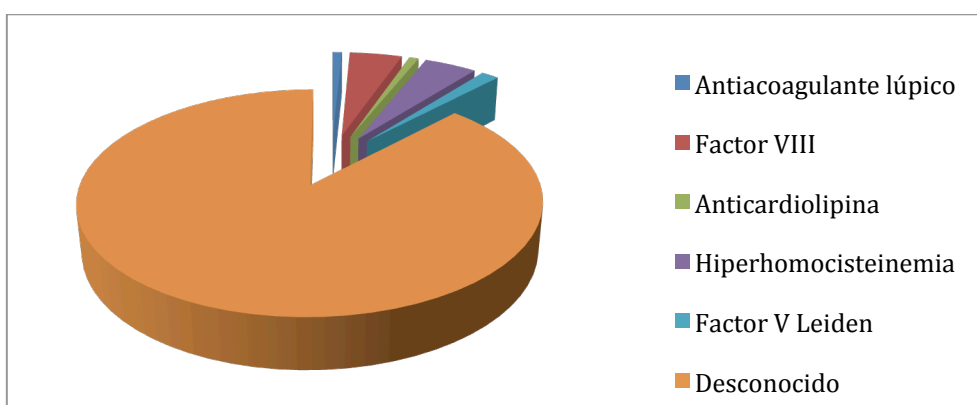
Gráfico 2. Porcentaje de frecuencia de comorbilidades principales.



El estudio de hipercoagulabilidad pudo realizarse sólo en 8% de los pacientes y se encontraron los siguientes datos: anticoagulante lúpico

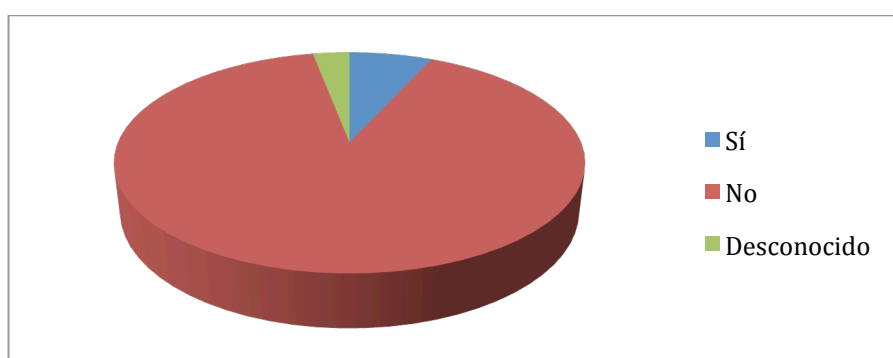
positivo en 1 caso (0,8%), factor VIII positivo en 8 casos (4,5%), anticardiolipina positivo en 1 caso (0,8%), antitrombina III positiva en 1 caso (0,8%), hiperhomocisteinemia en 6 casos (4,5%) y factor V de Leiden positivo en 2 casos (1,5%) (gráfico 3).

Gráfico 3. Estudio de hipercoagulabilidad: porcentaje de frecuencias.



Se evaluó también el antecedente de un episodio de trombosis previa (ya fuese TVP de miembros inferiores o TEP previo), encontrándose que 6,8% de los pacientes analizados (9 individuos), sí habían presentado algún episodio previo, mientras que el resto (120 pacientes, 90,2%) no; y sólo en 3% de los casos (3 individuos), no se pudo conocer este dato (gráfico 4).

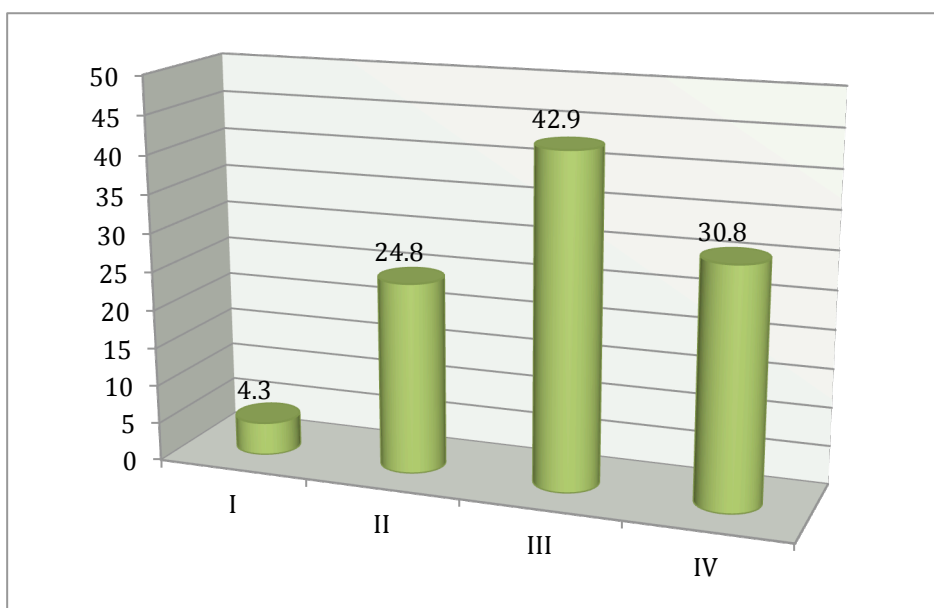
Gráfico 4. Antecedente de trombosis: porcentaje de frecuencias.



5.1.2. Presentación clínica y analítica

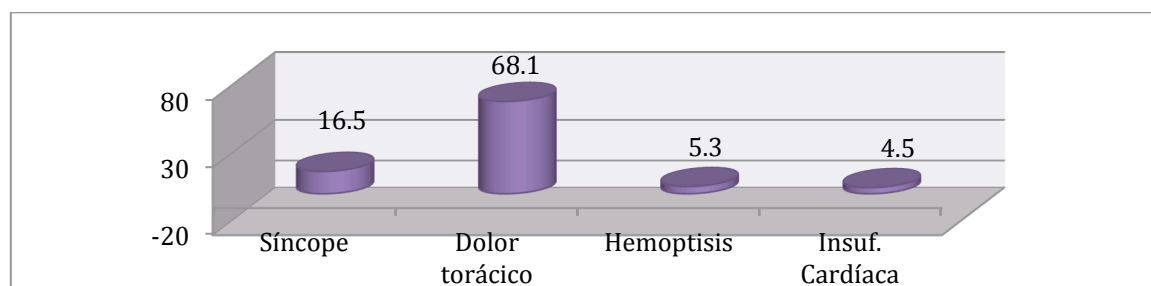
De forma general, a su llegada a urgencias, la mayoría de los pacientes presentaban una disnea de moderados-mínimos esfuerzos según la escala MRC: 41 pacientes (30,8%) se clasificaron como clase IV, 57 pacientes (42,9%) como clase III, 33 pacientes (24,8%) como clase II y 1 paciente como clase I (0,8%) (gráfico 5).

Gráfico 5. Clase funcional: porcentaje de frecuencias.



Entre los síntomas más frecuentes objetivados en el debut clínico se encuentran el síncope (22 pacientes, 16,5%), el dolor torácico (64 pacientes, 68,1%), la hemoptisis (7 pacientes, 5,3%) y la insuficiencia cardíaca (9 pacientes, 6,8%) (gráfico 6).

Gráfico 6. Porcentaje de frecuencia de síntomas en el debut clínico.



Los parámetros analíticos recogidos en el estudio englobaban: marcadores de daño miocárdico (troponina T y proBNP), dímero D, creatinina, LDH y valores gasométricos basales (PaO₂, PaCO₂, gradiente alveolo-arterial de oxígeno y saturación de oxígeno arterial), que se resumen a continuación (tabla 17):

Tabla 17. Resumen de valores analíticos.

	Pacientes	Media	Mediana	Desv.típica	Mínimo	Máximo
Ddímero (ng/ml)	110	3768,05	4230	1994,9	700	18197
ProBNP (pg/ml)	71	2736,74	813	4245,77	19	17993
PCR (mg/dL)	34	5,08	2,95	6,22	0	28
Troponina T US (ng/L)	43	46,47	29	54,93	3	271
Creatinina (mg/dL)	124	1,04	1	0,32	0,4	2,6
LDH (UI/L)	77	479,29	453	157,81	249	1087
PaO ₂ (mmHg)	102	62,14	62	12,05	32	94
PaCO ₂ (mmHg)	103	35,8	35	8,5	23	77
Gradiente (A-a)	106	46,46	44	19,97	-9,5	106

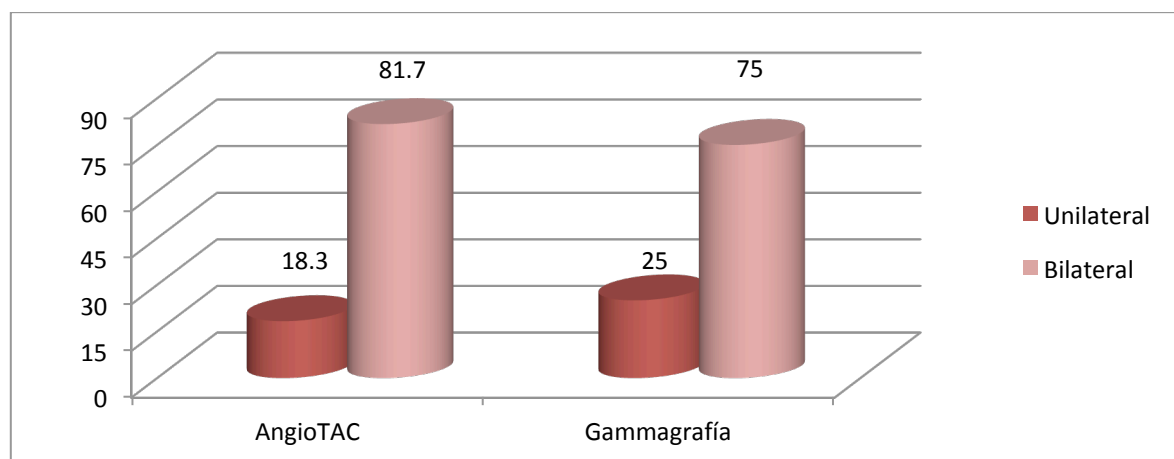
5.1.3. Diagnóstico

En todos los casos el diagnóstico se realizó mediante prueba de imagen. La más usada (en 88% de los pacientes, n=117) fue la angioTAC. En los individuos en donde esta prueba estaba contraindicada por diversos motivos, se realizó gammagrafía de ventilación-perfusión (12% de los pacientes, n=16).

En los pacientes que fueron diagnosticados mediante TAC de arterias pulmonares, se encontraron los siguientes resultados: en 22 pacientes (19,1%) el TEP fue central, en 93 pacientes el evento fue periférico (80,9%). En 21 pacientes (18,3%), el TEP fue unilateral y en 94 (81,7%) bilateral.

De los pacientes diagnosticados por gammagrafía: 14 tenían una probabilidad alta de TEP y 2 de ellos una probabilidad intermedia. El 75% de los pacientes de este grupo (n=12) fueron diagnosticados de TEP bilateral, y el resto (25%, n=4), de TEP unilateral (gráfica 7).

Gráfica 7. Métodos diagnósticos y distribución según localización del trombo: porcentaje de frecuencias.



A todos los pacientes se les realizó en las siguientes 24 horas un **ecocardiograma transtorácico**, siendo los siguientes datos los más relevantes: de forma general, se encontró una PAPs media de $47,49 \pm 15,4$ mmHg. Se tomó un punto de corte de la PAPs mayor de 50 mmHg, clasificando a los pacientes en el momento del diagnóstico en dos grupos: a) pacientes con HP (PAPs >50 mmHg) y b) pacientes sin HP (PAPs ≤ 50 mmHg). En este punto, se descartaron 35 pacientes tras objetivarse en ecocardiogramas previos (realizados por otros motivos) signos de HP o dilatación/disfunción ventricular derecha. Posteriormente se volvieron a evaluar a los seis y a los doce meses del diagnóstico, aunque no todos los pacientes acudieron a estas revisiones.

En cuanto a la dilatación de cavidades, los resultados se muestran a continuación (tabla 18):

Tabla 18. Resultados ecocardiográficos expresados en valores medios y porcentaje de frecuencia.

	Aurícula derecha	Ventrículo derecho
Sin dilatación	47 (48%)	54 (55,1%)
Leve	28 (28,5%)	18 (18,4%)
Moderada	19 (19,5%)	23 (23,5%)
Severa	4 (4%)	3 (3,1%)
Total	98 (100%)	98 (100%)

5.1.4. Tratamiento

Todos los pacientes recibieron, desde el momento de la sospecha del diagnóstico de TEP, tratamiento anticoagulante con HBPM a dosis de 1mg/kg cada 12 horas o 1,5mg/kg cada 24 horas en inyección subcutánea, que se implantó de media durante $15,8\pm 38,2$ días (rango 7-355) y al alta se mantuvo terapia anticoagulante pero con anticoagulantes orales, con una duración media de $200,54\pm 60,6$ días (rango 180-395). En 6 pacientes (4,5%) se realizó fibrinólisis en las primeras 24 horas.

5.1.5. Evolución inmediata

Al momento del diagnóstico, 11 pacientes (15,3%) presentaban una TAS < 90 mmHg. Precisaron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos 19 pacientes (14,3%) y en 1 caso (0,8% de la muestra total), fue necesario el uso de drogas vasoactivas por clínica de shock hemodinámico.

En un paciente (0,8%) se colocó un filtro de vena cava inferior como tratamiento y prevención de episodios recurrentes de trombosis. Durante la hospitalización por el episodio agudo, no se produjo ningún exitus.

Al alta, se realizaron pruebas de función respiratoria obteniéndose los siguientes resultados (tabla 19):

Tabla 19. Resultados de pruebas de función respiratoria.

	Media	Desviación típica	Valor mínimo	Valor máximo
FEV1 (%)	85,61	18,74	63	132
FEV1/FVC (%)	67,82	9,61	43	87
DLCO	88,86	11,29	73	104
DLCO corregida	109,71	15,51	79	122

5.1.6. Evolución a los 6 meses

A los 6 meses del diagnóstico se revisó a los pacientes y se realizó evaluación clínica (cuestionario de síntomas y medición de disnea según escala MRC), analítica de control, angioTAC, gammagrafía de ventilación/perfusión, y ecocardiograma, encontrándose los siguientes datos:

- Evaluación clínica:
 - Clase funcional: 24 pacientes (25,6%) fueron clasificados como clase I-II, 1 paciente (0,8%) como clase III y 3 pacientes (2,3%) como clase IV según la escala MRC. En el resto (71,4%, 95 pacientes) no pudieron recogerse datos.
 - Síntomas: 6 pacientes (4,7%) continuaban sintomáticos. 30 individuos (22,6%) no presentaban síntomas y en el resto (97 casos, 72,9%) no se conocían estos datos.
- Datos analíticos: destacaron un dímero D medio de 2200 ± 1700 (rango 290-4390) y un proBNP medio de $198 \pm 66,47$ (rango 151-245).
- AngioTAC: se observó persistencia del defecto en 3 pacientes (2,8%) de un total de 8 pacientes en los que se realizó esta prueba.

- Gammagrafía de ventilación/perfusión: persistía el defecto de vascularización en 10 de los 22 pacientes revisados (7,5%).
- Datos ecocardiográficos: se estimó una PAPs media de $42,72 \pm 18,67$ mmHg (rango 22-100). Se observó dilatación de la aurícula derecha leve-moderada en 5,3% (7 pacientes de los 25 analizados) y dilatación del ventrículo derecho leve-moderada en 5,3% (7 pacientes de los 25 analizados).
- Mortalidad: 6,8% (9 pacientes).

5.1.7. Evolución a los 12 meses

Se realizó una nueva revisión transcurridos 12 meses del diagnóstico, recogiendo datos de nuevo de la evolución clínica (cuestionario de síntomas y medición de disnea según escala MRC), analítica de control, angioTAC, gammagrafía de ventilación/perfusión, y ecocardiograma, encontrándose los siguientes datos:

- Evaluación clínica:
 - Clase funcional: 14 pacientes (10,5%) fueron clasificados como clase I-II y 2 pacientes (1,5%) como clase IV según la escala MRC. En el resto (87%, 117 pacientes) no pudieron recogerse datos.
 - Síntomas: 5 pacientes (3,6%) continuaban sintomáticos. 11 individuos (8,3%) no presentaban síntomas y en el resto (117 casos, 87%) no se conocían estos datos.

- Datos analíticos: el dímero D sólo pudo determinarse en uno de los pacientes, encontrándose un valor de 2300. El proBNP se determinó en dos pacientes, encontrándose un valor medio de $2477,5 \pm 3259$.
- AngioTAC: se observó persistencia del defecto en 1 paciente (0,75%) de un total de 3 pacientes en los que se realizó esta prueba.
- Gammagrafía de ventilación/perfusión: persiste el defecto de vascularización en 5 de los 9 pacientes revisados (3,7%).
- Datos ecocardiográficos: se estima una PAPs media de $46,69 \pm 25,72$ mmHg (rango 20-115). Se observa dilatación de la aurícula derecha leve-moderada en el 2,25% (3 pacientes de los 7 analizados) y dilatación del ventrículo derecho leve en el 1,5% (2 pacientes de los 10 analizados).
- Mortalidad: entre los 6 meses y los 12 meses del estudio no se produjo ningún exitus.

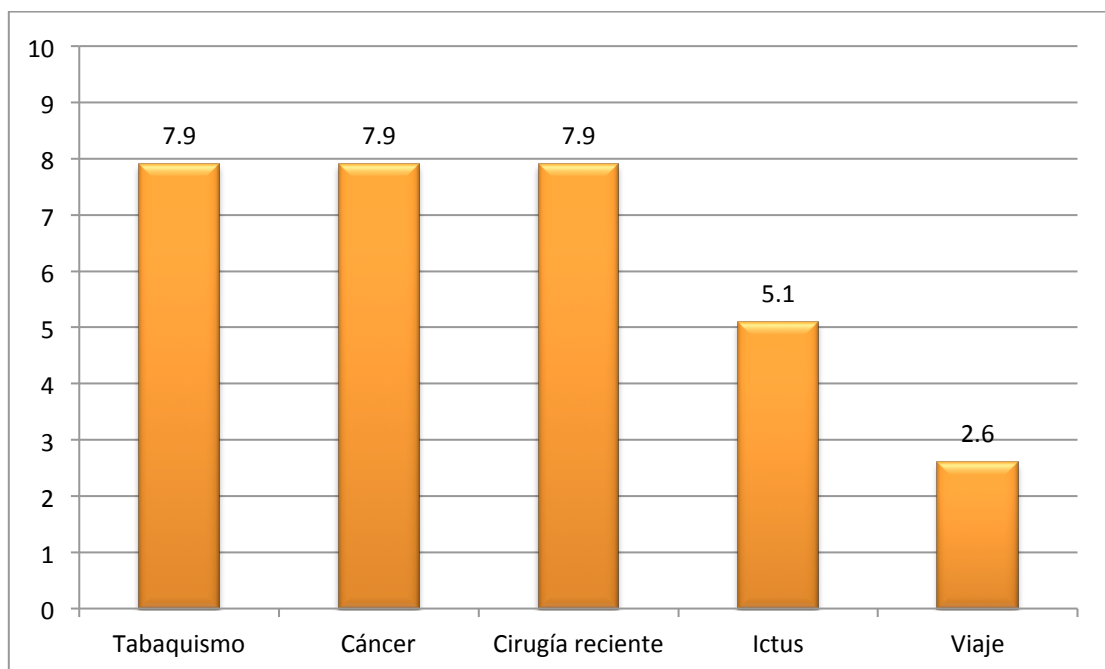
5.2. PACIENTES INCLUIDOS EN EL GRUPO DE HP (PAPs>50 mmHg)

5.2.1. Características basales

En este grupo se encontraban 39 de 98 pacientes (39,79%). De ellos, 46,1% (18) eran varones y 53,8% (21) mujeres, con una media de edad de 70,59 ±12,8 años (rango 36-90). El IMC medio fue 29,4±6,6 kg/m² (rango 22-49,9).

La frecuencia de tabaquismo fue de 7,9% y en cuanto a las comorbilidades más frecuentes destacan: cáncer 7,9%, cirugía reciente 7,9%, ictus 5,1% y viaje de larga duración 2,6% (gráfico 8).

Gráfico 8. Porcentaje de frecuencias de comorbilidades asociadas



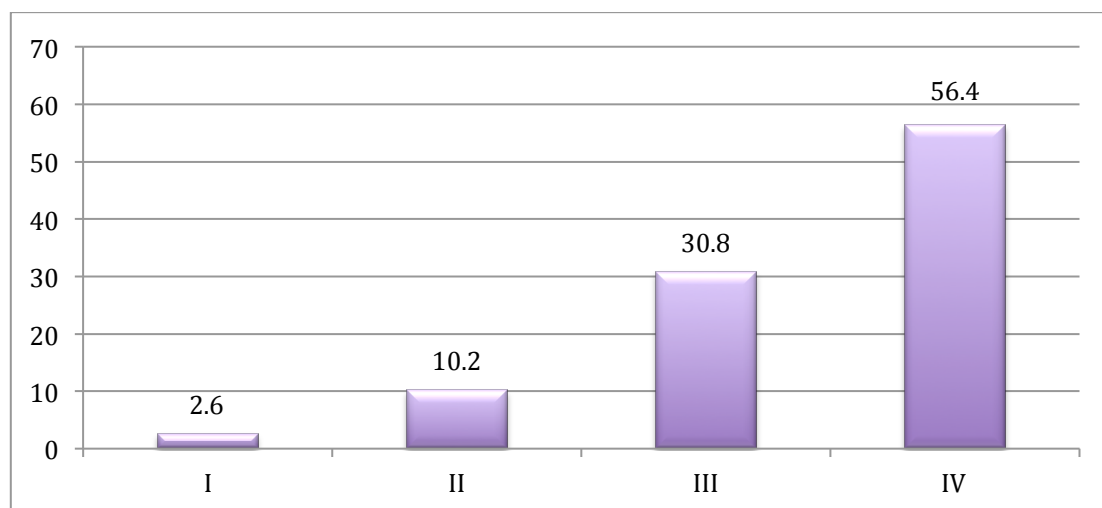
Se realizó estudio de hipercoagulabilidad encontrando los siguientes resultados: el anticoagulante lúpico fue negativo en todos los casos analizados, el factor VIII fue positivo en 2 de 3 casos, anticardiolipina positiva en 1 de 1 caso, antitrombina III negativa en 1 caso, proteína C y proteína S negativa en 1 caso estudiado, hiperhomocisteína positiva en 1 de 2 casos, y el factor V de Leiden fue positivo en 1 de 2 casos estudiados.

Se estudió también la presencia de ETV previa, objetivándose que 7,7% de los casos (3 pacientes de 39 en los que se recogió este dato) habían presentado trombosis previa.

5.2.2. Presentación clínica y analítica

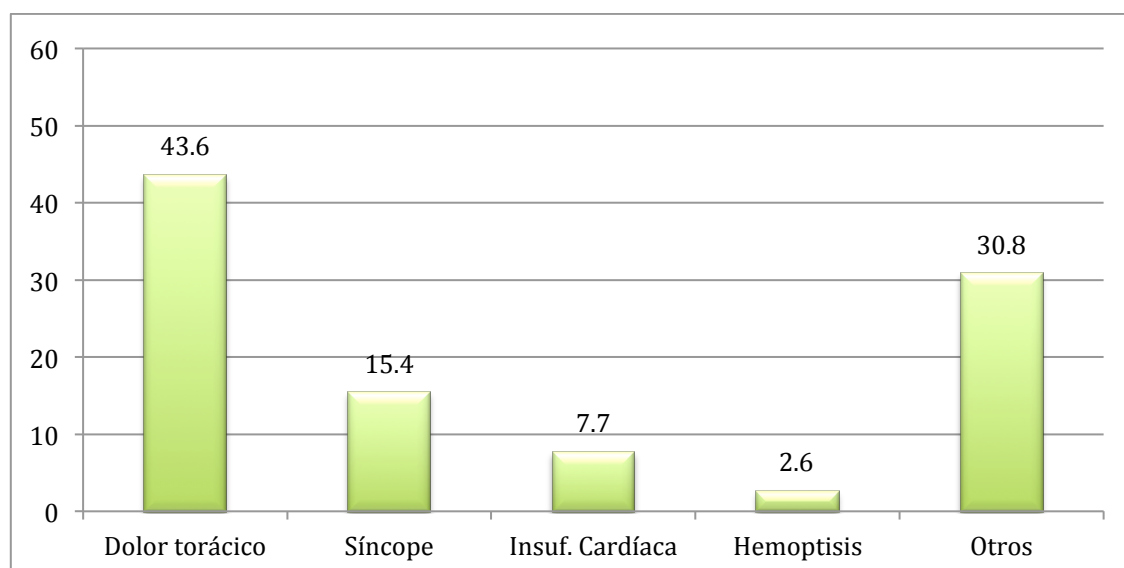
En este grupo, a su llegada a urgencias, la mayoría de los pacientes presentaban una disnea moderada-grave según la escala MRC: 22 pacientes (56,4%) se clasificaron como clase IV, 12 pacientes (30,8%) como clase III, 4 pacientes (10,2%) como clase II y 1 paciente como clase I (2,6%) (gráfico 9).

Gráfico 9. Clase funcional: porcentaje de frecuencias.



Entre los síntomas más frecuentemente objetivados en el debut clínico se encuentran el dolor torácico (17 pacientes, 43,6%), el síncope (6 pacientes, 15,4%), la insuficiencia cardíaca (3 pacientes, 7,7%) y la hemoptisis (1 paciente, 2,6%). El resto de pacientes (12 individuos, 30,8%), debutaron con otros síntomas (gráfico 10).

Gráfico 10. Porcentaje de frecuencia de síntomas en el debut clínico



Los parámetros analíticos recogidos en el estudio englobaban: marcadores de daño miocárdico (troponina T y proBNP), dímero D, creatinina, LDH y valores gasométricos basales (PaO₂, PaCO₂, gradiente alveolo-arterial de oxígeno y saturación de oxígeno arterial). De todos ellos, se muestran en la siguiente tabla los más relevantes (troponina T US, dímero D y proBNP) (tabla 20):

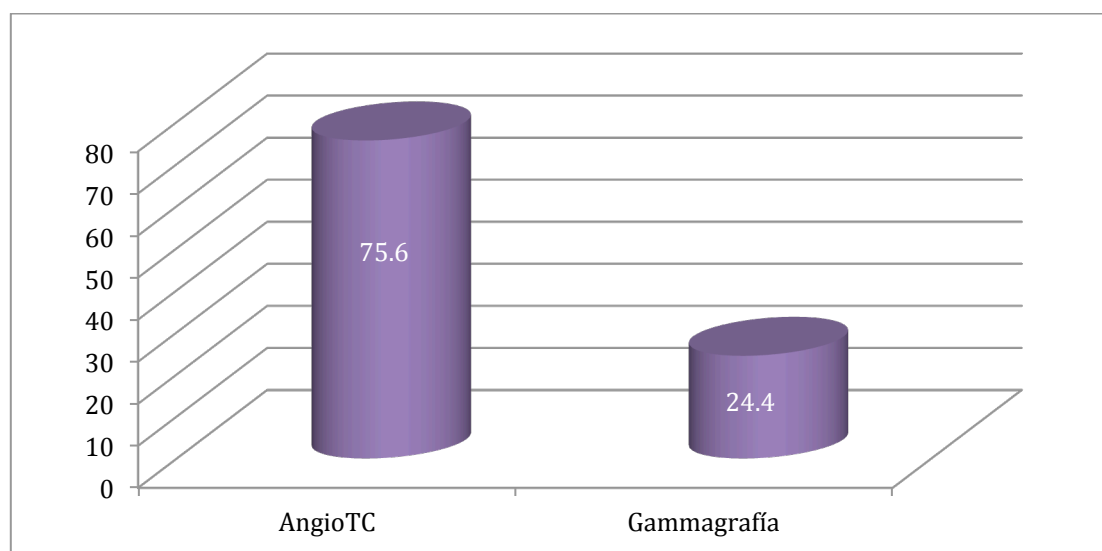
Tabla 20. Resumen de valores analíticos.

	Pacientes	Media	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Trop T (ng/L)	11	63,33	51	72,7	13	271
Dímero D (ng/mL)	34	4006	4325	1056,9	1325	6928
ProBNP (pg/ml)	25	5102,8	3655	5849,4	19	17993

5.2.3. Diagnóstico

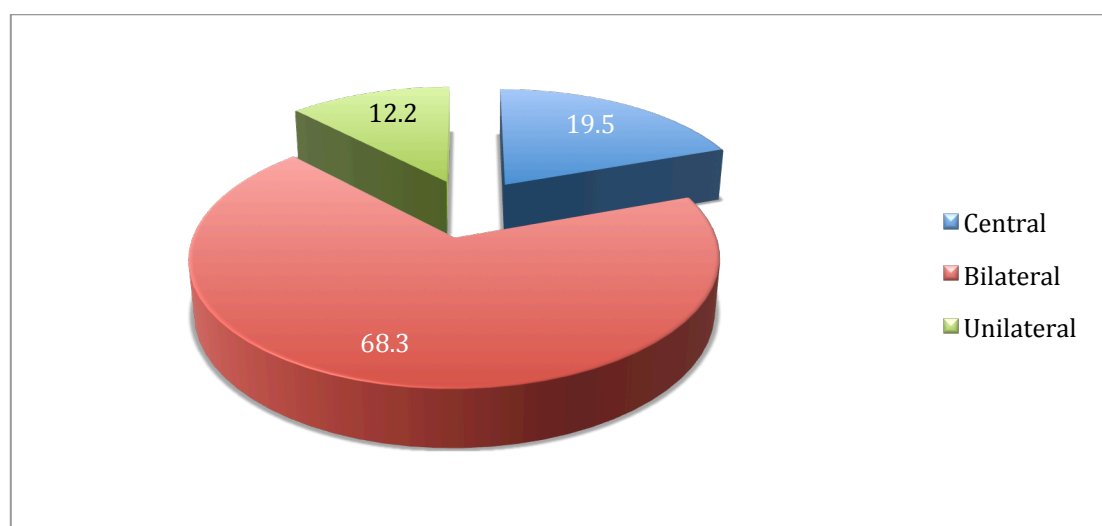
El diagnóstico se llevó a cabo mediante angioTAC en 29 pacientes (75,6%) y en 10 pacientes por gammagrafía (24,4%) (gráfico 11).

Gráfico 11. Frecuencia de pruebas diagnósticas expresada en porcentaje.



En 7 de los casos el defecto de vascularización fue central (19,5%), en 27 de los casos (68,3%) el TEP fue bilateral y en 5 (12,2%) unilateral. (gráfico 12).

Gráfico 12. Localización del trombo expresado en porcentaje de frecuencia.



Se clasificaron dentro de este grupo como ya se ha comentado anteriormente los pacientes que presentaban una PAPs mayor de 50 mmHg en el ecocardiograma realizado al diagnóstico. Se observó en esta prueba dilatación de la aurícula derecha de predominio leve-moderado en 72% de los casos y dilatación del ventrículo derecho de predominio moderado en 48,6% de los individuos analizados. En la siguiente tabla se resumen los datos encontrados (tabla 21):

Tabla 21. Dilatación de cavidades cardíacas en ecocardiograma: número absoluto de individuos y porcentajes de frecuencia.

	Aurícula derecha	Ventrículo derecho
Sin dilatación	6 (16,7%)	10 (24,3%)
Leve	12 (30,5%)	7 (18,9%)
Moderada	17 (41,7%)	19 (48,6%)
Severa	4 (11,1%)	3 (8,1%)
Total	39 (100%)	39 (100%)

5.2.4. Tratamiento

Todos los pacientes recibieron desde el momento de la sospecha del diagnóstico de TEP tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas o 1,5 mg/kg cada 24 horas en inyección subcutánea, que se implantó como media $10,71 \pm 1,6$ días (rango 8-15) y al alta se mantuvo terapia anticoagulante pero con anticoagulantes orales, con una duración media de $219,5 \pm 83,7$ días (rango 180-395).

En 6 pacientes de un total de 39 que pertenecen a este grupo (15,4%) se realizó fibrinólisis en las primeras 24 horas.

5.2.5. Evolución inmediata

Al momento del diagnóstico, 10 pacientes (25,6%) presentaban una tensión arterial sistólica (TAS) menor de 90 mmHg. Precisaron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos 11 pacientes (28,2%) y en 1 caso (2,6%), fue necesario el uso de drogas vasoactivas por clínica de shock hemodinámico.

No se colocó filtro de vena cava inferior como tratamiento en ningún paciente. Durante la hospitalización por el episodio agudo, no se produjo ningún exitus.

Al alta, se realizaron pruebas de función respiratoria obteniéndose los siguientes resultados (tabla 22):

Tabla 22. Resultados en pruebas de función respiratoria.

	Media	Desviación típica	Valor mínimo	Valor máximo
FEV1 (%)	76,75	8,8	63	90
FEV1/FVC (%)	66	10,6	43	78
DLCO	88,5	21,9	73	104
DLCO corregida	115	8,5	109	121

5.2.6. Evolución a los 6 meses

A los 6 meses del diagnóstico se revisó a los pacientes y se realizó evaluación clínica (cuestionario de síntomas y medición de disnea según escala MRC, analítica de control, angioTAC, gammagrafía de ventilación/perfusión, y ecocardiograma, encontrándose los siguientes datos:

- Evaluación clínica:
 - Clase funcional: 4 pacientes (10,2%) fueron clasificados como clase I, 8 pacientes (20,5%) fueron como clase II, 1 paciente (2,6%) como clase III y 3 pacientes (7,7%) como clase IV según la escala MRC.

- Síntomas: 5 pacientes (12,8%) continuaban sintomáticos y 10 individuos (25,6%) no presentaban síntomas.
- AngioTAC: se observó persistencia del defecto en 1 paciente (2,7%).
- Gammagrafía de ventilación/perfusión: persiste el defecto de vascularización en 6 pacientes (15,4%).
- Datos ecocardiográficos: se estimó una PAPs media en este grupo de $56 \pm 22,1$ mmHg. Se observó dilatación de la aurícula derecha leve-moderada en 7,7% (3 pacientes) y dilatación del ventrículo derecho leve-moderada en 12,5% (5 pacientes).
- Mortalidad: 10,25% (4 pacientes).

5.2.7. Evolución a los 12 meses

Se realiza una nueva revisión transcurridos 12 meses del diagnóstico, recogiendo datos de nuevo de la evolución clínica (cuestionario de síntomas y medición de disnea según escala MRC), analítica de control, angioTAC, gammagrafía de ventilación/perfusión, y ecocardiograma, encontrándose los siguientes datos:

- Evaluación clínica:
 - Clase funcional: 6 pacientes (15,4%) fueron clasificados como clase I-II, ningún paciente como clase III y 1 pacientes (2,6%) como clase IV según la escala MRC. En el resto (71,4%, 95 pacientes) no pudieron recogerse datos.
 - Síntomas: 3 pacientes (7,7%) continuaban sintomáticos.
- AngioTAC: no se observó persistencia del defecto en ningún paciente.

- Gammagrafía de ventilación/perfusión: persiste el defecto de vascularización en 2 pacientes (5,1%).
- Datos ecocardiográficos: se observa dilatación de la aurícula derecha leve-moderada en el 2,6% (1 paciente) y dilatación del ventrículo derecho leve-moderada en el 2,6% (1 paciente).
- Mortalidad: ningún exitus.

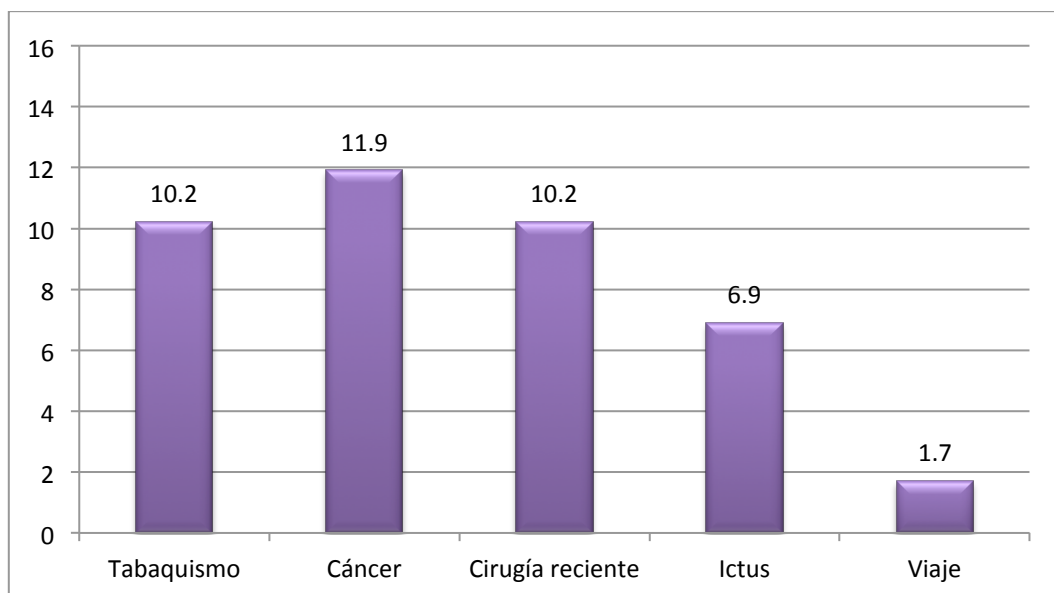
5.3. PACIENTES INCLUIDOS EN EL GRUPO DE NO HP (PAPs ≤ 50 mmHg)

5.3.1. Características basales

En este grupo hay 59 de 98 pacientes (60,20%), 50,84% (30) varones y 49,15% (29) mujeres, con una media de edad de 72,5±13,1 años. El IMC medio es de 29 kg/m² (rango 21,9-54,7).

La frecuencia de tabaquismo fue de 10,2% y las comorbilidades más frecuentes analizadas fueron: cáncer 11,9%, cirugía reciente 10,2%, ictus 6,9% y viaje de larga duración 1,7% (gráfico 13).

Gráfica 13. Frecuencia de comorbilidades expresada en porcentaje.



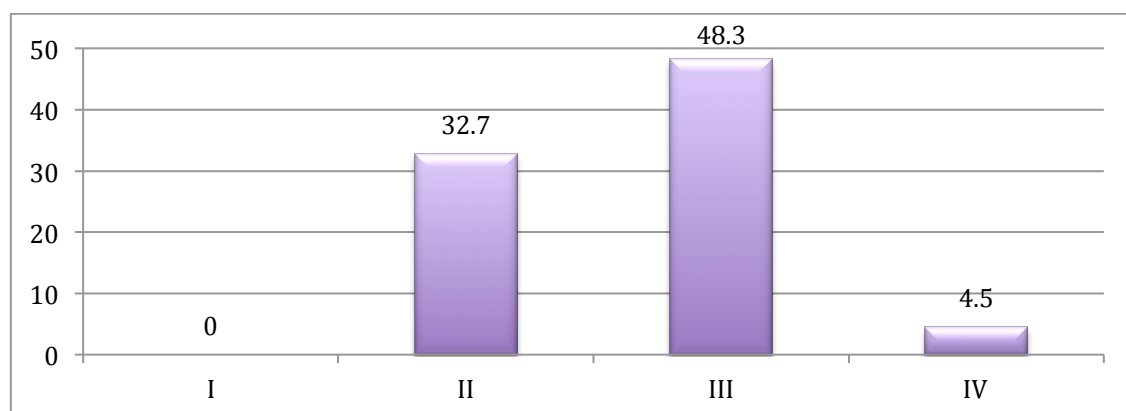
Se realizó estudio de hipercoagulabilidad encontrando los siguientes resultados: el anticoagulante lúpico fue negativo en todos los casos analizados, el factor VIII fue positivo en 4 de 6 casos, anticardiolipina negativa en 6 casos, antitrombina III positiva en 1 de 6 casos, proteína C y proteína S negativa en 7 casos, homocisteína positiva en 5 de 11 casos, y el factor V de Leiden fue positivo en 1 de 8 casos estudiados.

Se estudió también la presencia de ETV previa, objetivándose que 6,8% de los casos (4 pacientes de 59 en los que se recogió este dato) habían presentado trombosis previa.

5.3.2. Presentación clínica y analítica

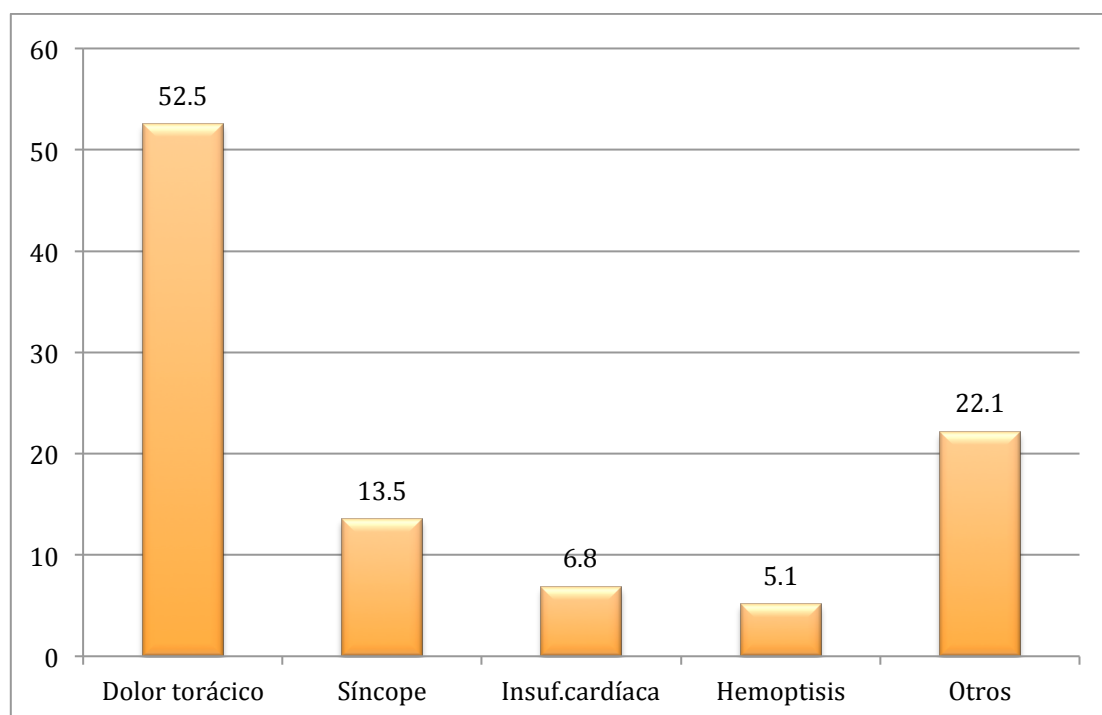
La mayoría de los pacientes presentaban una disnea leve-moderada según la escala MRC a su llegada a urgencias: 11 pacientes (19%) se clasificaron como clase IV, 28 pacientes (48,3%) como clase III, 19 pacientes (32,7%) como clase II y 0 paciente como clase I (0%) (gráfico 14).

Gráfico 14. Frecuencia de clase funcional expresado en porcentaje.



Entre los síntomas más frecuentemente objetivados en el debut clínico se encuentran el dolor torácico (31 pacientes, 52,5%), el síncope (8 pacientes, 13,5%), la insuficiencia cardíaca (4 pacientes, 6,8%) y la hemoptisis (3 pacientes, 5,1%). El resto de pacientes (13 individuos, 22,1%), debutaron con otros síntomas (gráfico 15).

Gráfico 15. Frecuencia de síntomas de debut expresado en porcentaje.



Los parámetros analíticos recogidos en el estudio engloban: marcadores de daño miocárdico (troponina T y proBNP), dímero D, creatinina, LDH y valores gasométricos basales (PaO₂, PaCO₂, gradiente alveolo-arterial de oxígeno y saturación de oxígeno arterial). De todos ellos, se muestran en la siguiente tabla los más relevantes (troponina T US, dímero D y proBNP) (tabla 23):

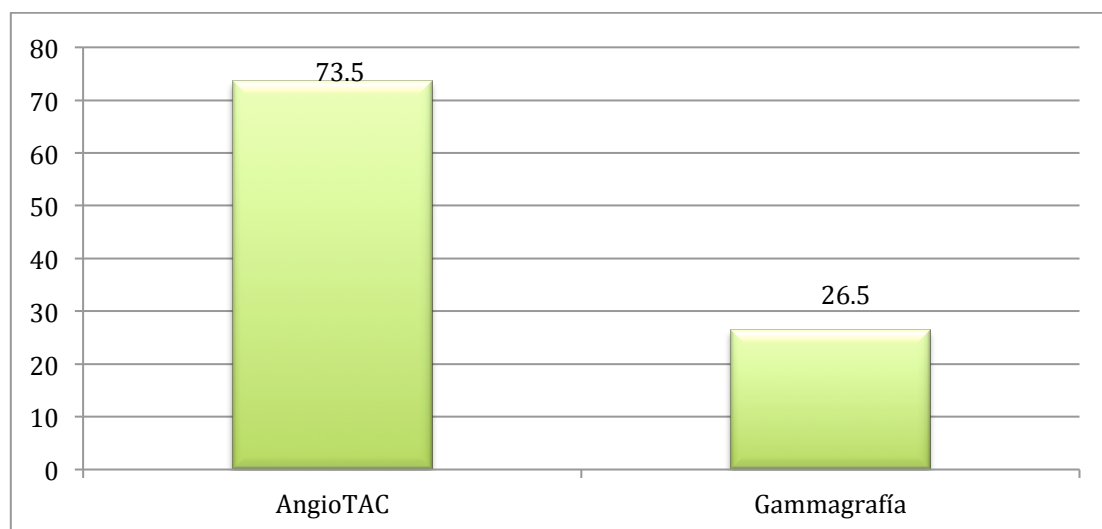
Tabla 23. Resumen de valores analíticos.

	Pacientes	Media	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Trop T (ng/ml)	20	47,6	29	56,2	6	247
Dímero D (ng/ml)	52	3559	4200	1671,9	77	11600
ProBNP (pg/ml)	31	1567,8	699	2489,2	39	11231

5.3.3. Diagnóstico

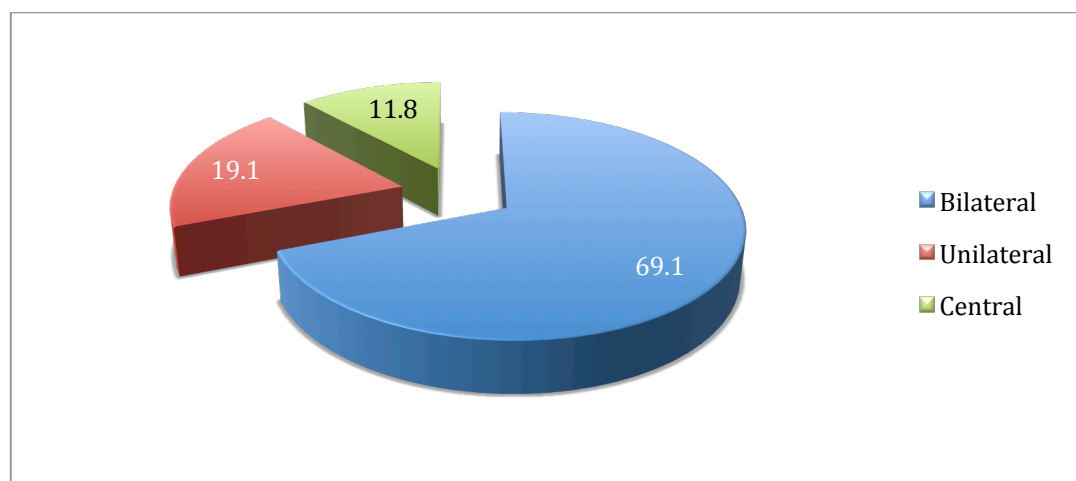
El diagnóstico se llevó a cabo mediante angioTAC en 50 pacientes (73,5%) y mediante gammagrafía en 18 pacientes (26,5%) (gráfico 16).

Gráfico 16. Frecuencia de pruebas diagnósticas expresadas en porcentaje.



Del total de casos, 7 fueron TEP de localización central (11,8%), 12 unilaterales (19,1%) y 40 bilaterales (69,1%) (gráfico 17).

Gráfico 17. Localización del trombo expresado en porcentaje.



En este grupo se clasificaron los pacientes con PAPs menor o igual de 50 mmHg. Se observó en esta prueba que la mayoría de los pacientes no presentaban dilatación de la aurícula derecha (69,5% de los casos) ni tampoco del ventrículo derecho (75,5% de los individuos). Se resumen los datos encontrados en la siguiente tabla (tabla 24):

Tabla 24. Dilatación de cavidades cardíacas en ecocardiograma (valores absolutos de individuos y porcentaje de frecuencias).

	Aurícula derecha	Ventrículo derecho
Sin dilatación	41 (69,5%)	44 (75,5%)
Leve	15 (25,4%)	11 (17,5%)
Moderada	3 (8,1%)	4 (7%)
Severa	0 (0%)	0 (0%)
Total	59 (100%)	59 (100%)

5.3.4. Tratamiento

Todos los pacientes recibieron desde el momento de la sospecha del diagnóstico de TEP tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas o 1.5 mg/kg cada 24 horas en inyección subcutánea, que se implementó de forma media durante 14,4 días (rango 8-190) y al alta se mantuvo terapia anticoagulante pero con anticoagulantes orales, con una duración media de 191,25 días (rango 180–360). En este grupo no se le realizó fibrinólisis a ningún paciente.

5.3.5. Evolución inmediata

Al momento del diagnóstico, 4 pacientes (7%) presentaban una TAS menor de 90 mmHg. Precisaron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos 3 pacientes (5%) pero no fue necesario el uso de drogas vasoactivas en ningún caso.

En 1 caso (1,72%) se colocó filtro de vena cava inferior como tratamiento. Durante la hospitalización por el episodio agudo, no se produjo ningún éxitus.

Al alta, se realizaron pruebas de función respiratoria obteniéndose los siguientes resultados (tabla 25):

Tabla 25. Valores al alta en pruebas de función respiratorias.

	Media	Desviación típica	Valor mínimo	Valor máximo
FEV1 (%)	91	22,5	65	132
FEV1/FVC (%)	69,5	9,5	60	87
DLCO	89	8,4	80	101
DLCO corregida	107,6	18	79	122

5.3.6. Evolución a los 6 meses

A los 6 meses del diagnóstico se revisó a los pacientes y se realizó evaluación clínica (cuestionario de síntomas y medición de disnea según escala MRC), analítica de control, angioTAC, gammagrafía de ventilación/perfusión, y ecocardiograma, encontrándose los siguientes datos:

- Evaluación clínica:
 - Clase funcional: 12 pacientes (20,3%) fueron clasificados como clase I, 6 pacientes (10,2%) fueron como clase II, 0 pacientes como clase III y IV según la escala MRC.
 - Síntomas: 1 paciente (1,7%) continuaba sintomático y 17 individuos (28,8%) no presentaban síntomas.
- AngioTAC: se observó persistencia del defecto en 2 pacientes (3,4%).
- Gammagrafía de ventilación/perfusión: persiste el defecto de vascularización en 4 pacientes (6,8%).
- Datos ecocardiográficos: la PAPs media fue de $33,9 \pm 9,2$ mmHg. Se observa dilatación de la aurícula derecha leve-moderada en el 23% (2 pacientes) y dilatación del ventrículo derecho leve-moderada en el 1,7% (1 paciente).
- Mortalidad: 3,4% (2 pacientes).

5.3.7. Evolución a los 12 meses.

Se realiza una nueva revisión transcurridos 12 meses del diagnóstico, recogiendo datos de nuevo de la evolución clínica (cuestionario de síntomas y medición de disnea según escala MRC), analítica de control,

angioTAC, gammagrafía de ventilación/perfusión, y ecocardiograma, encontrándose los siguientes datos:

- Evaluación clínica:
 - Clase funcional: 8 pacientes (13,5%) fueron clasificados como clase I-II y 1 pacientes (1,7%) como clase IV según la escala MRC. En el resto (84,8%, 50 pacientes) no pudieron recogerse datos.
 - Síntomas: 2 pacientes (3,4%) continuaban sintomáticos. 7 individuos (11,9%) no presentaban síntomas y en el resto (50 casos, 84,7%) no se conocen datos.
- AngioTAC: se observó persistencia del defecto en 1 pacientes (1,7%).
- Gammagrafía de ventilación/perfusión: persiste el defecto de vascularización en 3 pacientes (5,1%).
- Datos ecocardiográficos: se observa dilatación de la aurícula derecha leve-moderada en el 3,4% (2 pacientes) y grave en 1 paciente (1,7%). Asimismo, se observa dilatación del ventrículo derecho leve-moderada en el 1,7% (1 paciente).
- Mortalidad: no se observó ningún exitus.

5.4. DATOS COMPARATIVOS DE AMBOS GRUPOS

5.4.1. Características basales

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad y el sexo en los distintos grupos de estudio.

Gráfico 18. Distribución por media de edad comparada por grupos.

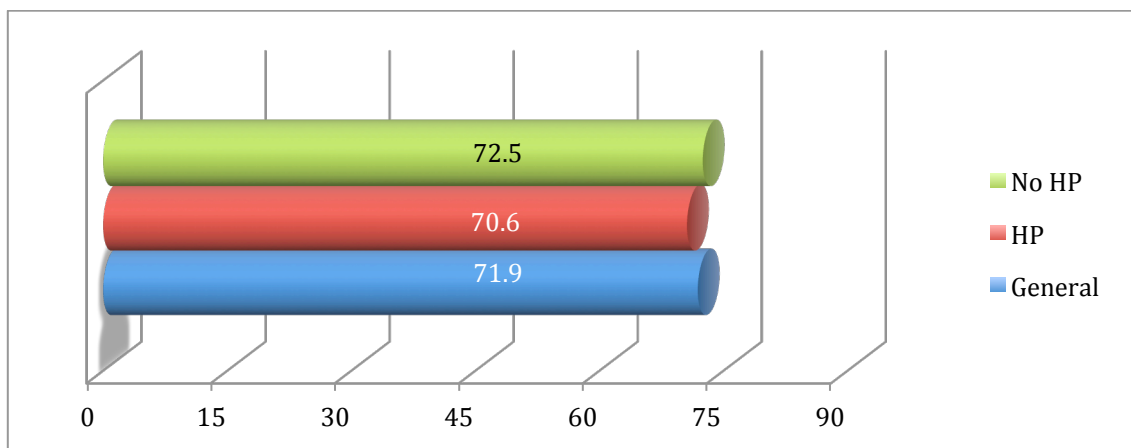
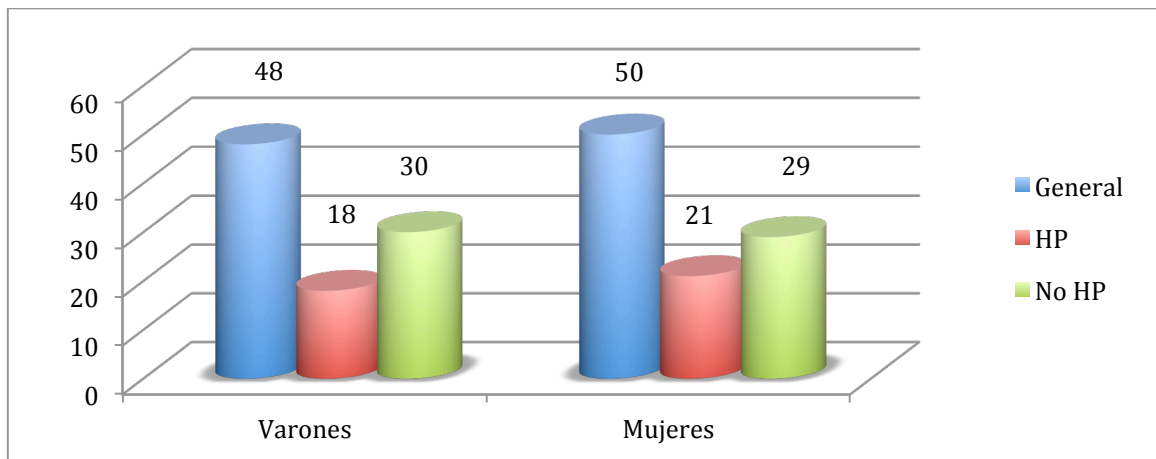


Gráfico 19. Distribución por sexo comparada por grupos, expresada en valores absolutos (número de individuos).



No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el IMC (kg/m²) (tabla 26).

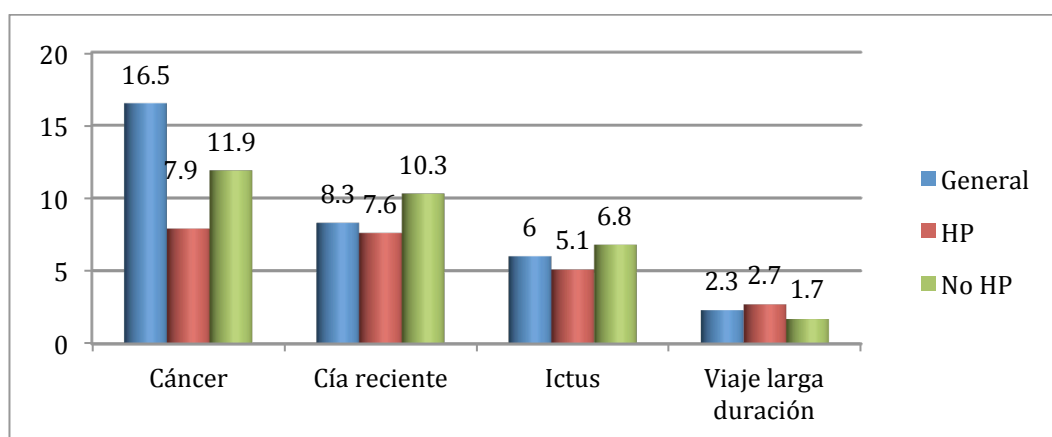
Tabla 26. IMC comparado por grupos.

IMC	General	HP	No HP
Media	28,96	29,19	29,15
Rango	29,5-54,7	22-49,9	21,9-54,7

La frecuencia de tabaquismo fue de 7,9% en el grupo de HP y de 10,7% en el grupo de no HP, siendo las diferencias no significativas.

En cuanto a la distribución de las comorbilidades asociadas expresadas en porcentaje comparadas en los dos grupos, se muestran en la siguiente tabla. Tampoco en este aspecto se encontraron diferencias significativas (gráfico 20).

Gráfico 20. Distribución de las comorbilidades asociadas expresadas en porcentaje comparadas por grupos



Se realizó estudio de hipercoagulabilidad en ambos grupos, con los siguientes resultados (tabla 27):

Tabla 27. Estudio de hipercoagulabilidad comparado por grupos expresado en porcentaje de frecuencia y valores absolutos en número de individuos.

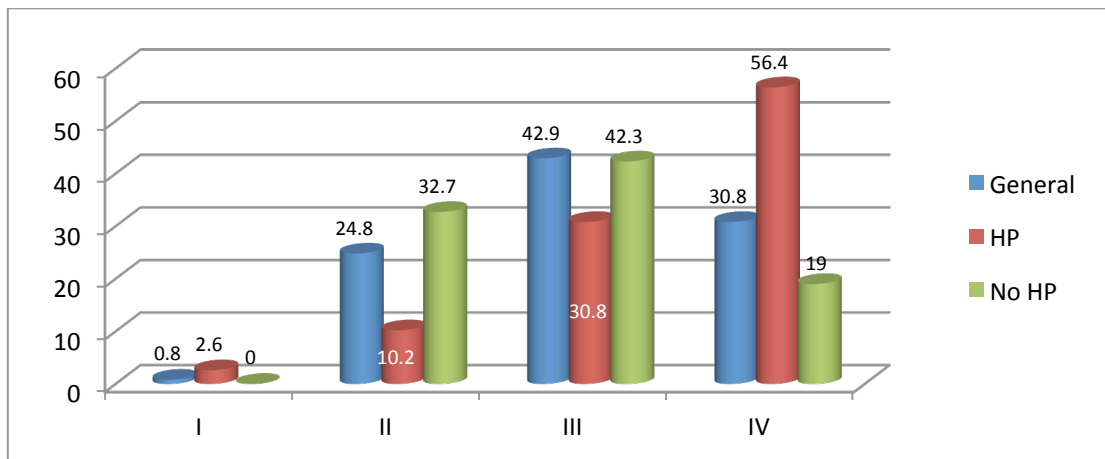
	General	HP	No HP
Anticoag. lúpico	0,8% (1)	0%	0%
Factor VIII	4,5% (8)	66% (2)	66,7% (4)
Anticardiolipina	0,8% (1)	100% (1)	0%
Antitrombina III	0,8% (1)	0%	16,7% (1)
Proteína C y S	0%	0%	0%
Hiperhomocisteinemia	4,5% (6)	50% (1)	45,4% (5)
Factor V Leiden	1,5% (2)	50% (1)	14,3% (1)
ETV previa	6,8% (9)	6,8% (3)	8% (4)

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas en el estudio de hemostasia realizado ni tampoco en la presencia de evento trombótico previo.

5.4.2. Presentación clínica y analítica

Los resultados en cuanto a clase funcional comparados entre ambos grupos se muestran a continuación (gráfico 21).

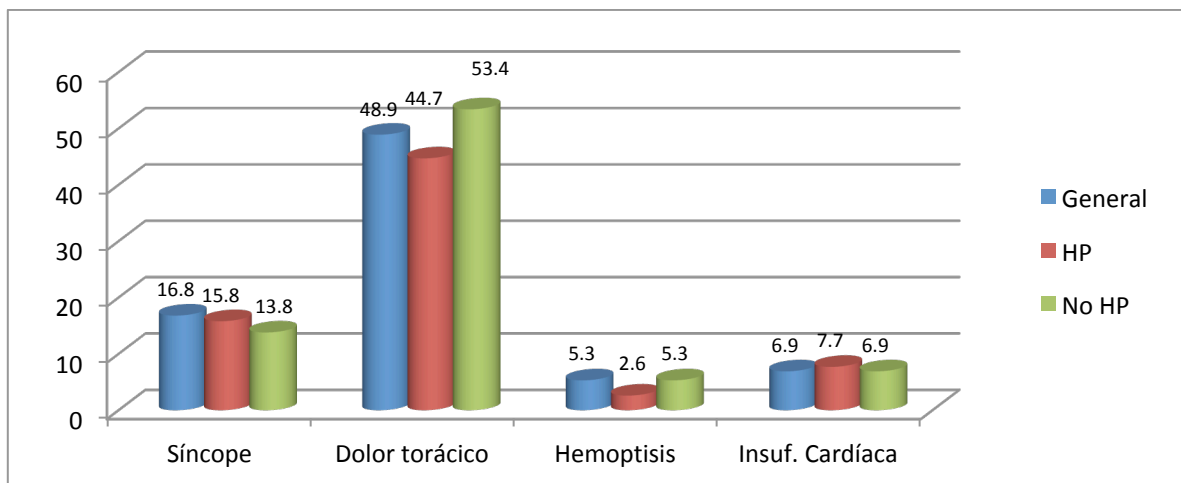
Gráfico 21. Clase funcional comparada por grupos expresada en porcentaje.



Se observa que los pacientes con HP presentan de forma más frecuente una clase funcional grado IV, sin que las diferencias sean significativas entre ambos grupos.

Atendiendo a la presentación clínica, los datos comparados entre ambos grupos se muestran a continuación (gráfico 22):

Gráfico 22: Porcentaje de frecuencia de síntomas en el debut clínico comparado por grupos.



El síntoma más frecuentemente presentado en los tres grupos es el dolor torácico seguido del síncope. Estadísticamente no se objetivaron diferencias significativas entre las distintas presentaciones clínicas.

En todos los pacientes se realizó estudio analítico donde se midieron determinados parámetros de daño miocárdico y reactantes de fase aguda que se relacionan directamente con la presencia de trombosis o no como ya hemos referido anteriormente. Los resultados medios comparados en los tres grupos se muestran en la siguiente tabla (tabla 28):

Tabla 28: Resultados analíticos comparados por grupos (expresados en valores medios).

	General	HP	No HP
Troponina T (ng/L)	25,97	27,94	27,19
ProBNP (pg/ml)	2736,24	4376,97	1725,46
Dímero-D (ng/ml)	3281,3	3956,8	2899,3
PaO2 (mmHg)	62,14	41,71	33,27

En el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar se encontraron valores significativamente más altos ($p < 0.05$) de proBNP y dímero-D, mientras que no se hallaron diferencias en la troponina T ni en la PaO2.

5.4.3. Diagnóstico

En los siguientes gráficos se muestran la distribución de las pruebas diagnósticas utilizadas comparadas por grupos, así como la localización del

trombo. En ambas situaciones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

Gráfico 23. Pruebas diagnósticas comparadas por grupos expresadas en porcentaje.

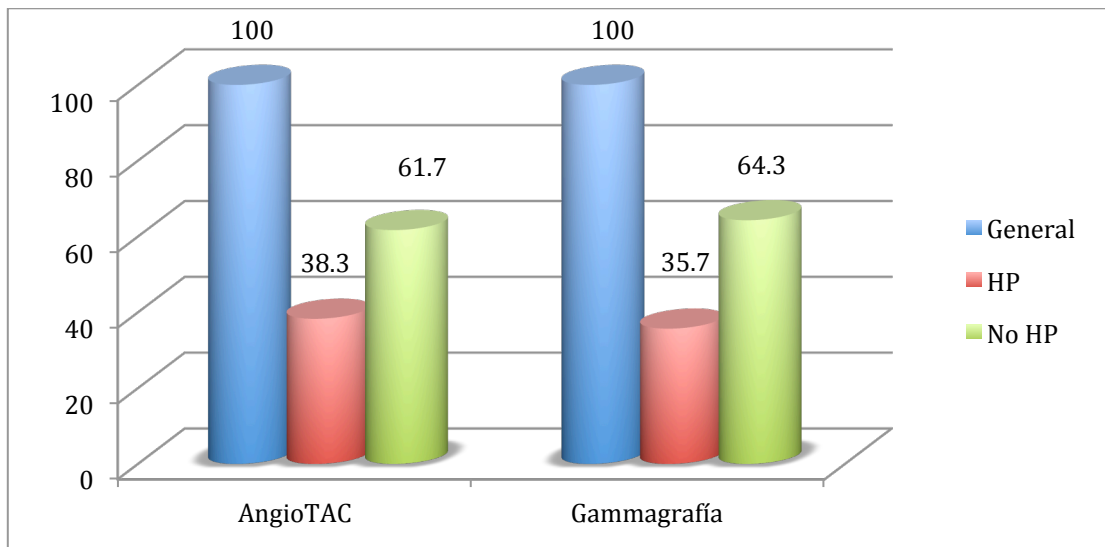
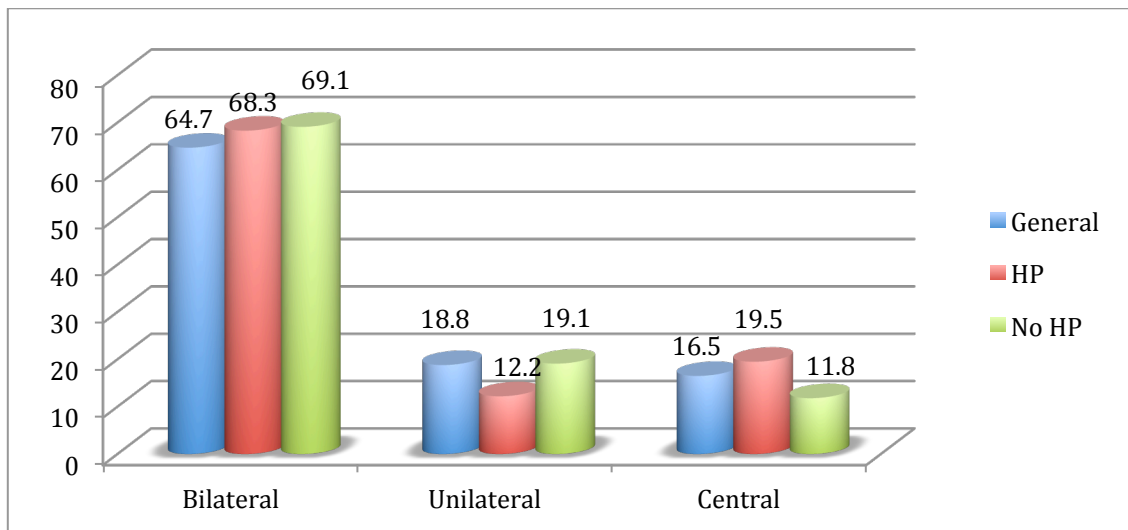


Gráfico 24. Localización del trombo comparado por grupo expresado en porcentaje.



Mostramos a continuación los resultados ecocardiográficos por grupos.

1. Grupo general (tabla 29):

	Aurícula derecha	Ventrículo derecho
Sin dilatación	47 (48%)	54 (55,1%)
Leve	28 (28,5%)	18 (18,4%)
Moderada	19 (19,5%)	23 (23,5%)
Severa	4 (4%)	3 (3,1%)
Total	98 (100%)	98 (100%)

2. Grupo HP (tabla 30):

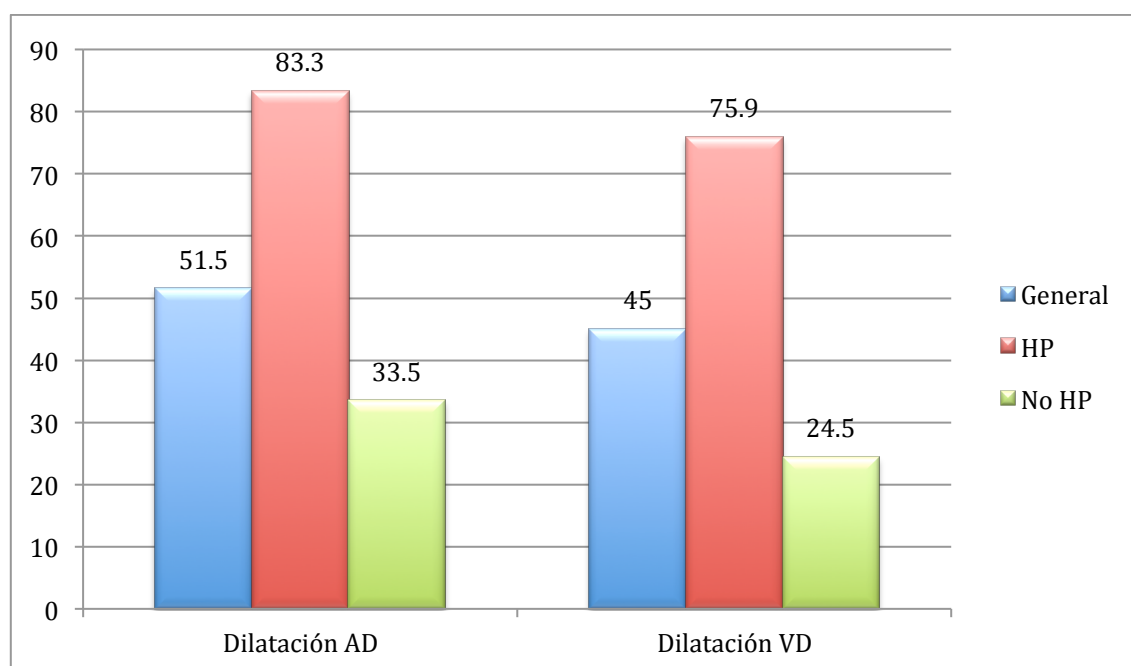
	Aurícula derecha	Ventrículo derecho
Sin dilatación	6 (16,7%)	10 (24,3%)
Leve	12 (30,5%)	7 (18,9%)
Moderada	17 (41,7%)	19 (48,6%)
Severa	4 (11,1%)	3 (8,1%)
Total	39 (100%)	39 (100%)

3. Grupo no HP (tabla 31):

	Aurícula derecha	Ventrículo derecho
Sin dilatación	41 (69,5%)	44 (75,5%)
Leve	15 (25,4%)	11 (17,5%)
Moderada	3 (8,1%)	4 (7%)
Severa	0 (0%)	0 (0%)
Total	59 (100%)	59 (100%)

Se comparan en el siguiente gráfico expresados en porcentaje los pacientes que presentaban al diagnóstico dilatación de cavidades derechas (gráfico 25):

Gráfico 25. Comparación por grupo de dilatación de cavidades derechas expresadas en porcentaje.



No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la dilatación de cavidades cardíacas derechas medida por ecocardiograma transtorácico, aunque se observa una mayor frecuencia de este hecho en el grupo de hipertensión pulmonar.

5.4.4. Tratamiento

En ambos grupos, el tratamiento inicial se realizó con heparinas de bajo peso molecular y se solapó durante varios días con anticoagulantes orales que fue el tratamiento de mantenimiento que se implementó en la mayoría de los casos salvo contraindicaciones. Se muestran en la siguiente

tabla (tabla 32) los resultados comparados por grupos de las terapias utilizadas y su duración.

Tabla 32. Tratamiento comparado en ambos grupos: tipos de fármacos y duración expresada en valores medios (días de tratamiento).

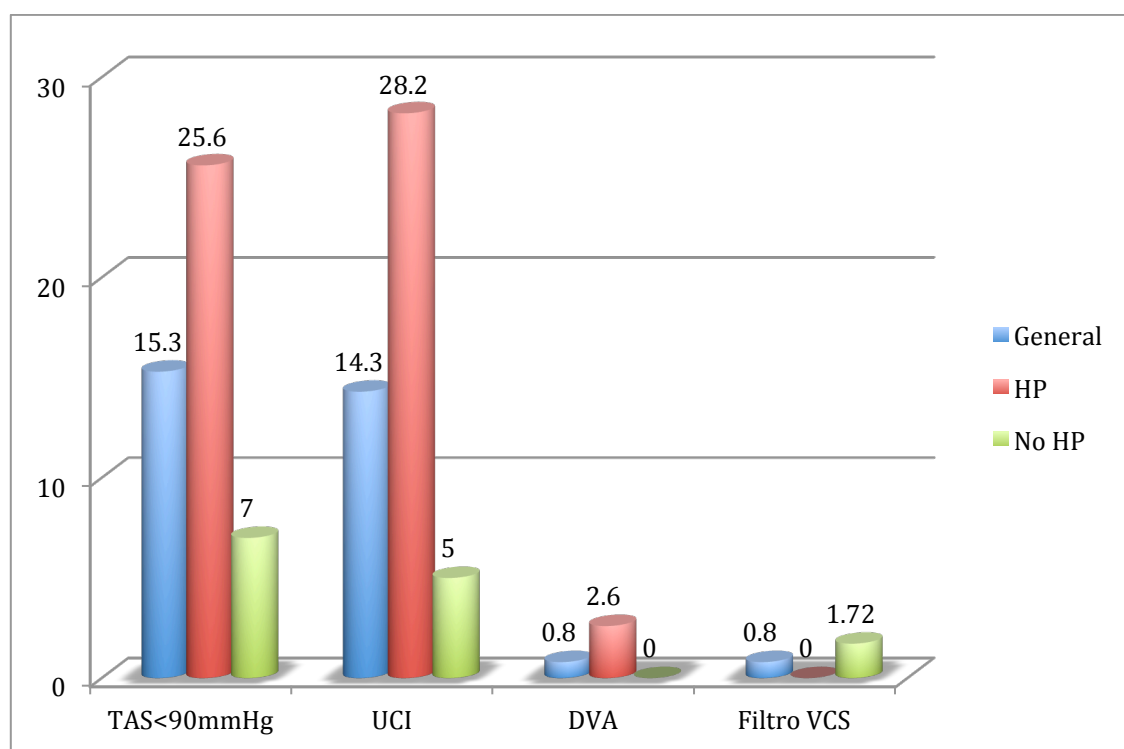
Tratamiento	General	HTAP	No HTAP
HBPM	15,8	10,7	14,4
Anticoag. Oral	200,5	209,5	191,2

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la duración del tratamiento en ambos grupos de estudio. Se realizaron más fibrinólisis en el grupo HP (6 pacientes) que en el grupo no HP (ningún paciente), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$).

5.4.5. Evolución inmediata

En el momento del diagnóstico, se recogieron una serie de parámetros clínicos para analizar la evolución inmediata de todos los pacientes, entre ellos destacamos la inestabilidad hemodinámica (definida como $TAS < 90$ mmHg), necesidad de ingreso en UCI y el uso de drogas vasoactivas. Se muestran los resultados comparados en el siguiente gráfico (gráfico 26).

Gráfico 26. Evolución inmediata. Datos expresados en porcentaje.

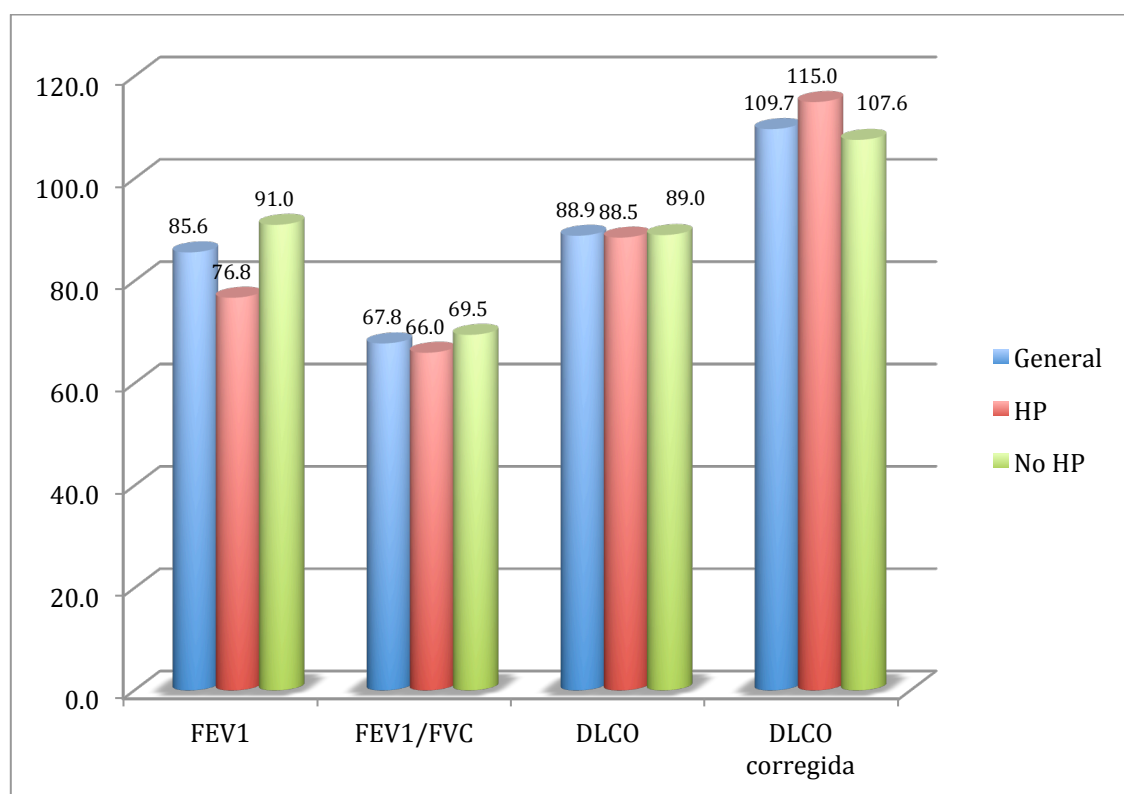


Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la necesidad de ingreso en UCI entre ambos grupos, siendo en el grupo de pacientes con HP más frecuente.

En cuanto a la mortalidad, en ninguno de los grupos se produjo ningún fallecimiento durante la hospitalización por el episodio agudo.

Atendiendo a las pruebas funcionales respiratorias realizadas antes del alta hospitalaria, no hubo diferencias significativas al comparar ambos grupos. Se muestran los resultados a continuación (gráfico 27):

Gráfico 27. Pruebas funcionales respiratorias al alta comparadas por grupos (expresada en porcentajes medios con respecto al valor de referencia).



5.4.6. Evolución a los 6 meses

Evaluación clínica

A los 6 meses del diagnóstico se realizó una evaluación clínica a los pacientes que consistía en un cuestionario de síntomas y medición de disnea según la escala MRC. Los resultados encontrados se muestran en los gráficos a continuación:

Gráfico 28. Clase funcional según escala MRC comparada por grupos (expresada en porcentaje de frecuencias).

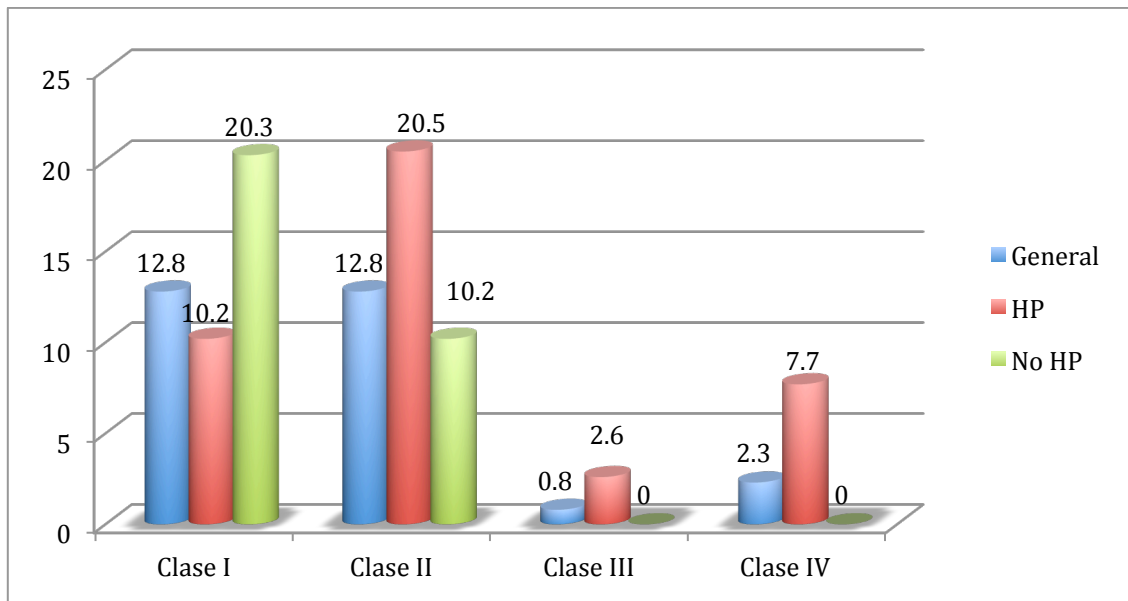
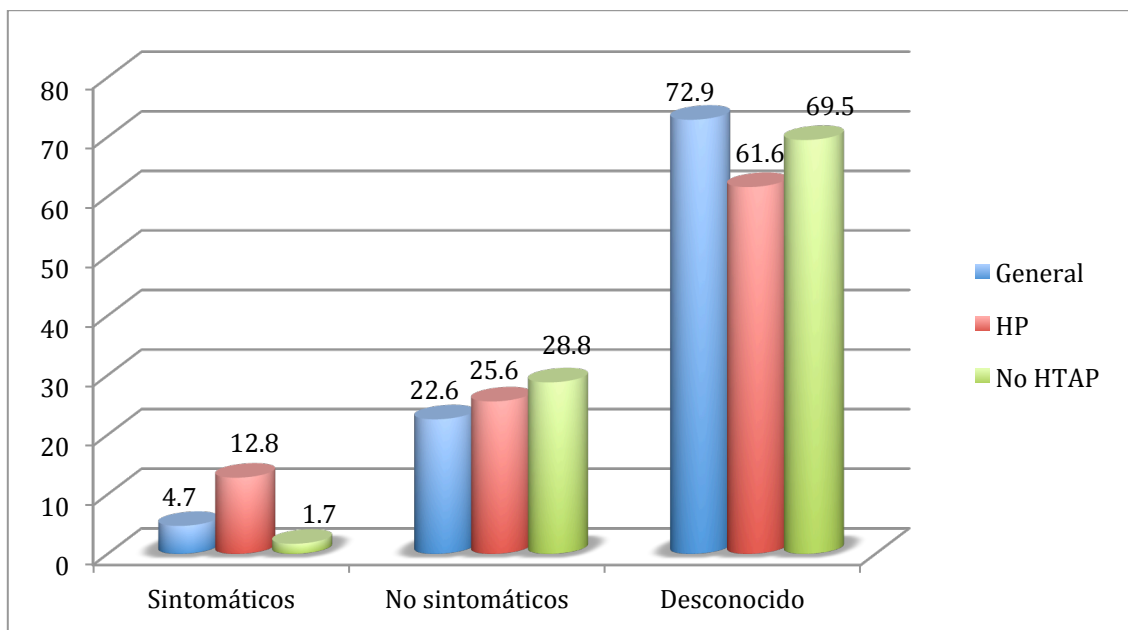


Gráfico 29. Comparación por grupos de frecuencia de pacientes sintomáticos expresado en porcentaje.

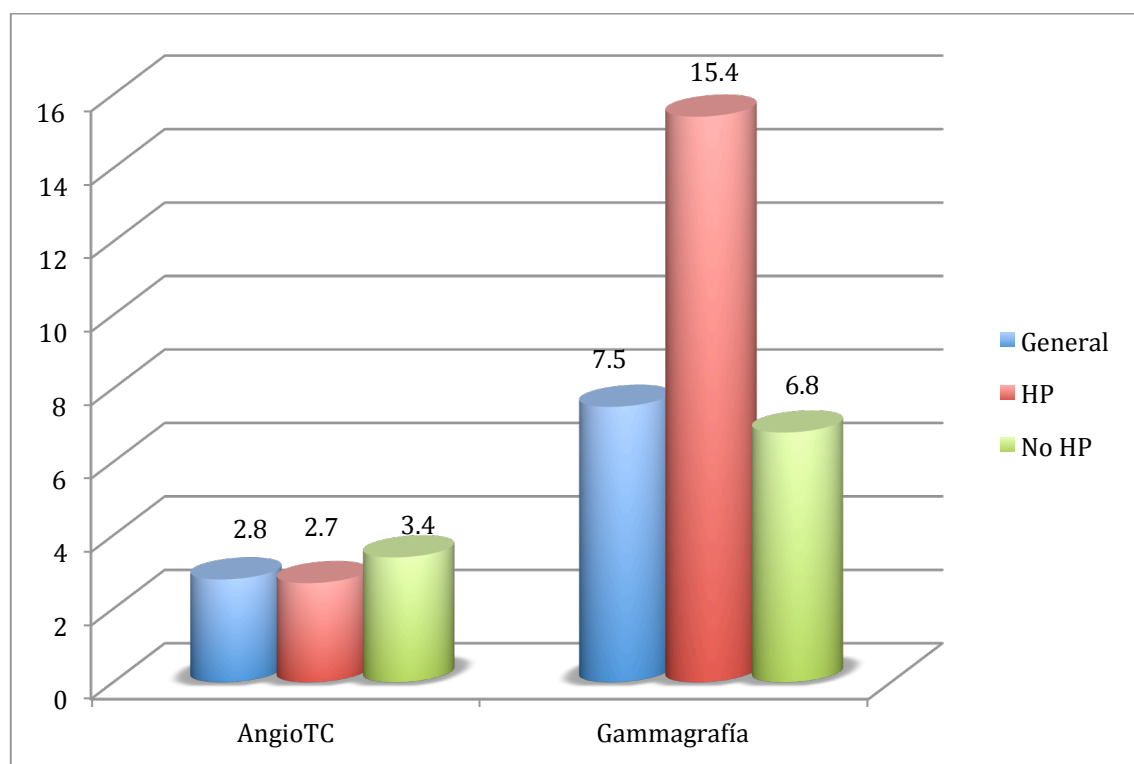


No se observaron diferencias significativas en cuanto a disnea ni presencia de síntomas en ambos grupos.

Persistencia del defecto en la vascularización pulmonar

Se realizaron pruebas de imagen para determinar si persistía el defecto en la vascularización pulmonar. Los resultados comparados se muestran a continuación (gráfico 30). No se observó diferencia significativa.

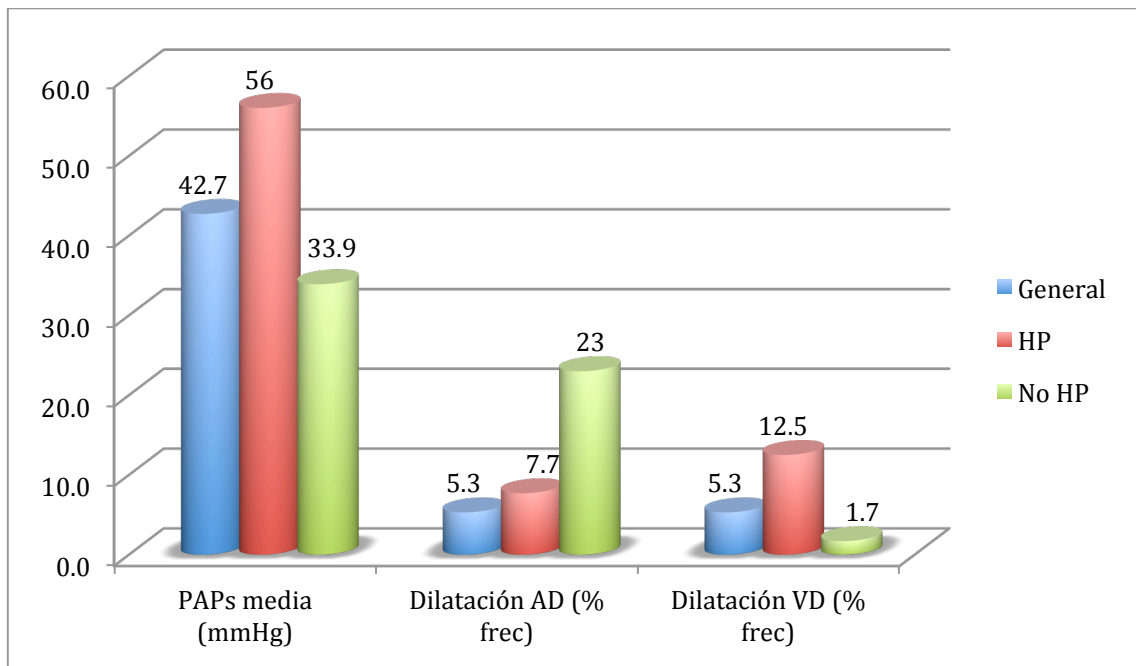
Gráfico 30. Persistencia del defecto en la vascularización comparado por grupos expresado en porcentaje de frecuencia.



Resultados ecocardiográficos

Se realizó un ETT donde volvió a medirse la PAPs media y la dilatación de cavidades derechas, encontrándose los siguientes datos (gráfico 31). No se objetivaron diferencias significativas.

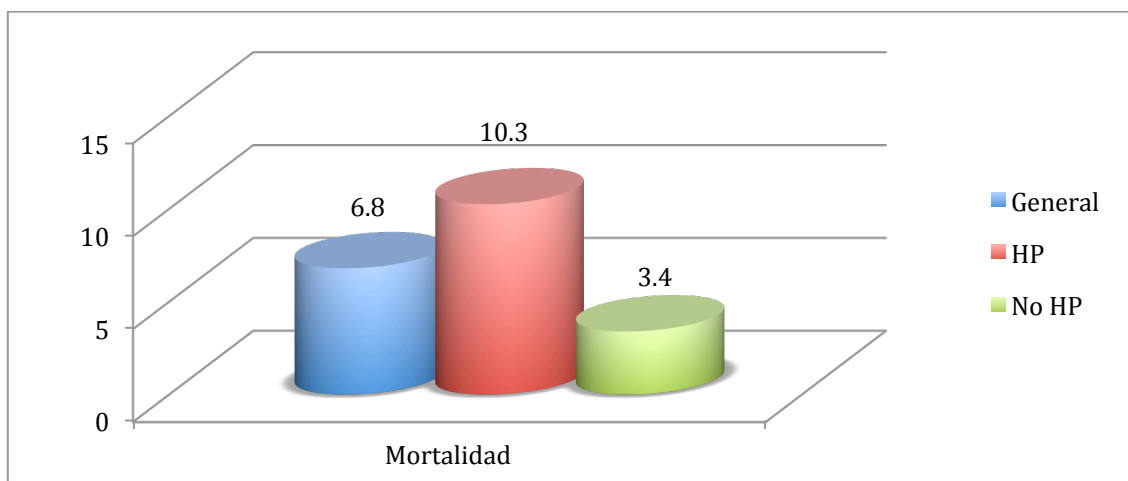
Gráfico 31. Datos ecocardiográficos comparados por grupos



Mortalidad

La mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (gráfico 32).

Gráfico 32. Mortalidad comparada expresada en porcentaje.



5.4.7. Evolución a los 12 meses

Transcurridos 12 meses del diagnóstico del episodio de TEP agudo, se realiza una nueva revisión para recoger los mismos datos que en la revisión a los 6 meses, aunque los pacientes de ambos grupos se vieron sustancialmente reducidos debido a que muchos decidieron no acudir a la visita por diversos motivos.

Evaluación clínica

Se midió la clase funcional y se realizó un cuestionario de síntomas, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (gráficos 33 y 34).

Gráfico 33. Clase funcional comparada expresada en porcentaje de frecuencia.

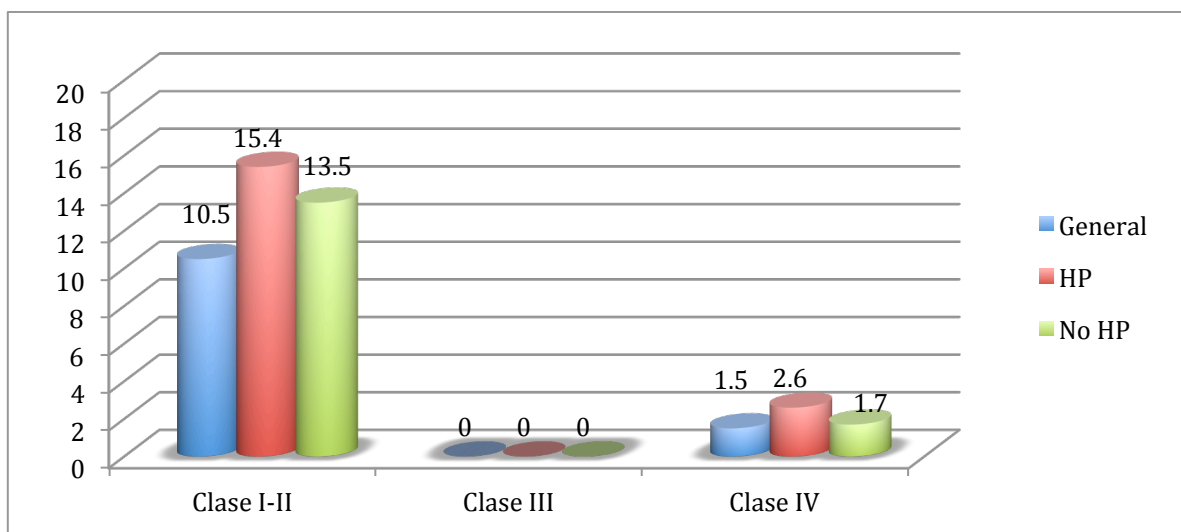
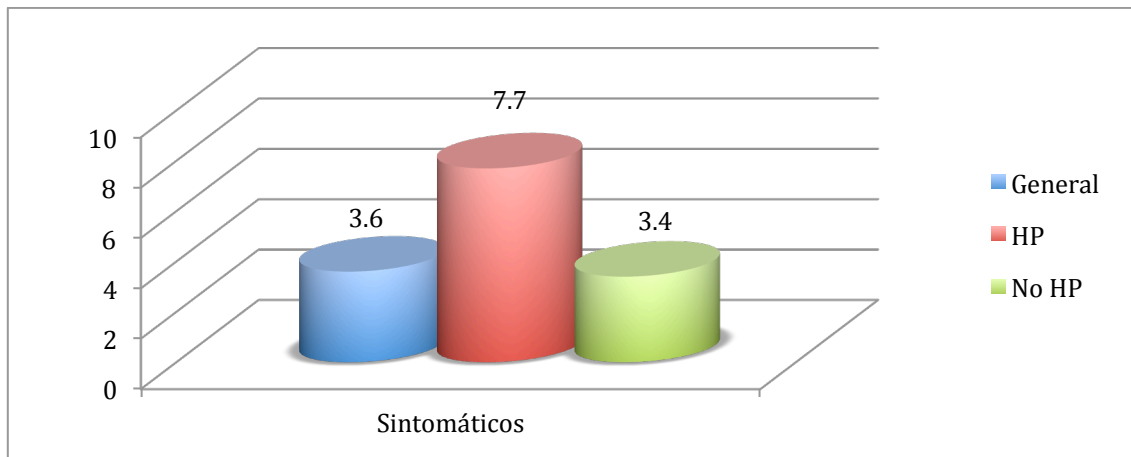


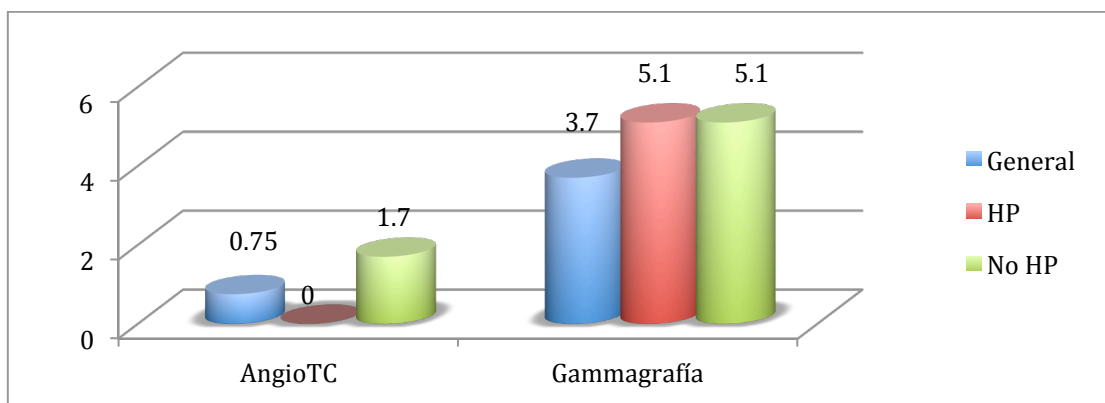
Gráfico 34. Porcentaje de frecuencia de pacientes sintomáticos comparada por grupos.



Persistencia del defecto de vascularización pulmonar

Se realizaron nueva pruebas de imagen para determinar la persistencia del defecto de vascularización de lecho pulmonar, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio (gráfico 35).

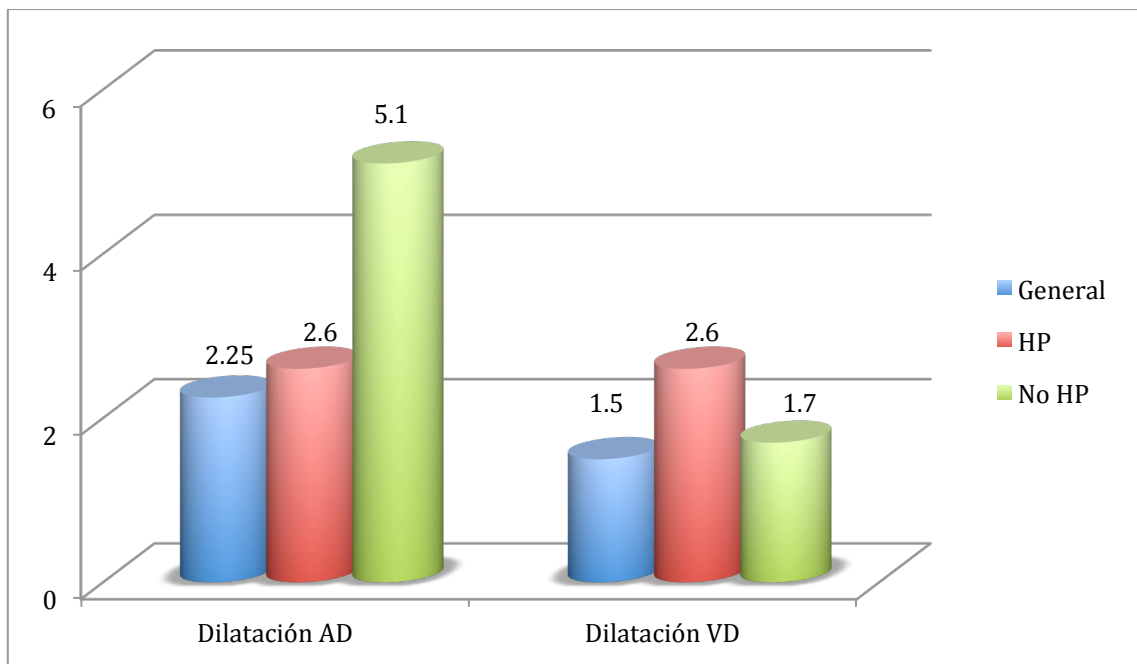
Gráfico 35. Persistencia del defecto de vascularización comparado entre ambos grupos expresado en porcentaje de frecuencia.



Datos ecocardiográficos

Se volvió a realizar ecocardiograma a los 12 meses del diagnóstico, midiéndose de nuevo todos los valores medidos en la revisión de los 6 meses, no hallándose diferencias significativas entre ambos grupos (gráfico 36).

Gráfico 36. Datos ecocardiográficos comparados expresados en porcentaje de frecuencia.



Mortalidad

No se registró ningún exitus desde los 6 a los 12 meses tras el episodio agudo de TEP.

6. DISCUSIÓN

6.1. GRUPO DE POBLACIÓN GENERAL

Los datos obtenidos en este trabajo se van a comparar con los publicados en la literatura existente. Una de las fuentes más importantes de datos en el campo de la enfermedad tromboembólica es el Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE), que se inició en el año 2001. Consiste en la obtención de datos informatizados de pacientes consecutivos con esta afección. Se trata de un proyecto multidisciplinar, en el que participan centros tanto del territorio nacional como internacional, coordinado por el doctor Monreal Bosch, especialista en medicina interna del hospital de Badalona, en Barcelona; convirtiéndose en uno de los registros más extensos llevados a cabo hasta la fecha.

El objetivo principal de este proyecto es proporcionar datos fácilmente accesibles a través de internet que ayuden a los médicos a conocer mejor la historia natural de la enfermedad tromboembólica y, sobre todo, a los subgrupos de pacientes que escasamente entran en los ensayos clínicos por sus especiales características (embarazadas, pacientes muy ancianos, neoplasias diseminadas, insuficiencia renal grave, pacientes que presentan contraindicaciones para la anticoagulación, pesos extremos, etc.), orientado principalmente a disminuir la mortalidad, la frecuencia de recidivas y las complicaciones hemorrágicas y eventos arteriales. De forma secundaria se pretende también crear escalas de predicción de riesgo de estas complicaciones que ayuden a identificar a los pacientes más susceptibles de presentarlas.

Para ello, se definieron una serie de criterios de inclusión que son: TVP, TEP o TVS confirmada mediante diagnóstico objetivo (ecografía, venografía, pletismografía, resonancia magnética, gammagrafía pulmonar, angioTAC o arteriografía pulmonar). Se excluyeron únicamente pacientes participantes en ensayos clínicos o aquellos que no pudieran realizar el seguimiento durante los tres meses posteriores.

Los endpoints del registro son la aparición de recidivas tromboembólicas sintomáticas (de nuevo confirmadas objetivamente), las complicaciones hemorrágicas (graves o leves) y la muerte. Las variables que se han ido recogiendo incluyen detalles de las características clínicas de los pacientes, comorbilidades y terapia anticoagulante realizada (dosis, duración y evolución durante los tres primeros meses).

La finalidad de esta base de datos no es aconsejar sobre el tratamiento o manejo de los pacientes recogidos en ella, sino proporcionar datos que puedan ser usados tanto por los médicos participantes como por toda la comunidad científica interesada en esta área. Seleccionando una condición clínica subyacente o coexistente de una listado se muestran los datos de la base de datos del RIETE, reflejando tratamientos, dosis y evolución de los pacientes con similares perfiles clínicos. De este modo el médico que consulta puede comparar diversos tratamientos y decidir cuál es el más adecuado para sus pacientes, basándose en resultados previos reales.

6.1.1. Características basales

Como ya se ha comentado con anterioridad, en este trabajo de tesis se incluyeron un total de 133 pacientes consecutivos con el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar atendidos en el Servicio de Urgencias y hospitalizados posteriormente en planta de Neumología de los hospitales participantes.

En el grupo de pacientes evaluados, 66 eran mujeres (49,6%) y 67 varones (50,4%), con una media de edad de $71,9 \pm 12,8$ años (rango 36-90). Todos los individuos eran de raza blanca y presentaban un índice de masa corporal medio de $29,0 \pm 6,1$ kg/m² (rango 29,5-54,7). Estos datos son muy similares a los objetivados en el registro RIETE(108) desde el año 2001 al año 2013 en cuanto distribución de sexos, lo que pone de manifiesto que el TEP es más prevalente en el sexo masculino, sobre todo a partir de la década de los 40, donde existe además un mayor índice de recidiva. Por otro lado, la prevalencia de TEP se incrementa conforme aumenta la edad media de la muestra, siendo más frecuente en pacientes por encima de los 70 años que en los más jóvenes, como observamos también en nuestra serie. Atendiendo a estos datos, se puede concluir que la muestra poblacional de este trabajo es representativa de la población general y que sus datos demográficos coinciden con lo esperable según estudios y series de casos, tanto nacionales como internacionales, por lo que se podría inferir que los resultados obtenidos deberán tener tanto validez interna como externa.

La obesidad (IMC > 30 kg/m²) constituye un factor de riesgo independiente y el primer factor de riesgo modificable, y condiciona un riesgo 2-3 veces mayor de presentar un evento venoso trombótico (ya sea TVP o

TEP)(109-111). Ciertos aspectos del tamaño corporal podrían influir en un peor retorno venoso o en otros aspectos como ciertas características asociadas a esta entidad, como la hipercoagulabilidad o la inflamación, lo que jugaría un papel importante(112). La asociación entre estas dos patologías es especialmente importante porque la obesidad es un problema de salud mundial, que ha incrementado su prevalencia de forma dramática en los últimos años.

Se recogieron datos sobre determinados hábitos tóxicos y comorbilidades que se consideraron asociados con una mayor probabilidad de presentar un episodio de TEP. La mayoría de los pacientes eran no fumadores o exfumadores (116 individuos, 87,5%), el resto eran fumadores activos (11 individuos, 8,3%) y de 6 pacientes (4,4%) no se disponía de datos. En este sentido, se ha descrito que la exposición a la nicotina puede aumentar el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (un regulador importante de la fibrinólisis), aunque no está claro en qué medida la nicotina ejerce influencia sobre la coagulación(113).

Entre las comorbilidades analizadas destacaron el antecedente de cáncer (22 pacientes, 16,5%), la cirugía reciente (11 pacientes, 8,3%), un episodio de ictus previo (8 pacientes, 6%) y un viaje de larga duración (3 pacientes, 2,3%). En la mayoría de series de casos y registros europeos y americanos, el porcentaje de pacientes que presentan dichos factores de riesgo suele ser algo mayor, esto podría deberse a que las muestras poblacionales fueron más grandes que la nuestra(114-116).

La mayor parte de los pacientes hospitalizados presentan factores de riesgo para padecer un evento trombótico, como cáncer, inmovilidad, infección o cirugía. Más del 20% de los pacientes hospitalizados en servicios médicos se estima que experimentará un evento trombótico y más del 40% de pacientes hospitalizados en áreas de cirugía. Muchos de ellos pasarán inadvertidos, aunque igualmente pueden terminar en complicaciones como un TEP. Aproximadamente el 10% de las muertes que se suceden en un hospital se relacionan con un episodio de TEP y muchas veces pasa inadvertido antes del fallecimiento(117). Por este motivo, realizar profilaxis antitrombótica en los pacientes ingresados con factores de riesgo debe ser una prioridad(118).

El cáncer ha incrementado el riesgo de trombosis debido a una combinación de factores como se ha puesto de manifiesto recientemente(116). Las células tumorales son capaces de activar la coagulación, los tumores pueden comprimir el territorio venoso y, además, los pacientes oncológicos están expuestos a hospitalizaciones frecuentes, cirugías repetidas y tratamiento quimioterápicos, que incrementan el riesgo de eventos trombóticos. Un estudio reciente que analizó la incidencia de TVP/TEP en pacientes oncológicos en una cohorte de 144.952 pacientes (The Scandinavian Cohort), concluye que el riesgo de trombosis se eleva cuanto más avanzado sea el estadio en el que se diagnostica la enfermedad, aunque existen diferencias sustanciales entre los diferentes tipos de cáncer, siendo el cáncer de páncreas el más frecuentemente asociado con episodios trombóticos y el cáncer de próstata el que menos(119). Otros datos

disponibles de varios estudios sugieren también que los pacientes oncológicos que además asocian factor V de Leiden o protrombina 20210A presentan un riesgo más elevado de trombosis relacionada con su tumor(120, 121). Por todo ello, se concluyó que la profilaxis antitrombótica en este tipo de pacientes es beneficiosa, sobre todo en situaciones de riesgo elevado como la cirugía. La profilaxis a largo plazo sí requiere de un análisis individualizado del caso y no debe generalizarse.

El riesgo de trombosis asociado a cirugía varía de forma importante en función del tipo de intervención quirúrgica a realizar y las características de los pacientes. Parece que no existe diferencia en el riesgo entre pacientes mayores o jóvenes(122). Debe realizarse profilaxis antitrombótica en función de la puntuación en escalas de riesgo de trombosis y riesgo de sangrado, en función del tipo de cirugía y las características del paciente. No se va a profundizar más en este aspecto ya que no es el objetivo de este trabajo, solamente puntualizar que periódicamente se publican guías clínicas por la American College of Chest Physicians(123).

Por otra parte, cualquier tipo de viaje tiene el potencial de incrementar el riesgo de trombosis. La clave es la duración del mismo. Si se viaja en cualquier medio de transporte (avión, tren, coche, autobús...) por más de 4 horas, el riesgo es el doble durante las siguientes semanas posteriores al viaje(124, 125). Este riesgo aumenta todavía más si confluyen otros factores de riesgo.

El estudio de hipercoagulabilidad pudo realizarse sólo en un 8% de los pacientes y se encontraron los siguientes datos: anticoagulante lúpico positivo en 1 caso (0,8%), factor VIII positivo en 8 casos (4,5%), anticuerpos anticardiolipina positivos en 1 caso (0,8%), antitrombina III positivos en 1 caso (0,8%), hiperhomocisteinemia en 6 casos (4.5%) y factor V de Leiden positivo en 2 casos (1,5%).

En los últimos años, se han identificado numerosas variantes genéticas asociadas con un mayor riesgo de presentar un episodio de TVP, englobadas dentro de los trastornos trombofílicos, trombofilias o síndromes de hipercoagulabilidad. La mayor parte se han determinado en poblaciones caucásicas y son menos frecuentes en otras etnias. Existen dos estudios amplios que relacionan estas alteraciones con el riesgo de presentar una TVP/TEP:

- Leiden Thrombophilia Study(126), que es un estudio de caso control donde se incluyeron 474 sujetos menores de 70 años, que presentaron su primer episodio de TVP/TEP, sin cáncer. Se realizó una medición de factores trombóticos tras el diagnóstico de trombosis.
- The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology(127) en una cohorte de 21.680 pacientes de entre 45 y 100 años, seguidos a lo largo del tiempo hasta que presentaron un evento trombótico. Se realizaron mediciones de factores trombóticos previo a la trombosis.

Ambos estudios presentaron una asociación similar entre los factores de riesgo trombóticos y la aparición del evento.

Los trastornos de la coagulación se dividen en dos grupos: los que conlleva pérdida de función (deficiencias de anticoagulantes endógenos como antitrombina, proteína C y proteína S) y los que conllevan exceso de función (factor V de Leiden, la variante protrombina 20210A, elevación del factor VIII, factor de Von Willebrand o los factores V, VII, IX y XI) (128). Los trastornos que conllevan pérdida de función determinan un mayor riesgo trombótico que los del otro grupo.

Los niveles elevados de homocisteína condicionan un estado protrombótico, aunque se desconoce el mecanismo fisiopatológico. Se postula que puede tener efectos tóxicos sobre el endotelio y la cascada de la coagulación(129). Se conoce además que sus niveles en sangre pueden reducirse con la administración de vitamina B(130), aunque no se recomienda tratamiento profiláctico en estos pacientes.

Se evaluó también el antecedente de un episodio de trombosis previa (ya fuese TVP de miembros inferiores o TEP previo), encontrándose que 6,8% de los pacientes analizados (9 individuos), sí habían presentado episodio previo, mientras que el resto (120 pacientes, 90,2%) no; y sólo en el 3% de los casos (3 individuos), no se pudo conocer este dato. En el registro RIETE, se encontró una frecuencia algo mayor de episodios previos de ETV, en torno a 15%. De nuevo, puede deberse a que el N de este trabajo es

mucho menor que el del registro, por lo que ciertas afecciones se encontrarán en un menor porcentaje.

Uno de los mayores factores de riesgo de recurrencia de la enfermedad tromboembólica es la edad; cuanto mayores son los pacientes mayor es el riesgo de presentar un nuevo episodio(131, 132). Asimismo, parece que los episodios recurrentes son más frecuentes en hombres que en mujeres según las series de casos(133). Una de las teorías que se ha propuesto para explicar la diferencia de recurrencia entre ambos sexos es que, muy a menudo, el primer episodio trombótico en el sexo femenino se presenta en edades tempranas, muy relacionado con la toma de anticonceptivos orales(134), los cuales quedan contraindicados a partir de ese momento, desapareciendo dicho factor de riesgo. En hombres, sin embargo, el primer episodio suele aparecer a edades más tardías y el segundo mucho antes. Otra de las hipótesis postuladas es que parece que los hombres cumplen 3 veces menos de forma correcta el tratamiento anticoagulante, y esto podría ser un motivo importante de recidivas(133)

6.1.2. Presentación clínica y analítica

De forma general, los pacientes analizados presentaban a su llegada a urgencias disnea de moderados-mínimos esfuerzos según la escala MRC: 41 pacientes (30,8%) se clasificaron como clase IV, 57 pacientes (42,9%) como clase III, 33 pacientes (24,8%) como clase II y 1 paciente como clase I (0,8%). Tanto en el registro RIETE como en otras series de casos analizadas, mas del 90% de los pacientes presentaban algún grado de disnea en el momento del diagnóstico, así como taquipnea(114).

En varios estudios en cohortes de pacientes de Estados Unidos, más de la mitad de los pacientes mostraban al diagnóstico disnea de grado IV (un 68%), siendo el grado III la siguiente en frecuencia (21%) y, en un bajo porcentaje, disnea leve o leve-moderada(135).

Además de disnea, que fue el síntoma común a casi todos los pacientes, se objetivó que otros síntomas habituales en el debut clínico fueron el dolor torácico (64 pacientes, 68,1%), el síncope (22 pacientes, 16,5%), la hemoptisis (7 pacientes, 5,3%) y la insuficiencia cardíaca (9 pacientes, 6,8%). Estos síntomas son también los más asiduamente encontrados, después de la disnea, en los estudios de epidemiológicos sobre TEP realizados hasta el momento. Los porcentajes de prevalencia de dichos síntomas varían según las series de casos que usemos como referencia, pero en casi todos los registros el segundo síntoma más predominante tras la disnea es el dolor torácico, hallándose normalmente hasta en un 60% de los pacientes. Además, cuando se debuta con este síntoma, se ha observado que los retrasos en el diagnóstico son mucho menores, hecho que podría explicarse porque en el diagnóstico diferencial del dolor torácico siempre se tiene en cuenta la posible existencia de un síndrome coronario agudo, que es una entidad que hay descartar o confirmar para iniciar un tratamiento precoz(136).

El síncope como síntoma inicial, sin embargo, presenta unos porcentajes de prevalencia más erráticos (entre el 10-25% según las series de casos), esto puede justificarse debido a que en algunos estudios donde la

prevalencia de TEP entre pacientes que debuta con síncope es más baja, solo se realizaron pruebas para diagnóstico de TEP en grupos seleccionados, pudiendo estar entonces esta entidad infraestimada (137-139).

Los parámetros analíticos recogidos en el estudio englobaban: marcadores de daño miocárdico (troponina T y proBNP), dímero D, creatinina, LDH y valores gasométricos basales (PaO₂, PaCO₂, gradiente alveolo-arterial de oxígeno y saturación de oxígeno arterial). En 80% de los pacientes el dímero-D se halló elevado. Los marcadores de daño miocárdico estuvieron elevados en 85% de los pacientes, siendo más frecuente el incremento de proBNP que de troponinas (53% de pacientes frente a 32% en el segundo caso). Además, en 77% de los individuos se objetivó la presencia de hipoxemia.

Los test analíticos, como la determinación del dímero-D, pueden ayudar a sospechar con mayor certeza la existencia de un tromboembolismo pulmonar. El valor del dímero-D reside sobre todo en su capacidad para excluir con una gran fiabilidad el diagnóstico de TEP en pacientes con baja sospecha clínica y valores normales de este parámetro. En estos pacientes de bajo riesgo, un resultado positivo será probablemente un falso positivo(140, 141). Según últimos estudios, es esencial que se utilicen valores de dímero-D ajustados por edad ya que existe una variación asociada a este factor y cada vez se atienden pacientes más añosos en el sistema sanitario, por lo tanto las escalas deberían actualizarse para poder descartar un TEP con mayor certeza en base a los valores de dímero-D ajustados(142). El

hecho de que en nuestra serie de casos se encuentren pacientes con TEP confirmado y dímero-D negativo podría explicarse porque en el laboratorio no se usan valores de dicho parámetro ajustado por edad, por lo que los resultados negativos deben ser interpretados con cautela, pudiendo tratarse de falsos negativos(143, 144).

Los marcadores de daño miocárdico se han demostrado útiles en el diagnóstico de disfunción del ventrículo derecho asociada al episodio de TEP. Ambos, tanto el Nt-proBNP como las troponinas ultrasensibles se encuentran significativamente elevados en estos casos, aunque en estudios recientes parece que el Nt-proBNP se erige como parámetro de mayor sensibilidad a la hora de diagnosticar disfunción ventricular en el contexto del TEP(145, 146). Este aspecto se discutirá más ampliamente en el apartado donde se comparan los dos grupos del estudio.

En un gran porcentaje de casos, el TEP se presenta con hipoxemia que va solucionándose conforme se instaura tratamiento; sin embargo, en las ocasiones de mayor gravedad, a pesar del tratamiento dicha hipoxemia puede hacerse persistente. En estos casos, se debe tener en cuenta que el TEP se ha podido producir en pacientes que presentan defectos cardíacos que perpetúan dicha hipoxemia y, para solucionarlo, debemos buscar estas condiciones activamente (por ejemplo, pacientes con foramen oval permeable)(147). En este trabajo no hubo ningún paciente con defectos cardíacos de esta índole ni tampoco con hipoxemia a largo plazo.

6.1.3. Diagnóstico

En todos los casos el diagnóstico se realizó mediante prueba de imagen. La más usada (en 88% de los pacientes, n=117) fue el angioTAC. En los individuos en los que esta prueba estaba contraindicada por diversos motivos, se realizó gammagrafía de ventilación-perfusión (12% de los pacientes, n=16).

En los pacientes que fueron diagnosticados mediante TAC de arterias pulmonares, se encontraron los siguientes resultados: en 22 pacientes (19,1%) el tromboembolismo fue central, en 93 pacientes el evento fue periférico (80,9%). En 21 pacientes (18,3%), el tromboembolismo fue unilateral y en 94 (81,7%) bilateral.

De los pacientes diagnosticados por gammagrafía: 14 tenían una probabilidad alta de TEP y 2 de ellos una probabilidad intermedia. El 75% de los pacientes de este grupo (n=12) fueron diagnosticados de TEP bilateral, y el resto (25%, n=4), de TEP unilateral.

En los últimos años, el angioTAC de arterias pulmonares se ha erigido como el gold estándar en el diagnóstico del TEP(148), convirtiéndose en una herramienta capaz de confirmar o excluir la presencia de trombo en la vasculatura pulmonar. Los sistemas multidetectores requieren una exposición a radiación corta (de 10 segundos aproximadamente) con el paciente en apnea. La única limitación reside en realizar la apnea en pacientes que presentan una disnea grave. Es una prueba de alta resolución que permite

ver todo el árbol vascular pulmonar por lo menos hasta el nivel de vasos segmentarios(149, 150). En pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia de TEP, valorada mediante la escala de Wells, una TAC negativa posee un alto valor predictivo negativo (96% y 89% respectivamente), mientras que era de sólo 60% en quienes antes de la prueba tenían una probabilidad alta. Por el contrario, el valor predictivo positivo de una TAC positiva era alto (92-96%) en pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta, pero mucho menor (58%) en pacientes con baja probabilidad previa a la prueba de TEP. Por lo tanto, los clínicos deberían ser particularmente cautelosos en caso de discordancia entre el juicio clínico y el resultado de la TAC-MD (TAC multidetector) (151).

Todos estos datos de forma conjunta indican que un TAC-MD negativa sería un criterio adecuado para excluir la TEP en pacientes con una probabilidad clínica baja; por lo tanto, resulta controvertido continuar el estudio de TEP en pacientes con TAC negativa aunque tenga una probabilidad clínica alta(23).

A todos los pacientes se les realizó en las siguientes 24 horas un ETT, siendo los siguientes datos los más relevantes: de forma general, se encontró una PAPs media de $47,49 \pm 15,4$ mmHg. Se tomó un punto de corte de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) mayor de 50 mmHg, clasificando a los pacientes en el momento del diagnóstico en dos grupos: a) pacientes con HP (PAPs >50 mmHg) y b) pacientes sin HP (PAPs \leq 50 mmHg). El punto de corte fue escogido en este valor siguiendo las guías de diagnóstico de

hipertensión pulmonar vigentes(152), que establece que los pacientes con PAPs por encima de este valor medida por ecocardiografía pueden diagnosticarse de HP con un alto grado de fiabilidad. Posteriormente se volvieron a evaluar a los seis y a los doce meses del diagnóstico, aunque muchos de ellos durante este tiempo abandonaron el seguimiento por decisión propia, fueron derivados a otros centros o se perdieron por otros motivos, quedando el seguimiento completo solo en un porcentaje bajo de los pacientes que iniciaron el estudio.

El ETT es una prueba inocua, indolora y de bajo coste, que poco a poco se ha convertido en una herramienta casi de rutina en los pacientes que presentan un TEP agudo. En los últimos estudios, la realización de un ETT se ha asociado con una menor mortalidad en el episodio de TEP aunque condiciona una mayor estancia hospitalaria y, por ende, un mayor coste. Existe una mayor tendencia a su realización cuando los pacientes han debutado con síncope, fallo respiratorio, disnea intensa o cuadro que pudieran simular un infarto agudo(153). En nuestro país, se realiza en casi la mitad de los pacientes, dato que parece consistente con estudios realizados en otros países como Australia y Estados Unidos (154, 155).

Es una prueba que aporta información sobre el estado de los ventrículos, su funcionamiento, si existe dilatación de cavidades o no, valvulopatías, el estado de los tabiques cardíacos, la presencia de shunts o trombos y sobre las presiones intracavitarias y el comportamiento hemodinámico. En definitiva, se trata de una prueba que proporciona

importantes datos sin ningún efecto adverso ni riesgo para el paciente. Dada su alta disponibilidad, su bajo coste y la ausencia de efectos secundarios, junto con la gran cantidad de datos que facilita, se ha convertido en una prueba a realizar de forma inicial en los episodios de TEP, que ayuda además a guiar el tratamiento(156).

Además, existen numerosos trabajos, como el de Kucher et al(157), donde se evaluaron 1.035 pacientes con TEP hemodinámicamente estables registrados en el International Cooperative Pulmonary Embolism Registry, a los que se le realizó ETT en las primeras 24 horas del diagnóstico y se encontró que, la presencia de hipoquinesia del ventrículo derecho fue un factor predictor de mortalidad a los 30 días.

Es por todo ello, que en este trabajo elegimos esta prueba, a pesar de sus limitaciones, para aleatorizar a los sujetos a los dos grupos de estudio.

6.1.4. Tratamiento

Todos los pacientes recibieron desde el momento de la sospecha del diagnóstico de TEP tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas o 1,5 mg/kg cada 24 horas en inyección subcutánea, que se mantuvo durante un tiempo medio de $15,8 \pm 38,2$ días (rango 7-355) y al alta se mantuvo terapia anticoagulante pero con anticoagulantes orales, con una duración media de $200,54 \pm 60,6$ días (rango

180-395). En 6 pacientes (4,5%) se realizó fibrinólisis en las primeras 24 horas.

La terapia anticoagulante en el tratamiento del TEP se compone de tres fases: la inicial, la de larga duración y los tratamientos extendidos (123, 158). Los objetivos de este tratamiento son reducir la mortalidad y la recurrencia temprana de la trombosis con la implantación de anticoagulación precoz (en los primeros 5-10 días), ya sea con heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular (en algunos casos incluso con anticoagulantes orales directos desde el inicio). El tratamiento a largo plazo pretende evitar las recurrencias tardías de la enfermedad (durante los 3-6 meses tras el diagnóstico). Incluso en determinados pacientes se precisa anticoagulación de forma extendida (más de 6-12 meses tras el diagnóstico).

El tratamiento con heparina no fraccionada reduce la mortalidad en las primeras dos semanas tras el diagnóstico hasta en un 70%(159). Las dosis de heparina de bajo peso molecular ajustada al peso comparada con la heparina no fraccionada demostró un descenso (aunque no significativo) en la recurrencia de TVP sintomática y sangrado asociado a la terapia anticoagulante; sin embargo, no se encontraron diferencias entre los dos tratamientos en cuanto a mortalidad asociada(26).

El enfoque tradicional ha sido siempre la cobertura de los tres primeros meses con la terapia anticoagulante (entendida como heparina no

fraccionada o de bajo peso molecular en los primeros días, seguida de fármacos antivitaminas K hasta completar 3 meses)(123, 158, 160, 161).

Como se ha comentado en apartados anteriores, se han realizado ensayos clínicos con nuevos anticoagulantes (apixaban(33), dabigatrán(29), edoxabán(34) y rivaroxabán(31, 32)) donde se llegó a la conclusión de que estos agentes no son inferiores al régimen estándar con heparina/antivitaminas K en términos de prevención de recurrencias y probablemente son más seguros en relación con la incidencia de hemorragia grave, sobre todo de localización intracraneal(162). Por todo ello, los ACODs se han erigido como una terapia de primera línea en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. La experiencia post-comercialización se basa sobre todo en prevención de embolizaciones en pacientes con fibrilación auricular y en pacientes con TVP. Dada la falta de datos que apoyasen fehacientemente estas terapias en el TEP durante el periodo de recogida de datos para este trabajo, se prefirió seguir el esquema clásico de tratamiento. En futuros estudios, probablemente su utilización sea más extendida puesto que, actualmente, se dispone de mayor evidencia clínica real sobre su uso en TEP.

La duración de la anticoagulación tras el primer episodio de TEP sin causa clara, continúa siendo controvertida(161). Tras los tres primeros meses de anticoagulación “obligatoria”, la decisión de ampliar la duración de la profilaxis secundaria de forma indefinida debe tomarse de forma

individualizada, teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia trombótica del paciente, así como el riesgo de sangrado(158).

Aunque este enfoque parece de lo más razonable, es difícil de llevar a cabo puesto que las escalas de recurrencia(163-165) propuestas carecen de validez externa y las escalas de riesgo hemorrágico creadas y validadas en pacientes con fibrilación auricular, podrían no ser adecuadas para pacientes con enfermedad tromboembólica(166, 167).

A tales efectos, se ha propuesto que la determinación del dímero-D podría identificar a los pacientes en los que puede suspenderse la anticoagulación con seguridad; concretamente con mediciones seriadas combinadas con pruebas que pongan de manifiesto la existencia de trombosis residual(168) o integrándolo como parte de las escalas de recurrencia(163-165). Aunque también podemos encontrar bibliografía en contra de esta estrategia(169). Actualmente, se está llevando a cabo un estudio observacional prospectivo en una cohorte de pacientes para investigar el valor de los niveles de dímero-D para suspender la anticoagulación en pacientes que han sufrido un episodio trombótico(170).

6.1.5. Evolución inmediata

En el momento del diagnóstico, 11 pacientes (15,3%) presentaban una TAS menor de 90 mmHg. Precisaron ingreso en Unidad de Cuidados

Intensivos 19 pacientes (14,3%) y en 1 caso (0,8% de la muestra total), fue necesario el uso de drogas vasoactivas por clínica de shock hemodinámico.

En un paciente (0,8%) se colocó un filtro de vena cava inferior como tratamiento y prevención de episodios recurrentes de trombosis. Durante la hospitalización por el episodio agudo, no se produjo ningún exitus.

En varios estudios de series amplias de casos, se ha correlacionado la inestabilidad hemodinámica y la hipotensión (entendida como cifras de TAS por debajo de 90 mmHg) con una mayor mortalidad en los siguientes 90 días del diagnóstico(23, 171, 172). En el momento del episodio agudo, la hipotensión y la inestabilidad hemodinámica se consideran factores de riesgo independientes de mayor mortalidad, pudiéndose incrementar ésta hasta en 15%(10).

6.1.6. Evolución a los 6 y 12 meses del diagnóstico

A los 6 y 12 meses del diagnóstico se revisó a los pacientes y se realizó evaluación clínica (cuestionario de síntomas y medición de disnea según escala MRC), analítica de control, angioTAC, gammagrafía de ventilación/perfusión, y ecocardiograma. Si bien es cierto que los datos obtenidos deben ser tomados con precaución puesto que muchos de los pacientes no acudieron a la revisión o no se pudieron obtener sus datos por diferentes motivos (derivación a otro centro, cambio de médico en su

seguimiento, cambio de residencia, etc), se pueden vislumbrar algunos detalles interesantes que comentaré a continuación.

De todos los datos recogidos se van a señalar solo los más relevantes:

- A los 6 meses: de todos los pacientes analizados, 25% persistían con disnea clase I-II según la escala MRC. Sólo 2% persistía con disnea grave y el resto se encontraron asintomáticos. Destacaron un dímero D medio de 2200 ± 1700 (rango 290-4390) y un proBNP medio de $198 \pm 66,47$ (rango 151-245). Entre los datos ecocardiográficos más relevantes se hallan: una PAPs media de $42,72 \pm 18,67$ mmHg (rango 22-100); dilatación de la aurícula derecha leve-moderada en 5,3% (7 pacientes de los 25 analizados) y dilatación del ventrículo derecho leve-moderada en 5,3% (7 pacientes de los 25 analizados). La mortalidad fue de 6,8% (9 pacientes).
- A los 12 meses: la mayor parte de los pacientes revisados continuaban presentando disnea leve-moderada (10,5%), solo un 1,5% presentó disnea grave. Entre los datos ecocardiográficos recalcamos: una PAPs media de $46,69 \pm 25,72$ mmHg (rango 20-115), dilatación de la aurícula derecha leve-moderada en 2,25% (3 pacientes de los 7 analizados) y dilatación del ventrículo derecho leve en 1,5% (2 pacientes de los 10 analizados). Entre los 6 meses y los 12 meses del estudio no se produjo ningún exitus.

Como se ha señalado con antelación, la mortalidad en los siguientes 90 días del diagnóstico está muy relacionada con ciertos aspectos del episodio agudo de TEP, como son la inestabilidad hemodinámica, la dilatación del ventrículo derecho, la elevación de marcadores cardíacos (troponina y dímero-D), una PAPs > 40mmHg en la ecocardiografía de las primeras 48 horas y anticoagulación menor de 3 meses (173-175). Además, la incidencia de HPTEC a los 6, 12 y 24 meses del diagnóstico se asocia con pacientes jóvenes, persistencia del defecto en la vasculatura pulmonar y TEP idiopático, situándose aproximadamente entre 1-5% según las series de casos(176).

En diversos trabajos se ha investigado la relación entre la dilatación del ventrículo derecho y el pronóstico de los pacientes con TEP a largo plazo, hallándose que en la mayoría de casos en los que se perpetúa dicha dilatación también persiste la obstrucción en el lecho vascular pulmonar, así como cifras de PAPs por encima de 40 mmHg en la ecocardiografía, lo que conduce con el tiempo a hipertensión pulmonar. Además, la dilatación del VD acaba causando desplazamiento septal hacia el ventrículo izquierdo, disfunción del ventrículo izquierdo, que se sigue de una caída de la fracción de eyección; lo cual puede conducir a cuadros de hipotensión y shock. La baja presión intraaórtica y una presión aumentada de la aurícula izquierda puede desembocar en bajo flujo a las arterias coronarias y, por tanto, al miocardio, sobre todo a la zona subendocárdica del ventrículo derecho, dando lugar a hipoperfusión de este territorio. Al mismo tiempo, se produce una activación del sistema simpático, que genera cambios inotrópicos y

cronotrópicos para aumentar el gasto cardíaco y así mantener un volumen circulatorio pulmonar estable y presiones intravasculares sistémicas adecuadas. La combinación de todos estos factores resulta en un aumento de la demanda de oxígeno del músculo cardíaco y una perfusión coronaria disminuida, que finalmente culmina en una situación de daño miocárdico, creando un círculo vicioso que afecta negativamente al pronóstico de la enfermedad y que incrementa la incidencia de efectos adversos como son la retrombosis, la muerte y el desarrollo de HPTEC(177-180).

6.2. DATOS COMPARATIVOS DE AMBOS GRUPOS

En apartados previos se han descrito detalladamente los datos obtenidos en este trabajo, tanto de forma general como por subgrupos. Así mismo, en la sección anterior se han comparado punto por punto con los datos existentes en la literatura actual, por lo que en este capítulo van a destacarse sólo los datos en los que hemos encontrado diferencias entre ambos grupos de estudio (con significación estadística o no) y que merece la pena mencionar y desarrollar en un epígrafe aparte.

6.2.1. Presentación clínica y analítica

Se observa que los pacientes con HP presentan de forma más frecuente una clase funcional grado IV, sin que las diferencias sean significativas entre ambos grupos. Esto es un hallazgo común en las series y estudios revisados, aunque en ninguno se alcance la significación estadística(181-183). Esto hecho se podría explicar por la mayor gravedad del episodio agudo, donde los pacientes debutan con síntomas más floridos al tratarse probablemente de un TEP de mayor gravedad (bilateral, central o de alto riesgo).

En todos los pacientes se realizó estudio analítico donde se midieron determinados parámetros de daño miocárdico y reactantes de fase aguda que se relacionan directamente con la presencia o no de trombosis. En el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar se encontraron valores significativamente más altos ($p < 0,05$) de Nt-proBNP y dímero-D, mientras

que no se hallaron diferencias en la troponina T ni en la PaO₂. Parece que en el momento agudo del episodio de TEP, los pacientes que presentan cifras elevadas de Nt-proBNP ostentan un mayor riesgo de presentar HP en el momento del diagnóstico y HPTEC en el futuro (184).

Los péptidos natriuréticos son marcadores cardíacos liberados por los miocitos cuando se produce distensión o dilatación del músculo cardíaco. Se piensa que en el TEP, el BNP es liberado cuando se produce distensión del ventrículo derecho como consecuencia de una oclusión aguda del flujo vascular pulmonar, que provoca hipertensión pulmonar(185-187). Cifras elevadas de este marcador en el momento del diagnóstico se han asociado con un peor pronóstico, mayor tasa de complicaciones y mayor mortalidad. Además, se ha relacionado con disfunción ventricular derecha a corto y largo plazo, lo cual podría determinar la aparición de HPTEC(188, 189). Asimismo, posee un excelente valor predictivo negativo, siendo posible afirmar que los pacientes que durante el episodio agudo no elevan este marcador tienen pocas posibilidades de presentar alguna complicación(190). El gold estándar para la detección de disfunción ventricular continúa siendo la ecocardiografía transtorácica; no obstante, parece razonable utilizar este biomarcador para realizar una clasificación rápida en las salas de emergencia y determinar así los pacientes con mayor riesgo de presentar dicha disfunción. Además, en varios estudios se ha correlacionado los niveles elevados de BNP con disfunción del ventrículo derecho en TAC torácica(191-193). Parece entonces sensato valerse de la determinación de este parámetro, por ser sencilla, poco invasiva y altamente disponible, para discriminar los pacientes que

presentarían un mayor riesgo de complicaciones futuras y, por tanto, precisarían de un seguimiento más estrecho.

Por otro lado, en este trabajo, los pacientes del subgrupo clasificado como HP al diagnóstico presentaban también cifras más elevadas de dímero-D. Esto podría deberse a la mayor gravedad del episodio inicial, y podría usarse como valor pronóstico del episodio agudo de TEP, ya que numerosos estudios relacionan los niveles elevados de este marcador con una peor evolución y mayor morbimortalidad a corto-medio plazo(174, 194, 195); incluso podría ser un factor a tener en cuenta para realizar un seguimiento más estrecho de los pacientes que presenten cifras muy elevadas en el momento del diagnóstico, pero no se ha correlacionado con un mayor riesgo de desarrollar HPTEC(196).

Sin embargo, en el seguimiento de pacientes con HPTEC ya establecida y sometidos a tratamiento con endarterectomía pulmonar, se ha demostrado que niveles elevados de dímero-D postoperatorios de forma persistente se asocian con hipertensión pulmonar residual(197). Este punto no ha sido objeto de estudio en este trabajo, pero podría ser interesante determinar el papel del dímero-D en el seguimiento de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de HPTEC; así como su valor pronóstico en estos casos, ya que su utilidad en el diagnóstico de la ETV ha quedado más que demostrado como se ha comentado en secciones previas.

6.2.2. Diagnóstico

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la dilatación de cavidades cardíacas derechas medida por ecocardiograma transtorácico, aunque se observa una mayor frecuencia de este hecho en el grupo de hipertensión pulmonar. Probablemente esto se deba a que se precise un número mayor de pacientes para encontrar diferencias estadísticamente significativas, como se pone de manifiesto en otros ensayos y series de casos más amplias(68, 198).

6.2.3. Tratamiento

En ambos grupos, el tratamiento inicial se realizó con heparinas de bajo peso molecular y se solapó durante varios días con anticoagulantes orales que fue el tratamiento de mantenimiento que se implementó en la mayoría de los casos salvo contraindicaciones. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la duración del tratamiento en ambos grupos de estudio.

Se realizaron más procedimientos de fibrinólisis en el grupo HP (6 pacientes) que en el grupo no HP (ningún paciente), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$). Este hecho puede explicarse porque en el grupo de HP, aunque sin significación estadística, se observó más frecuencia de TEP central y mayor porcentaje de inestabilidad hemodinámica al diagnóstico, definida como $TAS < 90$ mmHg.

La aproximación al tratamiento del TEP continúa siendo conservadora en la mayoría de casos, siendo la más usada la terapia médica con fármacos anticoagulantes, aunque cada vez más estudios ponen de manifiesto los beneficios del uso de terapias más intervencionistas, no sólo en presencia de inestabilidad hemodinámica(199), sino en pacientes estables con TEP de moderado y alto riesgo o con presencia de disfunción ventricular derecha o hipertensión pulmonar en el momento del diagnóstico(200, 201). Bien es cierto que en el análisis por subgrupos se observó que en pacientes mayores de 65 años, la tasa de complicaciones asociadas con un enfoque más intervencionista es más alta, presentando de forma más frecuente sangrado mayor por el uso de fibrinolíticos(201), por lo que en este grupo de individuos habría que analizar con detenimiento cada caso particular para determinar si está indicado o no su uso.

En el ensayo MOPETT (Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis) que aleatorizó 121 pacientes con TEP de riesgo moderado a tratamiento con alteplasa a dosis intermedias (máximo 50mg en 2 horas) más anticoagulación versus pacientes con anticoagulación en terapia única, encontró una reducción en la presión pulmonar a los 28 meses sin que asociase un mayor riesgo de sangrado(202).

Un metanálisis que incluyó todos los estudios que usaron fibrinólisis demostró una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad en pacientes con TEP de riesgo intermedio(203).

Quizás un planteamiento más agresivo en el tratamiento del episodio agudo de TEP podría reducir la aparición posterior de HPTEC, aunque para afirmarlo de forma fehaciente harían falta estudios diseñados para este propósito, ya que no se disponen de suficientes datos en la actualidad para realizar esta inferencia.

6.2.4. Evolución inmediata

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la necesidad de ingreso en UCI entre ambos grupos, siendo en el grupo de pacientes con HP más frecuente. Los motivos que explican este hecho se han comentado ampliamente en el epígrafe anterior.

6.2.5. Evolución a los 6 y 12 meses del diagnóstico

Como se ha señalado con anterioridad, los datos sobre la evolución de los pacientes deben ser analizados con prudencia puesto que la mayoría de ellos se perdieron por diversos motivos (decisión propia, derivación a otros centros, cambio de médico, traslado de domicilio, etc). Pero con los datos disponibles sí pueden analizarse algunas tendencias, que no llegaron a la significación estadística, aunque sí coinciden con las observadas en estudios más multitudinarios y de mayor seguimiento evolutivo.

Los pacientes del grupo de HP presentaron porcentualmente mayor frecuencia de síntomas transcurrido este tiempo y, además, más casos de disnea grado IV. De forma general, el defecto en el lecho vascular persistía más en el grupo de HP. Se realizó un ETT donde se midió de nuevo la PAPs media y la dilatación de cavidades derechas, encontrándose valores más altos de PAPs media y mayor frecuencia de dilatación del VD en el grupo de HP. Asimismo, la mortalidad fue mayor en dicho grupo.

Muchos de los pacientes del grupo HP que continuaron el seguimiento presentaban PAPs por encima de 50 mmHg, mientras que en el grupo de pacientes no HP la PAPs media encontrada fue de 39 mmHg. Resulta lógico entonces considerar que, el hecho de presentar una PAPs > 50 mmHg al diagnóstico, puede ser un factor de riesgo para que este hecho se perpetúe en el tiempo, y si se asocia a persistencia del defecto en la vasculatura pulmonar, dichos pacientes ostentarían un riesgo superior de desarrollar HPTEC(70, 182, 204).

7. CONCLUSIONES

1. El 39,8% de los pacientes con un TEP agudo presentan, en el momento del diagnóstico, hipertensión pulmonar, definida por el hallazgo de una cifra de PAPs > 50 mmHg en el ecocardiograma transtorácico.
2. Los pacientes con un TEP agudo que debutan con una PAPs > 50 mmHg en el momento del diagnóstico presentan, en comparación con aquellos con una PAPs ≤ 50 mmHg, valores más elevados de Nt-proBP y dímero D.
3. A su vez, los pacientes con un TEP agudo que presentan HP en el momento del diagnóstico requieren la realización de fibrinólisis e ingreso en UCI con una mayor frecuencia que aquellos sin HP, aunque no se han detectado diferencias en la mortalidad intrahospitalaria en ambos grupos de enfermos.
4. Durante el seguimiento, no se han encontrado diferencias en la persistencia de defectos en la vasculatura pulmonar en los pacientes con TEP con y sin HP en el momento del diagnóstico. Tampoco se han evidenciado diferencias en la mortalidad a lo largo del tiempo de evolución, a pesar de que han fallecido más pacientes en el grupo que presentaba HP al diagnóstico. El escaso número de pacientes evaluados y el tiempo limitado de evolución de los mismos puede haber influido en estos resultados.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria MdS, Servicios Sociales e Igualdad. Conjunto Mínimo Básico de Datos, Hospitales del INSALUD. <http://www.ingesa.msssi.gob.es/estadEstudios/documPublica/CMBD-2001.htm> Accessed June 16, 2018.
2. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):157-64.
3. Michiels JJ. Rational diagnosis of pulmonary embolism (RADIA PE) in symptomatic outpatients with suspected PE: an improved strategy to exclude or diagnose venous thromboembolism by the sequential use of a clinical model, rapid ELISA D-dimer test, perfusion lung scan, ultrasonography, spiral CT, and pulmonary angiography. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24(4):413-8.
4. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101(5):886-92.
5. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, A DER, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(9):1491-8.
6. Stein PD, Hull RD. Multidetector computed tomography for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(5):384-8.
7. en: RSoNAaFD, <http://www.radiologyinfo.org>. [
8. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline--Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Radiology.* 2012;262(2):635-46.
9. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263(20):2753-9.
10. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353(9162):1386-9.
11. Jimenez D, Escobar C, Marti D, Diaz G, Vidal R, Taboada D, et al. [Prognostic value of transthoracic echocardiography in hemodynamically stable patients with acute symptomatic pulmonary embolism]. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(9):490-4.
12. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of internal medicine.* 2010;170(15):1383-9.
13. Javier de Miguel, David Jiménez. Manejo basado en la estratificación pronóstica en la tromboembolia pulmonar. Manual SEPAR de procedimientos. Editorial RESPIRA. Madrid. 2018.
14. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute

- pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1500-7.
15. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378(9785):41-8.
 16. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Resp J.* 2013;42(1):134-44.
 17. Jimenez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Br J Haematol.* 2010;151(5):415-24.
 18. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Yuan Y, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of 2-hour urokinase regime in acute pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Resp Res.* 2009;10(1):128.
 19. Haire WD. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *Curr Hematol Rep.* 2003;2(5):405-6.
 20. Uresandi F, Monreal M, Garcia-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Espanola Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). *Arch Bronconeumol.* 2013;49(12):534-47.
 21. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276-315.
 22. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation.* 2011;124(19):2139-44.
 23. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(45):3145-6.
 24. Granger CB, Hirsch J, Califf RM, Col J, White HD, Betriu A, et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation.* 1996;93(5):870-8.
 25. Trujillo-Santos J, Schellong S, Falga C, Zorrilla V, Gallego P, Barron M, et al. Low-molecular-weight or unfractionated heparin in venous thromboembolism: the influence of renal function. *Am J Med.* 2013;126(5):425-34 e1.
 26. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):175-83.

27. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1695-702.
28. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349(7):631-9.
29. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.
30. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-72.
31. Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
32. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
33. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *The N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
34. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15.
35. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e604-e33.
36. Bungard TJ RB, Bolt J, Semchuk WM. Management of acute venous thromboembolism among a cohort of patients discharged directly from the emergency department. *BMJ Open.* 2018;2018 Oct 31;8(10).
37. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. [Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42 Suppl 1:55-66.
38. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Resp J.* 2009;34(4):888-94.
39. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
40. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Resp J.* 2012;40(3):596-603.

41. Bonderman D, Wexberg P, Martischinig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Resp J*. 2011;37(5):1096-103.
42. Sun PY, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao QH, He J, Yuan P, et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141(2):374-80.
43. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2300-5.
44. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Resp J*. 2013;42(6):1575-85.
45. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):1028-35.
46. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J*. 2007;29(5):944-50.
47. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jais X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*. 2013;143(1):47-55.
48. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120(3):894-9.
49. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
50. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
51. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2015;70(4):382-7.
52. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group*. *Chest*. 1998;113(5):1250-6.
53. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e256.
54. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J*. 2004;23(4):637-48.

55. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol.* 2009;71(1):49-54.
56. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1465-72.
57. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *The European respiratory journal.* 2014;43(5):1394-402.
58. Castaner E, Alguersuari A, Andreu M, Gallardo X, Spinu C, Mata JM. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(6):567-79.
59. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW, Charagundla SR, Shlansky-Goldberg RD, Freiman DB, et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(11):1582-8.
60. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis and rheumatism.* 2005;52(12):3792-800.
61. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax.* 2013;68(7):677-8.
62. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2546-52.
63. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal.* 2018.
64. Matthews DT, Hemnes AR. Current concepts in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2016;6(2):145-54.
65. Galiè N HM, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista española de cardiología.* 2016;69:177.
66. Ballaz Quincoces A OlneM. Aspectos epidemiológicos de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 (supl 6):2-5.
67. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Resp J.* 2013;41(2):462-8.
68. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):598-605.
69. Zhang M, Wang N, Zhai Z, Zhang M, Zhou R, Liu Y, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after

- acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis.* 2018;10(8):4751-63.
70. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):246-52.
 71. Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21(123):27-31.
 72. Otero Candelera R EaHnT. Etiopatogenia y fisiopatología de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 (supl 6):6-10.
 73. Escribano-Subias P, Del Pozo R, Roman-Broto A, Domingo Morera JA, Lara-Padron A, Elias Hernandez T, et al. Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective. *Int J Cardiol.* 2016;203:938-44.
 74. Blazquez JA, Escribano P, Perez E, Lopez MJ, Gomez MA, Cortina JM. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: surgical treatment with thromboendarterectomy]. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(10):496-501.
 75. Coronel ML, Chamorro N, Blanco I, Amado V, Del Pozo R, Pomar JL, et al. Medical and surgical management for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single center experience. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(12):521-7.
 76. Dorfmuller P, Gunther S, Ghigna MR, Thomas de Montpreville V, Boulate D, Paul JF, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Resp J.* 2014;44(5):1275-88.
 77. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011;124(18):1973-81.
 78. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost.* 2013;110(1):83-91.
 79. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007;48(5):680-4.
 80. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun.* 2012;33(5):459-63.
 81. Ussavarungsi K, Lee AS, Burger CD. Mosaic Pattern of Lung Attenuation on Chest CT in Patients with Pulmonary Hypertension. *Diseases.* 2015;3(3):205-12.
 82. Pena E, Dennie C. Acute and chronic pulmonary embolism: an in-depth review for radiologists through the use of frequently asked questions. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(6):500-21.

83. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D92-9.
84. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 2012;22(3):607-16.
85. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, Hlavin G, Nierlich P, Taghavi S, et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*. 2014;69(2):116-22.
86. Hinojar R, Jimenez-Natcher JJ, Fernandez-Golfin C, Zamorano JL. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1(2):134-45.
87. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):702-10.
88. Berman M, Hardman G, Sharples L, Pepke-Zaba J, Sheares K, Tsui S, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients aged >70. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(6):e154-60.
89. Fernandes TM AW, Fedullo PF, Kim NH, Poch DS, Madani MM, et al. Baseline body mass index does not significantly affect outcomes after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2014;98: 1776-81.
90. Lopez Gude MJ, Perez de la Sota E, Forteza Gil A, Centeno Rodriguez J, Eixeres A, Velazquez MT, et al. Pulmonary thromboendarterectomy in 106 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(10):502-8.
91. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29.
92. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Resp J*. 2015;45(5):1293-302.
93. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2127-34.
94. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):785-94.
95. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134(2):229-36.

96. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J*. 2007;30(5):922-7.
97. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RH, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(4):357-62.
98. Krug S, Hammerschmidt S, Pankau H, Wirtz H, Seyfarth HJ. Acute improved hemodynamics following inhaled iloprost in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2008;76(2):154-9.
99. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):483-9.
100. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009;120(13):1248-54.
101. Voorburg JA, Cats VM, Buis B, Brusckhe AV. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest*. 1988;94(6):1249-53.
102. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103(1):10-3.
103. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):748-55.
104. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):756-62.
105. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2012;76(2):485-8.
106. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013;99(19):1415-20.
107. Velazquez Martin M, Albarran Gonzalez-Trevilla A, Alonso Charterina S, Garcia Tejada J, Cortina Romero JM, Escribano Subias P. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Preliminary experience in Spain in a series of 7 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(6):535-7.
108. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162-70.

109. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med.* 2005;118(9):978-80.
110. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):493-8.
111. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000;160(22):3415-20.
112. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2):62-9.
113. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thor Soc.* 2005;2(1):71-7.
114. Belohlavek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(2):129-38.
115. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. 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(13):1711-6.
116. Li Y, Shang Y, Wang W, Ning S, Chen H. Lung Cancer and Pulmonary Embolism: What Is the Relationship? A Review. *J Cancer.* 2018;9(17):3046-57.
117. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol.* 2004;57(12):1254-7.
118. Haas S. The Role of Low Molecular Weight Heparins for Venous Thromboembolism Prevention in Medical Patients-What Is New in 2019? *Hamostaseologie.* 2019;39(1):62-6.
119. Gade IL, Braekkan SK, Naess IA, Hansen JB, Cannegieter SC, Overvad K, et al. The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort. *J Thromb Haemost.* 2017;15(8):1567-75.
120. Kennedy M, Andreescu AC, Greenblatt MS, Jiang H, Thomas CA, Chassereau L, et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *Br J Haematol.* 2005;128(3):386-8.
121. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715-22.
122. White RH, Zhou H, Gage BF. Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1327-33.
123. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.

124. Perez-Rodriguez E, Jimenez D, Diaz G, Perez-Walton I, Luque M, Guillen C, et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch Intern Med.* 2003;163(22):2766-70.
125. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med.* 2006;3(8):e307.
126. Van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost.* 1997;78(1):631-5.
127. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med.* 2004;117(1):19-25.
128. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med.* 2003;138(2):128-34.
129. Givvimani S, Qipshidze N, Tyagi N, Mishra PK, Sen U, Tyagi SC. Synergism between arrhythmia and hyperhomo-cysteinemia in structural heart disease. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2011;3(2):107-19.
130. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(7):716-23.
131. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21(1):23-9.
132. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692-9.
133. Roach RE, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *J Thromb Haemost.* 2014;12(10):1593-600.
134. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2921.
135. Dahhan T, Siddiqui I, Tapson VF, Velazquez EJ, Sun S, Davenport CA, et al. Clinical and echocardiographic predictors of mortality in acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound.* 2016;14(1):44.
136. Walen S, Damoiseaux RA, Uil SM, van den Berg JW. Diagnostic delay of pulmonary embolism in primary and secondary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2016;66(647):e444-50.
137. Vanbrabant P, Van Ouytsel V, Knockaert D, Gillet JB. Diagnostic yield of syncope investigation (initiated) in the emergency department: a pilot study. *Acta Clin Belg.* 2011;66(2):110-5.
138. Saravi M, Ahmadi Ahangar A, Hojati MM, Valinejad E, Senaat A, Sohrabnejad R, et al. Etiology of syncope in hospitalized patients. *Caspian J Intern Med.* 2015;6(4):233-7.
139. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1524-31.

140. Sendama W, Musgrave KM. Decision-Making with D-Dimer in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Am J Med.* 2018;131(12):1438-43.
141. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(8):CD010864.
142. Flores J, Garcia de Tena J, Galipienzo J, Garcia-Avello A, Perez-Rodriguez E, Tortuero JI, et al. Clinical usefulness and safety of an age-adjusted D-dimer cutoff levels to exclude pulmonary embolism: a retrospective analysis. *Intern Emerg Med.* 2016;11(1):69-75.
143. Zhao YT, Tu I. Acute pulmonary embolism with precordial T-wave inversion and negative D-dimer. *Am J Emerg Med.* 2017;35(3):520 e3.
144. Ortiz J, Saeed R, Little C, Schaefer S. Age-Adjusted D-Dimer in the Prediction of Pulmonary Embolism: Does a Normal Age-Adjusted D-Dimer Rule Out PE? *Biomed Res Int.* 2017;2017:4867060.
145. Cotugno M, Orgaz-Molina J, Rosa-Salazar V, Guirado-Torrecillas L, Garcia-Perez B. Right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: NT-proBNP vs. troponin T. *Med Clin (Barc).* 2017;148(8):339-44.
146. Celik Y, Yordan T, Baydin A, Demircan S. The role of NT-proBNP and Apelin in the assessment of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(3):306-11.
147. Liew J, Stevens J, Slatore C. Refractory Hypoxemia in a Patient with Submassive Pulmonary Embolism and an Intracardiac Shunt: A Case Report and Review of the Literature. *Perm J.* 2018;22:17-061.
148. Saar JA, Maack C, European Society of C. [Diagnosis and management of acute pulmonary embolism. ESC guidelines 2014]. *Herz.* 2015;40(8):1048-54.
149. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology.* 2001;219(3):629-36.
150. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology.* 2003;227(2):455-60.
151. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-27.
152. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(2):177.
153. Patel B, Shah M, Garg L, Agarwal M, Martinez M, Dusaj R. Trends in the use of echocardiography in pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(35):e12104.
154. Bing R, Chow V, Lau JK, Thomas L, Kritharides L, Ng AC. Prevalence of Echocardiography Use in Patients Hospitalized with Confirmed Acute Pulmonary Embolism: A Real-World Observational Multicenter Study. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168554.
155. Cohen DM, Winter M, Lindenauer PK, Walkey AJ. Echocardiogram in the Evaluation of Hemodynamically Stable Acute Pulmonary Embolism: National Practices and Clinical Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(5):581-8.

156. Papolos A, Narula J, Bavishi C, Chaudhry FA, Sengupta PP. U.S. Hospital Use of Echocardiography: Insights From the Nationwide Inpatient Sample. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(5):502-11.
157. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1777-81.
158. Widimsky J, Sr., Aschermann M. [New ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism]. *Vnitr Lek*. 2015;61(3):236-43.
159. Agnelli G, Becattini C. Anticoagulant treatment for acute pulmonary embolism: a pathophysiology-based clinical approach. *Eur Resp J*. 2015;45(4):1142-9.
160. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788-830.
161. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014;123(12):1794-801.
162. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-75.
163. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1019-25.
164. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010;121(14):1630-6.
165. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ*. 2008;179(5):417-26.
166. Klok FA, Niemann C, Dellas C, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. Performance of five different bleeding-prediction scores in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(2):312-20.
167. Riva N, Bellesini M, Di Minno MN, Mumoli N, Pomerio F, Franchini M, et al. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism. A multicentre retrospective cohort study. *Thromb Haemost*. 2014;112(3):511-21.
168. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, De Micheli V, Ghirarduzzi A, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*. 2014;124(2):196-203.
169. Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous

- thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):27-34.
170. Institute OHR. REcurrent VENous Thromboembolism Risk Stratification Evaluation A Study to Develop a Clinical Prediction Rule to Predict Low Recurrence Risk in Patients With Idiopathic Venous Thromboembolism. 2016.(<https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT00261014>)
 171. Liu X, Chang S, Fu C, Huo Z, Zhou J, Liu C, et al. Predictors of mid-term prognosis and adverse factors in acute pulmonary embolism. *Ther Adv Respir Dis.* 2017;11(8):293-300.
 172. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2006;113(4):577-82.
 173. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med.* 2008;168(4):425-30.
 174. Gong X, Duan Z, Yuan Y. Long-term prognosis and related factors towards patients with acute pulmonary thromboembolism. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7906-13.
 175. Grau E, Tenias JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Perez JL, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1937-41.
 176. Toshner M, Pepke-Zaba J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: time for research in pathophysiology to catch up with developments in treatment. *F1000 Prime Rep.* 2014;6:38.
 177. Meneveau N, Ming LP, Seronde MF, Mersin N, Schiele F, Caulfield F, et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J.* 2003;24(15):1447-54.
 178. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Jr., Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Resp J.* 2012;39(4):919-26.
 179. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM, Jr., Nance JW, Jr., Bastarrika G, et al. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(8):841-9.
 180. Boukantar M, Lim P, Mitchell-Heggs L. Right ventricular thrombus and pulmonary embolism in patient with anterior myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2870.
 181. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001;119(3):818-23.
 182. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J.* 2019;53(1): 1801915.
 183. Park JS, Ahn J, Choi JH, Lee HW, Oh JH, Lee HC, et al. The predictive value of echocardiography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism in Korea. *Korean J Intern Med.* 2017;32(1):85-94.

184. Vavera Z, Vojacek J, Pudil R, Maly J, Elias P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after the first episode of pulmonary embolism? How often? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(1):125-9.
185. Verschuren F, Bonnet M, Benoit MO, Gruson D, Zech F, Couturaud F, et al. The prognostic value of pro-B-Type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2013;131(6):e235-9.
186. Kruger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2004;147(1):60-5.
187. Tanabe Y, Obayashi T, Yamamoto T, Takayama M, Nagao K. Predictive value of biomarkers for the prognosis of acute pulmonary embolism in Japanese patients: Results of the Tokyo CCU Network registry. *J Cardiol.* 2015;66(6):460-5.
188. Ohigashi H, Haraguchi G, Yoshikawa S, Sasaki T, Kimura S, Inagaki H, et al. Comparison of biomarkers for predicting disease severity and long-term respiratory prognosis in patients with acute pulmonary embolism. *Int Heart J.* 2010;51(6):416-20.
189. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta.* 2007;382(1-2):124-8.
190. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;107(12):1576-8.
191. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):391-8.
192. den Exter PL, Zondag W, Klok FA, Brouwer RE, Dolsma J, Eijsvogel M, et al. Efficacy and Safety of Outpatient Treatment Based on the Hestia Clinical Decision Rule with or without N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Testing in Patients with Acute Pulmonary Embolism. A Randomized Clinical Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2016;194(8):998-1006.
193. Jenab Y, Pourjafari M, Sotoudeh M, Lotfi-Tokaldany M, Etesamifard N, Shirani S, et al. Comparing the effect of cardiac biomarkers on the outcome of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2017;87(1):767.
194. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood.* 2010;115(3):481-8.
195. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1780-9.
196. Arunthari V, Burger CD. Utility of d-dimer in the diagnosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Open Respir Med J.* 2009;3:85-9.
197. Kato F, Tanabe N, Ishida K, Suda R, Sekine A, Nishimura R, et al. Coagulation-Fibrinolysis System and Postoperative Outcomes of

- Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016;80(4):970-9.
198. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuss G, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):121-8.
 199. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*. 2012;125(5):465-70.
 200. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W, Management S, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1143-50.
 201. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1402-11.
 202. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M, Investigators M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111(2):273-7.
 203. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(23):2414-21.
 204. Hoepfer MM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1677-8; author reply 8.

9. ABREVIATURAS

ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares

ACODs: anticoagulantes orales de acción directa

AD: aurícula derecha

AI: aurícula izquierda

AngioTAC: angiotomografía axial computarizada

AP: arteria pulmonar

APTT: tiempo de tromboplastina parcial activada

ARE: inhibidores de los receptores de la endotelina

BNP: péptido natriurético cerebral

CCD: cateterismo cardíaco derecho

CCI: cateterismo cardíaco izquierdo

DLCO: capacidad de difusión para el monóxido de carbono

ECG: electrocardiograma

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETT: ecocardiografía transtorácica

ETV: enfermedad tromboembólica venosa

EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Gammagrafía V/Q: gammagrafía de ventilación-perfusión

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

HAP: hipertensión arterial pulmonar

HP: hipertensión pulmonar

HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

IC: insuficiencia cardíaca

IMC: índice de masa corporal

INR: international normalized ratio

IPD5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5

mmHg: milímetros de mercurio

MRC: medical research council

Nt-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal

NYHA: New York Heart Association

PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial

PaO₂: presión parcial de oxígeno en sangre arterial

PAD: presión auricular derecha

PAPm: presión arterial pulmonar media

PAPs: presión arterial pulmonar sistólica

PEP: presión de enclavamiento pulmonar

PCR: parada cardiorrespiratoria

RM: resonancia magnética

RVP: resistencia vascular pulmonar

SEC: Sociedad Española de cardiología

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

TAC: tomografía axial computarizada

TAC-MD: TAC multidetector

TAD: tensión arterial diastólica

TAS: tensión arterial sistólica

TEA: tromboendarterectomía pulmonar

TEP: tromboembolismo pulmonar agudo

TCE: traumatismo craneoencefálico

TVP: trombosis venosa profunda

TVS: trombosis venosa superficial

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UCRI: Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios

UW: unidades Wood

VRT: velocidad pico de regurgitación tricuspídea