



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

Universidad Católica de Valencia

San Vicente Mártir

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

PAPEL DEL VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO EN EL DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Medicina

CURSO 2023-2024

AUTORA: LUCÍA ÚBEDA LÓPEZ

TUTOR Y DIRECTOR: MANUEL TEJEDA ADELL

AGRADECIMIENTOS

Primero de todo, gracias a mi familia por el gran apoyo durante tantos años en mis estudios, que siempre han querido y me han dado lo mejor para mí. Gracias, también, por el apoyo emocional que ha conllevado. Por último, gracias por guiarme durante toda mi vida y gracias por seguir haciéndolo.

Gracias a Alejandro por la paciencia y la calma, sobre todo durante los últimos años. Gracias a Laia por la compañía y la ternura que me ha compartido durante mis años universitarios y más. Gracias a mi amiga Claudia, por enseñarme estadística y hacer que este trabajo fuera más fácil de realizar e incluso divertido.

Por último, pero no menos importante, gracias a mi tutor, el Dr. Manuel Tejeda, por su tiempo y paciencia, y por ser un gran médico del que he aprendido mucho.

RESÚMEN

El Tromboembolismo Pulmonar (TEP) es una patología prevalente y muy importante con una alta tasa de mortalidad intrahospitalaria del 10%. Es una patología de difícil sospecha diagnóstica y con frecuencia infradiagnosticado.

El Volumen Plaquetar Medio (VPM) es un biomarcador que mide el tamaño de las plaquetas. Refleja los cambios en la tasa de producción o en la estimulación plaquetaria. Varios estudios han demostrado el valor diagnóstico de este parámetro en diversas enfermedades inflamatorias y protrombóticas, incluyendo el TEP.

En este estudio de casos y controles se ha estudiado la relación del VPM con los pacientes diagnosticados de TEP para ver si este parámetro analítico es un buen predictor de la enfermedad y, por tanto, podría ser de ayuda como herramienta diagnóstica. Se estudiaron, además, otros parámetros analíticos relacionados con la fisiopatología del TEP.

Los resultados muestran que no existen cambios en los valores del VPM entre los pacientes diagnosticados de TEP y el grupo control ($t(571)=0.88$, $p=0.379$). Sin embargo, se vieron diferencias estadísticamente significativas con los parámetros analíticos Dímero D ($t(184)= -3.87$, $p<0.001$) y Presión parcial de CO₂ arterial ($t(234)=3.77$, $p<0.001$).

En el análisis de regresión logística, además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el Género entre los pacientes con TEP y el grupo control ($p=0.037$), presentando las mujeres mayor probabilidad de padecer TEP.

Se necesitarán más estudios y estudios de mayor calidad de evidencia para valorar la capacidad diagnóstica y predictiva del VPM y de otros valores analíticos en el Tromboembolismo Pulmonar.

Palabras clave: Tromboembolismo Pulmonar, Volumen Plaquetar Medio, Dímero D, Gasometría arterial.

ABSTRACT

Pulmonary Thromboembolism (PTE) is a prevalent and significant condition with a high intrahospital mortality rate of 10%. It is a pathology that is difficult to diagnose and often underdiagnosed.

Mean Platelet Volume (MPV) is a biomarker that measures platelet size. It reflects changes in the rate of platelet production or stimulation. Numerous studies have demonstrated the diagnostic value of this parameter in several inflammatory and prothrombotic diseases, including PTE.

This case-control study investigated the relationship between MPV and patients diagnosed with PTE to determine whether this analytical parameter is a good predictor of the disease and, therefore, could be useful as a diagnostic tool. Additionally, other analytical parameters related to the pathophysiology of PTE were studied.

The results show no significant changes in MPV values between patients diagnosed with PTE and the control group ($t(571)=0.88$, $p=0.379$). However, statistically significant differences were observed in the analytical parameters D-dimer ($t(184)=-3.87$, $p<0.001$) and arterial partial pressure of CO₂ ($t(234)=3.77$, $p<0.001$).

Furthermore, logistic regression analysis revealed statistically significant differences in "Gender" between patients with PTE and the control group ($p=0.037$), with women showing a higher probability of developing PTE.

More studies and higher quality evidence are needed to evaluate the diagnostic and predictive capacity of MPV and other analytical values in Pulmonary Thromboembolism.

Keywords: Pulmonary Thromboembolism, Mean Platelet Volume, D-dimer, Arterial Blood Gas Analysis.

ÍNDICE GENERAL

1.	INTRODUCCIÓN	18
1.1.	TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	18
1.1.1.	CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN	18
1.1.2.	EPIDEMIOLOGÍA.....	19
1.1.3.	FACTORES DE RIESGO.....	19
1.1.4.	FISIOPATOLOGÍA.....	20
1.1.5.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	23
1.1.6.	DIAGNÓSTICO.....	24
1.1.6.1.	Escalas de predicción clínica.....	25
1.1.6.2.	Gasometría.....	26
1.1.6.3.	Radiografía de tórax	27
1.1.6.4.	Electrocardiografía.....	28
1.1.6.5.	Ecocardiografía.....	30
1.1.6.6.	Dímero D	31
1.1.6.7.	Angiografía pulmonar por tomografía computarizada.....	33
1.1.6.8.	Gammagrafía V/Q.....	36
1.1.6.9.	Algoritmos diagnósticos.....	38
1.1.7.	TRATAMIENTO	40
1.1.7.1.	Escalas de severidad.....	40
1.1.7.2.	Tratamiento agudo.....	43
1.1.7.2.1.	Soporte hemodinámico y respiratorio	43
1.1.7.2.2.	Anticoagulación inicial.....	44
1.1.7.2.3.	Tratamiento de reperfusión.....	44
1.1.7.3.	Tratamiento subagudo.....	45
1.1.7.4.	Algoritmos terapéuticos	46

1.1.8.	PRONÓSTICO VITAL Y FUNCIONAL	48
1.2.	VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO	50
1.2.1.	CONCEPTO.....	50
1.2.2.	MÉTODOS DE DETERMINACIÓN	50
1.2.3.	VALORES NORMALES	51
1.2.4.	SIGNIFICACIÓN CLÍNICA	52
1.3.	RELACIÓN ENTRE VPM Y TEP	54
2.	JUSTIFICACIÓN.....	57
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
3.1.	HIPÓTESIS.....	59
3.2.	OBJETIVOS.....	59
3.2.1.	OBJETIVO PRINCIPAL	59
3.2.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	59
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	60
4.1.	ENTORNO.....	60
4.2.	DISEÑO	60
4.3.	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	60
4.3.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	61
4.3.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	61
4.3.3.	TAMAÑO MUESTRAL	61
4.4.	RECOGIDA DE DATOS	62
4.5.	VARIABLES A ESTUDIO	63
4.6.	SESGOS.....	64
4.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	64
4.8.	BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	66
4.9.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	67

5.	RESULTADOS.....	68
5.1.	DATOS RECOGIDOS	68
5.2.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	68
5.2.1.	EDAD	69
5.2.2.	GÉNERO	70
5.2.3.	ESCALA DE WELLS Y PROBABILIDAD CLÍNICA.....	71
5.2.4.	DÍMERO D	74
5.2.5.	VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO (VPM).....	75
5.2.6.	RECUENTO PLAQUETAR (RP)	76
5.2.7.	PH.....	78
5.2.8.	PaCO2	79
5.2.9.	PaO2.....	80
5.2.10.	TIEMPO DE EVOLUCIÓN	82
5.3.	CONTRASTE DE HIPÓTESIS	83
5.3.1.	EDAD Y TEP.....	83
5.3.2.	GÉNERO Y TEP	83
5.3.3.	WELLS Y TEP	83
5.3.4.	PROBABILIDAD CLÍNICA Y TEP	83
5.3.5.	DÍMERO D Y TEP.....	84
5.3.6.	VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO Y TEP.....	86
5.3.7.	RECUENTO PLAQUETAR Y TEP	87
5.3.8.	PH Y TEP.....	87
5.3.9.	PaCO2 y TEP	88
5.3.10.	PaO2 Y TEP	89
5.3.11.	TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO	90
5.3.12.	TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y RECUENTO PLAQUETAR.....	92

5.4.	ANÁLISIS DE VALIDACIÓN DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA	93
5.4.1.	DÍMERO D	93
5.4.2.	VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO	94
5.4.3.	RECuento PLAQUETAR	95
5.4.4.	PH	95
5.4.5.	PCO2	96
5.5.	REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA	96
6.	DISCUSIÓN	99
7.	CONCLUSIÓN	114
8.	BIBLIOGRAFÍA	115
9.	ANEXOS	123

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación radiológica del TEP según el grado de obstrucción.	18
Tabla 2. Factores predisponentes a enfermedad tromboembólica venosa. Tabla adaptada de la guía de práctica clínica ESC 2019 (26).	20
Tabla 3. Signos y síntomas más frecuentes que aparecieron en pacientes con TEP, según el estudio EMPEROR (2011), y el estudio PIOPED II (2007).	24
Tabla 4. Escala de Wells Modificada (27). Tabla tomada y traducida de la Guía de Práctica Clínica ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda.	25
Tabla 5. Escala de Ginebra revisada, versión original (27). Tabla tomada y traducida de la Guía de Práctica Clínica ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda.....	26
Tabla 6. Diferentes técnicas de determinación del dímero D. Tomada de un documento de consenso entre seis sociedades españolas sobre el diagnóstico, estratificación y tratamiento del TEP (35).	31
Tabla 7. Tabla resumen de las principales técnicas de imagen para el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. Imagen tomada de la Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. (26)	38
Tabla 8. Escala PESI simplificada. Tomado y traducido de un artículo titulado “Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism”, de la revista Arch Intern Med. (57)	41
Tabla 9. Criterios de Hestia. Tabla tomada del material suplementario del artículo “Consenso multidisciplinar para el manejo de la tromboembolia de pulmón” (43).....	42
Tabla 10. Variables de interés analizadas en el estudio.	63
Tabla 11. Tabla de contingencia para la variable analítica “Dímero D”	94
Tabla 12. Tabla de contingencia para el DD con valores 500 ng/mL	94

Tabla 13. Tabla de contingencia para la variable Volumen Plaquetar Medio.....	95
Tabla 14. Tabla de contingencia para la variable Recuento Plaquetar.	95
Tabla 15. Tabla de contingencia para la variable PH	96
Tabla 16. Tabla de contingencia para la variable PaCO ₂	96
Tabla 17. Modelo final de regresión logística binaria.....	97
Tabla 18. Tabla de clasificación del modelo final de regresión logística.....	97

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Signo de la joroba de Hampton en radiografía de tórax. Imagen tomada de la revista *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, Volumen 8, Número 3, “Imaging of acute pulmonary embolism” 2017. (32).....29

Figura 2. Radiografía de tórax proyección postero-anterior. Signo de la joroba de Hampton (flecha blanca). Signo de Westermark (triángulos blancos). Signo de Palla (flecha negra). Imagen radiológica tomada de la revista *BMJ Case Reports*, Volumen 19, Número 9, “Hampton’s hump, Wertermark’s sing and Palla’s sign in acute pulmonary thromboembolism: a rare concurrence”. (34)29

Figura 3. Radiografía de tórax en un paciente con TEP crónico. Signo de Fleischner (flechas blancas). Signo de Palla (flechas negras). Imagen tomada de la revista *The British Journal of Radiology*, Volúmen 93, Número 1108. “Multimodal indirect imaging signs of pulmonary embolism” 2020. (48).....30

Figura 4. Angiotomografía computarizada con contraste, corte axial. Defecto de relleno del contraste en el centro del vaso, que corresponde al émbolo enclavado en la arteria pulmonar, rodeado de contraste endovenoso. Da vida al signo de Polo mint, por su alusión a la pastilla mentolada. Imagen tomada del artículo, “Signo de Polo mint” de la Revista Argentina de Radiología (108).....34

Figura 5. Angiotomografía computarizada de tórax con contraste, corte transversal. Hipocaptación en la periferia del vaso que corresponde a un émbolo, formando un ángulo agudo con la pared arterial en el TEP agudo. Imagen tomada y traducida de la revista *Pulmonary Circulation*, volumen 10, número 1, “The filling defect of pulmonary artery, an imaging finding what we should know”. (50).....35

Figura 6. Imágenes frontales de gammagrafía pulmonar V/Q en un paciente con enfermedad obstructiva crónica y TEP masivo. En las imágenes de la fase ventilatoria (primera fila) podemos observar defectos en la captación (flechas), cuando debería distribuirse el gas marcado uniformemente a través de los pulmones. En la fase perfusora (segunda fila) podemos ver defectos de captación, sobre todo en las zonas ventiladas del pulmón. Esto indica discordancia entre las fases en más de dos puntos del árbol bronquial, por tanto, diagnóstico de TEP. Imagen tomada y adaptada del artículo,

“Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice” de la revista Journal of Internal Medicine (109).....	37
Figura 7. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de TEP y estabilidad hemodinámica. Algoritmo creado por la <i>Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica</i> , 2021. (43).....	39
Figura 8. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de TEP e inestabilidad hemodinámica. Creado por la <i>Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica</i> . (43)	39
Figura 9. Estrategia pronóstica y manejo agudo de la tromboembolia pulmonar. Tomado de un documento de consenso entre sociedades españolas sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento en pacientes con TEP (35).	47
Figura 10. Algoritmo terapéutico del tromboembolismo pulmonar agudo. Ilustración tomada de las guías de práctica clínica de la ESC 2019. (26).....	47
Figura 11. La distribución del VPM medido por BHA, según impedancia. Tomada y traducida del artículo “Quality counts: new parameters in blood cell counting” (76), publicado en la revista <i>International Journal of Laboratory Hematology</i>	51
Figura 12. Diagrama de sectores para la variable TEP	68
Figura 13. Diagrama de cajas para la variable “Edad”	69
Figura 14. Diagrama de cajas entre las variables “Edad” y “TEP”	69
Figura 15. Diagrama sectorial de la variable “Género” en el total de la muestra	70
Figura 16. Diagrama sectorial de la variable “Género” en pacientes diagnosticados de TEP.	70
Figura 17. Diagrama sectorial entre los hombres del estudio y la variable TEP.	71
Figura 18. Diagrama sectorial entre las mujeres del estudio y la variable TEP.....	71
Figura 19. Diagrama de cajas para la variable “Escala de Wells”	72

Figura 20. Diagrama de cajas entre las variables escala de Wells y TEP	72
Figura 21. Diagrama de sectores para la variable “Probabilidad clínica”	73
Figura 22. Diagrama de sectores entre los pacientes que obtuvieron una probabilidad clínica moderada y la variable TEP.	73
Figura 23. Diagrama de sectores entre los pacientes que obtuvieron una probabilidad clínica alta y la variable TEP.....	73
Figura 24. Diagrama de cajas para la variable Dímero D.....	74
Figura 25. Diagrama de cajas entre las variables Dímero D y TEP	75
Figura 26. Diagrama de cajas para a variable Volumen Plaquetar Medio	75
Figura 27. Diagrama de cajas para las variables Volumen Plaquetar Medio y TEP	76
Figura 28. Diagrama de cajas para la variable Recuento Plaquetar	77
Figura 29. Diagrama de cajas para las variables “Recuento Plaquetar” y “TEP”	77
Figura 30. Diagrama de cajas para la variable pH.....	78
Figura 31. Diagrama de cajas para las variables pH y TEP	79
Figura 32. Diagrama de cajas para la variable “Presión arterial de CO2”	80
Figura 33. Diagrama de cajas para las variables PaCO2 y TEP	80
Figura 34. Diagrama de cajas para la variable “Presión arterial de O2”	81
Figura 35. Diagrama de cajas para las variables PaO2 y TEP	81
Figura 36. Diagrama de sectores para la variable “Tiempo de evolución”	82
Figura 37. Análisis de la curva ROC de la variable “Dímero D”.....	85
Figura 38. Análisis curva ROC para la variable “Volumen Plaquetar Medio”	86

Figura 39. Análisis de la curva ROC para la variable “Recuento Plaquetar”.	87
Figura 40. Análisis de la curva ROC para la variable “PH”	88
Figura 41. Análisis de la curva ROC para la variable “PaCO2”	89
Figura 42. Análisis de la curva ROC para la variable “PaO2”	90
Figura 43. Comparación entre las variables “Tiempo de evolución” y “VPM”	91
Figura 44. Comparación entre las variables “Tiempo de evolución” y “VPM” en los pacientes diagnosticados de TEP	91
Figura 45. Comparación entre las variables “Tiempo de evolución” y “Recuento Plaquetar”	92
Figura 46. Comparación ente las variables “Tiempo de evolución” y “Recuento Plaquetar” en pacientes diagnosticados de TEP.	93
Figura 47. Ecuación de la regresión logística binaria	98

ÍNDICE DE SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ACODs: Anticoagulantes orales de acción directa o Nuevos anticoagulantes orales

ACOs: Anticonceptivos

Angio-TC: Angiotomografía computarizada

AUC: Área bajo la curva

AVK: Anticoagulantes anti-vitamina K

BHA: Biometría hemática automatizada

CO₂: Dióxido de carbono

Curva ROC: Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor o Curva de rendimiento diagnóstico.

D(A-a)O₂: Gradiente alveolo-arterial de oxígeno

E: Especificidad

ECG: Electrocardiograma

ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa

ETT: Ecografía transtorácica

fL: Fentolitros

GPC: Guías de Práctica Clínica

H₀: Hipótesis nula

H₁: Hipótesis alternativa

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HNF: Heparina no fraccionada

HTP: Hipertensión pulmonar

KS: Prueba de Kolmogorov-Smirnov

LPM: Latidos por minuto

Med: Mediana

MMII: Miembros inferiores

O2: Oxígeno

OR: Odds Ratios

PaCO2: Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial

PaO2: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial

PAP: Presión arterial pulmonar

PESI: Pulmonary Embolism Severity Index

RIC: Rango intercuartílico

rt-PA: Activador tisular recombinante del plasminógeno

RVP: Resistencia vascular periférica

S: Sensibilidad

SaO2: Saturación de oxígeno

TA: Tensión arterial

TEP: Tromboembolismo pulmonar

THS: Terapia hormonal sustitutiva

TVP: Trombosis venosa profunda

V/Q: Relación ventilación/perfusión

VD: Ventrículo derecho

VI: Ventrículo izquierdo

VPM: Volumen plaquetar medio

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

1.1.1. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) forma parte de una misma entidad junto con la trombosis venosa profunda (TVP), la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) (1). De estos dos procesos, el TEP es la manifestación más grave ya que es la obstrucción del territorio arterial pulmonar debido a un coágulo. Lo más frecuente, entre el 90 y 95% de los casos, es que el émbolo se origine a partir de una TVP de miembros inferiores (MMII) (2) y que migre a las arterias pulmonares por el sistema venoso.

Clasificación	Características	Sintomatología
TEP menor	Se presenta en el 70% de los casos. Normalmente trombos pequeños afectando arterias subsegmentarias.	Asintomático o disnea de esfuerzo con dolor torácico tipo pleurítico. No existe compromiso del VD. No existe alteración del intercambio gaseoso
TEP submasivo	Su frecuencia es del 20-25%. Forma subaguda, que se desarrolla en semanas. Afectación del 40% del árbol arterial pulmonar.	Disnea progresiva y de esfuerzo.
TEP masivo	Del 5-10% de los casos. Afectación de más del 50% del árbol arterial pulmonar.	Hipoxemia y signos de afectación cardíaca. Taquicardia, taquipnea, síncope, incluso shock cardiogénico.

El TEP se puede clasificar en función del patrón temporal de presentación como en agudo, subagudo o crónico; o en función de la gravedad en bajo, intermedio o alto riesgo. Dentro de los TEP agudos también hay otra clasificación radiológica dependiendo del grado de obstrucción provocado por el émbolo (Tabla 1) (3)(4).

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del TEP en España es de unos 28.000 casos al año (5), y la tasa de incidencia anual es de 39 a 115 casos/100.000 habitantes (6), aunque los datos varían dependiendo de la fuente analizada y es difícil su valoración debido a que es una patología infradiagnosticada y se presenta muchas veces de forma asintomática (7).

Dentro de los casos de pacientes con ETEV, un tercio corresponde a TEP, y el resto a TVP (8). Aunque la trombosis venosa profunda sea más frecuente que el TEP, éste es de gran importancia clínica ya que es la tercera causa de muerte cardiovascular seguido del infarto agudo de miocardio y el ictus. Tiene por tanto una alta mortalidad, siendo del 30% en TEP no diagnosticado y del 8% después de ser diagnosticado y tratado correctamente (9).

Cabe destacar que la incidencia y la mortalidad del TEP aumentan en pacientes hospitalizados y en edades avanzadas (10).

1.1.3. FACTORES DE RIESGO

El TEP es una enfermedad multifactorial originada por las interacciones entre varios factores. Éstos pueden ser genéticos y, por tanto, factores predisponentes no evitables. Otros factores pueden ser evitables mediante cambios en el estilo de vida.

Dentro de los factores no evitables tendríamos la edad, la raza, el sexo y enfermedades o malformaciones congénitas que predisponen a estados protrombóticos como por ejemplo el déficit de proteína C o S, el déficit de antitrombina III o la mutación del factor V de Leiden (11).

Sin embargo, los factores de riesgo asociados más frecuentes son los adquiridos, como el consumo de tabaco, la obesidad, la hipercolesterolemia, las cirugías, los traumatismos, las fracturas pélvicas y de MMII, la inmovilización prolongada, el uso de terapias con estrógenos (ACOs o THS) y el embarazo (12), entre otros muchos.

Otros factores relacionados con el paciente que aumentan el riesgo de padecer TEP son el cáncer activo, tener antecedentes de ETEV previa, la insuficiencia cardiaca, la hipertensión arterial sistémica, la nefropatía crónica, la diabetes mellitus y la transfusión de hemoderivados (9).

En general, los factores de riesgo para desarrollar un tromboembolismo pulmonar son aquellos que predisponen una enfermedad tromboembólica venosa. Muchos de estos los podemos ver en la Tabla 2 clasificados según el grado de riesgo o probabilidad de que ocurra un evento.

A pesar de todas estas circunstancias nombradas, el TEP puede aparecer también en pacientes jóvenes (3), y en personas sin ningún factor de riesgo.

Tabla 2. Factores predisponentes a enfermedad tromboembólica venosa. Tabla adaptada de la <i>guía de práctica clínica ESC 2019</i> (26).		
Factores de riesgo alto (OR > 10)	Factores de riesgo moderado (OR 2-9)	Factores de riesgo leve (OR < 2)
<ul style="list-style-type: none"> - Prótesis o fractura de cadera o rodilla - Lesión medular - Hospitalización en los 3 meses previos por insuficiencia cardiaca o fibrilación auricular - Infarto de miocardio en los 3 meses previos - Embolia venosa previa 	<ul style="list-style-type: none"> - Transfusiones de sangre - Insuficiencia cardiaca congestiva o respiratoria - THS o ACOs - Puerperio - Trombosis venosa superficial - Trombofilia - Quimioterapia y Cáncer 	<ul style="list-style-type: none"> - Reposo cama > 3 días - Viajes prolongados de > 6-8h. - Diabetes mellitus - Hipertensión arterial - Edad avanzada - Obesidad mórbida - Embarazo - Venas varicosas - Cirugía laparoscópica

1.1.4. FISIOPATOLOGÍA

Lo más frecuente es que el embolismo pulmonar (EP) agudo sea una complicación de la formación de un trombo en las venas de los MMII o Trombosis Venosa Profunda (TVP). La suma de ambos procesos recibe el nombre de Tromboembolismo Pulmonar (TEP). Este proceso puede estar causado por la suma de varios procesos que favorecen la formación y crecimiento de trombos, conocidos como la triada de Virchow (6), que se compone de daño endotelial, estasis venosa y un estado de hipercoagulabilidad.

Cuando parte o la totalidad del trombo se desprende de su localización de origen, fenómeno que ocurre en un 20% de los casos (13), se forma un émbolo que viaja por el sistema venoso hacia las cavidades derechas del corazón. Dependiendo del tamaño se enclavará en una rama del árbol arterial pulmonar de mayor o menor calibre y según la localización y el grado de obstrucción, podemos diferenciar la severidad del cuadro.

A nivel cardiaco, ante una obstrucción del 30-50% se produce un aumento de forma aguda de la presión arterial pulmonar (PAP) (9) lo que condiciona un aumento de la postcarga ventricular derecha. Como consecuencia se libera tromboxano A2 y serotonina produciendo una vasoconstricción en el área pulmonar afectada. Este vasoespasmo aumenta la resistencia vascular periférica (RVP) y secundariamente incrementará la postcarga (4).

Este aumento de la poscarga del ventrículo derecho (VD) puede superar a la capacidad ventricular derecha condicionando un aumento del volumen telesistólico y posteriormente telediastólico, lo que puede llegar a condicionar un fracaso ventricular derecho. Si esta alteración de la contractilidad miocárdica perdura en el tiempo progresará a insuficiencia ventricular derecha, siendo esta la causa principal de éxitus en los TEP agudos severos (14).

A nivel pulmonar, cuando se produce el enclavamiento del émbolo, se produce una disminución de la perfusión pulmonar en las áreas afectas y un vasoespasmo en la circulación posterior a la obstrucción. Estas zonas ventiladas, pero sin flujo capilar, aumentan el espacio muerto alveolar (15). El aumento del espacio muerto reduce la eficacia ventilatoria, aunque normalmente no genera hipercapnia puesto que el paciente responde incrementando el volumen minuto inspirado.

También se produce una redistribución del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo pulmonar, produciendo nuevas alteraciones en la relación ventilación/perfusión (V/Q), en este caso con zonas con reducción de dicha relación V/Q (shunt intrapulmonar). Esta redistribución se incrementa porque, mientras disminuye el flujo sanguíneo en las zonas afectas, se produce una dilatación en los vasos sanos, produciendo un mayor flujo en éstos (13).

También se produce una broncoconstricción en las zonas hipóxicas afectadas que aumenta la resistencia de las vías aéreas. La disminución del flujo capilar también produce una disminución en la liberación de sustancias tensoactivas como el surfactante pulmonar. Por lo tanto, es posible la formación de zonas de atelectasia (3) que empeorarían aún más la estabilidad de los alveolos y podría contribuir al shunt derecha-izquierda.

El shunt intrapulmonar se produce porque la sangre venosa mixta perfunde áreas del pulmón no ventiladas. En estas zonas no se intercambia el oxígeno y, por tanto, se produce una mezcla de sangre capilar, disminuyendo así la presión arterial de oxígeno (PaO_2) (12).

La alteración V/Q con la formación de shunt intrapulmonar es el mecanismo principal productor de hipoxemia en pacientes con TEP, siendo éste el signo más típico de la enfermedad (12).

El mecanismo compensatorio del organismo ante una V/Q baja y una disminución de la PaO_2 es el aumento del volumen minuto cuya finalidad fisiopatológica es reducir la presión arterial y, por lo tanto, la alveolar de CO_2 . La reducción de la presión alveolar de CO_2 permite un incremento de la presión alveolar de O_2 lo que favorece la oxigenación arterial. Este es el motivo por el que, en los pacientes con TEP, se puede observar en la gasometría arterial una alcalosis respiratoria pese al aumento del espacio muerto (16) (17).

De manera resumida, el TEP puede dar un rango amplio de alteraciones funcionales dependiendo del grado de obstrucción y el estado previo del paciente (13). Las consecuencias fisiopatológicas inmediatas del enclavamiento de un émbolo serían la vasoconstricción con el aumento inicial de la RVP, el aumento de la postcarga ventricular derecha, el aumento del espacio muerto alveolar y del shunt intrapulmonar y la broncoconstricción con aumento de las resistencias dinámicas, tanto inspiratorias como espiratorias.

Una obstrucción en las ramas más pequeñas podría no presentar ninguna de estas alteraciones funcionales o ser estas mínimas. Sin embargo, una obstrucción mayor

puede generar hipoxemia y comprometer gravemente al estado hemodinámico del paciente, siendo este último el que produce mayor morbimortalidad (12).

1.1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El TEP se podría clasificar según el patrón temporal de presentación de los síntomas en agudo, donde los signos y síntomas se presentan inmediatamente después del enclavamiento del émbolo; subagudo cuando la sintomatología se desarrolla entre días a semanas después o TEP crónico en forma de hipertensión pulmonar (HTP).

El TEP agudo es difícil de diagnosticar ya que la clínica que puede presentar el paciente es muy inespecífica (18). Puede variar desde casos asintomáticos hasta producir una inestabilidad hemodinámica y su consecuente shock cardiogénico debido al fallo del VD al intentar vencer las resistencias pulmonares aumentadas, comprometiendo así la precarga del ventrículo izquierdo (VI) (19) (20). Por ello se debería sospechar esta patología ante cualquier paciente con sintomatología cardiovascular como dolor centrotorácico, empeoramiento de la disnea o hipotensión sin ninguna causa aparente (21).

Aun así, el síntoma más característico y frecuente es la disnea súbita en reposo y disnea de esfuerzo. Dentro de los signos, el primero en frecuencia es la taquipnea seguido de la taquicardia. En la Tabla 3 se muestra un resumen de los signos y síntomas, por orden de frecuencia, que aparecían en pacientes con TEP diagnosticados en urgencias, según los estudios EMPEROR (22) y PIOPED II (23).

Ante un paciente con TEP agudo e inestabilidad hemodinámica se debe sospechar un TEP masivo. El síncope como presentación clínica está asociado a mayor prevalencia de shock y disfunción ventricular derecha. La hipotensión es un factor de mal pronóstico, y se encuentra en el 5-10% de los pacientes. Ante una tensión arterial (TA) normal y disfunción del VD nos podríamos encontrar ante un TEP submasivo (20) .

Tabla 3. Signos y síntomas más frecuentes que aparecieron en pacientes con TEP, según el estudio EMPEROR (2011), y el estudio PIOPED II (2007).

Estudio EMPEROR	Estudio PIOPED II
<ul style="list-style-type: none"> - Disnea en reposo (50%) - Dolor torácico tipo pleurítico (39%) - Disnea de esfuerzo (27%) - Signos de TVP (24%) - Tos (23%) - Dolor torácico subesternal (15%) - Fiebre (10%) - Hemoptisis (8%) - Síncope (5%) - Taquipnea (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Disnea (73%) - Taquipnea (54%) - Dolor torácico tipo pleurítico (44%) - Signos de TVP (44%) - Tos (34%) - Taquicardia (24%) - Sibilancias (24%) - Disminución ruidos respiratorios (17%) - Atenuación ruidos cardíacos (15%) - Ingurgitación yugular (14%)

En la Tabla 1 podemos encontrar las manifestaciones clínicas más comunes según la clasificación del TEP en masivo, submasivo y menor.

Cabe destacar que entre el 3-7% de los pacientes con TEP no presentarán ningún síntoma ni hallazgo exploratorio (24). Este porcentaje de pacientes con una presentación clínica silente hace que sea muy importante la sospecha del TEP para descartar la patología. Por este motivo hay un gran número de pacientes que no se llegan a tratar, aumentando así la mortalidad hasta ser del 30% en este grupo. Mientras que, tratando correctamente la enfermedad, se puede reducir la mortalidad a un 8% (25).

1.1.6. DIAGNÓSTICO

La estrategia diagnóstica del TEP se basa en una evaluación de probabilidad clínica, exámenes paraclínicos como el dímero D, y pruebas de imagen como la angiografía tomográfica computarizada (angio-TC). La mayoría de estas pruebas realizadas de manera aislada no son capaces de diagnosticar o descartar un TEP agudo sintomático. Por ello la importancia de combinar y sospechar esta patología para poner en marcha un algoritmo diagnóstico.

Dentro de la estrategia diagnóstica no existen pruebas de laboratorio específicas ante sospecha de TEP. Como cualquier otra patología a puertas de urgencias, el juicio clínico de normal incluye una analítica y bioquímica general, una gasometría

arterial, aunque no siempre es posible, una radiografía de tórax y un electrocardiograma (ECG) (26).

Cada una de las pruebas diagnósticas y exámenes complementarios se describen a continuación.

1.1.6.1. Escalas de predicción clínica

El primer paso en la estrategia diagnóstica del TEP es la sospecha clínica. Es de extrema importancia el reconocimiento de los factores de riesgo de ETEV, presentes en más del 75% de los casos (24), para ayudar a predecir la probabilidad clínica de que sea un TEP y proceder a tratarlo de forma precoz.

Para la estratificación del riesgo de los pacientes se realiza una evaluación pretest aplicando varias escalas de predicción clínica. Después de establecer una probabilidad clínica, se somete al paciente a pruebas para completar el diagnóstico.

Las escalas más validadas por su fácil y rápida utilización son la escala de Wells modificada (Tabla 4) y la escala revisada de Ginebra (Tabla 5) (27). Ambas reglas de predicción combinan hallazgos clínicos con la presencia de factores predisponentes de ETEV (25,28). Se clasifican los pacientes en tres categorías según la probabilidad de tener TEP en: probabilidad clínica baja, intermedia o alta.

Tabla 4. Escala de Wells Modificada (27). Tabla tomada y traducida de la Guía de Práctica Clínica ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda.

Criterio	Puntaje
Signos y síntomas de TVP	3
Otros diagnósticos menos probables que TEP	3
Frecuencia cardiaca \geq 100 lpm	1.5
Inmovilización >3 días o cirugía reciente en <4 semanas	1.5
Antecedente de TEP o TVP previo	1.5
Hemoptisis	1
Cáncer activo en los últimos 6 meses, o cuidados paliativos	1
Probabilidad clínica de TEP	Puntaje
Riesgo bajo	<2
Riesgo moderado	2-6
Riesgo alto	>6

Tabla 5. Escala de Ginebra revisada, versión original (27). Tabla tomada y traducida de la Guía de Práctica Clínica ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda.

Criterio		Puntaje
Factores predisponentes	Edad \geq 65 años	1
	TEP o TVP previo	3
	Cirugía o fractura hace menos de un mes	2
	Cáncer activo	2
Signos	Frecuencia cardiaca entre 75 – 94 lpm	3
	Frecuencia cardiaca \geq 95 lpm	5
Síntomas	Hemoptisis	2
	Dolor unilateral en MI	3
	Dolor a la palpación profunda de MI, edema unilateral.	4
Probabilidad clínica de TEP		Puntaje
Probabilidad baja		0-3
Probabilidad intermedia		4-10
Probabilidad alta		>11

Las tres categorías de probabilidad clínica corresponden a una prevalencia real de TEP. El 10% de los casos de TEP confirmados pertenecen a los pacientes categorizados en probabilidad baja; un 30% de los diagnósticos de TEP pertenecen al grupo de probabilidad intermedia y un 65% de casos de TEP pertenecen a pacientes con una probabilidad pretest alta (26).

Estas escalas tienen la ventaja de no emplear ningún parámetro analítico ni prueba de imagen. Cabe destacar que son más exactas si se aplican en pacientes estables hemodinámicamente. Ante inestabilidad y enfermos críticos las escalas no son tan confiables (3,25).

Dependiendo de la probabilidad clínica del paciente, se procede a realizar diferentes pruebas diagnósticas para confirmar o descartar un TEP.

1.1.6.2. Gasometría

Ante signos y síntomas de alteración respiratoria como disnea, si se sospecha de TEP se debería realizar una gasometría arterial como una de las primeras pruebas en la estrategia diagnóstica para graduar la severidad del cuadro. En pacientes con TEP puede existir una alteración en la relación V/Q que se traduce en alteración del intercambio gaseoso, aunque los hallazgos son muy inespecíficos (29).

En la gasometría arterial podemos encontrar una disminución en la saturación de oxígeno (SaO₂), aunque pueden salir valores normales en el 40% de los casos (14). Es bastante característica la hipoxemia, que está producida sobre todo por un shunt intrapulmonar anteriormente descrito. Por tanto, podemos encontrar una disminución en la presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

También puede haber un aumento en el gradiente alveolo-arterial de oxígeno [D(A-a)O₂], que indica defecto en la captación de oxígeno, es decir un shunt derecha-izquierda. Aun así, en un 20% de pacientes existe un gradiente normal (3)(9), sobre todo en pacientes que no tenían enfermedad respiratoria o cardiaca de base (13).

La PaCO₂ está directamente relacionada con la cantidad de dióxido de carbono producido por las células, y está regulada por los pulmones. Es importante determinarlo ya que si hay una alteración en el equilibrio ácido-base, por ejemplo, causado por hipoxia tisular debida a la hipoxemia prolongada, diferencia si es de origen respiratorio.

En pacientes con TEP y una alteración en la relación V/Q lo más característico es que se produzca alcalosis respiratoria. En estos pacientes se produce una hiperventilación alveolar para intentar eliminar el CO₂ excesivo, esto disminuye la PaCO₂ produciendo hipocapnia y aumentando el pH arterial (30).

1.1.6.3. Radiografía de tórax

La radiografía de tórax siempre es la prueba de elección en cualquier proceso diagnóstico ante clínica respiratoria aguda o dolor torácico. Sin embargo, para el diagnóstico de TEP esta prueba tiene una baja sensibilidad, y puede no encontrarse ninguna alteración en la radiografía en el 12% de los casos, aunque haya sintomatología (13). Es más útil, por tanto, para descartar otras causas de disnea o dolor torácico que pueda presentar el paciente.

Las alteraciones que pueden presentarse en la radiografía son muy inespecíficas, como atelectasias laminares, derrame pleural, o elevación del hemidiafragma (31).

Hay signos más indicativos de TEP, cuando este es más grave, aunque son menos frecuentes. Estos signos son los siguientes:

- El signo de la joroba de Hampton (Figura 1). Se describe como una opacidad o densidad de forma cuneiforme en la base de la pleura, sobre el diafragma. Suele indicar infarto pulmonar (32)(33);
- El signo de Palla (Figura 2). Es la amputación o aumento de tamaño de la arteria pulmonar descendente derecha (34);
- El signo de Fleischner (Figura 3), que corresponde a la dilatación de la arteria pulmonar por la obstrucción y posterior hipertensión causada por el émbolo enclavado o;
- El signo de Westermark (Figura 2), que se refiere a una oligohemia focal sugerente de trombosis masiva central. La oligohemia es una reducción del volumen de sangre en una región del pulmón. En la radiografía, esta zona se puede identificar como una disminución en el número y calibre de los vasos pulmonares, que se traduce con disminución del flujo sanguíneo.

1.1.6.4. Electrocardiografía

El ECG no es una prueba diagnóstica de TEP y es de más utilidad para descartar otras patologías. Además, las alteraciones que nos podemos encontrar son inespecíficas e infrecuentes, pudiendo obtener un ECG sin alteraciones en el 30% de los casos (13).

En los casos graves de TEP, en el ECG se puede encontrar alteraciones que indiquen crecimiento y sobrecarga ventricular derecha, como la inversión de la onda T en V1-V4, el signo S1Q3T3, un patrón QR en V1 o un bloqueo de rama derecha (26).

Ante casos leves se podría encontrar como único hallazgo electrocardiográfico una taquicardia sinusal hasta en el 40% de los pacientes. También podríamos encontrar arritmias auriculares (4) (14).

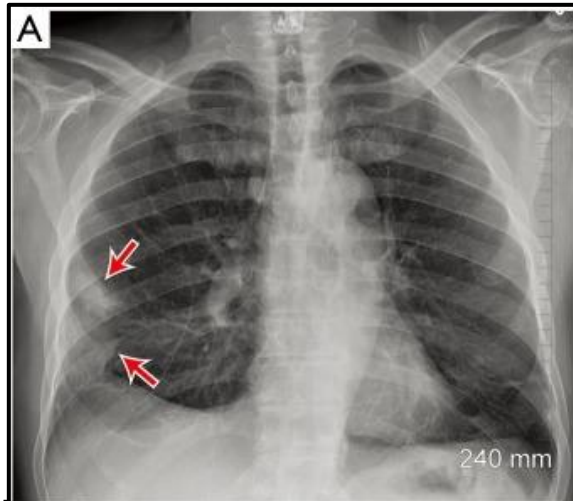


Figura 1. Signo de la joroba de Hampton en radiografía de tórax. Imagen tomada de la revista *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, Volumen 8, Número 3, "Imaging of acute pulmonary embolism" 2017. (32)

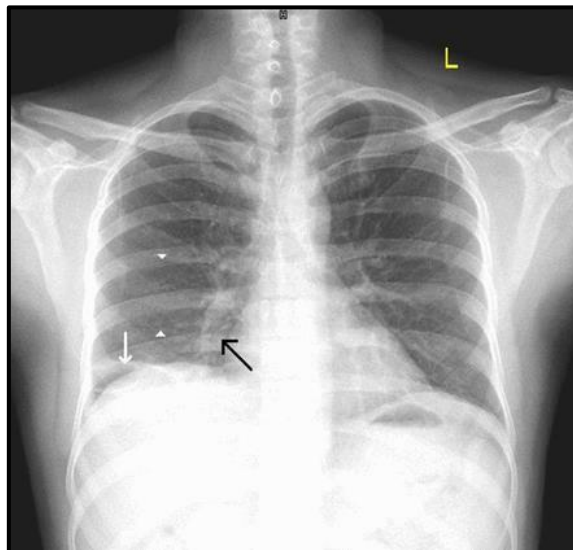


Figura 2. Radiografía de tórax proyección postero-anterior. Signo de la joroba de Hampton (flecha blanca). Signo de Westermark (triángulos blancos). Signo de Palla (flecha negra). Imagen radiológica tomada de la revista *BMJ Case Reports*, Volumen 19, Número 9, "Hampton's hump, Wertermark's sing and Palla's sign in acute pulmonary thromboembolism: a rare concurrence". (34)

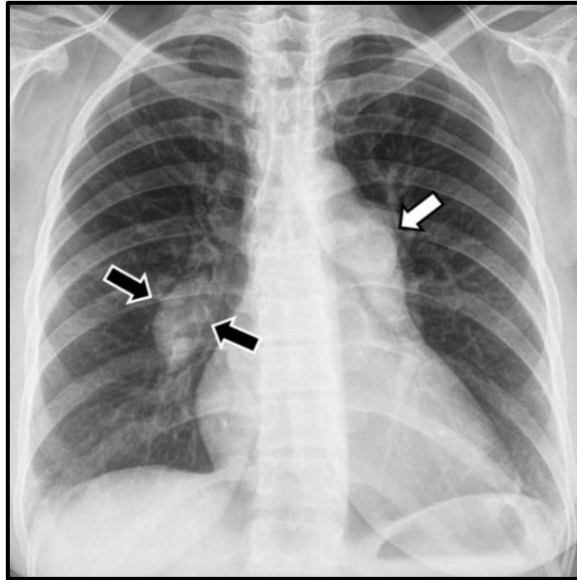


Figura 3. Radiografía de tórax en un paciente con TEP crónico. Signo de Fleischner (flechas blancas). Signo de Palla (flechas negras). Imagen tomada de la revista *The British Journal of Radiology*, Volúmen 93, Número 1108. "Multimodal indirect imaging signs of pulmonary embolism" 2020. (48)

1.1.6.5. Ecocardiografía

La ecografía transtorácica (ETT) es una prueba muy valiosa al ser inocua y no invasiva, al estar disponible en todos los hospitales españoles y por tener capacidad de realización a pie de cama. Esta prueba se podría considerar como primera elección si el paciente está hemodinámicamente inestable y se es imposible realizar una angio-TC, o si esta no está disponible.(35)

Como hemos visto en el apartado "1.1.4 Fisiopatología", el TEP agudo puede producir una sobrecarga de presiones en el lado derecho del corazón, y por consiguiente un aumento del tamaño del VD. Esta dilatación del ventrículo puede llegar a producir disfunción sistólica, produciendo un signo ecográfico que nos orienta más a un TEP, el signo de McConnell. Este signo va referido a la hipoquinesia de los segmentos basal y medio, sin afectación del ápex cardiaco (36).

Otra imagen ecocardiográfica que presenta elevada especificidad de sobrecarga ventricular es el aplanamiento del septo interventricular (37).

Sin embargo, con la ETT solo observamos imágenes indirectas de TEP. Esta prueba tiene una sensibilidad muy baja y ante resultados normales no es posible excluir el diagnóstico, aunque el paciente tenga una probabilidad pretest baja (38).

1.1.6.6. Dímero D

El dímero D es un marcador biológico, producto de la formación y degradación de la fibrina. Es decir, si el dímero D aumenta en sangre, nos está informando de la activación de la hemostasia, consecuente de la fibrinólisis. Por consiguiente, nos informa de la presencia de coágulos y trombosis aguda.

Existen diferentes técnicas para determinar el dímero D ante sospecha de TEP agudo sintomático. Cada técnica, expuestas en la Tabla 6, varía en el grado de sensibilidad (35). La determinación del dímero D tiene su mejor rendimiento mediante la técnica ELISA, y en pacientes ambulatorios o hemodinámicamente estables.

Tabla 6. Diferentes técnicas de determinación del dímero D. Tomada de un documento de consenso entre seis sociedades españolas sobre el diagnóstico, estratificación y tratamiento del TEP (35).

Sensibilidad	Método	Test de laboratorio ^a
Alta	ELISA (patrón oro)	Asserachrom (Diagnostica Stago)Dimertest Gold EIA (Agen Biomedical)
	ELFA	VIDAS (BioMerieux)
	Látex por inmunoturbidimetría	IL test (Instrumentation Laboratory, SpA)Liatest (Diagnostica Stago)Auto Dimertest (Agen Biomedical)
Moderada	Inmunoanálisis de sangre total (aglutinación de hematíes)	SimpliRED (Agen Biomedical)
Baja	Látex por inmunoaglutinación	Dimertest (Agen Biomedical)D-Dimer test (Diagnostica Stago)

ELFA: Enzyme-Linked Fluorescence Assay; ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.

^a Test de laboratorio de uso habitual en España.

La cuantificación del dímero D es una prueba de sensibilidad alta (98%), con gran valor predictivo negativo (VPN). Si sale negativa se descarta TEP en pacientes con probabilidad clínica pretest baja. Pero es de especificidad baja (35-39%), es decir que puede salir positiva ante diferentes procesos inflamatorios, cáncer activo,

embarazo, cirugías recientes, pacientes hospitalizados, o incluso en edades avanzadas. Además, tiene un bajo valor predictivo positivo (VPP) y no sirve para la confirmación diagnóstica (39).

Niveles negativos se consideran cuando el dímero D mediante ELISA es menor o igual a $500 \mu\text{g/L}$ ¹, pero este punto de corte fijo es una estrategia diagnóstica clásica. En los últimos años se han propuesto otras tres estrategias para dímero D con puntos de corte ajustados y variables. Estas estrategias son valores de dímero D ajustado a la edad, la estrategia YEARS y valores de dímero D ajustado a la probabilidad clínica según la escala Wells.

Como hemos comentado, el dímero D tiene una sensibilidad baja y puede resultar positivo en numerosas circunstancias. Una de éstas es en las personas ancianas; la especificada en personas mayores de 80 años es de menos del 20% (40). Por ello se ha propuesto ajustar el valor del dímero D a partir de los 50 años, según la siguiente fórmula: edad x $10 \mu\text{g/L}$. Es decir, en una persona de 60 años, el valor límite sería de $600 \mu\text{g/L}$ en vez del valor convencional (41).

La estrategia YEARS para el ajuste del valor del dímero D consiste en dividir a los pacientes en bajo riesgo o alto riesgo preclínico. Los criterios de probabilidad clínica en la estrategia YEARS son los siguientes: signos o síntomas de TVP, hemoptisis o TEP como diagnóstico más probable. Ante la ausencia de los tres criterios se considera baja probabilidad clínica. La presencia de uno o más ya se consideraría riesgo alto de TEP (42) (43).

Para aquellos pacientes que, según la estrategia YEARS, tuvieron un riesgo preclínico bajo, el dímero D es negativo con valores menores a $1000 \mu\text{g/L}$. Mientras que pacientes con riesgo alto de TEP se considera un dímero D negativo valores menores a $500 \mu\text{g/L}$.

¹ $\mu\text{g/L}$ es equivalente a ng/ml

La última estrategia son valores de dímero D ajustados a la probabilidad clínica según la escala de Wells (Tabla 4). El punto de corte para pacientes con probabilidad clínica pretest baja para TEP es de 1000 µg/L, y un punto de corte de 500 µg/L a partir de un riesgo intermedio para TEP. Según un estudio reciente, el estudio PEGeD (Pulmonary Embolism Graded D-Dimer), realizado en diferentes universidades y departamentos de Medicina de Canadá, los valores de dímero D ajustados disminuyen el uso de angiografía computarizada en un 33%, sobre todo en pacientes con probabilidad clínica baja según la escala de Wells y valores de dímero D por debajo de 1000 µg/L (44). Esto reduce tanto el coste como el uso innecesario de otras pruebas diagnósticas para la exclusión de TEP.

Por tanto, según un consenso multidisciplinar español sobre el manejo del TEP (43), se recomienda el uso de valores de dímero D ajustados a la edad en pacientes mayores a 50 años y con una probabilidad clínica baja o intermedia. También recomiendan valores de dímero D ajustados a la clínica según la estrategia YEARS para pacientes jóvenes, incluidas pacientes embarazadas con una seguridad clínica estudiada y validada (45). Estas dos estrategias no son aplicables, aún, para pacientes con cáncer activo o insuficiencia renal. Por último, los valores de dímero D ajustados a la probabilidad clínica según la escala de Wells están recomendados en pacientes con riesgo bajo o moderado para TEP.

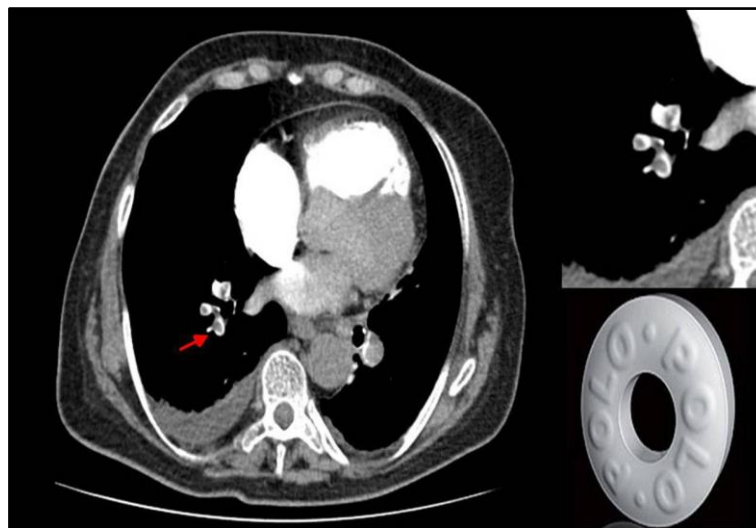
El dímero D, por tanto, siempre formará parte del primer escalón diagnóstico ante sospecha de TEP junto a las escalas de probabilidad clínica en pacientes hemodinámicamente estables. Su utilidad es descartar la existencia de TEP en pacientes con una probabilidad preclínica baja y resultados de dímero-D negativo. Esto reduce el costo y la necesidad de realizar más pruebas diagnósticas (46).

1.1.6.7. Angiografía pulmonar por tomografía computarizada

La angio-TC es la prueba de elección ante sospecha de TEP, aunque los valores de dímero D sean normales (47). Se realizará en pacientes hemodinámicamente estables como en pacientes inestables. La ETT (apartado 1.1.6.5) tomará el relevo ante pacientes críticos cuando la angio-TC no se encuentre disponible al momento, o sea imposible movilizar al paciente hasta la sala de radiología.

Al contrario que en las imágenes ecocardiográficas, la angio-TC puede confirmar el diagnóstico de TEP ya que permite la visualización de signos directos de émbolos arteriales (48). Se puede encontrar:

- Oclusión de arteria pulmonar, incluso hasta niveles subsegmentarios (49).
- Defectos en el relleno de contraste en las arterias pulmonares. Se produce una imagen hipocaptante en el centro, representando el trombo en el centro del lumen arterial y alrededor se muestra el contraste. A esta imagen se la conoce como signo de Polo mint o signo de vías de tren (50) (Figura 4).
- Defecto hipocaptante en la periferia del vaso, formando ángulos agudos con la pared arterial en el TEP agudo (Figura 5).



Rev Argent Radiol. 2016;80:153-4

Figura 4. Angiotomografía computarizada con contraste, corte axial. Defecto de relleno del contraste en el centro del vaso, que corresponde al émbolo enclavado en la arteria pulmonar, rodeado de contraste endovenoso. Da vida al signo de Polo mint, por su alusión a la pastilla mentolada. Imagen tomada del artículo, "Signo de Polo mint" de la *Revista Argentina de Radiología* (108).

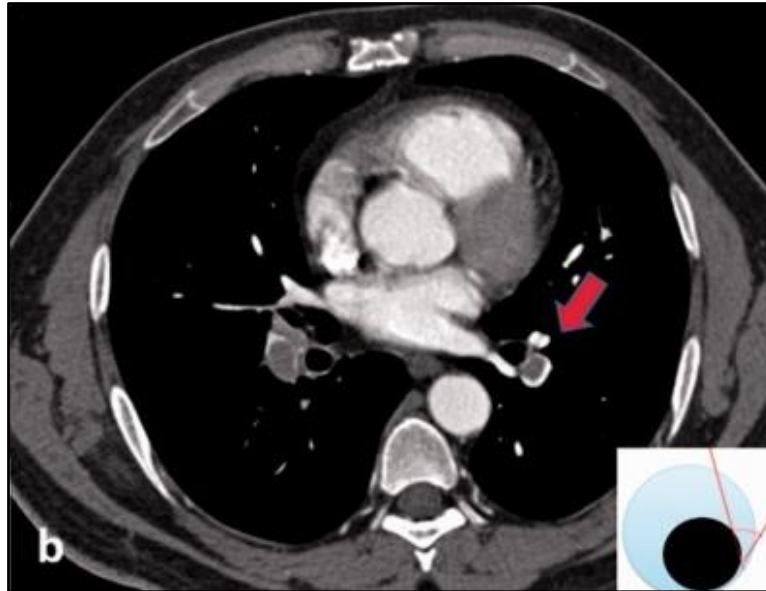


Figura 5. Angiotomografía computarizada de tórax con contraste, corte transversal. Hipocaptación en la periferia del vaso que corresponde a un émbolo, formando un ángulo agudo con la pared arterial en el TEP agudo. Imagen tomada y traducida de la revista *Pulmonary Circulation*, volumen 10, número 1, "The filling defect of pulmonary artery, an imaging finding what we should know". (50)

La angioTC es, además, capaz de excluir el diagnóstico de TEP debido a su alto VPN. Al mismo tiempo puede aportar un diagnóstico alternativo hasta en el 50% de los casos (51). Esto se debe a su alta especificidad y sensibilidad, del 83% y del 95% respectivamente (52). Otras ventajas de esta prueba, que la hace hoy en día ser la prueba de elección son, la disponibilidad, la facilidad de ejecución y la poca duración de la prueba, además de que aporta información acerca del pronóstico.

Dentro de las limitaciones de esta prueba, cabe destacar la exposición a la radiación y por tanto la imposibilidad de su uso en mujeres embarazadas y lactantes. También dificulta su utilización el uso de contraste yodado y el riesgo en personas alérgicas a estos y su contraindicación relativa en aclaramientos de creatinina por debajo de 30 mL/min (26).

Las recomendaciones del consorcio PERT (Pulmonary Embolism Response Team) 2019, para pedir un angioTC en la estrategia diagnóstica de sospecha de TEP

agudo son: una probabilidad clínica baja o intermedia y un valor positivo para dímero D o, una probabilidad pretest alta (53).

Según el estudio PIOPED II, en pacientes con probabilidad pretest baja o intermedia, la realización de una angioTC tiene un VPN alto. Sin embargo, disminuye el VPP de la prueba al 58% en este grupo de pacientes. Ante pacientes con probabilidad clínica intermedia-alta para TEP, la angioTC tiene un VPN de un 60% y un VPP alto para confirmar el diagnóstico (51). Es decir, en pacientes con riesgo bajo o intermedio para TEP y un angioTC negativo, es seguro descartar la enfermedad.

Por esto mismo, las Guías de Práctica Clínica (GPC) de la ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento del TEP agudo recomiendan que, ante discordancia entre los resultados de la angioTC y la sospecha clínica, se realicen más pruebas para la confirmación del TEP (26).

1.1.6.8. Gammagrafía V/Q

La gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión es una técnica no invasiva de Medicina Nuclear, que utiliza isótopos radiactivos para crear imágenes funcionales y, por tanto, nos proporciona un diagnóstico indirecto.

La fase ventilatoria (V) nos informa de, tras la inhalación de un gas radioactivo, cómo se desplaza el flujo de aire y sangre a través de los pulmones; la de perfusión (Q) mide el flujo sanguíneo.

Después de la realización de la prueba, se categoriza al paciente en probabilidad del diagnóstico: normal, alta o no-diagnóstico. Ante un resultado de alta probabilidad, la gammagrafía pulmonar se considera diagnóstica la mayoría de las veces. Ante un resultado normal, la gammagrafía tiene un alto VPN, así que se reconoce como un criterio válido para la exclusión del diagnóstico de TEP (14) (54).

Como imágenes diagnósticas de TEP en la gammagrafía pulmonar podemos encontrar discordancia en la relación V/Q en arterias segmentarias o subsegmentarias en al menos dos puntos diferentes del árbol bronquial. Ante una

sola discordancia a nivel subsegmentario se considera como no-diagnóstico de TEP. En la Figura 6 podemos observar un ejemplo diagnóstico de TEP.

La ventaja de esta prueba es la no utilización de contrastes yodados, así que, según las guías, se podría emplear como primera prueba de imagen ante pacientes hemodinámicamente estables y alergia documentada a estos, al igual que en pacientes con insuficiencia renal severa y sin tratamiento con diálisis (43). Se podría recomendar también para pacientes jóvenes y mujeres embarazadas (26). Sin embargo, en la práctica clínica no se suele emplear la gammagrafía V/Q para el diagnóstico de TEP.

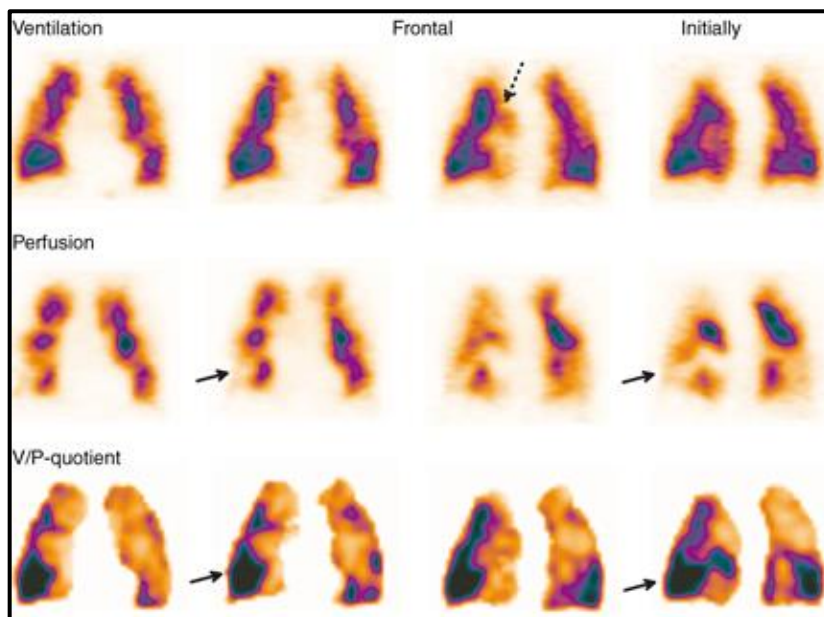


Figura 6. Imágenes frontales de gammagrafía pulmonar V/Q en un paciente con enfermedad obstructiva crónica y TEP masivo. En las imágenes de la fase ventilatoria (primera fila) podemos observar defectos en la captación (flechas), cuando debería distribuirse el gas marcado uniformemente a través de los pulmones. En la fase perfusora (segunda fila) podemos ver defectos de captación, sobre todo en las zonas ventiladas del pulmón. Esto indica discordancia entre las fases en más de dos puntos del árbol bronquial, por tanto, diagnóstico de TEP. Imagen tomada y adaptada del artículo, “Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice” de la revista *Journal of Internal Medicine* (109).

1.1.6.9. Algoritmos diagnósticos

En la práctica clínica es importante recordar que, la estrategia diagnóstica ante sospecha de TEP siempre es la combinación de varias pruebas para poder confirmar el diagnóstico. Éstas son la evaluación clínica y las escalas de probabilidad pretest, la medición del dímero D en sangre y pruebas de imagen, siendo de primera elección la angiotomografía computarizada. Esta estrategia ha sido validada y se han probado tanto en pacientes que acudieron al servicio de urgencias como en pacientes ingresados (55).

A continuación, se puede observar una tabla resumen de las principales pruebas de imagen para el diagnóstico del TEP (Tabla 7). Podemos observar las fortalezas, limitaciones y grado de radiación de cada técnica de imagen. En los siguientes algoritmos diagnósticos (Figuras 7 y 8) aparecen las diferentes pruebas diagnósticas que hemos ido comentando a lo largo del apartado. Ambos algoritmos se emplean en la estrategia diagnóstica ante sospecha de TEP, tanto en pacientes hemodinámicamente estables como pacientes críticos (43).

Tabla 7. Tabla resumen de las principales técnicas de imagen para el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. Imagen tomada de la *Guía ESC 2019* para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. (26)

	Fortalezas	Desventajas/limitaciones	Radiación ^a
Angio-TC de tórax	Disponibilidad permanente en la mayoría de los centros Precisión excelente Validada ampliamente en estudios prospectivos de resultados Bajo porcentaje de resultados no concluyentes (3-5%) Puede proporcionar un diagnóstico alternativo en caso de exclusión de la TEP Tiempo de adquisición corto	Exposición a radiación Exposición a contraste yodado: Uso limitado en caso de alergia a contrastes yodados e hipertiroidismo Riesgos en mujeres gestantes y lactantes Contraindicado en la insuficiencia renal grave Tendencia al uso excesivo por su fácil acceso Se desconoce la relevancia clínica del diagnóstico por angio-TC de la TEP subsegmentaria	Dosis efectiva de radiación 3-10 mSv ^b Exposición significativa a radiación del tejido mamario de mujeres jóvenes
Gammagrafía V/Q planar	Casi no tiene contraindicaciones Relativamente económica Validada ampliamente en estudios prospectivos de resultados	No está disponible en todos los centros Variabilidad interobservadores en la interpretación Resultados reportados como razón de probabilidad No es concluyente en el 50% de los casos No proporciona un diagnóstico alternativo en caso de exclusión de TEP	Menor radiación que la angio-TC de tórax, dosis efectiva ~2 mSv ^b
SPECT V/Q	Casi no tiene contraindicaciones Tasas de resultados no diagnósticos más bajas (< 3%) Precisión alta, según los datos disponibles Interpretación binaria («TEP» frente a «sin TEP»)	Variabilidad de las técnicas Variabilidad de los criterios diagnósticos No proporciona un diagnóstico alternativo en caso de exclusión de TEP No está validada en estudios prospectivos de resultados	Menor que la angio-TC de tórax, dosis efectiva ~2 mSv ^b
Arteriografía pulmonar	Históricamente es la técnica estándar	Procedimiento invasivo No está disponible en todos los centros	Mayor dosis de radiación, dosis efectiva 10-20 mSv ^b

©ESC 2018

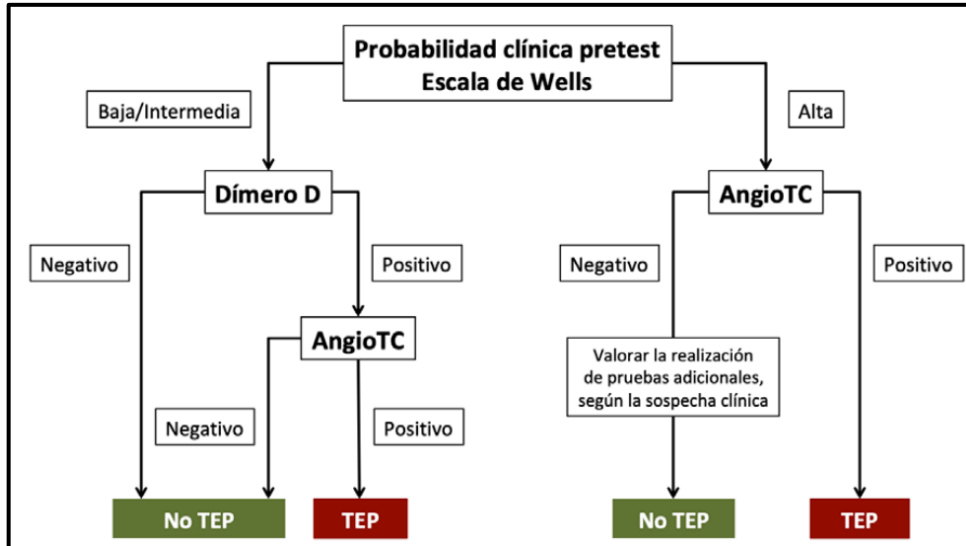


Figura 7. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de TEP y estabilidad hemodinámica. Algoritmo creado por la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*, 2021. (43)

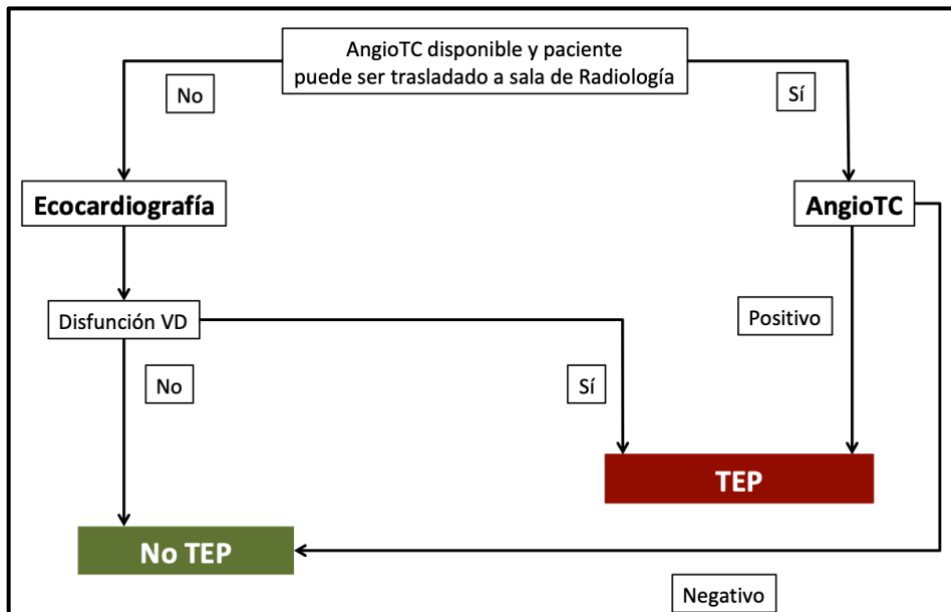


Figura 8. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de TEP e inestabilidad hemodinámica. Creado por la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*. (43)

1.1.7. TRATAMIENTO

1.1.7.1. Escalas de severidad

Tras el diagnóstico de TEP agudo sintomático, es imprescindible la realización de una estratificación del riesgo que categoriza a estos pacientes en diferentes grupos dependiendo de la probabilidad de presentar eventos adversos como consecuencia de esta patología. Según el riesgo, se determina la estrategia terapéutica más adecuada para cada paciente.

La evaluación inicial sirve para determinar aquellos pacientes con TEP de alto riesgo de muerte precoz. Esta evaluación se basa en signos y síntomas clínicos que hagan sospechar inestabilidad hemodinámica. Éstos son la parada cardiaca, el shock obstructivo o la hipotensión persistente como presentación inicial del TEP (26).

Para este grupo de pacientes hemodinámicamente inestables, se recomendará tratamiento fibrinolítico que más adelante comentaremos en profundidad.

Para los pacientes estables hemodinámicamente, se establecieron unas escalas pronósticas para su estratificación. Estas escalas combinan parámetros clínicos, de laboratorio y de imagen, al igual que en la estrategia diagnóstica. Se clasifican los pacientes en: bajo riesgo, riesgo bajo-intermedio y riesgo intermedio-alto de muerte precoz por el TEP.

Como escala pronóstica se desarrolló el índice PESI (Pulmonary Embolism Severity Index). Este instrumento de evaluación sirve para que, en los Servicios de Urgencias, se pueda detectar aquellos pacientes con TEP que podrían tener un riesgo bajo de mortalidad a los 30 días del diagnóstico. Este índice incluye 11 variables, incluyendo características demográficas como la edad, el sexo y las comorbilidades del paciente, así como signos clínicos (56). Al tener un número elevado de ítems, se efectuó una versión simplificada de la misma, que tiene una evaluación pronóstica similar a la original (Tabla 8) (57).

Tabla 8. Escala PESI simplificada. Tomado y traducido de un artículo titulado “Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism”, de la revista *Arch Intern Med.* (57)

Criterio clínico	Puntaje
Edad > 80 años	1 p
Cáncer activo	1 p
Enfermedad cardiopulmonar crónica	1 p
FC ≥ 110 lpm	1 p
TAS < 100 mmHg	1 p
SaO2 < 90%	1 p
Categoría de riesgo	Puntaje
Riesgo alto	≥ 1 punto
Riesgo bajo	0 puntos

Otra herramienta de evaluación pronóstica son los criterios de Hestia (Tabla 9). Éstos abordan una serie de situaciones que, si no se cumple ninguno de los criterios, el paciente tiene riesgo bajo de muerte o complicaciones precoces y es subsidiario de tratamiento ambulatorio y alta precoz (58).

Es importante el uso en la práctica clínica de estas dos herramientas ya que, con ellas, se identifican a los pacientes con riesgo bajo de tener complicaciones relacionadas con el TEP a corto plazo. Según artículos publicados recientemente, el uso de las escalas de severidad podría beneficiar tanto al enfermo como al sistema sanitario. Ésto se debe a que, en el grupo de pacientes de riesgo bajo, se podría llevar a cabo una estrategia terapéutica ambulatoria con anticoagulantes orales de acción directa (43). Por tanto, supondría el alta en las primeras 24 horas del diagnóstico, con una disminución de las complicaciones relacionadas con el ingreso, un menor coste sanitario y una mejor calidad de vida del enfermo.

Ejemplos de estos artículos son el titulado “Tratamiento domiciliario de la enfermedad tromboembólica venosa” publicado por la *Revista Clínica Española* en el 2020 (58), el artículo titulado “Risk stratification and management of acute pulmonary embolism” publicado en la revista *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* en el 2016 (59) y las GPC 2019 de la *European Society of Cardiology* (26). Sin embargo, en la práctica clínica la mayoría de los pacientes diagnosticados de TEP reciben tratamiento intrahospitalario; el apartado de Tratamiento se comentará más adelante en profundidad.

Tabla 9. Criterios de Hestia. Tabla tomada del material suplementario del artículo “Consenso multidisciplinar para el manejo de la tromboembolia de pulmón” (43).

Variable	Si / No
Inestabilidad hemodinámica	
Necesidad de fibrinólisis o embolectomía	
Sangrado activo o alto riesgo de sangrado	
Necesidad de oxigenoterapia para mantener una SaO ₂ > 90% durante >24 horas.	
Razones médicas o sociales para ingreso y tratamiento hospitalario durante > 24 horas	
Aclaramiento de creatinina < 30 mL/min (insuficiencia renal grave)	
Insuficiencia hepática grave	
Embarazo	
Historia de trombopenia inducida por heparina	

Ambas herramientas, la escala PESIs y los criterios de Hestia, han demostrado su utilidad en múltiples estudios y su eficacia en identificar bien a los pacientes con riesgo bajo de mortalidad precoz por TEP (56) . Es decir, ambas escalas tienen un alto VPN (59).

Sin embargo, estas herramientas presentan un VPP bajo. Por este motivo, en los últimos años, se han actualizado nuevos modelos y estrategias pronósticas que tienen en cuenta, a parte de la sospecha clínica y las anteriores escalas de estratificación del riesgo, otros parámetros analíticos y de imagen para mejorar la identificación de pacientes con bajo y alto riesgo de mortalidad precoz. La comorbilidad del paciente; la dilatación o disfunción del VD y la alteración de biomarcadores en sangre, son los mayores predictores de riesgo de muerte a corto plazo en el TEP agudo (59) (60).

Por tanto, para estratificar el riesgo en pacientes estables hemodinámicamente es necesario la realización de otras pruebas complementarias. Ejemplo de signos y parámetros encontrados en las pruebas diagnósticas que asocian mayor riesgo de mortalidad precoz pueden ser los siguientes:

- Signos de disfunción ventricular derecha visualizados mediante ecocardiografía
- Imágenes de dilatación del VD visualizados en la angioTC
- Niveles elevados de troponina T en sangre, que indican daño miocárdico

- Niveles altos de pro-BNP, que es un biomarcador de disfunción del VD

Estos parámetros tienen un alto VPN, pero un bajo VPP. Por eso, dentro de la estrategia pronóstica, siempre hay que combinar las pruebas de imagen con los parámetros analíticos (53) (59).

1.1.7.2. Tratamiento agudo

El manejo en la fase aguda ante sospecha de TEP consiste en el soporte hemodinámico y respiratorio, la anticoagulación inicial y la terapia de reperfusión. Los objetivos principales serán aliviar la clínica del paciente, resolver el episodio obstructivo y prevenir complicaciones y recurrencias del TEP.

1.1.7.2.1. Soporte hemodinámico y respiratorio

Es muy importante que el tratamiento de soporte para los pacientes con un TEP grave se realice de forma precoz. Éste consiste en el manejo de la insuficiencia ventricular derecha mediante el uso de fármacos inotrópicos positivos y/o vasoconstrictores y fluidoterapia (61).

Se recomienda el uso de fármacos inotrópicos, como la dobutamina, para aumentar la fuerza de eyección; pero hay que tener precaución de no agravar la hipotensión arterial. Las drogas vasoconstrictoras como, por ejemplo, la norepinefrina, se recomiendan ya que aumentan la presión arterial (PA) sistémica. La administración de fluidos debe ser de forma prudente para no agravar la dilatación del VD y producir, consecuentemente, una reducción del gasto cardiaco (GC) (26).

Ante pacientes hipoxémicos con una SaO₂ menor a un 90%, está indicado el aporte de oxígeno suplementario de forma convencional. Es muy importante evitar la hiperoxigenación en los pacientes críticos (62).

Es importante que, ante los pacientes inestables hemodinámicamente y con alto riesgo de muerte precoz se asocie, además del tratamiento de soporte y oxigenoterapia, un tratamiento de reperfusión pulmonar simultáneamente. Los distintos tipos de terapia de reperfusión los veremos más adelante.

1.1.7.2.2. Anticoagulación inicial

Para los pacientes estables hemodinámicamente, las últimas guías recomiendan empezar precozmente el tratamiento anticoagulante mientras se espera a los resultados de las pruebas diagnósticas. Si son pacientes con riesgo intermedio, se debe iniciar anticoagulación por vía parenteral, de elección la heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux (53). Ante pacientes con riesgo alto, se recomienda como primera elección el uso de heparinas no fraccionadas (HNF) en bolo intravenoso ajustado al peso.

1.1.7.2.3. Tratamiento de reperfusión

El tratamiento de reperfusión está indicado en aquellos pacientes diagnosticados de TEP aguda con inestabilidad hemodinámica y riesgo elevado de muerte precoz. También está indicado en pacientes con riesgo intermedio-alto pero que se inestabilizan tras el tratamiento inicial con los anticoagulantes parenterales (43).

La terapia de reperfusión puede ser mediante el uso de fármacos trombolíticos, embolectomía quirúrgica o trombólisis mecánica a través de la inserción de un catéter a través de las arterias pulmonares.

La primera elección ante pacientes con TEP aguda sintomática e indicación de tratamiento de reperfusión será la administración de fármacos trombolíticos sistémicos, ya que han demostrado mejorar la obstrucción producida por el émbolo y mejorar el riesgo de complicaciones al reducir la dilatación ventricular. Se recomienda el uso del activador tisular recombinante del plasminógeno (rt-PA) antes que la estreptoquinasa o la uroquinasa (14).

Es de gran importancia que se administre de forma precoz ya que, el máximo beneficio de estos fármacos es en las primeras 48 horas. Aunque también han demostrado ser útiles en pacientes con clínica de hasta dos semanas de evolución (26).

La reperfusión mecánica percutánea se basa en la lisis o aspiración del émbolo enclavado mediante un catéter. Esta técnica puede ser recomendada para

pacientes críticos que requieran una disminución de la sobrecarga ventricular de forma rápida y efectiva. Se ha demostrado en algunos estudios que mejora la función del VD, principal factor de mortalidad en estos pacientes; mejora la perfusión pulmonar y disminuye la PAP. Además, tiene menos riesgo de hemorragias y sangrados, con una tasa de éxito de hasta el 87% (59).

En los últimos años, las terapias de tromboextracción han cobrado importancia dado que la fibrinólisis sistémica tiene un riesgo alto de producir sangrados y hemorragias intracraneales. Sin embargo, sigue habiendo pocos estudios acerca de las terapias intervencionistas, así que hay que tenerlo en cuenta a la hora de la interpretación de los resultados.

Por último, la embolectomía quirúrgica es una técnica de importante invasión, pero ha demostrado ser más eficaz en casos de TEP grave de alto riesgo. Esto se debe a que asocia menor riesgo de hemorragias e ictus y menor recurrencia que el tratamiento con trombolisis sistémica (63).

Es importante tener en cuenta que estas terapias de reperfusión intervencionistas son métodos invasivos que necesitan de un equipo especializado en la materia para la seguridad y el éxito del tratamiento. Se emplearán como segunda línea de tratamiento o si existen contraindicaciones a la administración de los fármacos trombolíticos.

1.1.7.3. Tratamiento subagudo

El tratamiento en pacientes que han sufrido un TEP no se resume solo en la fase aguda. Es muy importante en estos pacientes un seguimiento estrecho en los meses posteriores al episodio agudo, durante su fase de recuperación. Ésto es debido a que esta patología tiene un riesgo alto de presentar, además de mortalidad precoz, complicaciones posteriores y recurrencias de episodios de ETEV. La tasa de recurrencia ronda las 15-29 por 100.000 personas al año (3). Además, sin una estrategia de prevención, hasta el 50% de los pacientes pueden sufrir otro episodio en los 3 meses posteriores.

Una vez se haya resuelto el episodio agudo, con sus pertinentes terapias de soporte y tratamiento con heparinas, a todos se les debe administrar terapia de anticoagulación oral con anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) durante al menos 3 meses.

Las últimas guías recomiendan como primera elección el uso de los ACODs por encima de los antagonistas de la vitamina K (AVK). Se ha demostrado una eficacia similar entre los dos tipos de fármacos.

Las desventajas de los ACODs son el riesgo aumentado de hemorragias; no tienen efecto en la reducción del riesgo de recurrencias posteriores y están contraindicados en embarazadas y lactantes, síndrome antifosfolípido triple positivo o insuficiencia renal grave. Ante pacientes con síndrome antifosfolípido, está indicado el uso de anticoagulantes AVK (43).

Después de los 3 meses de la terapia con anticoagulación, se suspenderá la toma de ACODs en los pacientes que tuvieron un primer episodio de TEP con un factor de riesgo transitorio, como cirugías recientes o inmovilización prolongada (Véase en la Tabla 2, Factores predisponentes para ETEV). Ante pacientes con factores de riesgo permanentes, como síndrome antifosfolípido o cáncer activo e historia de ETEV previas en ausencia de factores de riesgo conocidos, se les pautará tratamiento crónico con anticoagulantes (26,43).

1.1.7.4. Algoritmos terapéuticos

En las figuras 9 y 10 se muestran dos algoritmos sobre el manejo del Tromboembolismo Pulmonar en la práctica clínica.

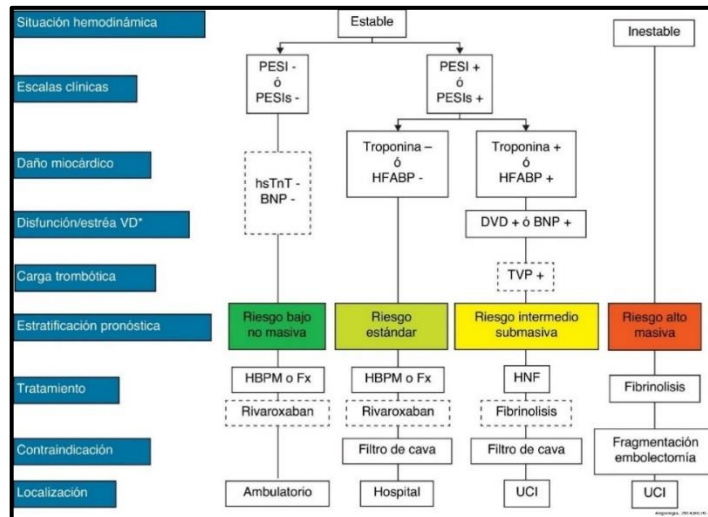


Figura 9. Estrategia pronóstica y manejo agudo de la tromboembolia pulmonar. Tomado de un documento de consenso entre sociedades españolas sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento en pacientes con TEP (35).

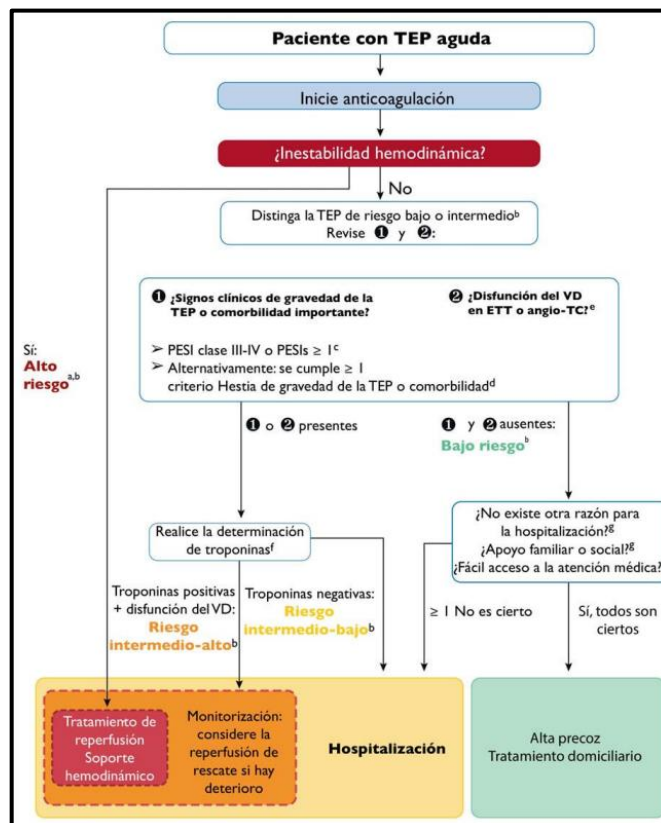


Figura 10. Algoritmo terapéutico del tromboembolismo pulmonar agudo. Ilustración tomada de las guías de práctica clínica de la ESC 2019. (26)

1.1.8. PRONÓSTICO VITAL Y FUNCIONAL

Son muy importantes también, para conocer el pronóstico, las escalas de estratificación del riesgo comentadas anteriormente (véase en el apartado “1.1.7.1. Escalas de severidad”). La escala PESI (Tabla 8) clasificaba a los pacientes según el riesgo de mortalidad a corto plazo en los 30 días posteriores al episodio agudo. La escala de Geneva (Tabla 5) clasificaba a los pacientes según el riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas, episodios recurrentes o mortalidad en los 3 meses posteriores.

El pronóstico del TEP varía ampliamente tanto a corto como a largo plazo. Pacientes con TEP que presentan un shock cardiogénico y/o una parada cardiorrespiratoria tienen un pronóstico a corto plazo tórpido. Este grupo de pacientes presentan una mortalidad precoz del 58-65% (64).

Sin embargo, el pronóstico del TEP suele ser bueno, sobre todo si se efectuó un diagnóstico y tratamiento adecuado precoz. La mayoría de los pacientes tendrán una buena recuperación y restauración de la permeabilidad arterial pulmonar (26).

La complicación más frecuente después de un episodio de TEP es la reducción en la capacidad pulmonar. Existe un número elevado de pacientes, hasta un 47% (61), que presentan sensación disneica y reducción en su estado físico en los meses posteriores al episodio. Esto conlleva mayor limitación funcional y peor calidad de vida en este grupo de pacientes.

La situación basal del paciente antes del episodio agudo determinará en gran parte el desarrollo posterior y su recuperación después de padecer un TEP. Los pacientes ancianos o con enfermedades cardiopulmonares de base, los pacientes obesos o los pacientes fumadores son algunos de los predictores de la persistencia de disnea a largo plazo tras el TEP (61).

La presencia o ausencia de factores de riesgo de ETEV (véase en la Tabla 2) también influyen en el pronóstico. Los pacientes que tuvieron factores de riesgo transitorios en el episodio agudo de TEP tienen menor riesgo de recurrencias que

aquellos que no presentaron ningún factor de riesgo conocido. Las tasas anuales de recurrencia son del 2,5% para aquellos pacientes que sí presentaron factores de riesgo transitorios y del 4,5% para pacientes sin factores previos (65).

En el pronóstico a largo plazo, el riesgo de recurrencias va aumentando con los años después de la interrupción del tratamiento oral con anticoagulantes. Es decir, después de un año desde el episodio agudo, cuando ya se ha retirado la anticoagulación oral, el riesgo de recurrencias es del 10%. A los 5 años del episodio agudo, los pacientes pueden llegar a tener hasta un 30% de riesgo de volver a padecer un episodio de TEP (66).

1.2. VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO

1.2.1. CONCEPTO

El volumen plaquetar medio (VPM) es un biomarcador de medición geométrica del tamaño de las plaquetas, medido en fentolitros (fL). Es un método sencillo y rápido para medir la función y actividad plaquetaria, ya que se reporta en los hemogramas rutinarios. El VPM puede disminuir con la edad avanzada y aumentar en diversos procesos en los que esté aumentada la producción plaquetaria

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos anucleados y pequeños, derivados de los megacariocitos de la médula ósea. Varían en tamaño y son extremadamente reactivos. Cuando se activan ponen en marcha el proceso de la hemostasia primaria y participan en la angiogénesis y la inmunidad. Participan también en procesos patológicos como la inflamación, la aterosclerosis, y en eventos protrombóticos (67).

1.2.2. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN

Existen diferentes técnicas de medición del VPM. La más utilizada es la técnica del sistema Beckman-Coulter que, mediante biometría hemática automatizada (BHA), se determina el recuento plaquetar total y el VPM, además de todas las células del hemograma (Figura 11). Este recuento se lleva a cabo mediante impedanciometría y efecto óptico y calcula el volumen medio de las plaquetas a través de una curva ajustada (68).

Otro método de determinación es mediante los instrumentos de Bayer. Éste utiliza la medida de dispersión láser y con la formación de dos ángulos, calcula un histograma plaquetario con el más alto. Con ello se determina la medida del volumen de las plaquetas.

También es importante el tipo de anticoagulante usado en la muestra. Se ha observado discretas diferencias entre el uso de K3-EDTA y el citrato sódico, siendo las cifras del VPM mayores para EDTA (68). Además, puede variar el valor del VPM

según el tiempo transcurrido desde la extracción sanguínea hasta la medición de los parámetros hematimétricos (69).

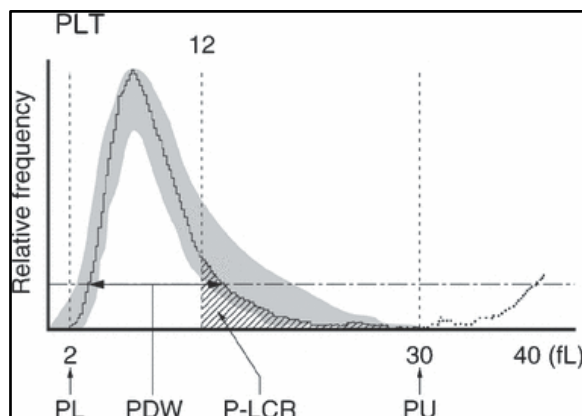


Figura 11. La distribución del VPM medido por BHA, según impedancia. Tomada y traducida del artículo "Quality counts: new parameters in blood cell counting" (76), publicado en la revista *International Journal of Laboratory Hematology*.
PLT: Plaquetas; PL: Menor discriminación para la distribución del tamaño de las plaquetas; PDW: Ancho de distribución plaquetaria; P-LCR: Relación plaquetas-células grandes; fL: Fentolitro,

1.2.3. VALORES NORMALES

Los valores normales pueden variar dependiendo de las poblaciones y del método de la prueba, y los resultados se pueden ver alterados dependiendo del tiempo de realización de ésta. No existen cifras estandarizadas de referencia ya que el valor del VPM depende del recuento plaquetar del paciente, así que es importante valorarlo en un hemograma con valores normales.

Un estudio llevado a cabo en el 2002 en la población española fijó unos valores normales de VPM entre 6,7 y 14,3 fL, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres (70). Otros estudios determinaron valores límites de VPM entre 7,2 a 11,7 fL (71).

1.2.4. SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

El VPM mide el tamaño de las plaquetas y es un indicador de activación plaquetaria. El aumento del VPM indica que las plaquetas son de mayor tamaño y éstas son metabólicamente y enzimáticamente más activas. Es decir, plaquetas de mayor tamaño significa que el porcentaje de plaquetas jóvenes es mayor y, por tanto, que hay un aumento en la trombogénesis.

El VPM refleja cambios en la tasa de producción plaquetaria o cambios en su estimulación. También nos puede informar de una activación plaquetaria patológica (72).

El aumento del VPM podría estar causado por una trombocitosis reactiva o por un estado donde se aumente el consumo de plaquetas. El primer caso se podría deber a estados inflamatorios o infecciosos como la sepsis. El segundo mecanismo se debe a estados protrombóticos (73).

Se ha demostrado que en estados inflamatorios se estimulan los megacariocitos a nivel medular. Éstos son los precursores de las plaquetas y ponen en marcha el proceso de trombopoyesis, aumentando así tanto el RP como el VPM (74). Existen diversos estudios que relacionan el aumento del VPM en estas patologías con una mala evolución y pronóstico. El VPM es un marcador de actividad inflamatoria, de la evolución y del pronóstico en estas enfermedades proinflamatorias (67).

En procesos trombóticos, se produce un consumo de plaquetas debido a la formación de trombos. Al estar activada la trombogénesis, se producen plaquetas jóvenes y de mayor tamaño. Estas plaquetas jóvenes contienen más gránulos- α que liberan sustancias protrombóticas como tromboxano A₂, serotonina y tromboglobulinas b. También expresan más receptores de glicoproteínas IIb-IIIa y tienen, por tanto, un papel importante en la hemostasia primaria y agregación y adhesión de moléculas (68).

En diversos estudios se ha demostrado la utilidad del VPM para el pronóstico de enfermedades y estados inflamatorios, infecciosos y protrombóticos. También se

ha visto relacionado con eventos cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio, y con eventos cerebrovasculares isquémicos (75). En todos ellos, los resultados de los estudios concluían como factor de mala evolución el aumento del VPM (73). Además, puede haber una elevación del VPM en pacientes con obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, síndrome metabólico y pacientes fumadores.

Es importante que, para la interpretación de la actividad plaquetaria tengamos en cuenta otros dos parámetros que están estrechamente relacionados con las plaquetas. Éstos son el recuento plaquetar (RP), que sería la cuenta total de las plaquetas, y la masa plaquetaria. La masa plaquetaria es la relación entre el RP y el VPM.

Con estos conceptos, el VPM sirve como marcador diagnóstico de trombopatías y trombocitopenias periféricas autoinmunes. En las enfermedades trombocitopénicas congénitas, el VPM y el RP tienen una relación inversa (68). Un aumento en el VPM y una trombocitopenia podría ayudar en la sospecha diagnóstica de la macrotrombocitopenia mediterránea familiar o del síndrome de Bernard-Soulier, dos trombopatías congénitas raras (67).

Sin embargo, una disminución del VPM y un RP normal puede significar existencia de trombopoyesis compensatoria, lo que ayuda en el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática compensada. Por último, una trombocitosis con un aumento del VPM puede guiar al diagnóstico de trombopoyesis autónoma (76).

1.3. RELACIÓN ENTRE VPM Y TEP

El VPM es un parámetro analítico que obtenemos mediante pruebas sencillas y accesibles en todos los centros. Es por esto por lo que el VPM ha sido un tema de interés en diversos estudios sobre su factor pronóstico y su utilidad en el diagnóstico del TEP.

Un VPM alto está correlacionado con el aumento del riesgo de formación de trombos. Esto es debido a que el VPM es un marcador de reactividad plaquetaria, y su elevación significa mayor tamaño de las plaquetas. Estas plaquetas grandes son también más jóvenes. Además, contienen gránulos- α en su interior y tienden a liberar factores protrombóticos como hemos comentado anteriormente. Son hemostáticamente más reactivas y proclives a adherirse y agregarse al colágeno. La activación de las plaquetas forma el primer paso en la formación de trombos (67,69).

En diversos estudios se ha demostrado el valor del VPM como marcador de función y actividad plaquetaria (77,78). Además, existen numerosos estudios donde se observa la existencia de una relación positiva entre el aumento del VPM y pacientes con trombosis (79–81).

Un estudio reciente realizado por Lin et al. realizó una revisión sistemática de la literatura sobre artículos que estudiaban la relación entre el VPM y el TEP (82). En esta revisión de un total de 18 artículos se concluyó que, efectivamente, el VPM aumentaba en los pacientes que habían sido diagnosticados de TEP. Por tanto, vieron la importancia de la realización de estudios de investigación sobre el VPM ya que parecía una herramienta útil para predecir la evolución y pronóstico del TEP.

Kostrubiec et al. concluyeron que el VPM era buen predictor independiente de mortalidad precoz en pacientes con TEP. Además, concluyeron que el aumento del VPM también estaba relacionado con daño miocárdico y disfunción del VD en los pacientes con TEP. Esto transformaba el VPM en una herramienta predictora útil de la enfermedad (83).

El estudio realizado por Lipinska et al. en las clínicas de terapia cardiaca intensiva en Polonia, demostraron una relación entre el VPM y la escala de Wells. Para pacientes con riesgo alto de TEP, se vieron cifras elevadas de VPM (84).

Otros estudios recientes como los realizados por Diaz et al. (85), Senturk et al.(86), y Yardan et al.(87), también concluyen y proponen el VPM como un parámetro útil para la estratificación pronóstica del TEP agudo, aumentando el VPM en pacientes con mayor riesgo de mortalidad.

Otros estudios también demostraron en sus resultados un aumento del VPM en pacientes diagnosticados con TEP y, por tanto, concluían que este biomarcador era una herramienta útil para el diagnóstico y la determinación de la severidad del TEP (88–91).

Un metaanálisis llevado a cabo por Febra et al. (92) revisó los resultados de 13 estudios y concluyó que el VPM podría ser también una buena herramienta diagnóstica para TEP. El estudio se centró en pacientes diagnosticados de TEP agudo en el Servicio de Urgencias y con un hemograma (con los resultados del VPM) realizado durante el episodio agudo.

Se demostró que el VPM se elevaba después de un episodio agudo trombótico debido al aumento en el consumo de las plaquetas y del recambio plaquetar. Por tanto, el aumento del VPM se debe a una trombosis aguda y podría detectar procesos trombóticos patológicos, como el TEP, en su fase hiperaguda.

Este mismo estudio realizó el análisis estadístico de la capacidad diagnóstica del VPM. Los resultados del análisis de la curva ROC fueron de una sensibilidad del 80% y una especificidad del 60% para valores de VPM por encima de 8.5fl. Es decir, un VPM superior a 8.5fl tiene una sensibilidad del 80% para predecir e identificar al enfermo de TEP.

El estudio llevado a cabo por Talay et al. (93) entre los años 2008 y 2012, también encontró valores de VPM mayores en el grupo diagnosticado de TEP agudo comparado con el grupo control. Se realizó, por tanto, el análisis de la curva ROC

del VPM como valor predictor de TEP agudo en pacientes con sospecha clínica. En ellos se encontró una sensibilidad del 82.2% frente a una especificidad del 52.3% para el VPM. Se concluyó entonces la existencia de relación positiva entre VPM y TEP, y se expuso la utilidad de este biomarcador en el diagnóstico de TEP en el Servicio de Urgencias.

Hilal et al. (94) concluyeron que, aunque el aumento del VPM sí tiene una relación con la activación plaquetaria, una sola determinación analítica durante el episodio no es capaz de diagnosticar un TEP agudo ni de predecir su severidad.

En contraposición, existen otros estudios cuyos resultados concluyen la existencia de una relación negativa entre el VPM y el TEP. En éstos no se vio una elevación significativa del VPM en aquellos pacientes que fueron diagnosticados de TEP. Un ejemplo fue el estudio llevado a cabo por Moharamzadeh et al. (95) entre 2015 y 2016. En sus resultados vieron que no había una diferencia significativa en el VPM entre los pacientes con TEP y el grupo control y, por tanto, no pudieron analizar el valor diagnóstico del VPM.

Como hemos comentado anteriormente, se sabe que el VPM tiene relación con la activación plaquetaria. Debido a la existencia de una gran cuantía de trabajos que estudian la relación entre el VPM y el TEP, el VPM es una herramienta útil para el pronóstico y evolución de la enfermedad.

El parámetro del VPM debe analizarse siempre en combinación con otras pruebas analíticas o de imagen para que tenga un valor predictivo en el TEP. El VPM no tiene valor diagnóstico por sí solo, sino que podría ser una herramienta útil para otras pruebas en la sospecha diagnóstica del TEP.

Sin embargo, existen resultados ambiguos sobre su papel como herramienta diagnóstica. Hay que tener en cuenta que esto se podría deber al número insuficiente de pacientes en el estudio o de los distintos métodos de determinación del VPM en los hospitales.

2. JUSTIFICACIÓN

El Tromboembolismo Pulmonar agudo es una patología frecuente con una alta prevalencia. Es importante ya que, sin un manejo adecuado, la morbimortalidad relacionada aumenta exponencialmente. Es la tercera causa de mortalidad cardiovascular, con una mortalidad hospitalaria elevada, cercana al 10%.

Además, es de gran importancia la sospecha clínica inicial para llevar a cabo una estrategia terapéutica adecuada ya que esta patología está infradiagnosticada por su amplia y poco específica presentación clínica.

El primer paso en la estrategia diagnóstica es la sospecha clínica. Éste podría ser el paso de mayor dificultad por la baja especificidad y sensibilidad y la amplia variedad de signos y síntomas que puede presentar un TEP agudo. Para evitar elevados falsos positivos y negativos, se establecieron unos criterios diagnósticos.

Las escalas de probabilidad clínica recogen tanto manifestaciones clínicas como factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y nos habla de la probabilidad de ese paciente de presentar un TEP. La escala de Wells y la escala de Geneva intentan disminuir la realización de pruebas de imagen que no serían necesarias ante poca probabilidad de TEP.

La presencia de alcalosis respiratoria y, especialmente, los niveles elevados de dímero D en sangre ayudan a enfocar el episodio agudo hacia un TEP y, por tanto, ayudan en la mejora de la especificidad diagnóstica.

El diagnóstico definitivo nos lo daría la angiotomografía computarizada, ya que permite la visualización de signos directos de émbolos enclavados y obstrucción en las arterias pulmonares. La petición de cada prueba de imagen también se debe efectuar en base a la sospecha inicial de TEP.

El problema estriba en que, dado la dificultad de la sospecha clínica y la poca sensibilidad de los biomarcadores, se piden una cuantía innecesaria de pruebas de imagen que se traduce en altos costos y poca rentabilidad. No existe una sola

prueba no invasiva que sea suficientemente sensible y específica para obtener el diagnóstico definitivo o para descartar la patología y evitar la realización de más pruebas diagnósticas.

El volumen plaquetar medio es un parámetro de fácil accesibilidad y realización. Una activación plaquetaria está relacionada con estados inflamatorios y protrombóticos. Por tanto, el VPM puede ser un posible factor predictor de la evolución clínica y la respuesta al tratamiento de estas patologías.

Una elevación del VPM indica mayor porcentaje de plaquetas jóvenes en sangre periférica, que puede ser, a su vez, una manifestación de la activación de la trombogénesis. En el TEP, por tanto, podría haber un aumento en el VPM, sobre todo en los casos más graves, debido al consumo y reemplazo plaquetar.

Si se demostrara de manera efectiva y segura una relación positiva entre TEP y VPM, sería de gran ayuda en el enfoque clínico y diagnóstico del TEP, pudiendo reducir el número de pruebas diagnósticas que se realizan y disminuyendo así el coste sanitario.

Este parámetro ha despertado el interés de varios profesionales, aunque aún sigue existiendo pocos estudios acerca de la relación entre el VPM y el TEP y varios se contradicen en los resultados.

Por los escasos estudios existentes, por la accesibilidad y escaso costo de la prueba analítica y por la relación entre el VPM y eventos protrombóticos e inflamatorios, se ha propuesto este estudio sobre el papel del VPM en el diagnóstico del TEP.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

El Volumen Plaquetar Medio es un marcador de trombogénesis, consumo plaquetar y trombopoyesis y como tal, tendrá capacidad para mejorar la sensibilidad y la especificidad de la sospecha clínica de Tromboembolismo Pulmonar permitiendo reducir el porcentaje de angiotomografías diagnósticas negativas para esta patología.

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar el punto de corte y si procede la sensibilidad y especificidad del Volumen Plaquetar Medio en el diagnóstico del Tromboembolismo Pulmonar

3.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Analizar el punto de corte y si procede, la sensibilidad y especificidad de los principales componentes gasométricos (pH, pCO₂, PO₂) en el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar.

Comprobar en nuestra muestra el punto de corte y la sensibilidad y especificidad del Dímero D en el diagnóstico del Tromboembolismo Pulmonar, comparando todos ellos con los resultados descritos en las principales guías.

Comprobar en nuestra muestra la capacidad predictiva de la escala de Wells comparando nuestros resultados con los descritos en las guías.

Analizar mediante regresión logística, aquellas variables con influencia en la probabilidad de padecer Tromboembolismo Pulmonar, tras una sospecha clínica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. ENTORNO

El estudio se realizó en el Hospital de Manises, un centro sanitario público de gestión privada situado en la provincia de Valencia. El Departamento de Salud de Manises atiende las necesidades de más de 195.000 personas comprendidas en un total de 14 municipios valencianos. Éstos son Alborache, Aldaia, Buñol, Cheste, Chiva, Godolleta, Loriguilla, Macastre, Manises, Mislata, Quart de Poblet, Riba-roja, Turís y Yátova.

Además, desde el Hospital de Manises también se gestiona y administra los recursos asistenciales públicos de los 10 centros de salud, 10 consultorios locales, dos centros de especialidades y un Hospital de crónicos que pertenecen a este Departamento de Salud.

El Hospital de Manises consta de 221 habitaciones individuales, de las cuales 104 se pueden convertir en dobles en caso de necesidad, llegando a disponer de un total de 325 camas de hospitalización.

4.2. DISEÑO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, analítico-observacional y longitudinal. A partir de una muestra no probabilística de conveniencia se describieron variables de interés como el sexo, la edad, puntaje en la escala de Wells y determinados datos analíticos.

4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población analizada corresponde a pacientes a los que se les realizó una angiotomografía computarizada con contraste urgente por sospecha de tromboembolismo pulmonar. Estos pacientes estaban ingresados en el Servicio de Medicina Interna, Medicina Intensiva o acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital de Manises, entre los años 2016 y 2019.

Se descartaron los datos recogidos a partir del 2020 hasta el momento por la probable distorsión que puede causar los casos de pacientes COVID por la pandemia, especialmente, teniendo en cuenta la importante carga protrombótica que presentaron estos pacientes.

A estos pacientes se les aplica unos criterios de inclusión y de exclusión que se explican a continuación.

4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes a los que se les realizó una angiotomografía computarizada urgente o preferente en el Hospital de Manises, entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2019 por sospecha de TEP.

4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes de los que no se obtuvo la totalidad de las variables necesarias para el estudio destacando:
 - Aquellos sin la información clínica necesaria para el cálculo de las distintas escalas
 - Aquellos sin las variables analíticas necesarias
 - Aquellos cuyas pruebas de imagen resultaron no concluyentes o artefactadas

4.3.3. TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral del estudio estuvo condicionado por la incidencia de tromboembolismo pulmonar en la población que compone el departamento de salud de Manises, durante el periodo de estudio.

Con una muestra inicial calculamos una muestra de entre 500 y 700 casos.

4.4. RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se llevó a cabo en julio de 2023 de forma retrospectiva. Todo el proceso de obtención de datos fue realizado por el tutor y director del Trabajo de Fin de Grado y jefe de servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Manises, el Dr. Manuel Tejeda Adell.

Para el listado de las tomografías realizadas con la sospecha diagnóstica de un TEP se consultó la base de datos del Servicio de Radiodiagnóstico. Toda la información de los casos seleccionados se obtuvo mediante el acceso a la Historia Clínica Informatizada del Hospital de Manises (HCIS).

Cada paciente fue codificado con un número para garantizar la protección de datos y su anonimato. La codificación numérica fue aleatorizada para cada paciente. Ningún número de historia clínica ni dato personal se dispuso fuera del hospital de Manises. Toda la recogida de datos fue realizada dentro del entorno hospitalario.

La recogida de datos de cada paciente fue realizada a través de la historia clínica informatizada a través del programa HP-HCIS. Las revisiones de las historias clínicas fueron realizadas por el tutor y director del TFG, que se encuentra autorizado para el acceso y fue a través de su cuenta en el programa informático como médico sanitario especialista en Medicina Intensiva.

Se crearon dos listados en Excel para la recogida inicial de datos. Un listado contenía el número de historia clínica de todos los pacientes a los que se les había realizado una angioTC de urgencias entre los años 2016 al 2019 y a cada uno se le asignó un código numérico. Este primer listado se quedó guardado en los ordenadores del hospital de Manises y no se dispuso fuera del entorno hospitalario.

El otro archivo de Excel contenía el código numérico que se había asignado a cada paciente con los datos de interés de cada uno recogidos de la historia clínica. Este segundo archivo, con datos personales mínimos, sí que se dispuso fuera del ambiente hospitalario para la realización posterior del Trabajo de Fin de Grado.

En este segundo listado se recogieron los datos demográficos, clínicos y analíticos de interés para cada paciente, con su respectivo código. Se creó una tabla en formato Excel con las variables de interés recogidas. Estas variables se proceden a explicar en el siguiente apartado.

4.5. VARIABLES A ESTUDIO

Las variables de interés fueron tanto datos demográficos como datos analíticos y clínicos de los pacientes a estudio. Éstas fueron la edad y el sexo del paciente; la puntuación de la escala Wells y su probabilidad clínica; tener o no Tromboembolismo Pulmonar; el valor del dímero-D; el Volumen Plaquetar Medio y el Recuento Plaquetar; el valor del pH en sangre arterial, la presión parcial de CO₂ y el tiempo de evolución desde la sospecha clínica y la confirmación del TEP mediante angioTC (Véase en la Tabla 10).

Tabla 10. Variables de interés analizadas en el estudio.		
VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALOR ASIGNADO
Código del paciente	Cualitativa, ordinal	Código numérico ordenado del 1 al 605.
Edad	Cuantitativa, discreta	Edad en años completos (valor absoluto)
Género o Sexo	Cualitativa nominal, dicotómica	0 para Hombre (H) 1 para Mujer (M)
Escala de Wells	Cuantitativa, Discreta	Puntaje del 1 al 12,5
Probabilidad clínica (según la escala de Wells)	Cualitativa, Ordinal	Baja, Moderada, Elevada
TEP	Cualitativa, Nominal	1 para TEP. 0 para No-TEP
Dímero D (DD)	Cuantitativa, Continua	Valor en ng/L
Volumen Plaquetar medio (VPM)	Cuantitativa, Continua	Valor en fL
Recuento Plaquetar (RP)	Cuantitativa, Continua	Valor en uds/ μ L
pH arterial	Cuantitativa, Continua	Valor uds
PO ₂	Cuantitativa, Continua	Valor en mmHg
PCO ₂ arterial	Cuantitativa, Continua	Valor en mmHg
Tiempo de evolución	Cualitativa, Ordinal	<24 horas; 24-48 horas; 48-72 horas; > 72 horas

La sospecha clínica para TEP como variable a estudio se recogió en el apartado “Escala de Wells” y “Probabilidad clínica”. Con los signos y síntomas reflejados en la historia clínica del paciente, se calcularon, para cada caso, una puntuación según

la escala de Wells. Según la puntuación, la probabilidad clínica para TEP puede ser alta, moderada o baja. En algunas historias clínicas ya venía reflejada la puntuación de Wells para dicho paciente, así que se obtuvo la ya analizada en su momento por el médico que atendió a ese paciente.

Los parámetros clínicos de la escala Wells vienen dados en la Tabla 4. Los valores analíticos que se recogieron en cada paciente fueron los más cercanos a la fecha de realización de la angioTC. La variable de “Tiempo de evolución” se refiere al tiempo transcurrido para el diagnóstico o descarte del TEP mediante el estudio con angioTC.

4.6. SEGOS

Al recogerse los datos de forma retrospectiva en nuestro estudio, se espera encontrar sesgos de información al no estar disponible todas las variables de interés en cada paciente en el momento de la recogida de datos.

También es esperable sesgos de selección al realizar el estudio en un grupo cerrado de pacientes, que estos son los pertenecientes a un solo departamento de salud y a un solo centro hospitalario.

Por último, es posible la existencia de sesgos del observador. La variable de la Escala de Wells podría ser interpretada de manera distinta por otro profesional. Aunque se siguieron los criterios establecidos de las escalas de predicción clínica para TEP, puede haber diferencias inter-observador con respecto a los signos y síntomas descritos en las historias clínicas.

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles. Es un estudio retrospectivo longitudinal, analítico-observacional y descriptivo. Las variables a estudio se recogieron en formato Excel, desde donde se exportaron los datos al programa informático IBM® SPSS Statistics® versión 27, donde se ha realizado el análisis estadístico del estudio.

Primero se realizó un estudio descriptivo de las variables recogidas a estudio. Mediante el cálculo de la frecuencia y porcentaje (N (%)) se describieron las variables categóricas.

El cálculo de la distribución normal de las variables cuantitativas se estableció mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS) ya que el tamaño muestral (N) superó los 50 pacientes en cada grupo de estudio. Las variables con una distribución normal se describieron mediante la media y la desviación estándar ($M \pm DE$). Aquellas variables con una distribución no normal se describieron mediante la mediana y los rangos intercuartílicos (Med (IQR)).

Estos datos fueron representados gráficamente mediante tablas de frecuencia y diagramas de barras y sectores para las variables cualitativas; además, se representaron las variables cuantitativas mediante histogramas de frecuencias o diagramas de cajas y bigotes.

Una vez comprobada la normalidad, se procedió a realizar un análisis estadístico de contraste de hipótesis entre los pacientes que presentaron TEP y las variables estudiadas.

Se compararon los datos mediante la prueba t de Student (t) para las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal y también para las variables cuantitativas no paramétricas. Esto se debe a que la prueba t de Student tiene mayor potencia estadística que las pruebas no paramétricas y puede asumir que la distribución no sea normal al tener en nuestro estudio un tamaño muestral $n > 30$.

Para la comparación de las variables cualitativas se aplicó la prueba estadística Chi-cuadrado de Pearson (χ^2). Para aquellos resultados significativos en el que se demostraba relación entre las variables estudiadas, se calculó el tamaño del efecto estimando la V de Cramer (V) y el odds ratio (OR).

En caso de comparar más de dos grupos o medias para datos independientes se utilizó la prueba estadística de ANOVA. En aquellas variables no paramétricas o variables cualitativas ordinales se utilizó la prueba estadística de Kruskal-Wallis.

Para el análisis del valor diagnóstico de las variables cuantitativas analíticas, se realizó el análisis de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic o de rendimiento diagnóstico).

Se realizó tablas de contingencia de las variables cuantitativas continuas estudiadas con los puntos de corte óptimos obtenidos en el análisis de la curva ROC para el cálculo de la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Por último, se condujo una regresión logística binaria debido a que la variable dependiente está compuesta por dos categorías: tener TEP o no. Se realizó la regresión por pasos hacia delante (Wald) ya que nuestro modelo es predictivo.

Se comprobó la significación estadística mediante la prueba Omnibus. La bondad de ajuste del modelo se estudió mediante $-2\log$ de la verosimilitud (desviación) y la R^2 de Nagelkerke. Esta última estima en qué grado las variables independientes de la muestra pueden explicar la varianza de la variable dependiente (en nuestro estudio "TEP"). Finalmente, se compararon los valores previstos por el modelo obtenido frente a los valores realmente observados mediante las tablas de clasificación. Nos indica la proporción de varianza explicada del modelo sobre la variable dependiente (TEP).

4.8. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica de información fue realizada a través de bases de datos actualizadas como PubMed y MeSH, Medline, SciELO 5, ScienceDirect y Google Scholar.

Se buscaron artículos, revisiones bibliográficas y guías de práctica clínica bajo palabras clave como: "Tromboembolismo Pulmonar", "Embolia Pulmonar", "Pulmonary Thromboembolism", "Pulmonary Embolism", "Enfermedad Tromboembólica Venosa", "Venous Thromboembolic disease", "Acute pulmonary embolism", "Mean platelet volumen", "Volumen plaquetar medio",

Todas las citas bibliográficas de este trabajo se encuentran al final del estudio.

4.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Antes de comenzar el estudio se presentó un proyecto al Comité de investigación del Hospital de Manises, que fue remitido al Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM). Se obtuvo la aprobación por parte de ambos comités y se pudo empezar este trabajo de investigación. Todo el proceso fue supervisado y realizado por el tutor y director del Trabajo de Fin de Grado. Véase el Anexo 1 Comité de Ética.

Este trabajo de investigación se llevó a cabo respetando los datos personales de los pacientes a estudio, tal y como indican las leyes: Ley 14/86, 25 de abril, General de Sanidad; Ley 41/2002, 14 de noviembre, Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; Ley 10/2014, 29 de diciembre, de Salud de la Comunitat Valenciana; Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Este estudio se desarrolló de acuerdo con los Principios Éticos recogidos en la Declaración de Helsinki, sobre todo el Principio de Autonomía del paciente, que salvaguarda el derecho del paciente a la intimidad y confidencialidad de su información personal. Se desarrolla también, de acuerdo con los principios éticos de investigación o experimentación con seres humanos. Éstos son el respeto, la búsqueda del bien y la justicia.

5. RESULTADOS

5.1. DATOS RECOGIDOS

El estudio se compone de un total de 605 casos de pacientes del Hospital de Manises a los que, tras una sospecha clínica de TEP, se le realizó una angiotomografía computarizada urgente entre los años 2016 al 2019 y que fueron diagnosticados o descartados de TEP mediante esta prueba de imagen.

De estos 605 casos, se descartaron 32 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión o presentar alguno de los criterios de exclusión expuestos en el apartado 4.3. Finalmente, se obtuvo una muestra de 573 casos para nuestro estudio, de los cuales 149 pacientes (26%) fueron diagnosticados de TEP (grupo caso) y en 424 (74%) se descartó TEP (grupo control).

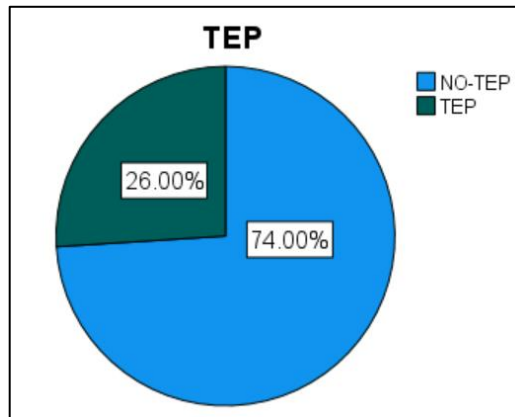


Figura 12. Diagrama de sectores para la variable TEP

5.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para las variables cuantitativas se condujo la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov, donde mostró que todas las variables no seguían una distribución normal, por lo que se describieron mediante medianas y rangos intercuartílicos (Med (IQR)).

5.2.1. EDAD

Se comprobó si la variable cuantitativa “Edad” seguía una distribución normal mediante la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov (KS). Su resultado fue de una significación $p < 0.05$, por lo que se rechazó la hipótesis nula (H_0) y se asumió la hipótesis alternativa (H_1), siguiendo una distribución no normal.

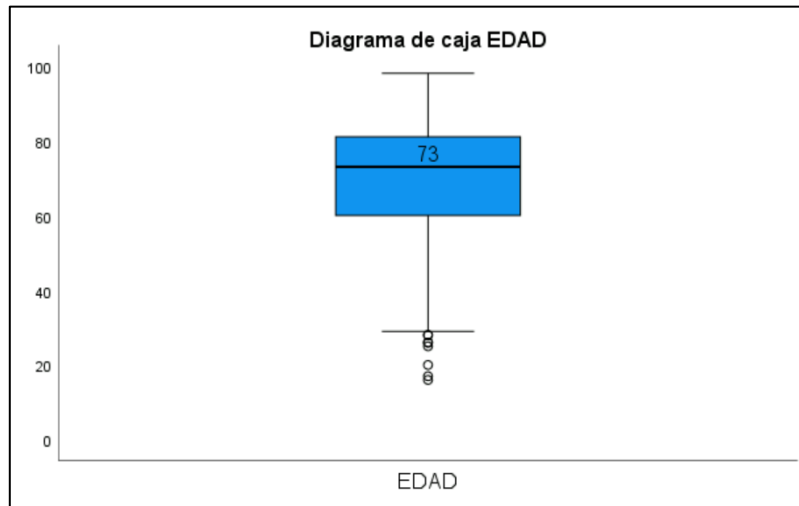


Figura 13. Diagrama de cajas para la variable “Edad”.

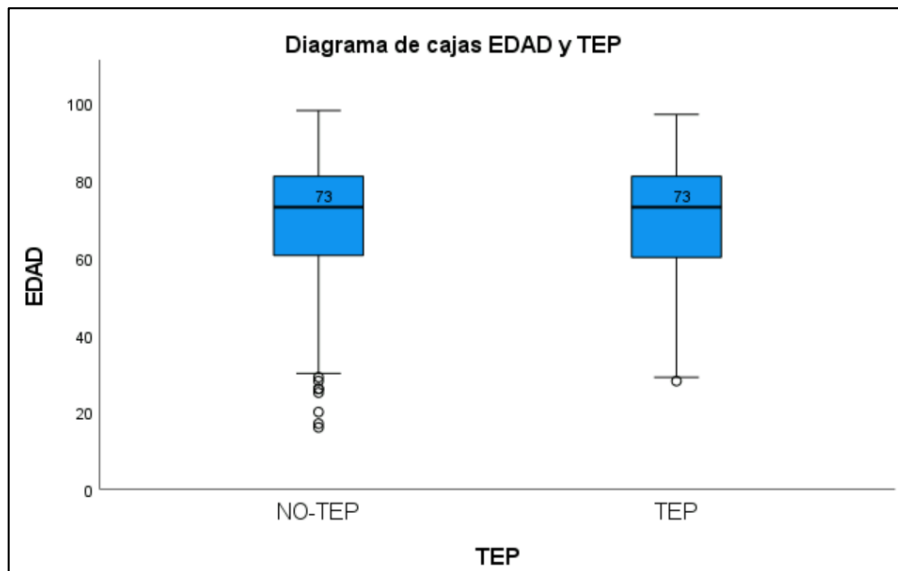


Figura 14. Diagrama de cajas entre las variables “Edad” y “TEP”

La edad mínima del total de pacientes fue de 16 y la máxima de 98, presentando una mediana de edad de 73 con un rango intercuartílico (RIC) de 21.

Como se muestra en la Figura 14, en el grupo de pacientes NO-TEP la edad mínima fue de 16 y la máxima de 98 años, con una mediana de edad de 73 y RIC de 21. Para el grupo de pacientes diagnosticados de TEP, la edad mínima fue de 28 y la máxima de 97, con una mediana de 73 años y RIC de 22.

5.2.2. GÉNERO

En nuestra muestra, de los 573 pacientes, 294 fueron mujeres, es decir, el 51.3%. 279 pacientes fueron hombres, conformando el 48.7% del total de pacientes en nuestro estudio. De los pacientes diagnosticados de TEP (un total de 149), el 57% fueron mujeres (85 pacientes del total) frente a 43% que fueron hombres (64 pacientes). Véase Figura 15 y 16.

De las 294 pacientes femeninas de nuestro estudio, el 28.9% fueron diagnosticadas de TEP mediante angio-TC, es decir un total de 85 pacientes. El 71.1% de las pacientes no tuvieron TEP, un total de 209 pacientes. De los 279 pacientes masculinos de nuestra muestra, el 22.9% fue diagnosticado de TEP y el 77.1% no tuvo TEP. Estos porcentajes corresponden a 64 y 215 pacientes masculinos respectivamente. Véase la representación gráfica en la Figura 17 y 18

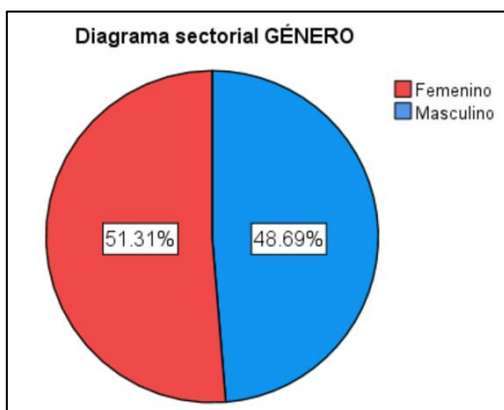


Figura 15. Diagrama sectorial de la variable "Género" en el total de la muestra

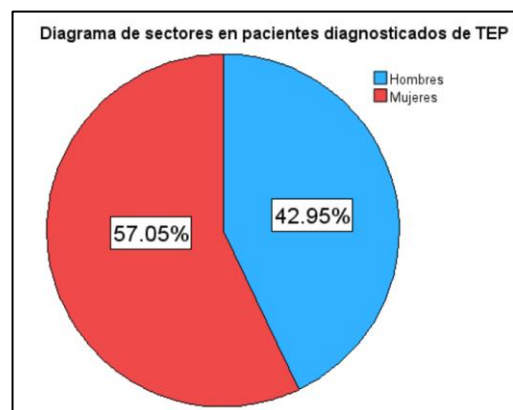


Figura 16. Diagrama sectorial de la variable "Género" en pacientes diagnosticados de TEP.

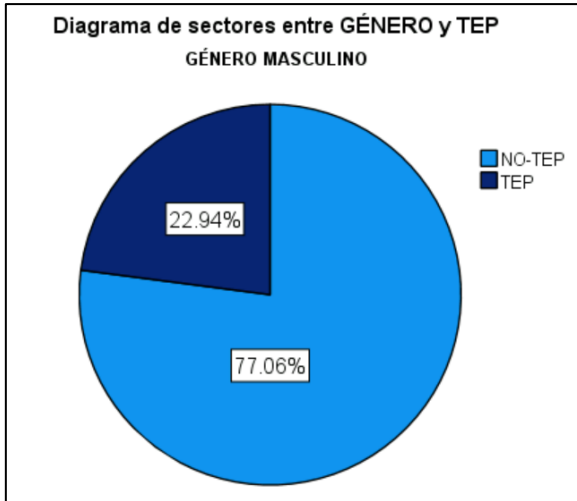


Figura 17. Diagrama sectorial entre los hombres del estudio y la variable TEP.

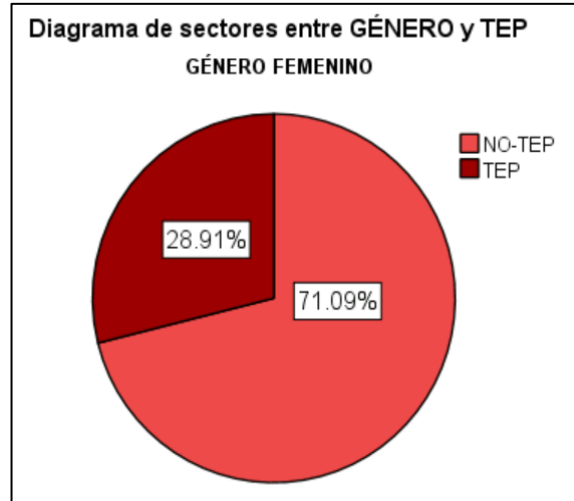


Figura 18. Diagrama sectorial entre las mujeres del estudio y la variable TEP.

5.2.3. ESCALA DE WELLS Y PROBABILIDAD CLÍNICA

Para la variable “Escala de Wells” se condujo la prueba de normalidad KS que resultó una significación $p < 0.05$, por lo que se rechazó la hipótesis nula (H_0) y se asumió la hipótesis alternativa (H_1), siguiendo una distribución no normal.

El valor mínimo de la variable “Escala de Wells” del total de los pacientes a estudio fue de 1.5 y la máxima de 10, presentando una mediana de 4.5 con un rango intercuartílico de 1.5.

Los pacientes no diagnosticados de TEP obtuvieron un valor mínimo de 1.5 (representa probabilidad clínica pretest intermedia) y un máximo de 8.5, con una mediana de 4 y RIC de 1.5.

Los pacientes diagnosticados de TEP obtuvieron un mínimo en la Escala de Wells de 3 (que correspondería a probabilidad clínica pretest intermedia) y un máximo de 10 (correspondería a una probabilidad clínica alta). Obtuvieron una mediana de 4.5 y RIC de 3.

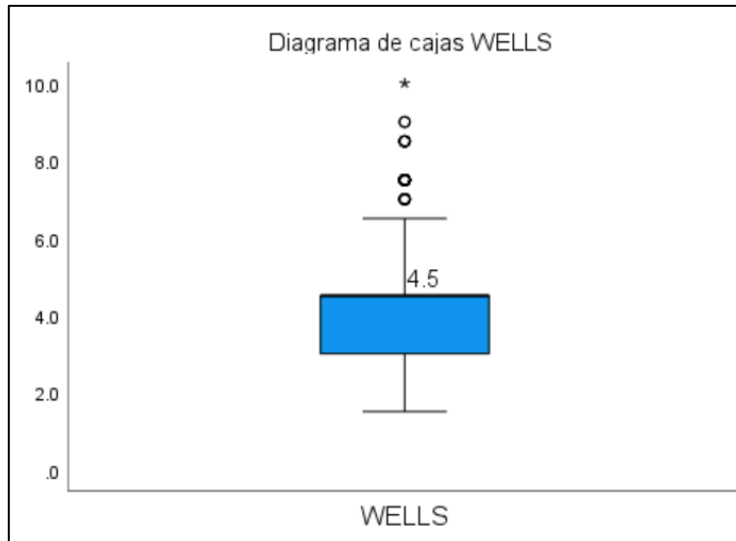


Figura 19. Diagrama de cajas para la variable “Escala de Wells”

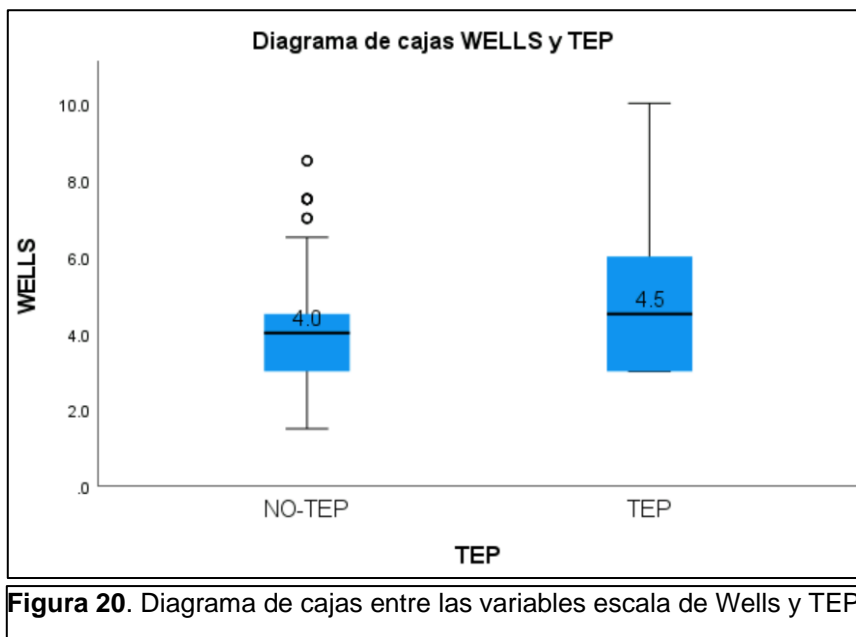


Figura 20. Diagrama de cajas entre las variables escala de Wells y TEP

De los 573 pacientes de nuestro estudio, el 0.2% obtuvo una probabilidad clínica baja de tener un TEP, que corresponde a 1 paciente del total. Del total de pacientes, 534 (93.2%) obtuvieron una probabilidad clínica moderada de TEP. 38 pacientes del total (6.6%) obtuvieron una probabilidad clínica pre-test alta para TEP.

Más del 90% de los pacientes en nuestro estudio presentaron una probabilidad clínica moderada, que corresponde a la mediana de la variable “Escala de Wells” con un puntaje de 4.5.

El único paciente de nuestra muestra que obtuvo una probabilidad clínica baja no fue diagnosticado de TEP. De los 534 pacientes del total de la muestra que obtuvieron una probabilidad clínica moderada, 405 (75.8%) no fueron diagnosticados de TEP y 129 (24.2%) tuvieron TEP.

El 47.4% de los 38 pacientes que obtuvieron una probabilidad clínica alta no tuvieron TEP, siendo esta muestra de 18 pacientes. Mientras que el 52.6% de los 38, es decir 20 pacientes, fueron diagnosticados de TEP mediante angio-TC.

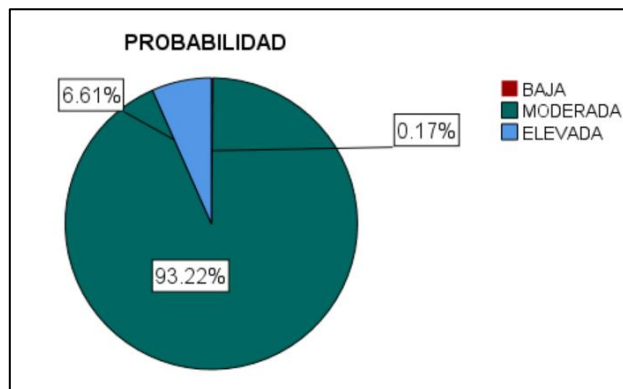


Figura 21. Diagrama de sectores para la variable "Probabilidad clínica".

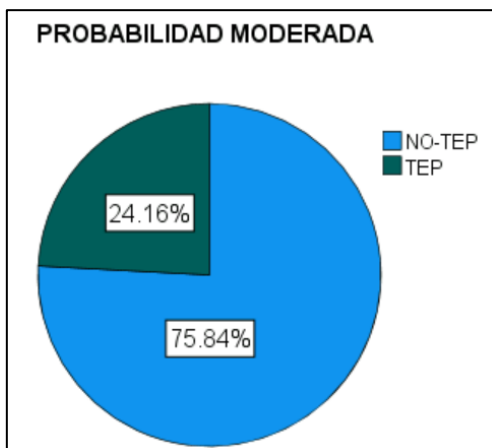


Figura 22. Diagrama de sectores entre los pacientes que obtuvieron una probabilidad clínica moderada y la variable TEP.

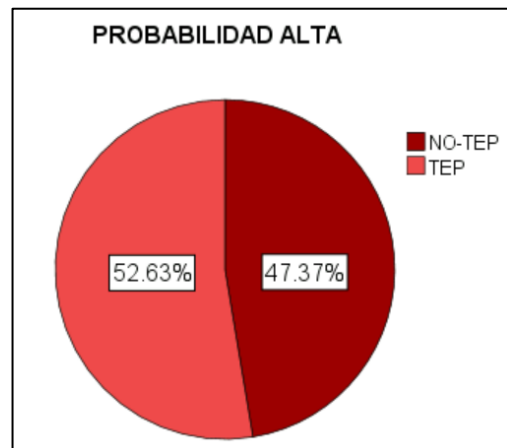


Figura 23. Diagrama de sectores entre los pacientes que obtuvieron una probabilidad clínica alta y la variable TEP.

5.2.4. DÍMERO D

De los 573 pacientes de nuestro estudio, obtuvimos los datos analíticos del dímero D de 481 pacientes del total.

Se comprobó si la variable “Dímero D” seguía una distribución normal mediante la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov (KS). Su resultado fue de una significación $p < 0.05$, por lo que se rechazó la hipótesis nula (H_0) y se asumió la hipótesis alternativa (H_1), siguiendo una distribución no normal.

El valor mínimo del Dímero D de la muestra de nuestro estudio fue de 100 y la máxima de 35000, presentando una mediana de 2800 con un rango intercuartílico de 3200.

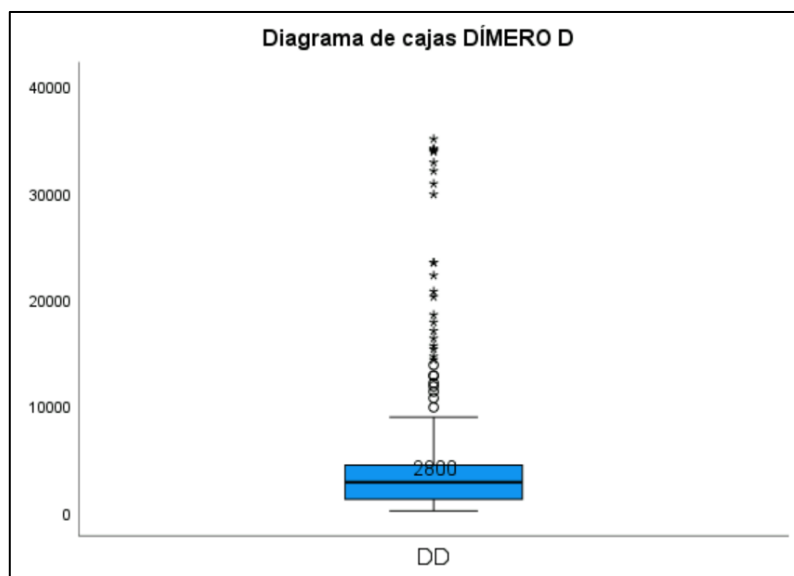


Figura 24. Diagrama de cajas para la variable Dímero D

En el grupo control (No-TEP) el valor mínimo del dímero D fue de 100, el valor máximo fue de 35000, con una mediana de 2200 y un rango intercuartílico de 3100.

Para el grupo de pacientes diagnosticados de TEP, el valor mínimo del dímero D fue de 200, con un valor máximo de 34000, una mediana de 4300 y un rango intercuartílico de 1675.

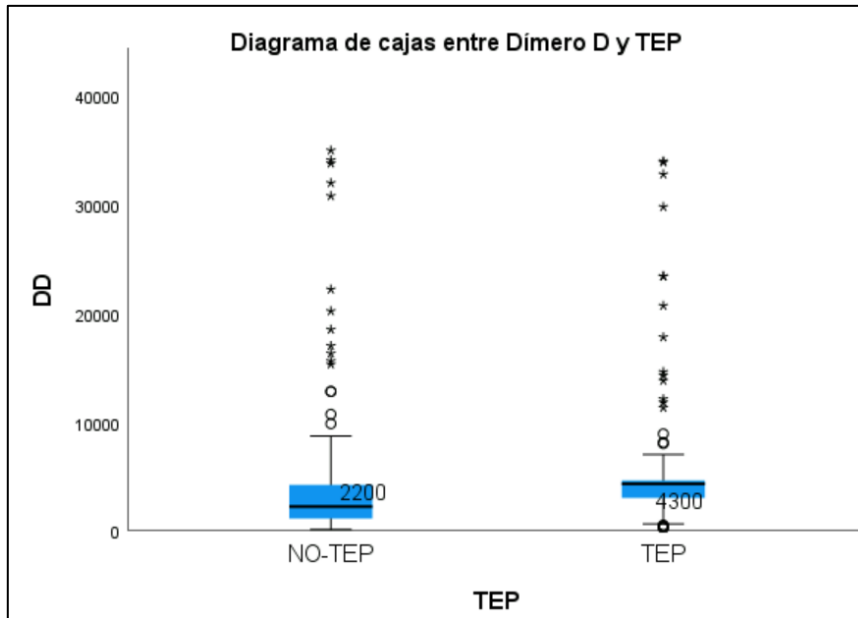


Figura 25. Diagrama de cajas entre las variables Dímero D y TEP

5.2.5. VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO (VPM)

Se comprobó si la variable “Volumen Plaquetar Medio” seguía una distribución normal mediante la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov (KS). Su resultado fue de una significación $p < 0.05$, por lo que se rechazó la hipótesis nula (H_0) y se asumió la hipótesis alternativa (H_1), siguiendo una distribución no normal.

El valor mínimo del VPM de la muestra de nuestro estudio fue de 6.50 y la máxima de 17.80, presentando una mediana de 8.80 con un rango intercuartílico de 1.80.

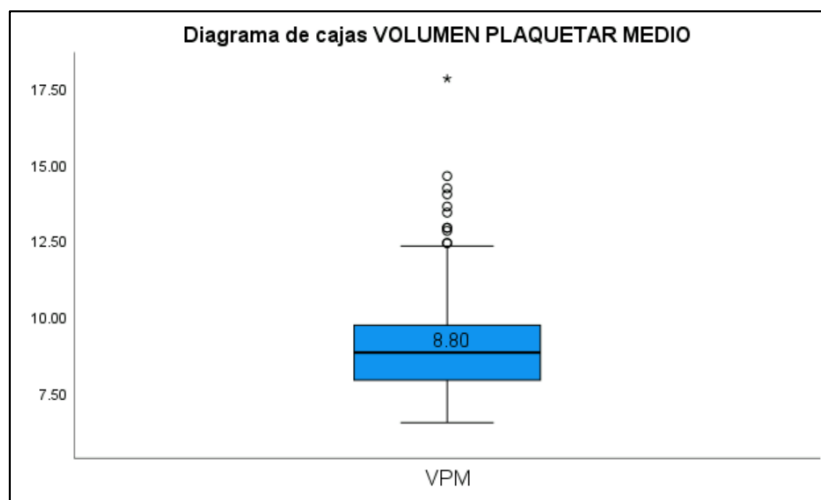


Figura 26. Diagrama de cajas para a variable Volumen Plaquetar Medio

En el grupo control, el valor mínimo del Volumen Plaquetar Medio fue de 6.50 y el máximo de 17.80. Este grupo de pacientes obtuvo una mediana para el VPM de 8.80 con un RIC de 1.88. En el grupo de pacientes con TEP, el valor mínimo del VPM fue de 6,90 y el máximo de 13.60, con una mediana de 8.70 y un rango intercuartílico de 1.70.

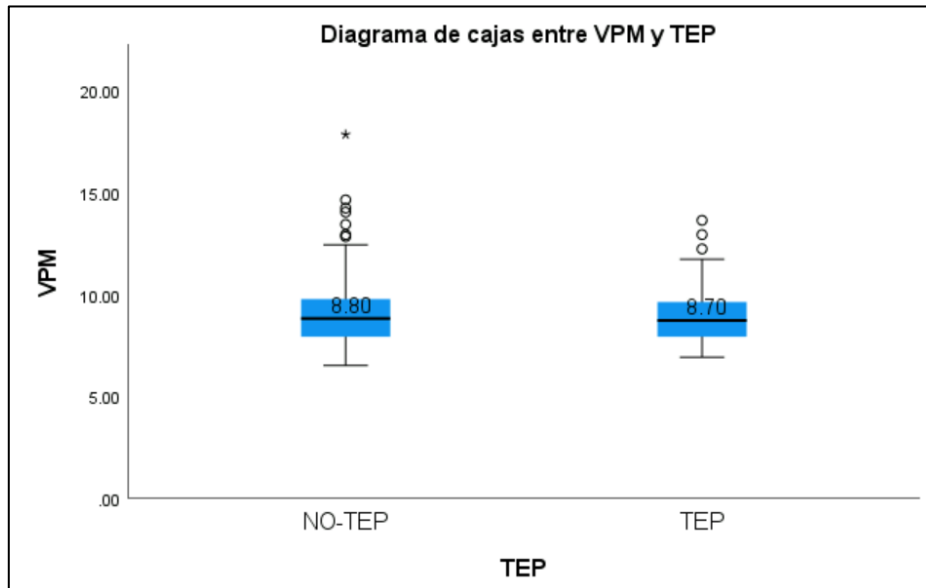


Figura 27. Diagrama de cajas para las variables Volumen Plaquetar Medio y TEP

5.2.6. RECUENTO PLAQUETAR (RP)

Se comprobó si la variable “Recuento Plaquetar” seguía una distribución normal mediante la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov (KS). Su resultado fue de una significación $p < 0.05$, por lo que se rechazó la hipótesis nula (H_0) siguiendo una distribución no normal.

El valor mínimo del RP del total de la muestra fue de 53000, el valor máximo fue de 774000, presentando una mediana de 225000 con un rango intercuartílico de 117000.

En el grupo control (No-TEP), el valor mínimo del RP fue de 17000 y el máximo de 815000. El valor de la mediana en los pacientes que no fueron diagnosticados de TEP fue de 233000 con un rango intercuartílico de 120000.

En el grupo de pacientes diagnosticados de TEP, el valor mínimo y el máximo fue de 40000 y 774000 respectivamente. El valor de la mediana fue de 219000 con un rango intercuartílico de 117000. Se representó para ambos grupos de pacientes, un diagrama de cajas en la Figura 29.

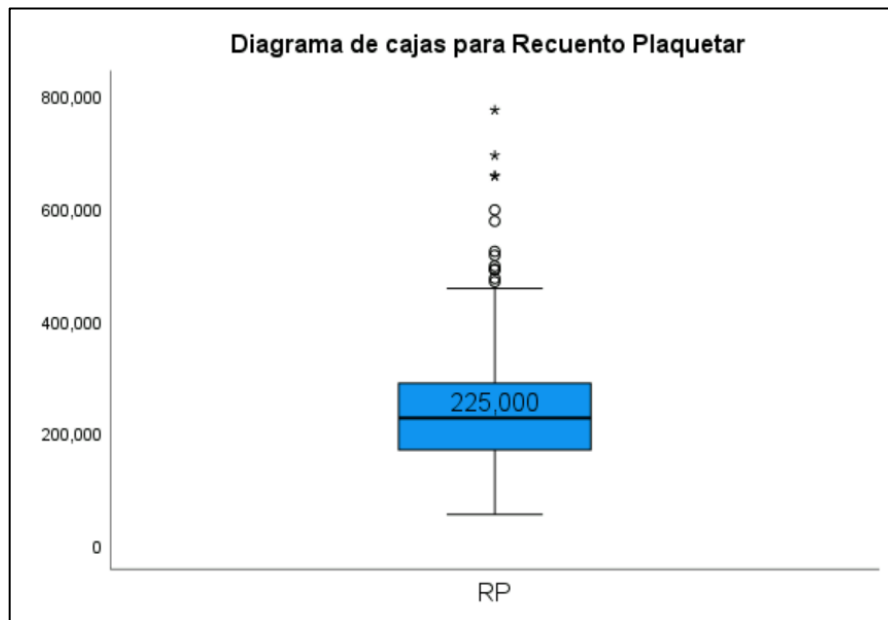


Figura 28. Diagrama de cajas para la variable Recuento Plaquetar

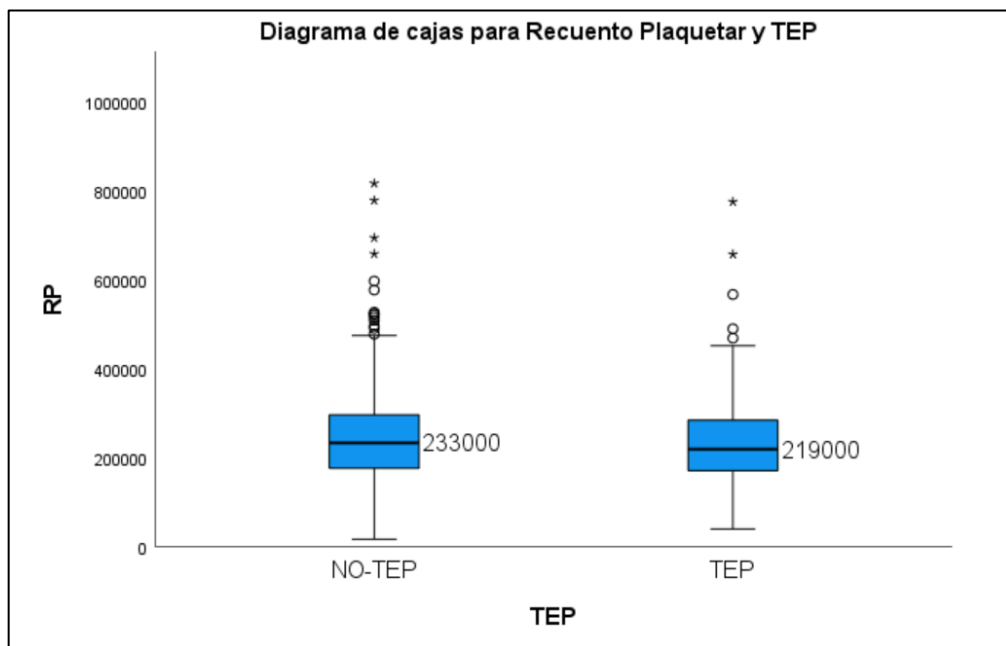


Figura 29. Diagrama de cajas para las variables “Recuento Plaquetar” y “TEP”.

5.2.7. PH

De los 573 pacientes del total en nuestro estudio, se obtuvo los datos analíticos del pH de 269 pacientes.

Para la variable "pH" se condujo la prueba de normalidad KS que resultó una significación $p < 0.05$, por lo que se rechazó la hipótesis nula (H_0) y se asumió la hipótesis alternativa (H_1), siguiendo una distribución no normal. El valor mínimo del pH del total de pacientes fue de 6.86 y el valor máximo de 7.72. Presentó una mediana de 7.43 con un rango intercuartílico de 0.09.

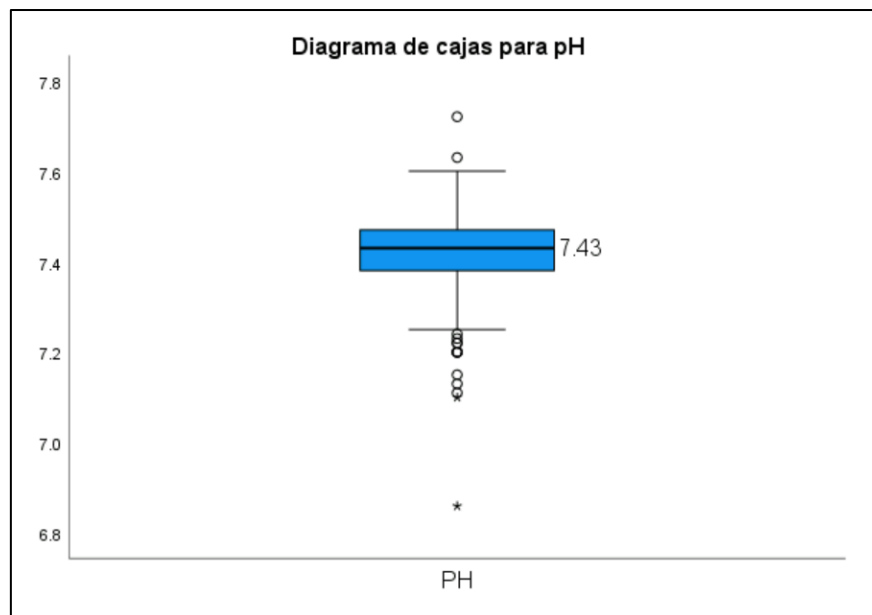


Figura 30. Diagrama de cajas para la variable pH

En el grupo de pacientes No-TEP, el valor mínimo del pH fue de 6.89 y el máximo de 7.72. La mediana en este grupo de pacientes fue de 7.43 con un rango intercuartílico de 0.09.

En el grupo de pacientes diagnosticados de TEP, el valor mínimo del pH fue de 7.13 y el máximo de 7.60. La mediana obtuvo un valor de 7.44 con un rango intercuartílico de 0.07.

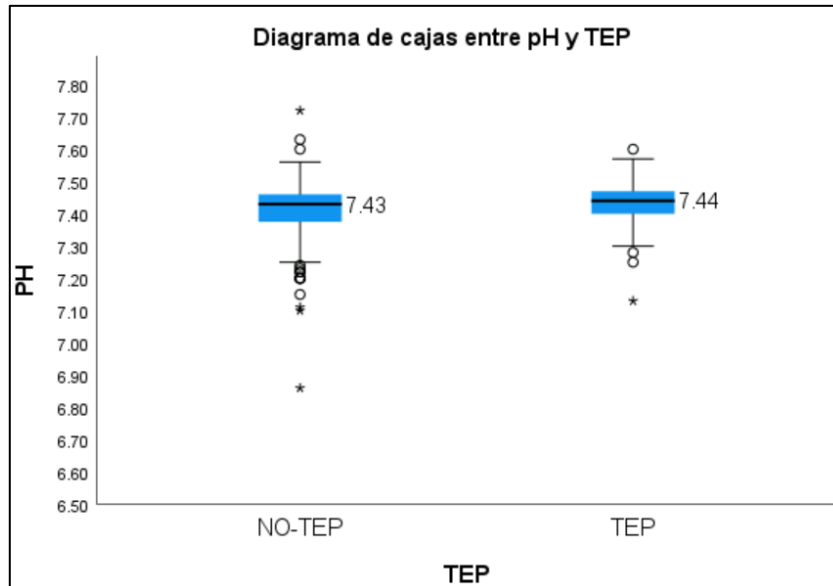


Figura 31. Diagrama de cajas para las variables pH y TEP

5.2.8. PaCO₂

De los 573 pacientes en total de nuestro estudio, se obtuvo los datos analíticos de la Presión arterial de CO₂ de 269 pacientes.

Para la variable “Presión arterial de CO₂” se comprobó si seguía una distribución normal mediante la prueba de normalidad KS y resultó una significación $p < 0.05$. Por lo tanto, se rechazó la hipótesis nula (H_0) siguiendo una distribución no normal.

El valor mínimo de la PaCO₂ del total de pacientes de la muestra fue de 10 y el máximo de 115. Presentó una mediana de 41 con un rango intercuartílico de 16.

En el grupo control se obtuvo un valor mínimo para la variable PaCO₂ de 10 y un máximo de 115. Presentó una mediana de 43 con un rango intercuartílico de 17.

En el grupo de pacientes diagnosticados de TEP, el valor mínimo fue de 20 y el máximo de 69; con una mediana de 37 y un rango intercuartílico de 13.

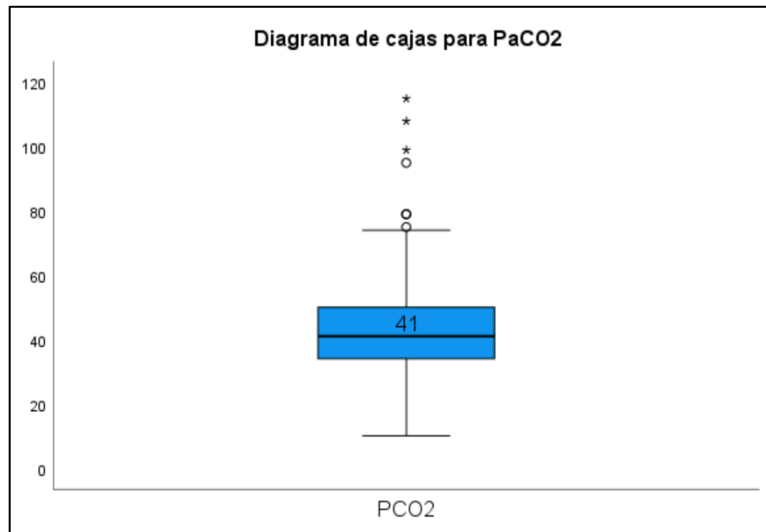


Figura 32. Diagrama de cajas para la variable “Presión arterial de CO2”

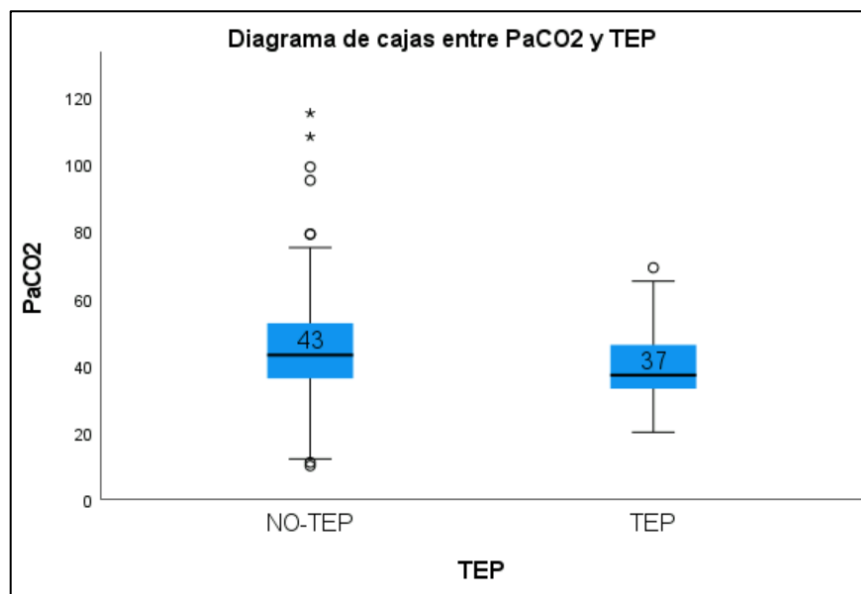


Figura 33. Diagrama de cajas para las variables PaCO2 y TEP

5.2.9. PaO2

De los 573 pacientes del total de nuestro estudio, se obtuvo los datos analíticos de la Presión arterial de O2 de 269 pacientes.

Para la variable “Presión arterial de O2” se comprobó si seguía una distribución normal mediante la prueba de normalidad KS y resultó una significación $p < 0,05$. Por lo tanto, se rechazó la hipótesis nula (H_0) siguiendo una distribución no normal.

El valor mínimo de la PaO2 del total de pacientes de la muestra fue de 14 y el máximo de 239. Presentó una mediana de 64 con un rango intercuartílico de 32.

En el grupo control, el valor mínimo de la variable PaO2 fue de 14 y el máximo de 239, con una mediana de 66 y un rango intercuartílico de 36.

En el grupo de pacientes diagnosticados de TEP, el valor mínimo de PaO2 fue de 21 y el máximo de 180. La mediana fue de 60 con un rango intercuartílico de 30.

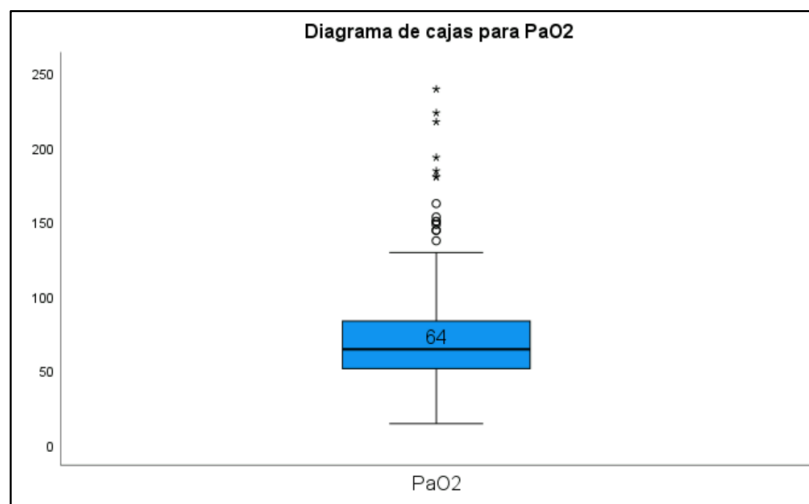


Figura 34. Diagrama de cajas para la variable "Presión arterial de O2"

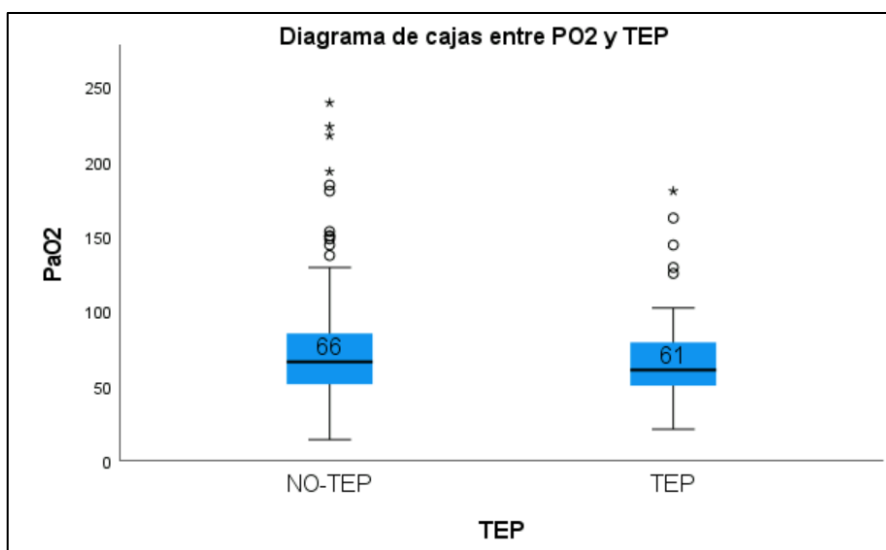


Figura 35. Diagrama de cajas para las variables PaO2 y TEP

5.2.10. TIEMPO DE EVOLUCIÓN

De la variable “Tiempo” no se pudo obtener los datos de 3 pacientes de los 573 en nuestra muestra es estudio. Dentro de esta variable se conformaron 4 subgrupos:

- Menos de 24 horas: Transcurrió menos de 24 horas entre la clínica compatible con TEP y la realización de la angioTC.
- Entre 24 y 48 horas: Transcurrieron entre 24 y 48 horas entre el episodio clínico y la confirmación o descarte de TEP mediante angioTC
- Entre 48 y 72 horas: Transcurrieron entre 48 y 72 horas entre la sospecha de TEP y su confirmación o descarte mediante angioTC.
- Más de 72 horas: Transcurrieron más de 72 horas entre el inicio de la clínica y el diagnóstico o descarte del TEP.

El subgrupo “Tiempo menor a 24 horas” lo conformaron 206 pacientes de los 573 del total, suponiendo el 36%. Del total, 39 pacientes pertenecieron al subgrupo “Tiempo menor a 48 horas”, conformando el 6.8%. Un total de 55 pacientes (9.6%) formaron parte del subgrupo “Tiempo menor a 72 horas”. Por último, 270 pacientes de los 573 (47.1%) formaron parte del subgrupo “Tiempo mayor a 72 horas”.

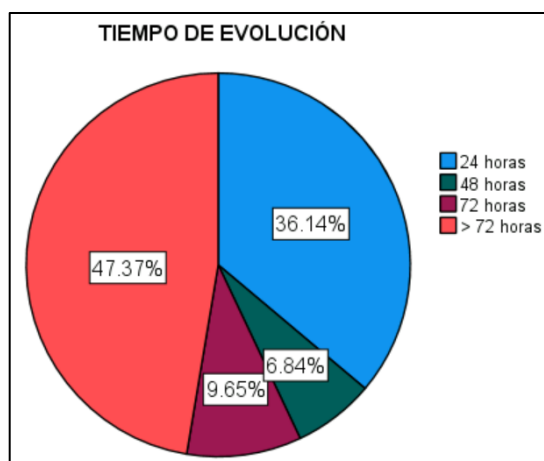


Figura 36. Diagrama de sectores para la variable “Tiempo de evolución”

5.3. CONTRASTE DE HIPÓTESIS

5.3.1. EDAD Y TEP

Para las variables “Edad” y “TEP”, se realizó la prueba t de Student, aunque no se obtuviera una distribución normal como se ha explicado en el apartado 4.7. No se encontraron diferencias significativas ($t(571)=0.494$, $p=0.62$) entre los grupos de pacientes No-TEP y TEP ya que las medianas de edad de ambos grupos fueron de 73 años. Por tanto, no se rechaza H_0 y no se acepta H_1 .

5.3.2. GÉNERO Y TEP

Se realizó la prueba χ^2 de Pearson para analizar la relación entre las variables categóricas “Género” y “TEP”. Se demostró que no había relación entre las variables ya que no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ($\chi^2(1, 573) = 2.65$, $p=0.103$). Es decir, no hubo relación entre ser hombre o mujer y la probabilidad de que, tras una sospecha clínica se confirme mediante una angioTC el TEP.

5.3.3. WELLS Y TEP

En el caso de la variable “Escala de Wells” se encontraron diferencias significativas ($t(208) = -4.08$, $p<0.001$) entre los grupos de pacientes, teniendo el grupo TEP una mayor mediana (Med=4.5 (3)) que el grupo No-TEP (Med=4 (1.5)).

Sin embargo, recordemos que la escala de Wells es una escala según un puntaje. Por lo tanto, aunque existe diferencia estadísticamente significativa en la variable “Escala de Wells”, las puntuaciones 4.5 y 1.5 corresponden ambas a una probabilidad clínica moderada para TEP.

5.3.4. PROBABILIDAD CLÍNICA Y TEP

Se realizó la prueba χ^2 de Pearson para analizar la relación entre las variables categóricas “Probabilidad clínica” y “TEP”. Se obtuvo diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2(2, 570) = 15.3$, $p<0.001$).

Dentro del grupo de pacientes diagnosticados de TEP, un 13.4% obtuvieron una probabilidad clínica para TEP alta, en comparación al grupo control que fue de un 4.3%.

De los pacientes que obtuvieron una probabilidad clínica intermedia, 24.2% fueron diagnosticados de TEP, en comparación con el grupo de pacientes de probabilidad clínica alta que fueron diagnosticados de TEP un 52.6%.

Se calculó el tamaño del efecto con la V de Cramer y se obtuvo un valor de $V=0,162$. Como nuestro resultado estuvo alejado del 1, la relación entre las variables es débil.

Para el cálculo de la Odds Ratio (OR) se hizo una tabla de contingencia 2x2 entre enfermedad y exposición, suprimiendo el subgrupo de probabilidad clínica “baja” ya que solo había un paciente en nuestra muestra con ese valor. A pesar de este cambio, la variación del χ^2 fue mínima y no hubo diferencias en los resultados descritos anteriormente.

El resultado para exposición (“Probabilidad pretest alta”) y enfermedad (“TEP”) fue un OR de 3.49 (95% IC [1.79-6.8]). Es decir, los pacientes con probabilidad clínica pretest alta tuvieron 3.49 veces más de posibilidades de padecer TEP que aquellos con una probabilidad pretest intermedia. Además, como el OR se aleja del 1, hay una asociación fuerte.

5.3.5. DÍMERO D Y TEP

Para la variable “Dímero D” se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($t(184)=-3.87$, $p<0.001$) entre los grupos de pacientes, teniendo el grupo TEP una mayor mediana (Med=4300 (1675)) que el grupo No-TEP (Med=2200 (3100)).

Se realizó un análisis en base a la curva ROC (receiver operating characteristic) para analizar la capacidad diagnóstica del Dímero D en pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar (Figura 37).

El área bajo la curva (AUC) para el DD fue de 0.713 (95% IC, 0.611-0.764, $p < 0.001$). Podemos considerar que esta prueba fue estadísticamente significativa ya que el AUC fue mayor a 0.5. Para una sensibilidad cercana al 71.3%, el punto de corte óptimo que se encontró para el Dímero D fue de 3150 ng/mL, con una especificidad del 64.4%.

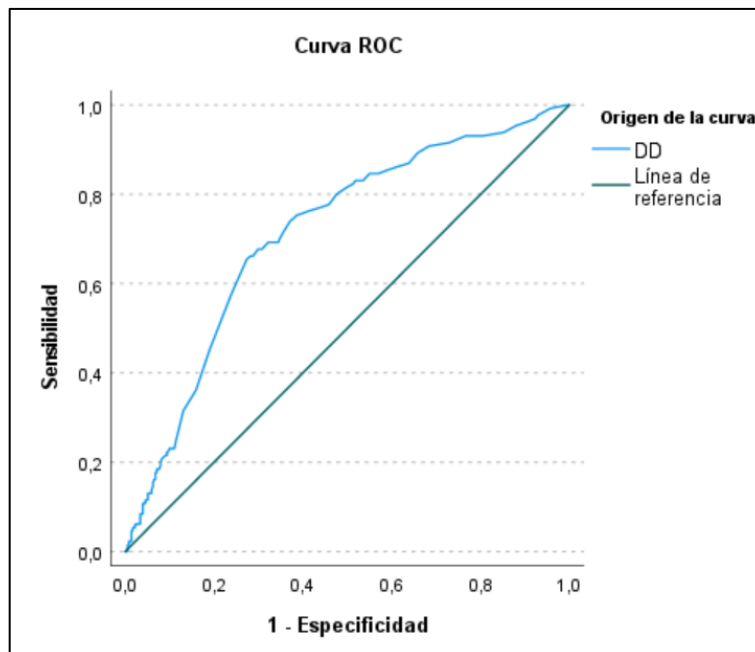


Figura 37. Análisis de la curva ROC de la variable "Dímero D".

Según las guías de práctica clínica, se consideró un dímero D positivo a partir de 500 ng/mL. De los pacientes diagnosticados de TEP, 145 obtuvieron un dímero D positivo, esto corresponde al 97.3% del total de pacientes con TEP y al 25.3% del total de la muestra. En el grupo control, 397 pacientes obtuvieron un dímero D positivo, que se corresponde al 93.6% del total de pacientes en el grupo control y al 69.3% del total de la muestra.

Con este mismo análisis se encontró que, para un valor del dímero D de 500 ng/mL, se obtuvo una sensibilidad de entre el 96.6% y el 97.7%, con una especificidad de entre el 7.1%-7.7%.

5.3.6. VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO Y TEP

Para la variable “Volumen Plaquetar Medio” no se encontró diferencias estadísticamente significativas ($t(571)=0.88$, $p=0.379$) entre los grupos de pacientes No-TEP y TEP. Esto es debido a que las medianas de edad de ambos grupos fueron semejantes, de 8.80 y 8.70 respectivamente.

Se realizó un análisis en base a la curva ROC (receiver operating characteristic) para analizar la capacidad diagnóstica del Volumen Plaquetar Medio en pacientes con sospecha de TEP (Figura 38).

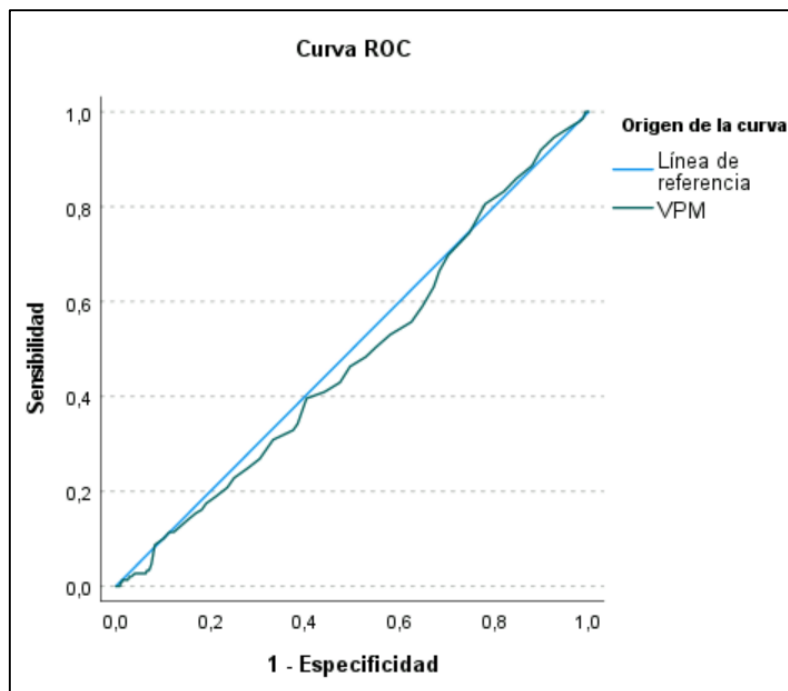


Figura 38. Análisis curva ROC para la variable “Volumen Plaquetar Medio”.

El área bajo la curva (AUC) del VPM fue de 0.482 (95% IC, 0.429-0.535, $p=0.513$). Puesto que el AUC fue menor que 0.5, indica que el modelo no es mejor que la predicción aleatoria. El VPM no es una prueba con capacidad discriminativa. Con una sensibilidad del 48.2% para el VPM, se encontró un punto de corte de 8.75 fL, con una especificidad del 47.2%.

5.3.7. RECUENTO PLAQUETAR Y TEP

Para la variable “Recuento Plaquetar” no se encontró diferencias estadísticamente significativas ($t(571)=0.73$, $p=0.46$) entre los grupos de pacientes No-TEP y TEP. Las medianas de ambos grupos para el RP fueron de 233000 para el grupo control y 219000 para el grupo TEP.

Se realizó un análisis en base a la curva ROC para analizar la capacidad diagnóstica del Recuento Plaquetar en pacientes con sospecha de TEP (Figura 39).

El AUC para el RP fue de 0.469 (95% IC, [0.415-0.522], $p=0.249$). Puesto que el AUC fue cercana al 0.5, el RP no se considera una prueba con capacidad discriminativa para el diagnóstico de TEP. Se encontró como punto de corte óptimo el valor de 223500 plaquetas (sensibilidad: 46.9%; especificidad: 45.8%).

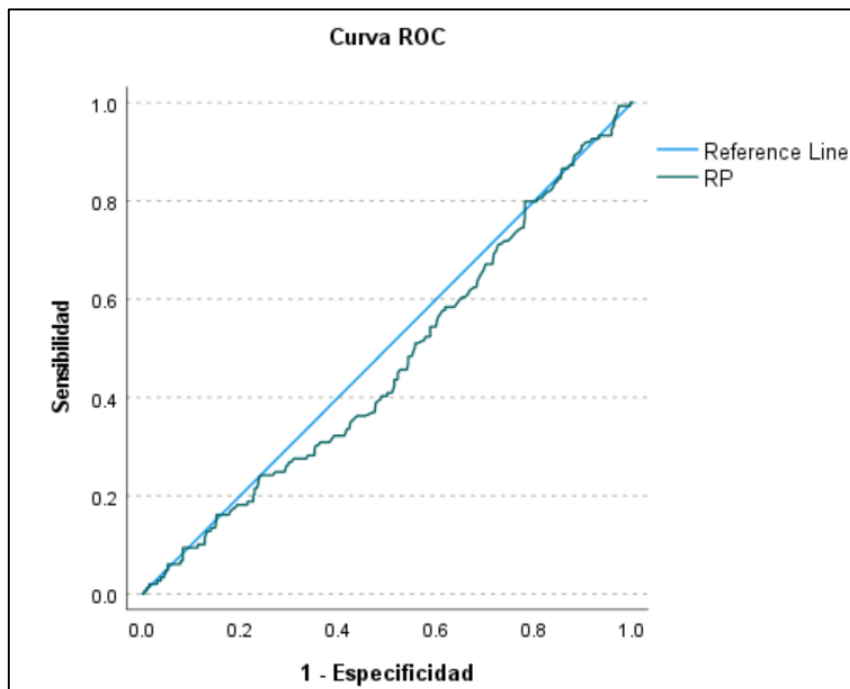


Figura 39. Análisis de la curva ROC para la variable “Recuento Plaquetar”.

5.3.8. PH Y TEP

Para la variable “pH” no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($t(267)=-1.85$, $p=0.065$) entre los grupos de pacientes, teniendo el grupo TEP una mediana de 7.44 y el grupo No-TEP una mediana de 7.43.

Se realizó un análisis en base a la curva ROC para analizar la capacidad diagnóstica del PH en pacientes con sospecha de TEP (Figura 40). De los 573 pacientes de nuestra muestra no se pudo obtener el valor del PH en 304 de ellos.

El AUC para el pH fue de 0.577 (95% IC, [0.504-0.650], $p=0.039$). Puesto que el AUC fue cercana al 0.5, el pH no se podría considerar una prueba con capacidad discriminativa en el diagnóstico de TEP. El punto de corte óptimo para esta variable fue de 7.43 de pH (sensibilidad: 57.7%; especificidad: 50%).

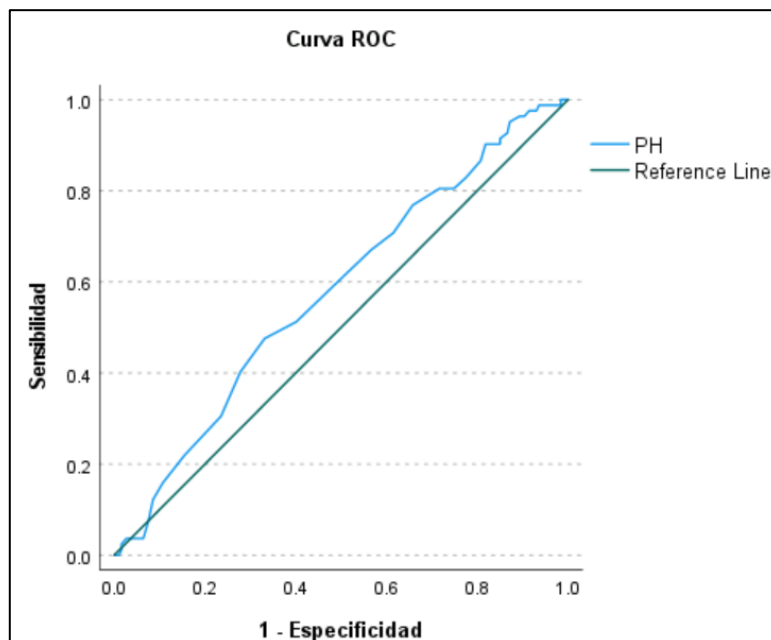


Figura 40. Análisis de la curva ROC para la variable "PH".

5.3.9. PaCO₂ y TEP

Para la variable "Presión arterial de CO₂" se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($t(234)=3.77$, $p<0.001$) entre los grupos de pacientes, teniendo el grupo TEP una menor mediana (Med=37 (13)) que el grupo No-TEP (Med= 43 (17)).

Se realizó un análisis en base a la curva ROC para analizar la capacidad diagnóstica de la presión parcial de CO₂ en sangre arterial en pacientes con sospecha de TEP.

El AUC para la PaCO₂ fue de 0.388 (95% IC, [0.318-0.458], p=0.002). Puesto que el AUC es menor al 0.5 (peor que el azar), el parámetro PaCO₂ no es una prueba con capacidad discriminativa en el diagnóstico de TEP. Cabe destacar que del total de la muestra (573 pacientes), no se pudieron obtener los datos de la variable PaCO₂ en 304 pacientes. El punto de corte óptimo para esta variable obtuvo un valor de 40.50 mmHg (sensibilidad: 39%; especificidad: 44.9%).

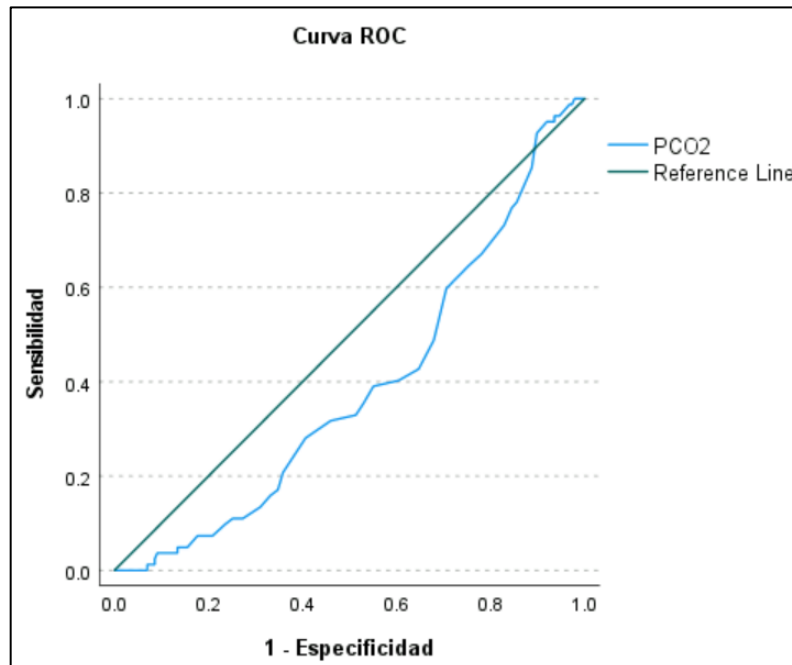


Figura 41. Análisis de la curva ROC para la variable “PaCO₂”.

5.3.10. PaO₂ Y TEP

Para la variable “Presión arterial de O₂” no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($t(267)=1.32$, $p=0.189$) entre los grupos de pacientes No-TEP y TEP. Las medianas de ambos grupos para la variable PaO₂ fueron de 66 para el grupo control y 60 para el grupo TEP.

Se realizó un análisis en base a la curva ROC para analizar la capacidad diagnóstica de la presión parcial de O₂ en sangre arterial en pacientes con sospecha de TEP (Figura 42). De los 573 pacientes del total de la muestra no se pudo obtener el valor de la PaO₂ en 304 de ellos.

El AUC de la PaO₂ fue de 0.465 (95% IC, [0.392-0.538], p=0.347). Puesto que el AUC fue cercana al 0.5, la PaO₂ no se puede considerar prueba con capacidad discriminativa en el diagnóstico del TEP. Un punto de corte para la variable PaO₂ de entre 61.50 y 63.50 mmHg (sensibilidad: entre el 45.1% y 47.6%; especificidad: entre el 44.4% y el 47.6%).

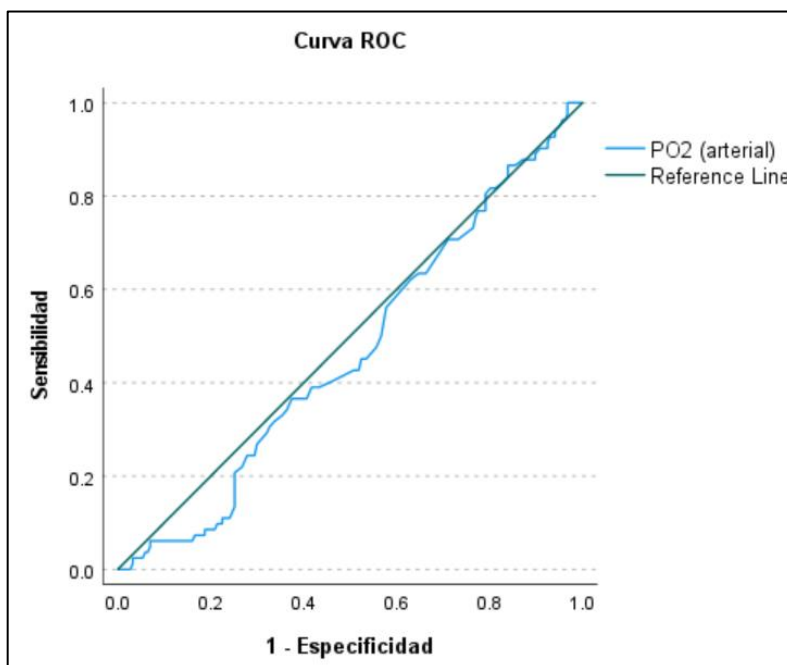


Figura 42. Análisis de la curva ROC para la variable “PaO₂”.

5.3.11. TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO

Se realizó la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis para comparar si los grupos “Tiempo de evolución <24h”, “Tiempo de evolución entre 24-48h”, “Tiempo de evolución entre 48-72h” y “Tiempo de evolución >72h” tienen un efecto sobre el Volumen Plaquetar Medio.

Se reveló que no hay diferencias significativas entre las 4 categorías de la variable “Tiempo de evolución” de la variable independiente con respecto a la variable dependiente VPM (p=0.44), por tanto, no se rechaza la hipótesis nula.

Se vio que el rango mediano del VPM para cada subgrupo de “Tiempo de evolución” fueron muy parecidos y por eso no hubo diferencias estadísticamente significativas (Figura 43).

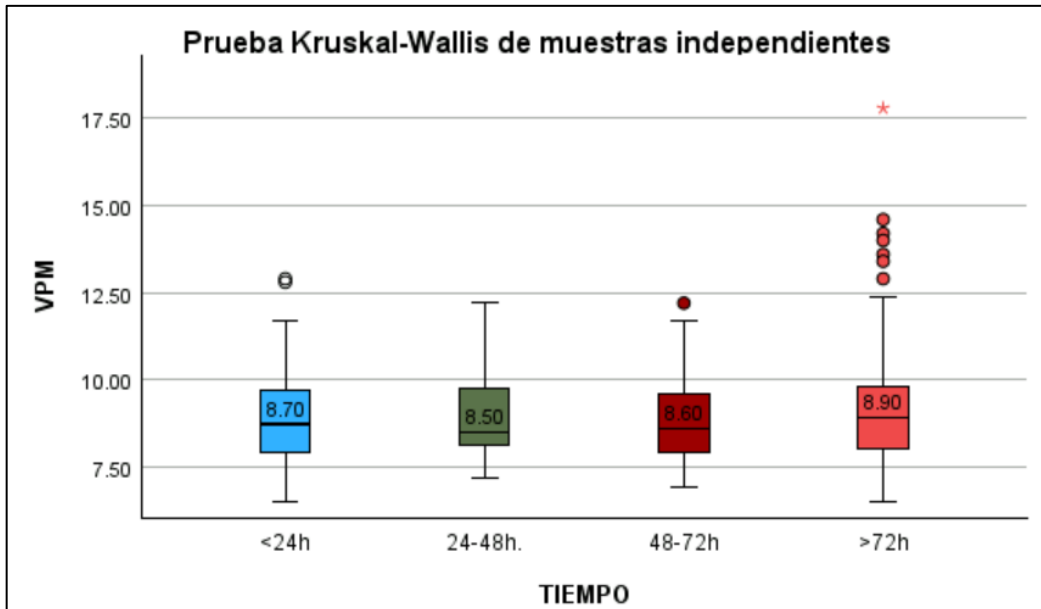


Figura 43. Comparación entre las variables “Tiempo de evolución” y “VPM”

Se comparó la variable “Tiempo” y “VPM” solamente en aquellos pacientes diagnosticados de TEP para ver si a más tiempo de evolución afectaba de manera significativa al valor del VPM. Se realizó la prueba H de Kruskal-Wallis y se vio que tampoco había diferencias estadísticamente significativas ($p=0.29$) (Figura 44).

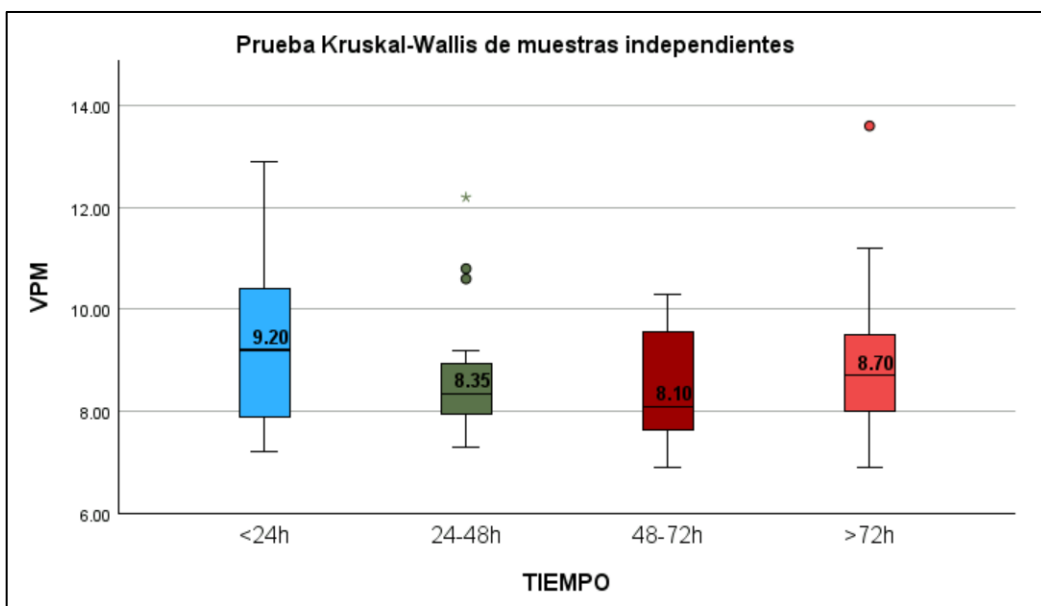


Figura 44. Comparación entre las variables “Tiempo de evolución” y “VPM” en los pacientes diagnosticados de TEP

5.3.12. TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y RECUENTO PLAQUETAR.

Se realizó la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis entre la variable ordinal “Tiempo de evolución” y la variable “Recuento Plaquetar” para estudiar si existían diferencias significativas en la distribución del RP según el tiempo de evolución en el diagnóstico del TEP.

Se reveló que no hay diferencias significativas entre las 4 categorías de la variable “Tiempo de evolución” de la variable independiente con respecto a la variable dependiente RP ($p=0.38$), por tanto, no se rechaza la hipótesis nula.

El rango en el RP entre las categorías de la variable “Tiempo de evolución” fueron muy parecidas entre sí como se puede apreciar en la Figura 45. Por eso no se vieron diferencias estadísticamente significativas entre los 4 subgrupos.

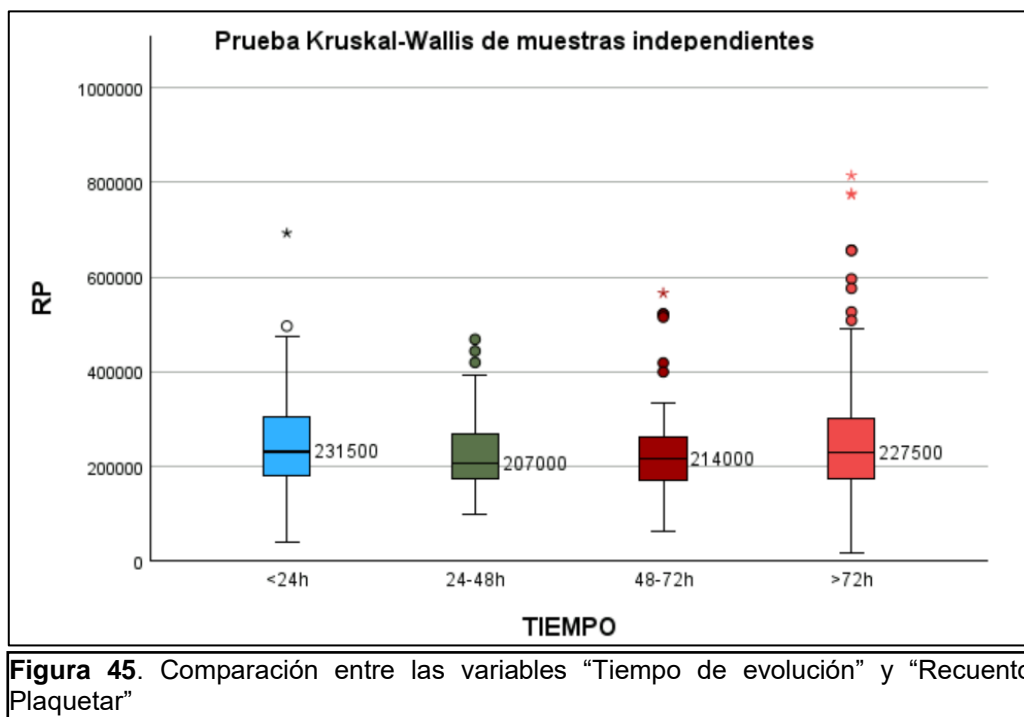


Figura 45. Comparación entre las variables “Tiempo de evolución” y “Recuento Plaquetar”

Se volvió a realizar la prueba H de Kruskal-Wallis entre las dos variables sólo para aquellos pacientes que fueron diagnosticados de TEP para ver si existía relación entre el tiempo transcurrido y el valor del recuento plaquetar (Figura 46).

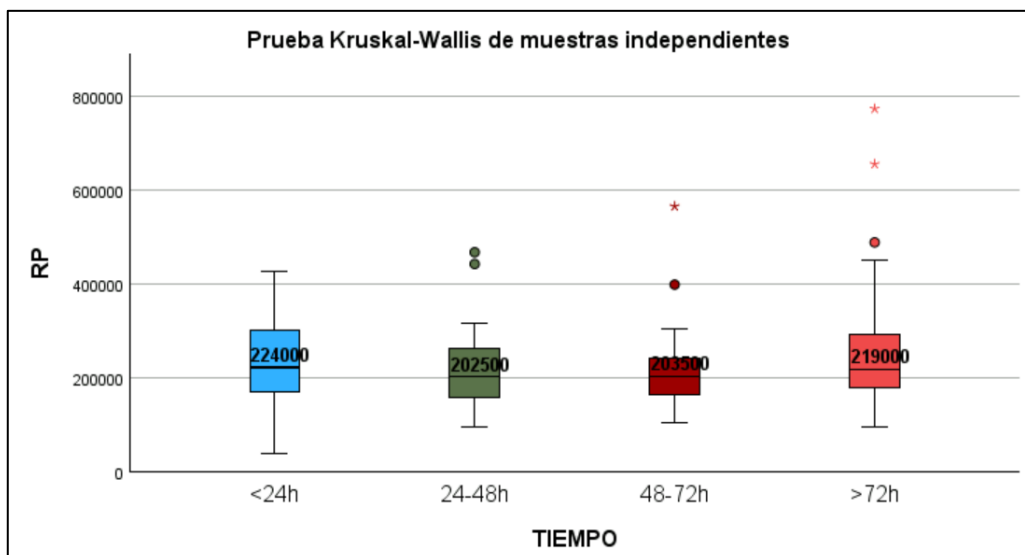


Figura 46. Comparación entre las variables “Tiempo de evolución” y “Recuento Plaquetar” en pacientes diagnosticados de TEP.

Se vio que tampoco existía diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tiempo de evolución y el RP en pacientes diagnosticados de TEP ($p=0.67$).

5.4. ANÁLISIS DE VALIDACIÓN DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA

Se calcularon los parámetros de validez interna (sensibilidad y especificidad) y validez externa (Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo) de las variables analíticas de nuestro estudio mediante el uso de tablas de contingencia frente a la probabilidad de presentar o no Tromboembolismo Pulmonar. Los puntos de corte de cada parámetro analítico se calcularon en el apartado 5.3 mediante el análisis de la curva ROC.

5.4.1. DÍMERO D

Con el análisis de la curva ROC se calculó el punto de corte óptimo en nuestra muestra, el cual fue de 3150 ng/mL. Con este punto de corte se realizó una tabla de contingencia frente los pacientes enfermos, en este caso diagnosticados de TEP y los que se descartó la enfermedad.

Tabla 11. Tabla de contingencia para la variable analítica “Dímero D”

		TEP	No-TEP	Total
Dímero D	≥ 3150	112	198	310
	< 3150	37	226	263
Total		149	424	573

Mediante una calculadora para pruebas diagnósticas, calculamos los parámetros de validez interna para esta prueba diagnóstica. Se obtuvo una sensibilidad del 75.2% y a una especificidad del 53.3%. Se obtuvo una razón de probabilidad positiva (RPP) de 1.61 y una razón de probabilidad negativa (RPN) de 0.47.

Se calcularon los parámetros de validez externa. Se obtuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 36.1% y un valor predictivo negativo (VPN) de un 85.9%.

Tabla 12. Tabla de contingencia para el DD con valores 500 ng/mL

	TEP	NO-TEP	Total
DD + (>500)	145	397	542
DD - (≤ 500)	4	27	31
Total	149	424	573

Como se ha comentado en el apartado 1.1.6.6, el punto de corte que más se usa en el Servicio de Urgencias de los hospitales españoles son valores fijos de dímero D. Se considera un dímero D positivo a valores mayores de 500 ng/mL. Se realizó otra tabla de contingencia con estos valores (Tabla 12).

Se calculó la sensibilidad y la especificidad del dímero D siendo positivo a partir de 500 ng/mL, siendo estas del 97% y del 6% respectivamente. También se calculó el VPP de la prueba, siendo este del 27% y el VPN que fue del 87%.

5.4.2. VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO

El punto de corte cuya sensibilidad resultó del 48.2% en el análisis de la curva ROC para el VPM fue 8.75 fL. Mediante este punto de corte se realizó una tabla de contingencia entre los pacientes enfermos y no enfermos de TEP y los pacientes con un VPM positivo (por encima o igual a 8.75 fL) o un VPM negativo.

Se obtuvo una sensibilidad del 48.3% y una especificidad del 47.2%. Se obtuvo una RPP de 0.91 y una RPN de 1.1. Se calculó el VPP que fue del 24.3% y el VPN que fue de un 72.2%.

Tabla 13. Tabla de contingencia para la variable Volumen Plaquetar Medio				
		TEP	No-TEP	Total
VPM	≥ 8.75	72	224	296
	< 8.75	77	200	277
Total		149	424	573

5.4.3. RECUENTO PLAQUETAR

Como ya se ha analizado en el apartado 5.3.7, el punto de corte cuya sensibilidad resultó del 46.9% fue 223500 plaquetas. Mediante este punto de corte se realizó una tabla de contingencia entre los pacientes diagnosticados o descartados de TEP y los pacientes con RP positivo (por encima de 223500 plaquetas) o RP negativo.

Se obtuvo una sensibilidad del 47% y una especificidad del 45.8%. Se obtuvo una RPP de 0.87 y una RPN de 1.16. Se calculó el VPP que fue del 23.3% frente al VPN que fue de un 71.1%.

Tabla 14. Tabla de contingencia para la variable Recuento Plaquetar.				
		TEP	No-TEP	Total
RP	≥ 223500	70	230	300
	< 223500	79	194	273
Total		149	424	573

5.4.4. PH

Como se encontró en el apartado 5.3, para una sensibilidad del 57.7% en el análisis de la curva ROC, se encontró un punto de corte de 7.43 para el pH. Mediante este punto de corte se realizó una tabla de contingencia entre los enfermos y no enfermos de TEP y los pacientes con resultados por encima de 7.43 para el PH o menores al punto de corte.

Se obtuvo una sensibilidad del 78.5% y una especificidad del 21.9%. Se obtuvo una RPP de 1.01 y una RPN de 0.98. Se calculó el VPP que fue del 26.1% frente al VPN que fue de un 74.4%.

Tabla 15. Tabla de contingencia para la variable PH				
		TEP	No-TEP	Total
PH	≥ 7.43	117	331	448
	< 7.43	32	93	125
Total		149	424	573

5.4.5. PCO2

Una sensibilidad del 39% en el análisis de la curva ROC para la PaCO₂ correspondería con un punto de corte de 40.50 mmHg. Con este punto de corte de se realizó una tabla de contingencia para analizar la sensibilidad y especificidad de la prueba analítica.

Se obtuvo una sensibilidad del 66.4% y una especificidad del 19.8%. Se obtuvo una RPP de 0.83 y una RPN de 1.7. Se calculó el VPP que fue del 22.6% frente al VPN que fue de un 62.7%.

Tabla 16. Tabla de contingencia para la variable PaCO ₂				
		TEP	No-TEP	Total
PaCO ₂	≥ 40.5	99	340	439
	< 40.5	50	84	134
Total		149	424	573

5.5. REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

Se realizó una regresión logística binaria por pasos hacia delante (Wald) ya que nuestro modelo es predictivo. Mediante este método se construyó el modelo en un total de 3 pasos. En el modelo final se incluyeron las variables predictoras “Dímero D”, “Género” y “PaCO₂”.

Se realizó la prueba Omnibus donde se obtuvo un valor estadísticamente significativo ($p < 0.001$), que indica que el modelo actual se ajusta mejor que el modelo nulo (solo de interceptación).

En la siguiente tabla (Tabla 17) se muestra el modelo final con las variables que obtuvieron una significación estadística ($p < 0.05$), los resultados de los coeficientes obtenidos, su significación y los exponentes de beta (Exp (B)).

Como se ha explicado anteriormente, mediante la regresión por pasos hacia adelante se obtuvo un total de 3 modelos. El primer modelo se realizó con la variable "Dímero D", en el segundo se añadió la variable "PaCO₂" y el tercer modelo y final añadió también la variable "Género". La variable "Género", al ser categórica, utilizó el género "Mujer" como el valor de referencia.

Tabla 17. Modelo final de regresión logística binaria			
Variable	Coeficiente (B)	P-valor	Exp(B)
DÍMERO D	8.96×10^{-5}	0.004	1.00009
GÉNERO (Mujer)	0.64	0.037	1.89
PaCO ₂	-0.29	0.023	0.97

Sin embargo, en el estudio de la bondad de ajuste del modelo, obtuvimos un -2log de la verosimilitud (-2LL) de 266 y un R² de Nagelkerke de 0.124. Por tanto, al obtener un -2LL bastante grande y un R² de Nagelkerke alejado del 1, el modelo calculado se ajusta débilmente a los datos, explicando el 12.4% del cambio de la variable dependiente (TEP o NO-TEP). Hay que destacar que el modelo final ajusta mejor los datos que los dos modelos anteriores.

Tabla 18. Tabla de clasificación del modelo final de regresión logística			
Observados	Previstos		Porcentaje de correctos
	NO-TEP	TEP	
NO-TEP	153	7	95.6%
TEP	62	10	13.9%
Porcentaje total			70.3%

Mediante la tabla de clasificación del modelo final, se compararon los valores previstos con los valores realmente observados. Los resultados se muestran en la tabla 18. Se puede ver que este modelo obtuvo un porcentaje de clasificación correcta del 70.3%. Sin embargo, solo clasifica correctamente un 13.9% de los pacientes con TEP frente a un 95.6% de los pacientes que no fueron diagnosticados de TEP.

Con la constante del modelo ($B_0 = -0.31$) y la constante de cada variable predictora (B_n), se realizó la ecuación para el modelo final siguiendo las fórmulas de regresión logística binaria que aparecen en la Figura 47.

$$\pi(x) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x)}} = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}}$$

Figura 47. Ecuación de la regresión logística binaria

La ecuación de nuestro modelo fue la siguiente:

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(-0.31 + (8.96 \times 10^{-5} * DD) + (0.64 * \text{Género}) + (-0.03 * PaCO_2))}}$$

También se puede representar de esta manera:

$$P(Y) = \frac{e^{(-0.31 + (8.96 \times 10^{-5} * DD) + (0.64 * \text{Género}) + (-0.03 * PaCO_2))}}{1 + e^{(-0.31 + (8.96 \times 10^{-5} * DD) + (0.64 * \text{Género}) + (-0.03 * PaCO_2))}}$$

6. DISCUSIÓN

El Tromboembolismo Pulmonar es la oclusión al flujo a nivel del árbol vascular pulmonar a causa de un émbolo, el cual se origina, en el 95% de los casos, de un trombo en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores (2).

El TEP es una patología muy importante al ser la tercera causa de mortalidad cardiovascular seguida del infarto agudo de miocardio y el ictus, con una mortalidad intrahospitalaria elevada del 10% (96).

A pesar de la importancia de la patología y de la posible gravedad que puede condicionar, existe una dificultad a la hora de su confirmación diagnóstica. Son de ayuda varias pruebas complementarias, pero existen muy pocas que sean capaces de confirmar el diagnóstico, una de ellas el angioTC. Esta prueba de imagen no se puede realizar de entrada a todos los pacientes con sospecha de TEP ya que aumentaría el coste sanitario y supone riesgos al tratarse de una prueba que precisa la administración de contraste intravenoso.

Por este motivo, ante cualquier paciente en puertas de urgencias con sospecha de TEP, se debe realizar primero otras pruebas básicas que ayudan a orientar el diagnóstico. Las más importantes serían una analítica básica con la medición del dímero D y una evaluación clínica pretest mediante la escala de Wells. Otras pruebas complementarias que ayudarían en el diagnóstico serían la gasometría arterial, la radiografía de tórax y un electrocardiograma, aunque lo normal es que los resultados sean muy inespecíficos (13,29,31).

Debido a la amplia variedad de sintomatología que puede causar un TEP (18) y la inespecificidad de los resultados en las pruebas diagnósticas, se han planteado otras herramientas que ayuden a orientar el diagnóstico. En este estudio se analizó la herramienta del volumen plaquetar medio ya que es un parámetro que se obtiene desde la analítica básica de rutina, es fácil de interpretar y es rápida y económica.

El volumen plaquetar medio es un biomarcador que se mide en la analítica básica de rutina. Mide el tamaño de las plaquetas y es un indicador de su activación, reflejando cambios en la tasa de producción o cambios en la estimulación plaquetaria (72). Diversos trabajos han estudiado el posible valor diagnóstico de este parámetro en diversas enfermedades inflamatorias y protrombóticas.

Se obtuvo una muestra inicial que, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se redujo a 573 pacientes los cuales presentaban en su diagnóstico diferencial el TEP agudo. A todos ellos, por tanto, se les realizó un angio-TC urgente que confirmaría o descartaría la presencia de TEP. El criterio de exclusión principal fue la no obtención de las variables necesarias para el estudio.

La muestra del estudio estuvo condicionada por la incidencia de TEP en la población perteneciente al área de salud asignada al Hospital de Manises durante los años 2016 al 2019. Se descartaron los datos recogidos en los años 2020-2021 debido a la pandemia COVID-19 debido a que esta infección presentó un claro efecto protrombótico que hubiera distorsionado los resultados del estudio. Está en el interés de los investigadores añadir en el futuro los datos disponibles en los años 2022 y 2023.

Se analizaron tanto variables demográficas como parámetros analíticos: Edad, Sexo, Puntuación en la escala de Wells, Probabilidad clínica pretest, Diagnóstico de TEP, Valor del dímero D, Recuento plaquetar, Volumen plaquetar medio, pH arterial, PaO₂, PaCO₂ y Tiempo de evolución. En concreto, las variables de mayor relevancia en nuestro estudio fueron, sin duda, el VPM y la confirmación diagnóstica de TEP mediante angio-TC.

Tras el análisis de los resultados, la muestra incluyó pacientes entre los 16 y los 98 años de edad. Éstos presentaron una distribución no normal y, por tanto, una mediana de 73 años con un rango intercuartílico de 21. Se vio que, para ambos grupos, los diagnosticados de TEP y los que no lo fueron, la mediana de edad era la misma, 73 años también.

En la literatura podemos observar que la edad media de los pacientes con TEP suele ser inferior a la de nuestro estudio. Un metaanálisis llevado a cabo por Lin et al. (82) recopiló los datos de un total de 18 estudios sobre el embolismo pulmonar y se observó una media de edad entre los 39.5 y los 67.7 años.

En el estudio realizado por Lipinska et al. (84) se observó que la mediana de edad para un total de 136 pacientes fue de 66 años, también menor a la encontrada en nuestro estudio.

Por otro lado, un estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo por Díaz et al. (85) encontró una mediana de edad parecida a la de nuestro estudio, de 72.9 años. Sin embargo, en este artículo se estudiaba el factor pronóstico del VPM para la enfermedad tromboembólica venosa. Como ya se ha explicado anteriormente, el TEP junto con la TVP conforman la ETEV.

Estas diferencias sobre la edad entre el actual estudio y algunos de la literatura podrían ser debidas a las variaciones demográficas donde se realizaron los estudios.

En nuestro estudio hubo ligeramente una mayor proporción de mujeres (51.3%) frente a hombres (48.7%). Además, también se obtuvo mayor proporción de mujeres diagnosticadas de TEP (57%) que de hombres con TEP (43%). La proporción de mujeres con confirmación diagnóstica de TEP sobre el total de la muestra es del 28.9%, frente al 22.9% de hombres con diagnóstico de TEP sobre el total de la muestra.

En varios estudios también se encontró que dentro de los pacientes que padecieron TEP, había una mayor proporción de mujeres diagnosticadas que de hombres. Algunos ejemplos son los estudios realizados por Kostrubiec et al. (83) y Abd El-Hady Abd El-Ghany et al. (90).

La escala de Wells puntúa a los pacientes con sospecha de TEP según los signos y síntomas que presenten, y los categoriza en pacientes con probabilidad clínica pretest baja, intermedia o alta.

Dado que todos los pacientes de nuestra muestra tenían sospecha de TEP, la mayoría perteneció al grupo de probabilidad clínica pretest intermedia (93.2%), que corresponde a un puntaje en la escala de Wells entre 2 y 6 puntos. De estos pacientes la mayoría no tuvo TEP (75.8%).

Otros estudios como el publicado por Carmona et al. (97) también encontraron una mayor proporción de pacientes que obtuvieron una probabilidad clínica pretest intermedia según la escala de Wells.

Sin embargo, de los 38 pacientes que obtuvieron una probabilidad clínica alta, más de la mitad fueron diagnosticados de TEP. El 52.6% de los pacientes con probabilidad clínica alta (20 pacientes) fueron diagnosticados de TEP. Aunque estos datos corresponden a una cantidad pequeña del total de la muestra.

Para la variable “Probabilidad clínica” se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2(2, 570) = 15.3, p < 0.001$) entre los dos grupos de pacientes a estudio (TEP y No-TEP).

Se calculó entonces el Odds Ratio, donde se obtuvo que, los pacientes con “Probabilidad clínica pretest alta” tuvieron 3.49 veces más de probabilidades de padecer TEP que aquellos que obtuvieron una “Probabilidad clínica pretest intermedia” (95% IC [1.79-6.8]).

Es decir, entre los pacientes con una probabilidad clínica intermedia según la escala de Wells y una probabilidad alta, aumenta considerablemente la posibilidad de padecer la enfermedad si has obtenido una probabilidad pretest alta, que correspondería a una escala de Wells mayor a 6 puntos.

Por lo tanto, como dicen las guías sobre el protocolo de actuación ante un TEP, es de mayor importancia la sospecha diagnóstica y el uso de las escalas pretest disponibles, como la escala de Wells entre otras, para la administración precoz del tratamiento. Según la probabilidad clínica de cada paciente se pedirán unas pruebas complementarias u otras.

Como se ha visto en las Guías ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento del embolismo pulmonar (26), cada probabilidad clínica pretest corresponde a una prevalencia real de TEP. De los pacientes que obtienen una probabilidad clínica baja, según las guías, el 10% son diagnosticados de TEP. En nuestro estudio, como ya se ha comentado anteriormente, todos los pacientes tuvieron sospecha de TEP y por eso solo hubo un paciente en esta categoría que, además, no fue diagnosticado de TEP.

Aquellos pacientes que obtienen una probabilidad clínica intermedia, la prevalencia de TEP según las guías aumenta, siendo esta del 30%. En nuestro estudio, la prevalencia de TEP en pacientes con probabilidad intermedia fue ligeramente menor, del 24.2%. Por último, la prevalencia de TEP en pacientes que son categorizados con una probabilidad clínica pretest alta sube hasta un 65%. En nuestra muestra, la prevalencia también excede más de la mitad, pero fue menor, de un 52.6%. Esto puede ser a que obtuvimos un tamaño muestral pequeño de pacientes que fueron categorizados en “Probabilidad alta”.

Es decir, la prevalencia de la enfermedad en nuestra muestra estudiada entre los diferentes grupos de probabilidad clínica realizado antes del diagnóstico confirmatorio siguió la prevalencia real estudiada según lo publicado por las Guías ESC 2019, aunque con porcentajes de falsos positivos un poco superiores.

De los parámetros analíticos, el más importante y el único con capacidad para descartar pacientes sin TEP de manera no invasiva es el dímero D (98). Esto se debe a que la cuantificación de este biomarcador es una prueba con una sensibilidad del 98% y con un alto VPN (39).

El dímero D es un marcador biológico que informa sobre la presencia de coágulos y trombosis aguda cuando este aumenta, ya que es un producto de la formación y posterior degradación de la fibrina.

En nuestro estudio, del total de la muestra se obtuvo una mediana para el dímero D de 2800 ng/mL con un RIC de 3200 ng/mL en. En los resultados se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($t(184)=-3.87$, $p<0.001$) en el dímero D

entre los pacientes que fueron diagnosticados de TEP frente al grupo control. El grupo TEP, como se esperaba, obtuvo una mayor mediana (Med=4300 (1675)) que el grupo No-TEP (Med=2200 (3100)).

Varios estudios publicados también demostraban la superioridad del dímero D en el grupo de pacientes con TEP que en el grupo control. Un ejemplo son los artículos publicados por Talay et al. (93), Lipinska et al. (84) y Ates et al. (99) entre otros.

Talay y colaboradores obtuvieron una media en el dímero D en los pacientes con TEP de 4.98 ± 9.6 $\mu\text{d/mL}$ frente a una media en el grupo control de 0.62 ± 0.18 $\mu\text{d/mL}$. Lipinska et al. también encontraron que la mediana para el dímero D en pacientes diagnosticados de TEP fue mayor que la del grupo control, de 10.71 $\mu\text{d/mL}$ (RIC 3.29 - 13.67). Para Ates et al. la mediana del dímero D, además, aumentaba según la gravedad del TEP. Aquellos pacientes con TEP masivo tuvieron, por tanto, mayor mediana para el dímero D (Med= 5367 (355-10000)) que los pacientes que presentaron TEP no masivo (Med= 3279 (539-10000)).

Mediante el análisis de la curva ROC del dímero D frente al TEP se encontró un área bajo la curva de 0.713 (95% IC, [0.611-0.764], $p < 0.001$) y se obtuvo un punto de corte óptimo de 3150 ng/mL (sensibilidad: 71.3%; especificidad: 64.4%).

En el estudio realizado por Huang et al. (91) se encontró un punto de corte óptimo menor para el dímero D, de 835.5 ng/mL, con una sensibilidad del 80.6%, una especificidad del 62.1%, VPN del 77.8% y un VPP del 66.7%.

El punto de corte fijo descrito en las guías de práctica clínica y que se considera tener un dímero D positivo es a partir de los 500 ng/mL. Para comparar ambos puntos de corte, se realizaron dos tablas de contingencia para el dímero D, donde se halló una sensibilidad y especificidad del 75.2% y 53.3% respectivamente para un punto de corte de 3150 ng/mL. Para un punto de corte de 500 ng/mL se encontró una sensibilidad del 97% y una especificidad del 6%.

Con el cálculo de ambos puntos de corte se pudo observar que, con el punto de corte fijo ya establecido en la literatura y en las guías de práctica clínica, se aumenta

considerablemente la sensibilidad a expensas de la especificidad. Es decir, a partir de 500 ng/mL en el dímero D, la prueba tiene un alto valor predictivo negativo y sirve para descartar la enfermedad.

Sin embargo, con el punto de corte que se ha calculado en este estudio se obtiene una sensibilidad alta y una mayor especificidad, aunque esta es de aproximadamente el 50%, lo que no se podría considerar como buena prueba específica.

Con el análisis de la curva ROC se podría confirmar que un valor de 500 µg/L para el dímero D es el mejor punto de corte para que la prueba sea capaz de descartar el TEP. Sin embargo, también se ha demostrado que es posible aumentar el punto de corte del dímero D. Esto sería útil para disminuir el número de angio-TC realizados, intentando disminuir el número de pacientes sin TEP que se someten a esta prueba de imagen y así, disminuir el coste sanitario. En cambio, con este aumento se estaría recurriendo a la posibilidad de no realizar angio-TC a pacientes que sí padecen la enfermedad.

En la gasometría arterial, el único valor que obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes diagnosticados de TEP y el grupo control fue la PaCO₂.

Esto se debe a que, en los pacientes con TEP, es característica la presencia de alcalosis respiratoria. El trombo produce una obstrucción al flujo y los pacientes intentan compensar la disminución de la V/Q y el shunt intrapulmonar aumentando el volumen minuto. Esta hiperventilación alveolar disminuye la presión parcial de CO₂ en sangre arterial (17).

Los pacientes diagnosticados de TEP presentaron, ligeramente, un mayor pH que el grupo control, siendo las medianas de 7.44 y 7.43 respectivamente. Sin embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a estudio y los valores de ambas medianas siguen estando dentro del rango de normalidad para el pH.

Para la PaCO₂, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes diagnosticados de TEP, que obtuvieron una mediana de 37mmHg, y el grupo control con una mediana mayor, de 43mmHg. La mediana de la PaCO₂ en el grupo de pacientes diagnosticados de TEP se encuentra en el límite inferior de la normalidad, mientras que la mediana del grupo control se encuentra en el límite superior de la normalidad.

La variable PaO₂ presentó una mediana de 64 mmHg con un RIC de 32 mmHg. En el grupo TEP, la mediana fue menor que la del grupo control, de 60mmHg y 66 mmHg respectivamente. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, los pacientes que sufrieron TEP obtuvieron menor PaO₂. Ésto es debido a que el TEP genera un cierto incremento en el shunt intrapulmonar y, por consiguiente, hipoxemia (12).

En el estudio publicado por Metafratzi et al. (101), también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la PaCO₂, PaO₂ y SatO₂. En este estudio se obtuvieron valores de 33.9 mmHg para la PaCO₂ en los pacientes con TEP y de 38 mmHg en el grupo control. Para la PaO₂ se encontró una mediana para el grupo TEP de 64.2 mmHg y 70 mmHg para el grupo control.

Sin embargo, después de realizar el análisis de la curva ROC, ninguno de los parámetros incluidos en la gasometría arterial resultó con capacidad diagnóstica para el TEP y, por tanto, no sirven para descartar la enfermedad.

Existen varios estudios publicados con resultados similares. Stein et al. (102) y Rodger et al. (103) concluyeron que la gasometría arterial no tenía capacidad discriminativa para el TEP y no eran parámetros con capacidad para predecir la enfermedad.

En contraposición, Cvitanic et al. (104) sí que pudieron concluir que, valores normales de PaCO₂ y de P(A-a)O₂ eran capaces de descartar la enfermedad. Sin embargo, en nuestro estudio no se pudo analizar el gradiente alveolo arterial de O₂ puesto que, al tratarse de un estudio retrospectivo, no pudimos disponer de la variable FiO₂.

La mediana encontrada para el Recuento Plaquetar en toda la muestra fue de 225000 con un RIC de 117000 plaquetas por microlitro de sangre. El valor considerado como normal oscila entre 150000 y 400000 plaquetas por microlitro de sangre.

Se encontró que, el grupo de pacientes que fueron diagnosticados de TEP, obtuvieron una mediana menor para el recuento plaquetar, de 219 000 plaquetas por microlitro, frente al grupo control que obtuvo una mediana de 233 000. Para ambos grupos los valores del recuento plaquetar se situaron dentro del rango de normalidad.

En un estudio realizado por Moharamzadeh et al. (95) sobre el diagnóstico del TEP, se encontraron unas medias para el RP similares. Para el grupo TEP, la media del RP fue de 242486 ± 106885 plaquetas por microlitro, ligeramente menor que la del grupo control que fue 253192 ± 127185 plaquetas por microlitro de sangre. Sin embargo, ni en nuestro estudio ni en el realizado por Moharamzadeh y compañeros se obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos a estudio.

Por el otro lado, en el estudio realizado por Varol et al. (81) se observaron diferencias estadísticamente significativas en el recuento plaquetar entre los pacientes diagnosticados de TEP y el grupo control, obteniendo un valor menor aquellos con TEP. Las medias fueron de aproximadamente 227100 ± 77000 plaquetas por mL de sangre en el grupo caso y 268700 ± 58400 en el grupo control.

Esto se puede deber a que, en enfermedades trombóticas, se produce una activación plaquetar y formación de agregados (100) que reduce el número total de plaquetas por consumo. Por eso se podría deber esta ligera disminución del RP en los pacientes con TEP, aunque siguen siendo valores dentro del rango de la normalidad.

La variable más importante en este trabajo es el VPM, que no siguió una distribución normal y, por tanto, presentó una mediana de 8.80 fL con un RIC de 1.80. No existe un punto de corte fijo estandarizado que considere que el VPM está alto, sin

embargo, valores superiores a 9.5fL se han correlacionado con enfermedades protrombóticas e inflamatorias y disfunción endotelial (68).

Lipinska et al. (84) encontraron una mediana para el VPM mayor que en la de nuestro estudio, de 9.23 fL. En ambos, la mediana para el VPM se podría considerar que se encuentra dentro del rango de normalidad.

Existen numerosos artículos publicados que concluyen una clara relación entre el aumento del VPM y el diagnóstico del TEP.

Kostrubiec et al. (83) encontraron que el VPM era un buen predictor de mortalidad y de comorbilidad en pacientes diagnosticados de TEP. Diaz et al. (85) también concluyeron que el VPM era buen predictor de mortalidad en pacientes diagnosticados de TEP, usando como punto de corte un valor mayor a 11fL.

Sin embargo, Şentürk et al. (86) encontraron que este parámetro no era tan buen predictor de mortalidad, pero, en combinación con otros parámetros de disfunción ventricular, podría ser buen predictor de comorbilidad.

Talay et al. (93) encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes diagnosticados de TEP y el grupo control. Concluyeron además que, el VPM, era una buena herramienta en el diagnóstico del TEP, a partir de un punto de corte de 8.55 fL (sensibilidad: 82.2%; especificidad: 52.3%).

En un metaanálisis realizado por Lin et al. (82) se encontraron niveles superiores del VPM en los pacientes que fueron diagnosticados de TEP en un total de 18 estudios. Pudieron confirmar la existencia de una relación positiva entre la enfermedad y los niveles del VPM y que, este parámetro analítico podría servir para la estratificación del riesgo en el TEP.

Günay et al. (88), Varol et al. (81) y otro metaanálisis llevado a cabo por Febra et al. (92) también encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con TEP y el VPM, con relación positiva entre estos.

Sin embargo, en nuestro estudio, los niveles del VPM no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes diagnosticados de TEP (Med= 8.70 (1.70)) y el grupo control (Med=8.80 (1.88)).

Se realizó un análisis en base a la curva ROC, donde se vio que tampoco era una prueba con buena capacidad discriminativa [AUC=0.482 (95% IC, 0.429-0.535, p=0.513)]. Se encontró un punto de corte óptimo de 8.75 fL, pero con una sensibilidad del 48.2% y una especificidad del 47.2%.

Algunos estudios con resultados positivos acerca del VPM también encontraron un punto de corte cercano al de nuestro estudio. Farah et al. (105) encontraron un punto de corte óptimo de 8.6 fL [AUC=0.61 (0.53-0.68), p=0.014; sensibilidad: 52% y especificidad: 67%] y Huang et al. encontraron un punto de corte óptimo de 8.45 fL (sensibilidad: 88.7%; especificidad: 50%).

Otros estudios, como el realizado por Lipinska et al. (84), encontraron puntos de corte superiores para el VPM en el análisis de la curva ROC. Este fue de 9.6 fL [AUC=0.73 (95% CI: 0.632–0.828, P<0.00)], con una sensibilidad del 69.2% y una especificidad del 71.8%.

Al contrario que aquí, en los estudios anteriormente citados sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas, al igual que obtuvieron AUC alejadas del 0.5 que demostraría el VPM como una buena herramienta predictora. Por tanto, sí que pudieron concluir que el VPM era un parámetro con capacidad discriminativa para el TEP.

Existen varios estudios que, al igual que el nuestro, no pudieron concluir una relación positiva entre el VPM y el TEP.

Moharamzadeh et al. (95) no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para el VPM (p>0.05). Obtuvieron unas medias para el VPM en el grupo TEP de 10.38±8.59 fL y de 9.46±1.11 fL en el grupo control.

Hilal et al. (94) también concluyeron que el VPM no era un buen predictor de la enfermedad ni tampoco de la mortalidad, aunque sí que vieron niveles mayores en

el VPM en pacientes que fallecieron a causa del TEP en comparación a los supervivientes, variable que no se ha estudiado en nuestro trabajo. Para los pacientes con TEP obtuvieron una media de 8.0 ± 1.1 fL en el VPM y en el grupo control de 7.9 ± 0.59 fL.

Una revisión sistemática de la literatura llevada a cabo por Wikan et al. (106) en 2023 concluyó que, el VPM, junto con 7 biomarcadores sanguíneos más, incluido el recuento plaquetar, no fueron capaces de mejorar el algoritmo diagnóstico del TEP.

Por último, Ates et al. (107) realizaron un estudio en los mismos años que el nuestro, entre 2014 y 2016, donde tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el VPM entre los pacientes con TEP masivo, submasivo y no masivo. Las medias del VPM que obtuvieron en los diferentes tipos de TEP fueron de 9.5 ± 1.8 fL, 9.2 ± 1.9 fL y 9.2 ± 2.0 fL respectivamente. Las tres medias estuvieron dentro del rango de normalidad, sin embargo, no analizaron las diferencias entre los pacientes diagnosticados de TEP y aquellos que no padecieron la patología.

En nuestro estudio también se recogió la variable “Tiempo de evolución”, donde se pudo observar que para la mayoría de los pacientes (47.1%), el tiempo desde que se realizó el angioTC hasta que se diagnosticó la enfermedad fue de más de 72 horas. Para el 36% de los pacientes el diagnóstico se dio en menos de 24 horas. El 6.8% y el 9.6% de los pacientes formaron parte de “Tiempo entre las 24 horas y las 48 horas” y “Tiempo entre las 48 horas y las 72 horas” respectivamente.

Comparamos el VPM y el RP de los pacientes que padecieron TEP con el tiempo que se tardó entre la sospecha de TEP y su confirmación y, por ende, su tratamiento. Se quería estudiar si el VPM en los pacientes que padecieron TEP en nuestro estudio aumentaba con el paso del tiempo, al igual que si disminuía el RP, como se ha visto en la literatura.

Las plaquetas, ante procesos trombóticos e inflamatorios, necesitan más tiempo para activarse y formar nuevas plaquetas. Por ello, los cambios en el VPM

(aumento) y el RP (disminución) se verían más tardíamente que, por ejemplo, los cambios en el DD.

Sin embargo, mediante la prueba H de Kruskal-Wallis, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dos variables. Es decir, se ha demostrado que en los pacientes de nuestra muestra no hay diferencias entre el tiempo transcurrido en los pacientes diagnosticados de TEP y los valores del RP y VPM.

Se decidió realizar un análisis de regresión logística para comprobar, mediante otra prueba diagnóstica, las diferencias estadísticas existentes en nuestra muestra. Con este análisis (Apartado 5.5), pudimos ver que sólo las variables “Género” ($p=0.037$), “Dímero D” ($p=0.004$) y “PaCO₂” ($p=0.023$) tuvieron significación estadística entre los pacientes con TEP y los controles.

Se calcularon, además, la Odds Ratio de estas tres variables (Exp(B)). Para la variable “Género” se vio una OR=1.89, con el valor de referencia en “Mujer. Esto significa que, en nuestro estudio, las mujeres tienen 1.89 veces más de posibilidades de padecer TEP que de no padecerlo.

Sin embargo, en el análisis de contraste de hipótesis se vio que el “Género” no tenía diferencias estadísticamente significativas frente al TEP. Puede ser que, en la regresión logística sí que se han hallado diferencias estadísticas porque influyan más variables con el “Género”, en concreto el Dímero D y la PaCO₂.

Para la variable “Dímero D” también se calculó el Odds Ratio, sin embargo, su resultado fue ligeramente mayor a 1. Esto significa que, aunque sí que obtuvo diferencias significativas, el aumento del Dímero D en nuestros pacientes no afectó a la probabilidad de padecer TEP como lo hizo la variable “Género”. A mayor valor del Dímero D en los pacientes de nuestra muestra, se aumenta muy poco la probabilidad de padecer TEP.

Por último, la variable “PaCO₂” obtuvo una Odds Ratio de 0.97 como se puede observar en la Tabla 17. Esto significa que, al ser la OR menor a 1, existe una

relación negativa entre las variables. Es decir, a mayor nivel de PaCO₂, los pacientes de nuestra muestra tienen menos probabilidades de presentar TEP.

Un punto fuerte en nuestro estudio fue la cuantía de la muestra estudiada que, en comparación con otros estudios, recogía datos de 4 años consecutivos. Además, se pudo obtener los datos de las variables de interés de un gran número de pacientes gracias a la historia clínica informatizada.

Se obtuvo, por tanto, un gran tamaño muestral de pacientes tanto no diagnosticados de TEP (424 pacientes) como de enfermos (149 pacientes).

Se intentó, además, recopilar la mayor cantidad de variables que tienen relación con esta patología a pesar de ser un estudio retrospectivo.

Nuestro estudio también tuvo ciertas limitaciones. Hubo múltiples condiciones que podrían haber afectado al VPM. Tampoco se tuvo en cuenta la técnica de medición del VPM, el tipo de anticoagulante usado en la muestra, ni el tiempo entre la recogida de la muestra y su determinación, ya que esto también puede influir en los resultados (68,69).

Además, no se tuvo en cuenta las comorbilidades de los pacientes, ya que estas también pueden influir en los niveles del volumen de las plaquetas (75).

Al ser un estudio retrospectivo longitudinal, es probable que existan sesgos de información debido a que no todos los datos de las variables se encontraban disponibles en el momento de la recogida de datos. Además, ninguna de las variables mostró una distribución normal debido a que la muestra estudiada provenía del Hospital de Manises solamente.

Para trabajos futuros, creemos que sería necesario la valoración de las comorbilidades de los pacientes, al igual que el seguimiento posterior para evaluar la mortalidad del TEP y el papel del VPM para predecir comorbilidad.

También creemos que sería importante el estudio de pacientes de varias áreas demográficas y varios hospitales para intentar que la distribución de la muestra represente a la población.

Además, los estudios tipo caso y control como el nuestro, tienen un nivel de evidencia bajo, por eso creemos conveniente que se debería confirmar la relación del VPM y el TEP mediante estudios de mayor calidad.

7. CONCLUSIÓN

En nuestra muestra el Volumen Plaquetar Medio no mostró capacidad diagnóstica en el Tromboembolismo Pulmonar al presentar un punto de corte de 8,75 fL con una sensibilidad del 48,2% y una especificidad del 47,2%. Estos hallazgos confirman la heterogeneidad de resultados encontrados en la literatura cuando se analiza el papel del Volumen Plaquetar Medio en el diagnóstico del Tromboembolismo Pulmonar.

Entre los valores gasométricos, sólo la PaCO₂ mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con tromboembolismo pulmonar y el grupo control (37 mmHg vs 43 mmHg, respectivamente) aunque con unas diferencias clínicamente irrelevantes. El punto de corte óptico que se calculó mostró una baja sensibilidad (39%) y especificidad (44.9%).

En nuestra muestra el Dímero D confirmó su papel en el diagnóstico del Tromboembolismo Pulmonar, mostrando un punto de corte de 3150 ng/mL que se asociaba a una sensibilidad del 71,3% y una especificidad del 64,4%. Al aplicar a nuestra muestra el punto de corte recomendado en la literatura (500 ng/mL) obtuvimos una sensibilidad del 97% y una especificidad del 6%

En nuestro estudio, la escala de Wells identificó adecuadamente el riesgo de Tromboembolismo Pulmonar, presentando los pacientes de riesgo moderado un 24,2% de confirmaciones diagnósticas y los de riesgo elevado un 56,6%. Estos datos coinciden con los de la literatura, aunque son discretamente inferiores.

La regresión logística reafirmó la influencia en la probabilidad de confirmación del TEP, del Dímero D, de la hipocapnia y así como del sexo femenino.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sancho-Chust JN, Chiner-Vives E, Luz Andreu-Rodríguez A, Llombart-Cantó M, Senent-Español C, Mediero-Carrasco G. Una causa infrecuente de tromboembolismo pulmonar. *An Med Interna* . abril de 2008;25(4):183-6.
2. Gil AIC, Herranz JF, Larrull EM, Roldán IM. Tromboembolismo pulmonar. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2015;11(88):5245-53.
3. Gómez Melo LD, González Pérez CA, León Bernal D, Maldonado Velazco AS, Ramírez Rodríguez JE, Ortiz MI. Tromboembolia Pulmonar. *Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*. 5 de junio de 2022;10(20):181-7.
4. Uribe Castro JC. Tromboembolismo pulmonar. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2016;73(620):701-6.
5. Lucena RJ, Laborda GJL, Rodríguez GL. Tromboembolismo pulmonar como causa de muerte súbita inesperada en personas de 1-35 años. *CorSalud*. 18 de abril de 2017;9(3):215-7.
6. Paizano VG, Fernandez ZE, Villalobos BD. Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo. *Revista Médica Sinergia*. 1 de febrero de 2022;7(2):e757.
7. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(12):1330.
8. Torbicki A. Enfermedad tromboembólica pulmonar. Manejo clínico de la enfermedad aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. julio de 2010;63(7):832-49.
9. Machado Villarroel L, Dimakis Ramírez DA. Enfoque diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2017;15(1):36-46.
10. Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1 de mayo de 1991;151(5):933-8.
11. Reinoso-Barbero L, Díaz-Garrido R, Fernández-Fernández M, Capapé-Aguilar A, Romero-Paredes C, Aguado-Benedí MJ. Pulmonary thromboembolism in Occupational Medicine. *Arch Prev Riesgos Labor*. 15 de julio de 2015;18(3):143-5.
12. Turetz M, Sideris A, Friedman O, Tripathi N, Horowitz J. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol*. 4 de junio de 2018;35(02):92-8.
13. Gil D R. Embolia pulmonar. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2007;18(2):103-9.
14. Arias-Rodríguez FD, Armijos-Quintero DA, Beltrán-Vinueza PA, Córdova-Macías D V., Guadamud-Loor JX, Osejos-Moreira WD, et al. Diagnóstico y tratamiento de tromboembolia pulmonar. Revisión bibliográfica. *Revista Mexicana de Angiología*. septiembre de 2022;50(3):96-109.
15. Bozzo Henríquez R. Fisiología respiratoria ventilación: Cómo llega el aire a los alveolos. *Neumología Pediátrica*. 12 de marzo de 2022;17(1):9-11.

16. E D'Angelo. Lung mechanics and gas exchange in pulmonary embolism. *Haematologica* [Internet]. 1 de enero de 1997;82(3):371-4. Disponible en: <https://haematologica.org/article/view/933>
17. Milinarsky Topaz A, Lezana Soya V, Johnson García N. FISIOLÓGIA RESPIRATORIA - RELACIÓN VENTILACIÓN/PERFUSIÓN. *Neumología Pediátrica*. 27 de diciembre de 2022;17(4):113-6.
18. Hwang HG, Schulman S. Respiratory Review of 2013: Pulmonary Thromboembolism. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 30 de septiembre de 2013;75(3):89-94.
19. Annicchero Sánchez FJ. Factores asociados a la recurrencia y supervivencia en el Tromboembolismo pulmonar [Tesis doctoral]. [Pamplona]: Universidad Pública de Navarra; 2020.
20. Morrone D, Morrone V. Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture. *Korean Circ J*. mayo de 2018;48(5):365-81.
21. Agnelli G, Becattini C. Acute Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 15 de julio de 2010;363(3):266-74.
22. Pollack C V., Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Patients Diagnosed With Acute Pulmonary Embolism in the Emergency Department. *J Am Coll Cardiol*. febrero de 2011;57(6):700-6.
23. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II. *Am J Med*. octubre de 2007;120(10):871-9.
24. García-Sanz MT, Pena-Alvarez C, González-Barcala FJ. Tromboembolismo pulmonar: necesitamos sospecha clínica. *An Sist Sanit Navar*. abril de 2012;35(1):115-20.
25. Tarbox A, Swaroop M. Pulmonary embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2013;3(1):69-72.
26. Konstantinides S V., Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(6):497.e1-497.e58.
27. Iles S. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism. *QJM*. 1 de marzo de 2003;96(3):211-5.
28. Doherty S. Pulmonary embolism: An update. *Australian Journal for General Practitioners*. 18 de septiembre de 2017;46(11):816-20.
29. Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, Barabesi L, Forconi S. Arterial Blood Gas Analysis and Alveolar-Arterial Oxygen Gradient in Diagnosis and Prognosis of Elderly Patients With Suspected Pulmonary Embolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1 de diciembre de 2000;55(12):M761-4.
30. Pruitt B. Interpretación de la gasometría en sangre arterial: Un vistazo al equilibrio interior del paciente. *Nursing (Ed española)*. diciembre de 2010;28(10):33-7.
31. Talbot S, Worthington BS, Roebuck EJ. Radiographic signs of pulmonary embolism and pulmonary infarction. *Thorax*. 1 de marzo de 1973;28(2):198-203.
32. Moore AJE, Wachsmann J, Chamarthy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. junio de 2018;8(3):225-43.

33. De Sirkar S, Newman J, Allen S, Elkaryoni A, Marginean A, Darki A. Hampton hump in acute pulmonary embolism. *Cleve Clin J Med*. 2 de mayo de 2022;89(5):236-8.
34. Shahul HA, Manu MK, Mohapatra AK. Hampton's hump, Westermark's sign and Palla's sign in acute pulmonary thromboembolism: a rare concurrence. *BMJ Case Rep*. 5 de septiembre de 2019;12(9):e231693.
35. Jiménez D, Uresandi F. Consenso intersociedades español sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de pacientes con tromboembolia pulmonar. *Angiología*. marzo de 2014;66(2):70-84.
36. Longobardo L, Zito C, Carerj S, Caracciolo G, Khandheria BK. Role of Echocardiography in the Intensive Care Unit: Overview of the Most Common Clinical Scenarios. *J Patient Cent Res Rev*. 30 de julio de 2018;5(3):239-43.
37. Manganaro R, Cusmà-Piccione M, Carerj S, Licordari R, Khandheria BK, Zito C. Echocardiographic Patterns of Abnormal Septal Motion: Beyond Myocardial Ischemia. *Journal of the American Society of Echocardiography*. noviembre de 2023;36(11):1140-53.
38. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 30 de julio de 2005;331(7511):259.
39. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. mayo de 2010;8(5):957-70.
40. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NPA, Janssen KJM, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 3 de mayo de 2013;346(may03 1):f2492-f2492.
41. Douma RA, Tan M, Schutgens REG, Bates SM, Perrier A, Legnani C, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica*. 1 de octubre de 2012;97(10):1507-13.
42. Eddy M, Robert-Ebadi H, Richardson L, Bellesini M, Verschuren F, Moumneh T, et al. External validation of the YEARS diagnostic algorithm for suspected pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. diciembre de 2020;18(12):3289-95.
43. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. Consenso multidisciplinar para el manejo de la tromboembolia de pulmón. *Arch Bronconeumol*. marzo de 2022;58(3):246-54.
44. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with D-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *New England Journal of Medicine*. 28 de noviembre de 2019;381(22):2125-34.
45. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertolotti L, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 21 de marzo de 2019;380(12):1139-49.

46. Stein PD, Matta F, Sabra MJ, Tana C, Gough A, Chabala S, et al. Specificity of Quantitative Latex Agglutination Assay for D-dimer in Exclusion of Pulmonary Embolism in the Emergency Department. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 6 de noviembre de 2014;20(8):807-12.
47. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiér AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-Dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med*. marzo de 2004;116(5):291-9.
48. Torres PPT e S, Mançano AD, Zanetti G, Hochegger B, Aurione ACV, Rabahi MF, et al. Multimodal indirect imaging signs of pulmonary embolism. *Br J Radiol*. abril de 2020;93(1108):20190635.
49. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. agosto de 2010;8(8):1716-22.
50. Liu M, Tao XC, Zhai Z, Ma Z, Zhu L, Luo J. The filling defect of pulmonary artery, an imaging finding what we should know. *Pulm Circ*. 6 de marzo de 2020;10(1):1-9.
51. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. junio de 2006;354(22):2317-27.
52. Morales-Blanhir JE, Salas-Pacheco JL, Rosas-Romero M de J, Valle-Murillo MÁ. Diagnóstico de tromboembolia pulmonar. *Arch Cardiol Mex*. abril de 2011;81(2):126-36.
53. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 1 de enero de 2019;25:107602961985303.
54. Glaser JE, Chamrathy M, Haramati LB, Esses D, Freeman LM. Successful and Safe Implementation of a Trinary Interpretation and Reporting Strategy for V/Q Lung Scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine*. octubre de 2011;52(10):1508-12.
55. Investigators* WG for the CS, van Belle A, Buller H, Huisman M, Huisman P, Kaasjager K, et al. Effectiveness of Managing Suspected Pulmonary Embolism Using an Algorithm Combining Clinical Probability, D-Dimer Testing, and Computed Tomography. *JAMA*. 11 de enero de 2006;295(2):172.
56. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de octubre de 2005;172(8):1041-6.
57. Jiménez D. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 9 de agosto de 2010;170(15):1383.
58. Montes Santiago J, Argibay Filgueira AB. Tratamiento domiciliario de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Clin Esp*. noviembre de 2020;220(S1):78-85.

59. Becattini C, Agnelli G. Risk stratification and management of acute pulmonary embolism. *Hematology*. 2 de diciembre de 2016;2016(1):404-12.
60. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 1 de abril de 2016;6(4):e010324. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/content/6/4/e010324.abstract>
61. Bueno H, Jiménez D, Garcimartín Cerezo P, Jara-Palomares L, Jiménez López-Guarch C, Lázaro M, et al. Comentarios a la guía ESC 2019 sobre embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol*. junio de 2020;73(6):452-6.
62. Aksakal A, Sağlam L, Kerget B, Yılmazel Uçar E. Comparison of the effectiveness of high-flow and conventional nasal cannula oxygen therapy in pulmonary embolism patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Tuberk Toraks*. 20 de diciembre de 2021;69(4):469-76.
63. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg*. marzo de 2018;155(3):1084-1090.e12.
64. Calvo Romero J, Lima Rodríguez E. Indicadores pronóstico en el tromboembolismo pulmonar. *Anales de Medicina Interna*. enero de 2008;25(1):1-3.
65. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism. *JAMA*. 7 de julio de 2015;314(1):31-40.
66. Silva BV, Calé R, Menezes MN, Jorge C, Pinto FJ, Caldeira D. How to predict prognosis in patients with acute pulmonary embolism? Recent advances. *Kardiol Pol*. 26 de agosto de 2023;81(7-8):684-91.
67. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova DM, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova LD. Volumen plaquetario medio. Su significado en la práctica clínica. *Médica Sur*. 2013;20(1):17-20.
68. Gutiérrez-Romero A, Gutiérrez-Grobe Y, Carrillo-Esper R. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Med Int Mex*. 2013;29(3):307-10.
69. Luciardi MC, Pérez Aguilar R, Luciardi H. El Volumen Plaquetario Medio ¿Es un parámetro útil? *Rev Fed Arg Cardiol*. abril de 2019;48(3):91-2.
70. Agustino A, Piqueras R, Pérez M, García de Rojas P, Jaqueti J, Navarro F. Recuento de plaquetas y volumen plaquetario medio en una población sana. *Rev Diagn Biol*. junio de 2002;51(2):51-3.
71. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res*. octubre de 2011;128(4):358-60.
72. Bancroft A, Abel E, McLaren M, Belch J. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Platelets*. 7 de enero de 2000;11(7):379-87.
73. Vélez JL. ¿El volumen medio plaquetario es un predictor de mortalidad en pacientes sépticos? Revisión de la literatura. *Revista Medica Herediana*. abril de 2018;29(2):116-20.
74. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old

- Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm.* 17 de abril de 2019;2019:1-14.
75. Tajareernmuang P, Phrommintikul A, Limsukon A, Pothirat C, Chittawatanarat K. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Res Pract.* 4 de febrero de 2016;2016:1-8.
 76. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *Int J Lab Hematol.* 21 de junio de 2009;31(3):277-97.
 77. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clin Chem Lab Med.* 1 de enero de 2012;50(4):631-4.
 78. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 7 de enero de 2002;13(5-6):301-6.
 79. Canan A, Halicioğlu SS, Gürel S. Mean platelet volume and D-dimer in patients with suspected deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 16 de agosto de 2012;34(2):283-7.
 80. Gulcan M, Varol E, Etli M, Aksoy F, Kayan M. Mean Platelet Volume Is Increased in Patients With Deep Vein Thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 22 de julio de 2012;18(4):427-30.
 81. Varol E, Icli A, Uysal BA, Ozaydin M. Platelet indices in patients with acute pulmonary embolism. *Scand J Clin Lab Invest.* 5 de abril de 2011;71(2):163-7.
 82. Lin W, Wu Y, Lu X, Hu Y. Association between mean platelet volume and pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Aging.* 15 de julio de 2021;13(13):17253-73.
 83. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Hryniewicz-Szymańska A, Pacho S, Jankowski K, et al. Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart [Internet].* 1 de marzo de 2010;96(6):460. Disponible en: <http://heart.bmj.com/content/96/6/460.abstract>
 84. Lipinska A, Ledakowicz-Polak A, Krauza G, Przybylak K, Zielinska M. Complex calculation or quick glance? Mean platelet volume – new predictive marker for pulmonary embolism. *Ther Clin Risk Manag.* noviembre de 2018;Volume 14:2221-8.
 85. Díaz JM, Boietti BR, Vazquez FJ, Waisman GD, Giunta DH, Rojas LP, et al. Mean platelet volume as a prognostic factor for venous thromboembolic disease. *Rev Med Chil.* febrero de 2019;147(2):145-52.
 86. Senturk A, Kanbay A, Erdogan S, Kilic H, Ogut T, Hezer H, et al. Mean Platelet Volume: A Simple Tool For Early Risk Stratification Of Pulmonary Embolism. *Eastern Journal Of Medicine.* 2017;22(2):34-8.
 87. Yardan T, Meric M, Kati C, Celenk Y, Atici AG. Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in risk stratification of pulmonary embolism. *Medicina (B Aires).* 2016;52(2):110-5.
 88. Günay E, Sarinc Ulasli S, Kacar E, Halici B, Unlu E, Tünay K, et al. Can platelet indices predict obstruction level of pulmonary vascular bed in patients with acute pulmonary embolism? *Clin Respir J.* 27 de mayo de 2014;8(1):33-40.

89. Varol E, Icli A, Uysal BA, Ozaydin M. Platelet indices in patients with acute pulmonary embolism. *Scand J Clin Lab Invest.* 5 de enero de 2011;71(2):163-7.
90. Abd El-Hady Abd El-Ghany E, Abdelaziz A, Abd El-Raof Abd El-Fatah R, Magdy MEH, Abdelaziz M, Abd Elghany H, et al. Role of hemogram parameters in diagnosis and assessing severity of pulmonary embolism. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2019;68(2):194-202.
91. Huang J, Chen Y, Cai Z, Chen P. Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* junio de 2015;33(6):760-3.
92. Febra C, Macedo A. Diagnostic Role of Mean-Platelet Volume in Acute Pulmonary Embolism: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 9 de octubre de 2020;14:117954842095636.
93. Talay F, Ocak T, Alcelik A, Erkuran K, Akkaya A, Duran A, et al. A New Diagnostic Marker For Acute Pulmonary Embolism In Emergency Department; Mean Platelet Volume. *Afr Health Sci.* 11 de marzo de 2014;14(1):94-9.
94. Hilal E, Neslihan Y, Gazi G, Sinan T, Zeynep Ayfer A. Does the mean platelet volume have any importance in patients with acute pulmonary embolism? *Wien Klin Wochenschr.* 27 de julio de 2013;125(13-14):381-5.
95. Moharamzadeh P, Rahmani F, Foroughifar S, Shamsavarinia K. Reliability of Platelet Indices for Diagnosing Pulmonary Embolism; a Brief Report. *Adv J Emerg Med.* 28 de abril de 2019;3(3):e27.
96. Sandoval J, Florenzano M. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR. *Revista Médica Clínica Las Condes.* mayo de 2015;26(3):338-43.
97. Carmona M, Jimeno C, Camiña M, Menguel J, Martínez C, Mallén M, et al. VALIDACIÓN DE ESCALAS EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL. *Rev Clin Esp.* noviembre de 2018;218 (Espec Congr):652.
98. Nauffal D, Chacón L, Domènech R. Utilidad de las pruebas básicas en el paciente con embolia pulmonar. *Med Clin (Barc).* noviembre de 2008;131(Supplement 2):48-53.
99. Ates H, Ates I, Kundi H, Yilmaz FM. Diagnostic validity of hematologic parameters in evaluation of massive pulmonary embolism. *J Clin Lab Anal.* septiembre de 2017;31(5):e22072.
100. Ghaffari S, Parvizian N, Pourafkari L, Separham A, Hajizadeh R, Nader ND, et al. Prognostic value of platelet indices in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Cardiovasc Thorac Res.* 12 de febrero de 2020;12(1):56-62.
101. Metafratzi ZM, Vassiliou MP, Maglaras GC, Katzioti FG, Constantopoulos SH, Katsaraki A, et al. Acute Pulmonary Embolism: Correlation of CT Pulmonary Artery Obstruction Index with Blood Gas Values. *American Journal of Roentgenology.* 2006;186(1):213-9.
102. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial Blood Gas Analysis in the Assessment of Suspected Acute Pulmonary Embolism. *Chest.* enero de 1996;109(1):78-81.
103. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary

- Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de diciembre de 2000;162(6):2105-8.
104. Cvitanic O, Marino PL. Improved Use of Arterial Blood Gas Analysis in Suspected Pulmonary Embolism. *Chest*. enero de 1989;95(1):48-51.
 105. Farah R, Nseir W, Kagansky D, Khamisy-farah R. The role of neutrophil-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in detecting patients with acute venous thromboembolism. *J Clin Lab Anal*. 11 de enero de 2020;34(1):e23010.
 106. Wikan VE, Tøndel BG, Morelli VM, Brodin EE, Brækkan SK, Hansen JB. Diagnostic Blood Biomarkers for Acute Pulmonary Embolism: A Systematic Review. *Diagnostics*. 6 de julio de 2023;13(13):2301.
 107. Ates H, Ates I, Kundi H, Yilmaz FM. Diagnostic validity of hematologic parameters in evaluation of massive pulmonary embolism. *J Clin Lab Anal*. septiembre de 2017;31(5):e22072.
 108. Pipastrelli L, Rodicio L, Rojas N. Signo de Polo mint. *Revista Argentina de Radiología*. abril de 2016;80(2):153-4.
 109. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med*. 10 de octubre de 2008;264(4):379-87.

ANÁLISIS DEL VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO EN EL DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

AUTORA: LUCÍA ÚBEDA LÓPEZ
DIRECTOR: DR. MANUEL TEJEDA ADELL
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
2023-2024



HIPÓTESIS

El Volumen Plaquetar Medio es un marcador de trombogénesis, consumo plaquetar y trombopoyesis y como tal, tendrá capacidad para mejorar la sensibilidad y la especificidad de la sospecha clínica de Tromboembolismo Pulmonar permitiendo reducir el porcentaje de angiotomografías diagnósticas negativas para esta patología.

OBJETIVOS

1. Analizar el punto de corte y la sensibilidad y especificidad del VPM en el diagnóstico del TEP.
2. Analizar el punto de corte y la sensibilidad y especificidad del pH, PaCO2 y PaO2 en el diagnóstico del TEP.
3. Comprobar el punto de corte y la sensibilidad y especificidad del Dímero D en el diagnóstico del TEP.
4. Comprobar la capacidad predictiva de la escala de Wells comparando nuestros resultados con los descritos en las guías.
5. Analizar mediante Regresión logística aquellas variables con influencia en la probabilidad de padecer TEP, tras una sospecha.

RESULTADOS

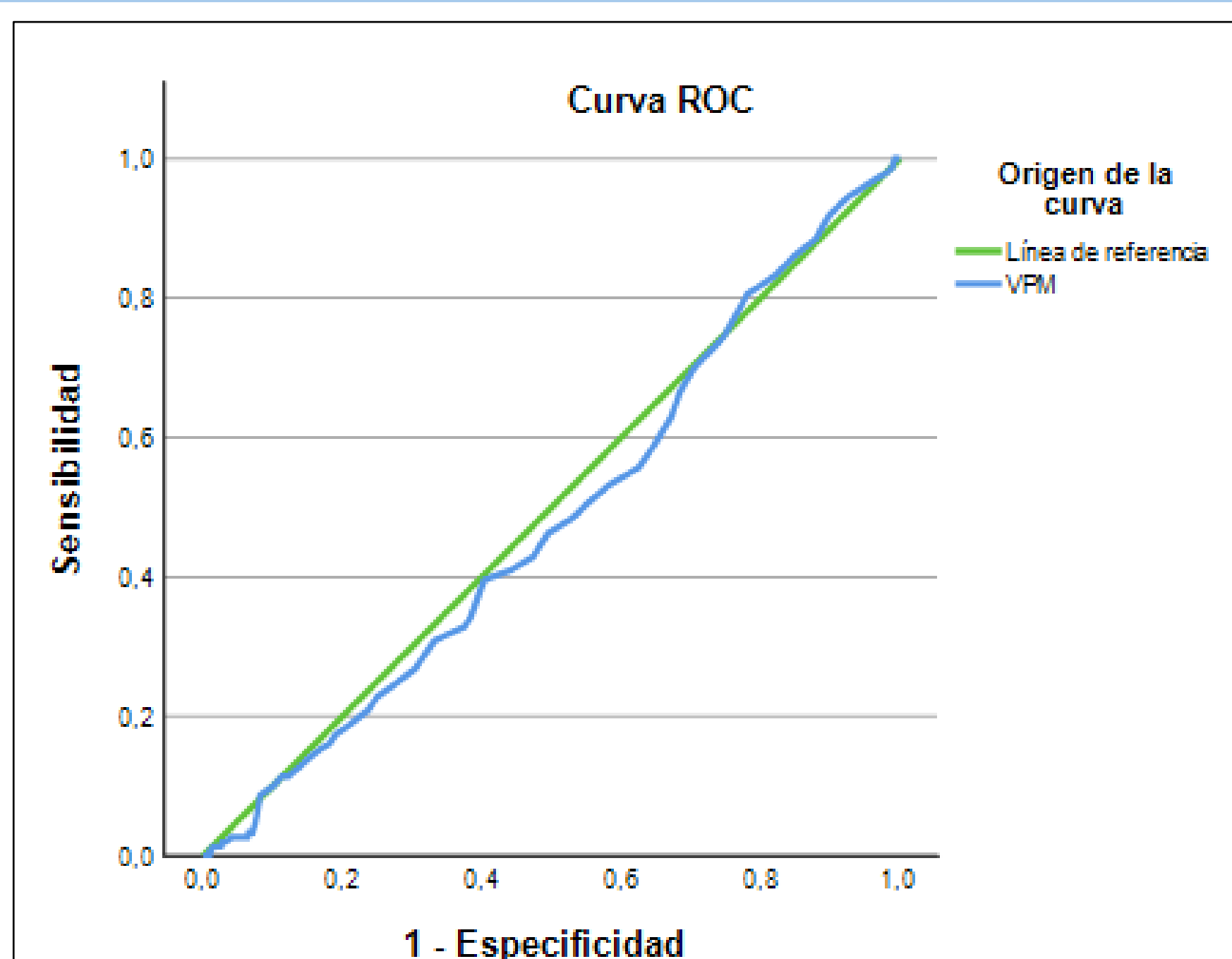


Figura 1. Análisis de la curva ROC del VPM en el diagnóstico de TEP

Tabla 2. Tabla de contingencia para el VPM

		TEP	No-TEP	Total
VPM	≥ 8.75	72	224	296
	< 8.75	77	200	277
Total		149	424	573

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(-0.31 + (8.96 \times 10^{-5} * DD) + (0.64 * \text{Género}) + (-0.03 * \text{PaCO2}))}}$$

Figura 2. Ecuación de la regresión logística binaria

Tabla 1. Resumen de los resultados de las variables de interés

	Contraste de hipótesis	Punto de corte óptimo (curva ROC)	Análisis de validación
Edad	t(571)=0.494, p=0.62		
Género	$\chi^2(1, 573) = 2.65, p=0.103$		
Escala Wells	t(208)= -4.08, p<0.001		
Probabilidad	$\chi^2(2, 570) = 15.3, p<0.001$		
Dímero-D	t(184)=-3.87, p<0.001	3150 ng/mL (S:71.3%; E: 64.4%)	S:75%, E: 53%, VPP: 36%, VPN: 89%
VPM	t(571)=0.88, p=0.379	8.75 fL (S:48.2%; E:47.2%)	S:48%, E: 47%, VPP: 24%, VPN: 72%
RP	t(571)=0.73, p=0.46	223500 plaquetas (S:46.9%; E:45.8%)	S:47%, E: 46%, VPP: 23%, VPN: 71%
pH	t(267)=-1.85, p=0.065	7.43 (S:57.7%; E:50%)	S:78.5%, E: 22%, VPP: 26%, VPN: 74%
PaCO2	t(234)=3.77, p<0.001	40.50 mmHg (S: 39% E: 44.9%)	S:66%, E: 20%, VPP: 23%, VPN: 63%

Tabla 3. Modelo final de regresión logística binaria

Variable	Coficiente (B)	P-valor	Exp(B)
DÍMERO D	8.96×10^{-5}	0.004	1.00009
GÉNERO (Mujer)	0.64	0.037	1.89
PaCO2	-0.29	0.023	0.97

Tabla 4. Tabla de clasificación de la regresión logística binaria

Observados	Previstos		Porcentaje de correctos
	NO-TEP	TEP	
NO-TEP	153	7	95.6%
TEP	62	10	13.9%
Porcentaje total			70.3%

CONCLUSIONES

- El VPM no mostró capacidad diagnóstica en el Tromboembolismo Pulmonar, presentando un punto de corte óptimo de 8.75 fL (S:48.2%; E: 47.2%). Estos hallazgos confirman la heterogeneidad de resultados encontrados en la literatura.
- La PaCO2 mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con TEP (37mmHg) y el grupo control (43mmHg), aunque con unas diferencias clínicamente irrelevantes. El punto de corte óptimo mostró baja sensibilidad (39%) y especificidad (44.9%).
- El Dímero D confirmó su papel diagnóstico del TEP, mostrando un punto de corte de 3150 ng/mL (S: 71.3%; E: 64.4%), frente al punto de corte recomendado en la literatura de 500 ng/mL (S:97%; E:6%).
- La escala de Wells identificó adecuadamente el riesgo de TEP. Los pacientes con riesgo moderado presentaron 24.2% de confirmaciones diagnósticas y los de riesgo elevado un 56.6%
- La regresión logística reafirmó la influencia en la probabilidad de confirmación del TEP, del DD, de la hipocapnia y del sexo femenino

BIBLIOGRAFÍA

- Konstantinides S V., Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. Rev Esp Cardiol. 2020;73(6):497.e1-497.e58
- Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo. Rev Esp Cardiol. 2008;61(12):1330.
- Hilal E, Neslihan Y, Gazi G, Sinan T, Zeynep Ayfer A. Does the mean platelet volume have any importance in patients with acute pulmonary embolism? Wien Klin Wochenschr. 27 de julio de 2013;125(13-14):381-5.
- Moharamzadeh P, Rahmani F, Foroughifar S, Shahsavarinia K. Reliability of Platelet Indices for Diagnosing Pulmonary Embolism; a Brief Report. Adv J Emerg Med. 28 de abril de 2019;3(3):e27.