

La valoración pronóstica del tromboembolismo pulmonar

JOSÉ LUIS LOBO BERISTAIN
AGUSTINA RIVAS GUERRERO

Servicio de Neumología
Hospital Universitario de Álava

Vitoria

e-mail: JOSELUIS.LOBOBERISTAIN@osakidetza.net

RESUMEN

El Tromboembolismo Pulmonar (TEP) tiene un amplio espectro de presentación clínica que va desde la muerte brusca por insuficiencia ventricular derecha, a síntomas mínimos o incluso ausentes. Los casos con deterioro hemodinámico severo, lo que en la actualidad se conoce como **TEP de Alto riesgo**, requieren soporte vasopresor y fibrinólisis urgente, pero afortunadamente son una minoría.

Entre los pacientes sin inestabilidad hemodinámica se incluyen, a su vez, casos con un riesgo sustancialmente diferente. Para algunos la probabilidad de fallecimiento o complicaciones o es tan baja que podrían ser manejados domiciliariamente con seguridad, mientras otros tienen un el riesgo que les asemeja a los que debutan con hipotensión arterial. Para la detección de los primeros las Escalas Clínicas brindan un valor predictivo negativo muy elevado, aunque es probable que su utilización conjunta con biomarcadores como la troponina ultrasensible o el NT-proBNP pueda aumentar, hasta casi la perfección, su utilidad en este sentido. La detección fiable de los pacientes con riesgo elevado es más compleja. La ecocardiografía clásica tiene limitaciones a la hora de cuantificar la disfunción ventricular, aunque los nuevos parámetros como el TAPSE suponen un prometedor avance en este sentido. A pesar de ello el valor predictivo positivo que brinda para mortalidad directamente embólica, que es la única susceptible de abordaje con tratamiento fobrinolítico, resulta insuficiente. La utilización conjunta de biomarcadores y ecocardiografía podría permitir la selección de los pacientes que a pesar de mantener una aceptable presión arterial sistémica presentan un elevado riesgo evolutivo.

PALABRAS CLAVE: Tromboembolismo Pulmonar. Riesgo vascular. Biomarcadores.

Introducción

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una enfermedad con un amplio espectro de gravedad en su presentación^{1,2}. Aproximadamente un 5% de los pacientes presentan una obstrucción del lecho vascular pulmonar tan extensa que debutan clínicamente con hipotensión grave o en situación de shock cardiogénico. La gravedad y manejo de este sub-

grupo de pacientes, incluida la utilización de tratamiento fibrinolítico, es hoy un tema fuera de discusión.

Sin embargo la mayoría de los pacientes con TEP se presentan con síntomas mucho menos dramáticos como consecuencia de una intensidad menor de la obstrucción embólica, una mejor reserva cardiopulmonar, o ambos. En estos pacientes *sin inestabilidad hemodinámica* el riesgo de fallecimiento no es suficientemente alto como para justificar las complica-



ciones inherentes a la fibrinólisis, por lo que el tratamiento aconsejado es la anticoagulación convencional.

Los riesgos inherentes a la utilización de anticoagulantes, junto con un limitado conocimiento de los factores pronósticos en esta enfermedad han condicionado históricamente el manejo intrahospitalario de estos pacientes durante la fase inicial del tratamiento. Sin embargo, desde que se dispone de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) de fácil manejo, se viene planteando la posibilidad de tratamiento ambulatorio porque globalmente su mortalidad precoz oscila entre el 2 y el 8%³. Hay que tener en cuenta, además, que también este subgrupo de los TEP estables es heterogéneo, pues aunque lo compone una amplia mayoría de pacientes con un muy bajo riesgo de mortalidad (por debajo del 3%), también incluye una minoría con un riesgo cercano al de los pacientes que debutan con hipotensión sistémica². La posibilidad de identificar estos subgrupos tiene un interés clínico innegable porque, por un lado los pacientes con mayor riesgo se podrían beneficiar de formas más agresivas de tratamiento⁴ y por otro los pacientes de menor riesgo podrían ser tratados de forma ambulatoria⁵⁻⁷.

Este enfoque práctico tiene unas implicaciones que no se pueden perder de vista; la selección de pacientes de alto riesgo, con intención de escalonamiento terapéutico y fibrinólisis, se ha de basar en la valoración de la morbilidad y mortalidad directamente asociadas al propio TEP. Sin embargo cuando se trata de seleccionar los pacientes de bajo riesgo, con intención de manejo domiciliario, debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones y fallecimiento por cualquier causa, tanto las debidas al propio TEP, como las hipotéticamente derivadas del tratamiento anticoagulante o de las comorbilidades del paciente. Dicho de otra manera, las herramientas a utilizar para la selección de los pacientes de alto riesgo deberán brindar un elevado valor predictivo positivo (VPP) para *mortalidad por TEP*, y los sistemas de selección de pacientes de bajo riesgo tendrían que proporcionar un valor predictivo negativo (VPN) para *mortalidad por cualquier causa* suficientemente elevado.

Las escalas clínicas

No es de extrañar, por tanto, que a lo largo de los últimos años se haya demostrado de una manera repetida y contundente que la mejor herramienta para seleccionar los pacientes de bajo riesgo son las Escalas Clínicas.

En efecto, la combinación de un conjunto de variables que tienen en cuenta la edad, las comorbilidades, y la repercusión clínica del embolismo puede llegar a ser tan sensible como para ofrecer un valor predictivo negativo cercano al 100%⁸. La más conocida de todas ellas fue elaborada por Aujeski y cols. hace ya casi una década; la escala PESI (Pulmonary Embolism Severity Index), que así se llama, ha sido validada con éxito en ámbitos muy diversos⁹, y la principal crítica que venía haciéndosele, la de su complejidad y escasa manejabilidad, se ha superado en un estudio más reciente que simplifica drásticamente el número y peso de las variables manejadas¹⁰. Estas Escalas clínicas son capaces de distinguir un subgrupo de pacientes (más del 30%) con un riesgo de fallecimiento o complicaciones inferior al 2%, y se vienen utilizando para la selección de pacientes a incluir en los programas pioneros (todavía experimentales) de tratamiento domiciliario del TEP⁷.

Queda todavía por aclarar si la adición de un criterio de disfunción ventricular permitiría aumentar todavía más ese VPN que ya brinda la Escala Clínica, pero al tener que cumplir otra condición añadida, reduciría el número de pacientes considerados de "bajo riesgo". Moores y cols.¹¹ en una amplia cohorte de más de 500 pacientes hemodinámicamente estables observaron que mientras el VPN de la escala PESI era de 98.9 [97.5-100], y el de la troponina-I es de 90.8 [87.9-93.7], la suma de ambos no mejoraba los resultados (VPN: 98.7 [96.8-100]). La troponina convencional no parece aportar nada, pero la *troponina ultrasensible* (hsTnT) podría reforzar la capacidad pronóstica de la escala clínica. Recientemente Lankeit y cols.¹² en un amplio estudio multicéntrico han observado que el VPN proporcionado por la escala PESI simplificada (sPESI) era de 99%, y con la adición de una hsTnT < 14 pg/mL subía hasta el 100%. Como contrapartida, sin embargo, los 214 pacientes (41%) considerados de bajo riesgo por la escala clínica, se veían reducidos a 127 (24%) si se añadía el requisito de tener además una hsTnT baja.

Técnicas de imagen

Angio-tc

La aportación de las técnicas de imagen en la estratificación pronóstica del TEP hemodinámicamente estable está también en discusión. La angio-TC se ha convertido indis-



tiblemente en la técnica de elección para el diagnóstico de TEP, y su disponibilidad es amplia en la mayoría de los hospitales de nuestro entorno. Las imágenes que genera permiten no sólo establecer el diagnóstico, sino también valorar la extensión de la obstrucción arterial, y la presencia o no de dilatación ventricular derecha. Se entiende que algunos autores hayan intentado encontrar en las imágenes que proporciona el estudio diagnóstico las claves para establecer simultáneamente el pronóstico de cada paciente. Si fuera así, no se necesitaría ninguna otra herramienta para establecer el pronóstico y decidir la alternativa terapéutica más apropiada.

Hace ya una década Quanaldi y cols.¹³ se plantearon utilizar la angio-TC con este objetivo. Parecía lógico que si se había utilizado el índice de Miller para etiquetar un TEP de masivo o no masivo y según esto decidir si se indicaba tratamiento fibrinolítico, el grado de obstrucción determinado por angio-TC debería tener un valor similar. En una serie de 54 pacientes, y utilizando un complejo sistema que tenía en cuenta el número y grado de obstrucción de las ramas arteriales, consiguieron demostrar una asociación entre la obstrucción y la dilatación ventricular derecha medida por ecocardiografía. Los autores concluían que el índice de obstrucción en angio-TC podría utilizarse para gradar la gravedad del TEP, pero reconocían la necesidad de más estudios para aclarar su utilidad en la estratificación pronóstica y en la toma de decisiones terapéuticas.

Poco después, Araoz¹⁴ y cols. en un estudio retrospectivo de 1.153 pacientes, y con el mismo método de cuantificación de la obstrucción, no observaron asociación entre la extensión embólica y el fallecimiento a los 30 días. Para los autores la cuantificación del grado de obstrucción arterial pulmonar mediante angio-TAC resulta muy laboriosa, y no se puede recomendar como herramienta para la estratificación pronóstica, ni la estrategia terapéutica. Sin embargo los mismos autores encontraron una asociación robusta entre la presencia de abombamiento del septo interventricular y la mortalidad, sugiriendo que más allá de la extensión del fenómeno embólico, era la presencia de *disfunción* ventricular derecha la que marcaba el pronóstico, como ya venían defendiendo los partidarios de utilizar la ecocardiografía para la estratificación pronóstica. En adelante, la atención de los radiólogos se desvió de la obstrucción arterial a las cámaras cardíacas. El cambio de enfoque parecía razonable

porque la sobrecarga ventricular derecha (verdadero condicionante del riesgo) depende, además de la extensión de las obstrucciones, de otros factores como la reducción del lecho vascular por enfermedad pulmonar previa, vasoconstricción secundaria al propio embolismo, cardiopatía preexistente, etc.

Varios estudios han evaluado la utilidad de la angio-TC de tórax en la estratificación de riesgo del TEP, todos ellos retrospectivos¹⁵⁻²⁴. Las poblaciones estudiadas eran heterogéneas en términos de estado hemodinámico y comorbilidad. La prevalencia de patología asociada (tal como la insuficiencia cardíaca o la EPOC) tampoco se refleja en todos los estudios y cuando se especifica, varía ampliamente. Los criterios radiológicos de *disfunción* del ventrículo derecho también son diferentes según los estudios; todos utilizan el cociente entre el diámetro del ventrículo derecho y el del ventrículo izquierdo, pero con distintos puntos de corte (desde 0.9 hasta 1.5). También se han utilizado diferentes parámetros para definir la disfunción del ventrículo derecho, tales como el abombamiento del septo interventricular, el diámetro de las arterias pulmonares principales o el de la vena cava inferior, el grosor de la pared del ventrículo derecho, o la regurgitación de contraste en la vena cava inferior. Con estos criterios, la prevalencia de disfunción del ventrículo derecho ha oscilado entre el 22 y el 71%.

La significación pronóstica de la disfunción ventricular "radiológica" en estos estudios resultaba muy variable. En el estudio de Schoepf²⁰ et al., el VPP para *mortalidad por cualquier causa* a 30 días era de 16%, mientras en el de Van der Meer²² el VPP para EP fatal (a 90 días) era del 10%. Ghuisen²¹ et al, encontraron un aumento de casi 9 veces el riesgo de fallecimiento intrahospitalario *por cualquier causa*, mientras para Quiroz et al.¹⁹ el VPP (en este caso para *mortalidad por cualquier causa* o escalada en el tratamiento a 30 días) era de 49%. Sin embargo, otros estudios han dado resultados negativos con las técnicas convencionales y sólo cuando se valoran las imágenes de reconstrucción cameral o el cálculo de volúmenes ventriculares se han descrito diferencias pronósticas significativas^{25,26}.

En el momento actual el valor real de los hallazgos de la angio-TC para la estratificación pronóstica de los pacientes con TEP hemodinámicamente estable está todavía pendiente de aclarar. A este respecto, los hallazgos del recientemente finalizado estudio PROTECT, que ha incluido prospectivamente



más de 800 pacientes en 12 hospitales españoles y se encuentra en fase de análisis de resultados, pueden resultar concluyentes.

Ecocardiografía

De todo lo arriba expuesto se intuye que el pronóstico de los pacientes con TEP hemodinámicamente estable depende en gran medida de la presencia o no de disfunción ventricular derecha, y el método más habitual en la práctica clínica para valorar el funcionamiento ventricular es la Ecocardiografía.

El respaldo experimental que sostiene su valor pronóstico en los pacientes con TEP aguda hemodinámicamente estables comenzó hace ya unos años. En el año 2000 Grifoni S y cols.²⁷ encontraron que en el subgrupo (31%) de pacientes con "disfunción ventricular derecha" (DVD), 6 (10%) desarrollaron shock durante su estancia hospitalaria, mientras que ninguno de los 97 con función ventricular derecha normal presentó complicaciones evolutivas. El estudio venía a confirmar lo que otros trabajos previos de menor entidad^{28,29} habían encontrado, y se vio posteriormente reforzado por los hallazgos del Registro ICOPER³⁰, que demostraban que la "hypokinesia" ventricular derecha era un predictor independiente de mortalidad a 30 días (HR: 1.94 [IC₉₅ 1.23-3.06]).

Unos años después, una revisión sistemática³¹ llamaba la atención sobre el hecho de que en los cinco estudios publicados sobre el tema, la DVD se había evaluado de muy diferente manera. Para algunos autores la simple presencia de "hypokinesia" de la pared ventricular libre (subjectivamente evaluada) era sinónimo de DVD, mientras que la mayoría exigía una variable combinada, aunque tampoco homogénea, como criterio de disfunción. A pesar de esta limitación, cuando los 5 estudios se consideran globalmente, el RR no ajustado para predecir *mortalidad por cualquier causa* era de 2.41 [IC₉₅ 1.21-4.78]^{31,32}, pero con un VPP para *mortalidad por EP* no superior al 5%³³.

La heterogeneidad en el criterio diagnóstico de DVD ha sido siempre el punto débil de los defensores del valor de la ecocardiografía para el pronóstico de los pacientes con TEP. Esta falta de homogeneidad tiene sus razones. A diferencia del ventrículo izquierdo, que se contrae de una manera relativamente simétrica en los planos trasverso y longitudinal, la sín-

tole ventricular derecha comprende un complejo patrón de contracciones a lo largo de sus ejes largo y corto, además de rotación a lo largo de su eje longitudinal. Hay que añadir, además, que el exacto reconocimiento del límite endocárdico resulta muchas veces muy difícil debido a la natural trabeculación del miocardio ventricular derecho, lo que hace muy complicado cuantificar la reducción sistólica de sus diámetros, o de su área.

Como consecuencia, el método más adecuado para valorar la función sistólica derecha ha sido largamente debatido. Lo más clásico ha sido la evaluación cualitativa del movimiento de la pared ventricular derecha, que suele clasificarse como normal, o con "hypokinesia" moderada o intensa. La disfunción moderada o intensa suele ser fácilmente apreciable incluso para ecocardiografistas sin amplia experiencia, pero la inevitable variabilidad interobservador de la valoración cualitativa ha hecho que en los últimos años se haya desarrollado una serie de criterios cuantitativos (diámetro telediastólico de VD en paraesternal eje largo, ratio telediastólica de diámetros ventriculares en la proyección apical 4C, pico de velocidad de regurgitación tricuspídea, tiempo de aceleración de la eyección pulmonar, índice de "rendimiento" ventricular), que se han utilizado en diferentes combinaciones por los distintos autores. Sin embargo, la complejidad de esta valoración ha hecho que nunca haya sido ampliamente aceptada y, como consecuencia, en los últimos años se ha empezado a estudiar la utilidad de un nuevo método de cuantificación de la función ventricular derecha (el TAPSE [Tricuspid Plane Systolic Excursión]), que tiene la ventaja de ser muy reproducible y sencillo de determinar, y que se basa precisamente en las peculiaridades contráctiles arriba citadas. La dinámica ventricular derecha hace que el anillo tricuspídeo se mueva hacia un ápex estable durante la sístole y regrese hacia la base cardiaca durante la diástole. La mayor ventaja de estudiar el desplazamiento del plano tricuspídeo es que resulta sencillo de determinar porque es independiente de la trabeculación miocárdica y resulta medible en casi todos los pacientes, proporcionando una valoración numérica y reproducible de la función ventricular derecha³⁴.

El interés despertado por este nuevo abordaje de la función ventricular derecha desde el momento de su descripción³⁵ movió a la realización de diversos estudios, como consecuencia de los cuales se supo pronto que el TAPSE se corre-

laciona estrechamente con la fracción de eyección del VD³⁶, y que su reducción implica un pobre pronóstico en pacientes con cardiomiopatía dilatada³⁷, o con IAM reciente de cara inferior³⁸, así como en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar^{39,40}.

Sin embargo, el valor clínico y la trascendencia pronostica del TAPSE en el tromboembolismo pulmonar está todavía por concretar, pues los escasos estudios publicados sobre el tema^{34, 41-43}, pese a constatar una robusta asociación con los tradicionales parámetros de gravedad, no han conseguido demostrar su valor pronóstico, dado el escaso número de pacientes que todos ellos incluían. A este respecto los resultados del antes citado estudio PROTECT, que recoge prospectivamente el TAPSE y otras variables ecocardiográficas de más de 800 pacientes, han de resultar aclaradores.

Biomarcadores

Aunque clásicamente se había aceptado que el factor de riesgo de mortalidad precoz en los pacientes con TEP hemodinámicamente estable era la presencia de disfunción ventricular derecha ecocardiográfica, en los últimos años algunos biomarcadores han emergido como herramientas prometedoras para la estratificación pronóstica de estos pacientes. Diversos estudios observacionales describieron, hace ya décadas, que en la fase aguda de algunos TEP especialmente graves se producía una elevación de la concentración sérica de troponinas cardíacas. No tardó mucho en demostrarse que esta elevación se asociaba a peor pronóstico, aunque parecía conveniente proceder a determinaciones repetidas para optimizar su valor predictivo negativo. En 2007 Becatini y cols⁴⁴ demostraban en un meta-análisis que a pesar de que los estudios publicados incluían pacientes con estado hemodinámico muy diverso o desconocido, que las troponinas utilizadas y los puntos de corte elegidos no eran homogéneos, y que los periodos de seguimiento eran diversos, los pacientes con TEP y troponina elevada tenían un riesgo de mortalidad a corto plazo por cualquier causa 5 veces mayor, y que este riesgo era similar en los 915 pacientes incluidos en los estudios (7) que se limitaban a pacientes sin inestabilidad hemodinámica. Sin embargo dos años más tarde Jiménez y cols⁴⁵ en un nuevo meta-análisis exclusivamente limitado a TEP estables, que incluía ya 9 estudios (1.366 pacientes) llamaban la atención sobre el he-

cho de que aunque la OR para mortalidad a 30 días era de 4.26 [IC 2.13-8.50], las razones de probabilidad eran demasiado pobres [LR (-) 0.59, y LR (+) 2.26] como para sacar conclusiones pronósticas que permitieran tomar decisiones terapéuticas.

En la actualidad el interés por la troponina en el TEP está centrado en la variante ultrasensible (*hsTnT*), como ya se ha comentado con anterioridad. Con este nuevo marcador de lesión miocárdica Lankeit y cols⁴⁶ en un estudio pionero en 2010, encontraban que con un punto de corte de 14 pg/ml el VPN para *curso clínico complicado* resultaban del 100%. El número de pacientes (156) sin embargo era insuficiente para aceptar como definitivos los hallazgos, pero recientemente el mismo grupo ha publicado¹² sus resultados con una amplia serie de más de 500 pacientes en los que el VPN obtenido era de 98%.

En la última década diversos estudios y metaanálisis^{47,48} parecen sugerir que los péptidos natriuréticos poseen un valor pronóstico superior a las troponinas convencionales, y como tal se vienen recomendando para, por una parte seleccionar los posibles candidatos a tratamiento domiciliario⁶, y por otra a los susceptibles de modalidades más agresivas de tratamiento⁴⁹.

El meta-análisis de Klok y cols⁴⁷ que incluía 4 estudios con BNP (261 pacientes) y otros 4 con NT-proBNP (410 pacientes), encontraba que la OR para mortalidad a corto plazo era de 7.56 [IC₉₅ 3.35-17.09]. El análisis, sin embargo, no tenía en cuenta el estado hemodinámico de los pacientes, cosa que si se planteaba el que poco después publicaban Lega y cols⁴⁸, que incluía un subestudio limitado a los pacientes hemodinámicamente estables, en los que se demostraba un valor pronostico similar, con una OR para mortalidad a corto plazo de 8.2 [IC₉₅ 2.5-26.4].

Con puntos de corte de alrededor de 100 para el BNP y de 500 para el NTproBNP los VPN para mortalidad que se alcanzan en los diferentes estudios rondan el 98%. Aún más, con un punto de corte más "sensible" (<300) Vuilleumier y cols⁵⁰ encontraban que el VPN del NT-proBNP para *curso complicado* a 90 días era de 100% [IC₉₅ 92-100], frente al 91% [IC₉₅ 84-95] de la troponina I.

La sensibilidad que muestran los péptidos natriuréticos en puntos de corte bajos ha facilitado su utilización en el pro-



ceso de selección de pacientes para tratamiento domiciliario⁶, pero también se ha investigado la posible aportación que los niveles elevados de los mismos podría tener en la selección de los pacientes de riesgo especialmente alto. En efecto, entre los pacientes hemodinámicamente estables existe un subgrupo en quienes la disfunción ventricular es tan crítica que tienen un riesgo de fallecimiento cercano al de los pacientes que debutan con hipotensión². Dado que los péptidos natriuréticos son unos biomarcadores de disfunción ventricular cuyos niveles plasmáticos tienden a ser paralelos a la severidad de la misma, es razonable esperar que las cifras muy elevadas proporcionen un alto VPP de mortalidad.

Diversos estudios han constatado que un BNP por encima de 500 o un NTproBNP mayor de 1.000 brindan un VPP elevado tanto para la presencia de disfunción ventricular ecocardiográfica, como para mortalidad, pero solo si se considera la presencia simultánea de un péptido elevado y disfunción ventricular por ecocardiografía, se obtienen VPPs tan elevados como para considerar la indicación de un escalonamiento terapéutico^{51,52,46} que incluiría el tratamiento fibrinolítico.

Independientemente de este innegable valor de los péptidos natriuréticos, en los últimos años el interés por los biomarcadores cardiacos ha abierto otra nueva línea de investigación. Hallazgos pioneros⁵³ sugieren que la forma cardíaca de la proteína transportadora de ácidos grasos (H-FABP), un marcador precoz de daño miocárdico, podría ser superior a los niveles plasmáticos de troponina para la estratificación pronóstica del TEP hemodinámicamente estable. La HFABP, que nació también para el manejo del síndrome coronario agudo, tiene ventajas comparativas respecto a la troponina que se relacionan con su confinamiento al espacio citoplasmático, su pequeño tamaño molecular y su liberación ultrarápida tras la lesión.

El año 2007 Puls M y cols⁵⁴ en una cohorte de 107 pacientes, que incluía pacientes con inestabilidad hemodinámica, y estableciendo un punto de corte en 6ng/mL (el 27% de los pacientes lo superaban), observaron que 12 de ellos (el 41%) presentaban un curso clínico complicado (mortalidad por cualquier causa o complicaciones mayores a 30 días), mientras todos los pacientes con niveles normales tenían un curso clínico libre de eventos (OR: 71.45 [P<0.0001]). En el análisis multivariante la H-FABP (P < 0.0001), pero no la troponina T ni el NT-proBNP, predecía el resultado.

Cuando evaluaban una estrategia combinada de biomarcador + ecocardiograma, observaron que los pacientes con una H-FABP normal tenían un pronóstico excelente independientemente de los hallazgos ecográficos. Por el contrario, los pacientes con HFABP positiva tenían un 23.1% de eventos incluso con ecocardiograma normal, que aumentaba hasta el 57.1% si se añadía disfunción ventricular derecha ecocardiográfica (OR: 5.6 y 81.4, respectivamente).

El mismo grupo de autores comunicaba dos años después⁵⁵ su experiencia con una cohorte, ahora sí, restringida a pacientes con TEP hemodinámicamente estable, que son aquellos en quienes a fin de cuentas tiene interés el desarrollo de herramientas pronósticas. En una cohorte de 126 pacientes con un índice de eventos más acorde con el perfil de paciente hemodinámicamente estable (7%) comprobaron que entre los 29 pacientes por encima de un punto de corte de 6 ng/ml, 8 (28%) presentaron complicaciones, frente a 1 de 97 pacientes con niveles bajos de HFABP (VPN, 99%; p< 0.001). Tras la regresión logística una HFABP > 6 ng/mL se asociaba con un aumento de 36.6 veces el riesgo de muerte o complicación. El área bajo la curva ROC resultaba de 0.887 para la HFABP, mientras las respectivas de la troponina T y el NT-proBNP eran 0.681 y 0.665. Los autores comprobaron además que los valores negativos en el momento del diagnóstico permanecían negativos durante las siguientes 24 horas haciendo innecesaria la repetición de la determinación como venía siendo aconsejado para el caso de las troponinas. Ninguno de los estudios hasta ahora publicados, sin embargo, aclara si existe realmente una asociación entre los niveles de HFABP y la mortalidad a corto plazo, quizá como consecuencia de la reducida potencia estadística que brindaba su limitado número de pacientes. Un subestudio del antes citado PROTECT, ya en marcha, podría proporcionar datos relevantes al respecto.

De todo lo arriba recogido se intuye que la utilización conjunta de varios criterios podría aumentar la especificidad de los test aislados y proporcionar un VPP suficientemente elevado como para justificar el escalonamiento terapéutico. Varios autores han combinado los hallazgos ecocardiográficos con los diversos biomarcadores, e incluso con algunos *''marcadores de carga trombótica''*^{56,49} que ya habían demostrado su valor pronóstico como el Dímero-D⁵⁷ o el dúplex venoso de extremidades inferiores⁵⁸, obteniendo resultados prometedores.



En resumen

Las Escalas Clínicas, y más si se utilizan en asociación con la troponina ultrasensible o el NT-proBNP, brindan un VPN suficientemente elevado como para seleccionar los pacientes con bajo riesgo, y permiten plantear su manejo domiciliario.

A la hora de cuantificar la disfunción ventricular, la ecocardiografía clásica tiene limitaciones que los nuevos parámetros como el TAPSE permitirán probablemente superar a corto plazo. Su utilización conjunta con algunos biomarcadores permitirá la selección de los pacientes que a pesar de mantener una aceptable presión arterial sistémica podrían beneficiarse de tratamiento fibrinolítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454s-554s.
2. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, 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;29:2276-2315.
3. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1999;159:445-453.
4. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.
5. Otero R, Uresandi F, Jiménez D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 2010;126:e1-e5.
6. Agterof MJ, Schutgens REG, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8:1235-41.
7. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-48.
8. Aujesky D, Obrosky S, Stone RA, et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *AJRCCM* 2005;172:1041-46.
9. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006;27:476-81.
10. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-89.
11. Moores L, Aujesky D, Jimenez D, et al. Pulmonary Embolism Severity Index and troponin testing for the selection of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010;8:517-22.
12. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive Value of the High-Sensitivity Troponin T Assay and the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in Hemodynamically Stable Patients With Acute Pulmonary Embolism A Prospective Validation Study. *Circulation* 2011;124:2716-24.
13. Qanadli S, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. New CT Index to Quantify Arterial Obstruction in Pulmonary Embolism: Comparison with Angiographic Index and Echocardiography. *AJR* 2001;176:1415-20.
14. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, et al. Pulmonary Embolism: Prognostic CT Findings. *Radiology* 2007;242:889-97.
15. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol* 1998;53:694-98.
16. Contractor P, Maldjian PD, Sharma VK, et al. Role of helical CT in detecting right ventricular dysfunction secondary to acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:587-91.
17. Collomb PD, Paramelle PJ, Calaque O, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *Eur Radiol* 2003;13:1508-14.
18. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging* 2003;18:207-16.
19. Quiroz PR, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109:2401-04.
20. Schoepf PUJ, Kucher N, Kipfmueller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276-80.
21. Ghuysen P A, Ghaye B, Willems V, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005;60:956-61.
22. Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;235:798-803.
23. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Enlarged right ventricle without shock in acute pulmonary embolism: prognosis. *Am J Med* 2008;121:34-42.
24. Lu MT, Cai T, Ersoy H, et al. Interval increase in right-left ventricular diameter ratios at CT as a predictor of 30-day mortality after acute pulmonary embolism: initial experience. *Radiology* 2008;246:281-7.



25. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, et al. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:841-49.
26. Stein PD, Matta F, Yaekoub AY, et al. Reconstructed 4-chamber views compared with axial imaging for assessment of right ventricular enlargement on CT pulmonary angiograms. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:342-47.
27. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:237-47.
28. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346-49.
29. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism; right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 34:479-87.
30. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber S. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81.
31. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;29:1569-77.
32. Jimenez D. Right ventricular dysfunction for prognosis in haemodynamically stable patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;21:2696-97.
33. Ten Wolde MT, Söhne M, Quak E, et al. Prognostic Value of Echocardiographically Assessed Right Ventricular Dysfunction in Patients With Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:1685-89.
34. Rydman R, Larsen F, Caidahl K, Alam M. Right Ventricular Function in Patients With Pulmonary Embolism: Early and Late Findings Using Doppler Tissue Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:531-37.
35. Hammarstrom E, Wranne B, Pinto FJ, Puryear J, Popp RL. Tricuspid annular motion. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:131-39.
36. Ueti OM, Camargo EE, Ueti AA, et al. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002;88:244-48.
37. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, Gavazzi A, Tavazzi L. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:837-842.
38. Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 90:778-781.
39. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamara E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *AJRDCM* 2006;174: 1034-41.
40. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, Pasotti M, Serio A, Campana C, Viganò M. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 140:272-78.
41. Chung T, Emmett L, Mansberg R, et al. Natural History of Right Ventricular Dysfunction After Acute Pulmonary Embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:885-94.
42. Holley A, Cheatham J, Jackson J, Villines T. Novel quantitative echocardiographic parameters in acute PE. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:506-12.
43. Hugues T, Yaici K, Latcu DG, et al. Usefulness of tricuspid annular displacement (TAD) to identify right ventricular dysfunction in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Ann Cardiol Angiol (Paris)* 2011;60:27-32.
44. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a Meta-Analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
45. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-Based Risk Stratification of Patients With Acute Nonmassive Pulmonary Embolism Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2009; 136:974-82.
46. Lankeit M, Friesen D, Aschoff L, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31:1836-44.
47. Klok FA, Mos ICM, Huisman MV. Brain-Type Natriuretic Peptide Levels in the Prediction of Adverse Outcome in Patients with Pulmonary Embolism A Systematic Review and Meta-analysis. *AJRCCM* 2008;178:425-30.
48. Lega JC, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax* 2009;64:869-75.
49. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, et al. Prognostic Factors for Pulmonary Embolism The PREP Study, A Prospective Multicenter Cohort Study. *AJRCCM* 2010;181:168-173.
50. Vuilleumier N, Le gal G, Verschuren F, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multi-center prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7:391-98.
51. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide or Troponin Testing Followed by Echocardiography for Risk Stratification of Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 2005;112:1573-79.
52. Pieralli F, Olivetto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97:1386-1390.



53. Kaczynska A, Pelters M, Bochowicz A, et al. Plasma heart-type fatty acid protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clinica Chimica Acta* 2006;371:117-123.

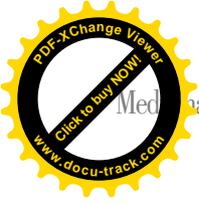
54. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2007;28,224-229.

55. Dellas C, Puls M, Lankeit M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2150-2157.

56. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2010;66:75-81.

57. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, et al. (2009) D-dimer levels and outcome in patients with acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2009;7, 1795-1801.

58. Jimenez D, Aujesky D, Diaz G, et al. Prognostic significance of concomitant deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *AJRDCM* 2010;181:983-991.



Contaminación ambiental y salud respiratoria

PILAR CEBOLLERO RIVAS

Servicio Neumología B. Complejo Hospitalario de Navarra.

Correspondencia: c/ Irunlarrea 4. 31008 Pamplona.

e-mail: pilar.cebollero.rivas@cfnavarra.es

RESUMEN

Respirar aire limpio es un derecho y un requisito básico para la salud y el bienestar humanos. Cada vez son más numerosas las pruebas que confirman el impacto que una mala calidad del aire tiene sobre la salud, especialmente si hablamos de salud respiratoria. En paralelo al desarrollo tecnológico se está produciendo un empeoramiento de las condiciones ambientales y un hecho, el cambio climático, considerado ya como inequívoco por la comunidad científica. El cambio tiene también un importante impacto sanitario sobre la población. De manera intermitente, pero no por ello menos importante, se producen situaciones concretas en las que la calidad del aire se deteriora de forma aguda, como sucede en determinadas catástrofes naturales y ocasionalmente las producidas por el hombre. La toma de conciencia sobre estos hechos es uno de los primeros pasos que la comunidad científica, incluidos los neumólogos, debe dar para aunar esfuerzos contra un problema que afecta directamente a nuestros pacientes.

PALABRAS CLAVE: contaminación, medioambiente, pulmón, cambio climático, asma, EPOC.

Introducción

La calidad del aire que respiramos sufre, paralelamente al desarrollo de los pueblos, un empobrecimiento progresivo que pone en peligro la salud de todos, en especial la de aquellos más vulnerables, como son los niños¹, los ancianos y los que ya padecen enfermedades respiratorias previas. La polución, según definición de la OMS, es la contaminación

del medio ambiente por cualquier agente químico, físico o biológico que modifica las características naturales de la atmósfera. Las principales fuentes emisoras de polución son los vehículos a motor (figura 1), las calefacciones, la industria y los incendios forestales. Los contaminantes con mayor impacto sobre la salud son el CO, el ozono, las partículas (PM), el NO₂ y el SO₂². Según una evaluación de la OMS son más de dos millones las muertes prematuras