

R. 19344

TD  
0/36

SEGUIMIENTO DE LA EVOLUCION DE LA GAMMAGRAFIA PULMONAR DE  
PERFUSION EN EL TROMBOEMBOLISMO DE PULMON

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 167 número 34 del libro  
correspondiente.  
Sevilla, 17 FEB. 1952

El Jefe del Negociado de Tesis,

*Lucia Soffitte*



Remedios Otero Candelera

*RO*

# IMPRESO DE PRESENTACION DE LA TESIS DOCTORAL

APPELLIDOS OTERO CANDELERA NOMBRE Remedio

PROGRAMA DE DOCTORADO Plan Antiguo

DEPARTAMENTO EN QUE HA REALIZADO LA TESIS MEDICINA

TITULO DE LA TESIS "SEGUIMIENTO DE LA EVOLUCION DE LA GAMMAGRAFIA PULMONAR DE PERFUSION EN EL TROMBOEMBOLISMO DE PULMON"

D. DÑA FRANCISCO RODRIGUEZ PANADERO, Prof. Asociado

MEDICINA  
del Departamento de

como Director de la Tesis de referencia autoriza su presentación

Firma

7 de Noviembre de 1991  
Sevilla

D. DÑA JOSE VILLAR ORTIZ, Profesor Titular

MEDICINA  
del Departamento de

como ~~XXXXX~~ de la Tesis Tutor, del alumno de referencia autoriza su presentación.

Firma

7 de Noviembre de 1991  
Sevilla

El Departamento de MEDICINA

con fecha 10/1/92 autoriza la presentación de la Tesis de referencia

El Director del Departamento  
**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
Departamento de Medicina

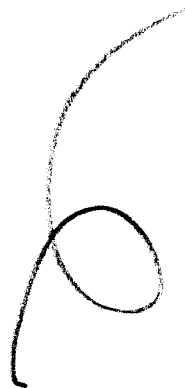
Firmado: R. PEREZ CANO  
Prof. Dr. R. Pérez Cano

Sevilla 14 de 1 de 1992

(1) Catedrático, Profesor Titular, Catedrático E.U., etc.

(2) Téchese lo que no proceda. Este apartado se rellenará sólo en el caso de ser dos los Directores de Tesis, o de que el Director de la Tesis no sea Profesor del Departamento responsable.

A mis padres.

A handwritten signature or scribble consisting of a single, continuous, fluid line that forms a loop and then extends upwards and to the right.

A Xavier.

Mi agradecimiento más sincero al Dr. Francisco Rodriguez Panadero por su constante estímulo, y por ser un gran profesional y una gran persona, así como a la Dra. Palma Alberich por ser una de las pioneras en el estudio del Tromboembolismo pulmonar. No podría omitir la importante colaboración del Dr. Alejandro Ramos y las repetidas muestras de amistad, traducidas en acertadas respuestas a consultas informáticas y estadísticas, del Sr. Manuel Buendía Castiñeira.

**I N D I C E**

## **1. INTRODUCCION**

1.1 REVISION CONCEPTUAL.....	2
1.2 FRECUENCIA REAL DE LAS TROMBOSIS VENOSAS PROFUNDAS (TVP).....	6
1.3 FRECUENCIA REAL DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP).....	8
1.4 FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA.....	10
1.5 DIAGNOSTICO DE LAS TROMBOSIS VENOSAS PROFUNDAS.....	17
1.5.1 Flebografía de miembros inferiores	
1.5.2 Plestimografía de impedancia	
1.5.3 Gammagrafía con Fibrinógeno I-125	
1.5.4 Técnicas de Ultrasonidos Doppler	
1.5.5 Otras técnicas	
1.6 DIAGNOSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR .....	30
1.6.1 Gammagrafía de perfusión pulmonar	
1.6.2 Gammagrafía de ventilación pulmonar	
1.6.3 Angiografía pulmonar	
1.6.4 Otras técnicas	
1.7 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA.....	45
1.7.1 Heparina y anticoagulantes orales	
1.7.2 Fibrinolíticos	
1.7.3 Interrupción de vena cava	
1.8 EVOLUCION DEL EMBOLISMO PULMONAR.....	53
1.9 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS.....	58

## **2. MATERIAL Y METODOS**

2.1 PACIENTES.....	61
2.2 METODOS.....	63
2.3 ANALISIS ESTADISTICO.....	69

## **3. RESULTADOS**

3.1 SEGUIMIENTO GAMMAGRAFICO A LOS 6 MESES.....	70
3.1.1 ASOCIACION DE DIVERSOS FACTORES CON LA EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 6 MESES.....	72
3.1.1.1 EDAD Y SEXO.....	72

3.1.1.2	TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.....	73
3.1.1.3	ANTECEDENTES PERSONALES.....	75
3.1.1.3.1	Enfermedad Tromboembólica Venosa previa (ETV)	
3.1.1.3.2	Inmovilización secundaria a cirugía	
3.1.1.3.3	Inmovilización secundaria a traumatismo	
3.1.1.3.4	Inmovilización sin cirugía ni traumatismo	
3.1.1.3.5	Obesidad	
3.1.1.3.6	Antecedentes cardiológicos previos	
3.1.1.3.7	Neoplasias	
3.1.1.3.8	Antecedentes familiares de ETV	
3.1.1.4	INTERRUPCION DE LA VENA CAVA INFERIOR.....	80
3.1.1.5	EXISTENCIA DE TROMBOS INESTABLES.....	82
3.2	SEGUIMIENTO GAMMAGRAFICO A LOS 12 MESES.....	83
3.2.1	ASOCIACION DE DIVERSOS FACTORES CON LA EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 12 MESES.....	85
3.2.1.1	EDAD Y SEXO.....	85
3.2.1.2	ANTECEDENTES PERSONALES.....	87
3.2.1.2.1	Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV)	
3.2.1.2.2	Inmovilización secundaria a cirugía	
3.2.1.2.3	Inmovilización secundaria a traumatismo	
3.2.1.2.4	Inmovilización sin traumatismo ni cirugía	
3.2.1.2.5	Obesidad	
3.2.1.2.5	Antecedentes cardiológicos previos	
3.2.1.2.6	Antecedentes familiares de ETV	
3.2.1.3	INTERRUPCION DE VENA CAVA INFERIOR.....	91
3.2.1.4	EXISTENCIA DE TROMBOS INESTABLES.....	92
3.3	SEGUIMIENTO GAMMAGRAFICO A LOS 18 MESES.....	93
3.3.1	ASOCIACION DE DIVERSOS FACTORES CON LA EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 18 MESES.....	94
3.3.1.1	EDAD Y SEXO.....	95
3.3.1.2	ANTECEDENTES PERSONALES.....	95
3.3.1.2.1	Enfermedad Tromboembólica Venosa Previa	
3.3.1.2.2	Inmovilización secundaria a cirugía	
3.3.1.2.3	Inmovilización secundaria a traumatismo	
3.3.1.2.4	Obesidad	
3.3.1.3	INTERRUPCION DE VENA CAVA.....	97
3.3.1.4	EXISTENCIA DE TROMBOS INESTABLES.....	98



3.4	EVOLUCION Gammagrafica a los 6 y 12 meses.....	100
3.5	EVOLUCION Gammagrafica a los 6 y 18 meses.....	102
3.6	GRAFICOS.....	104
3.6.1	Seguimiento gammagrafico a los 6 meses.	
3.6.2	Anticoagulación-Evolución gammagráfica a los 6 meses.	
3.6.3	Enfermedad tromboembolica venosa previa (6 meses).	
3.6.4	Inmovilización secundaria a Intervención Quirúrgica (6 meses).	
3.6.5	Seguimiento gammagráfico a los 12 meses.	
3.6.6	Enfermedad Tromboembólica Venosa previa (12 meses).	
3.6.7	Inmovilización secundaria a Traumatismo (12 meses).	
3.6.8	Seguimiento gammagráfico a los 18 meses.	
3.6.9	Evolución gammagráfica. Normalización.	
3.6.10	Evolución gammagráfica. Disminución.	
3.6.11	Evolución gammagráfica. Persistencia.	
3.6.12	Evolución gammagráfica. Nuevos defectos.	
<b>4.</b>	<b>DISCUSION</b>	
4.1	EVOLUCION DEL TEP. ASPECTOS GLOBALES.....	105
4.2	RECURRENCIA DEL TEP.....	108
4.3	DISCUSION METODOLOGICA: LA Gammagrafia de perfusion pulmonar...	114
4.4	FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCION DEL TEP. SIGNIFICACION ESTADISTICA EN NUESTRA SERIE.....	122
4.5	EDAD Y SEXO EN LA EVOLUCION DEL TEP.....	124
4.6	TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN LA EVOLUCION DEL TEP.....	126
4.7	ETV PREVIA EN LA EVOLUCION DEL TEP.....	132
4.8	INMOVILIZACION SECUNDARIA A CIRUGIA O TRAUMATISMO EN LA EVOLUCION DEL TEP.....	133
4.9	ENFERMEDADES CARDIOLÓGICAS PREVIAS EN LA EVOLUCION DEL TEP.....	137
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	139
<b>6.</b>	<b>RESUMEN</b> .....	142
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	145

I N T R O D U C C I O N

# 1. I N T R O D U C C I O N

**1.1 REVISION CONCEPTUAL:** El saber que el embolismo pulmonar no es un trastorno en sí mismo, sino sencillamente, la complicación de la Trombosis Venosa Profunda (T.V.P) representó un avance conceptual importante (1,2,3). La historia natural de la Trombosis Venosa Profunda, su diagnóstico y las posibilidades de tratamiento fueron interrogantes que comenzaron a ser planteados con preocupación a la vista de, en ocasiones, sus fatales consecuencias: el embolismo pulmonar.

Este concepto ha cambiado el planteamiento diagnóstico y también el terapeutico en el sentido de desarrollar técnicas que ayudan a identificar y a tratar las fuentes embolígenas.

El progreso en el diagnóstico, tratamiento y prevención que en los últimos 30 años se ha producido en la enfermedad tromboembólica es evidente. Sólo basta considerar que en 1959 el embolismo de pulmón era diagnosticado basándose en criterios clínicos, radiográficos y electrocardiográficos, y que la eficacia de la heparina no había sido todavía demostrada (4).

Existen tres factores principales conocidos como favorecedores de la trombosis en el territorio venoso. Estos son la estasis, la lesión de la íntima venosa y las alteraciones en el sistema de coagulación-fibrinolisis. Experimentalmente se ha demostrado el papel potencial de estos tres elementos.



No son totalmente conocidos los fenómenos exactos que inician la trombosis venosa; se sabe que la agregación de las plaquetas en una zona vecina a la válvula venosa es un fenómeno inicial frecuente. El desarrollo de estos acúmulos de plaquetas conduce a la elaboración de materiales que potencian la coagulación y la formación del trombo de fibrina. Una vez formado, el trombo crece al acumularse más plaquetas y capas de fibrina, que en examen anatomopatológico se ven como las "líneas de Zahn". En un porcentaje desconocido de casos, el trombo rojo se inicia sin el fenómeno plaquetario inicial. Convencionalmente, se ha creído que el trombo venoso generalmente es "rojo", compuesto principalmente por fibrina y hematíes; y que el trombo arterial es "blanco", debido a la preponderancia de plaquetas separadas por bandas de fibrina.

Es asumido que el inicio del trombo arterial se debe a la agregación plaquetaria. El estudio de Havig (2) mostró que en las venas la formación inicial del trombo probablemente no sea debida a una fuerte agregación plaquetaria inicial. Plaquetas y fibrina se mezclaban al inicio del trombo venoso siendo imposible distinguir qué fenómeno había ocurrido primero; si la agregación plaquetaria o la formación de fibrina. Quizás ésta sea la razón por la que el ácido acetil-salicílico, antiagregante plaquetario, no sea eficaz en la prevención de las Trombosis Venosas.

Después de formado, el trombo no permanece estático. Se resuelve por uno ó dos mecanismos: fibrinólisis y organización.

La organización termina el trabajo de la resolución. El trombo residual se incorpora a la pared venosa como una pequeña zona de tejido fibroso, que se reendoteliza. La organización puede englobar una ó mas válvulas, haciendolas incompetentes.

Cualquiera que sea el destino de un determinado trombo, la secuencia de la resolución se completa habitualmente en 7 a 10 días. En ese lapso, el trombo ha desaparecido ó se ha incorporado a la pared venosa. En cualquier momento del proceso de resolución, la TVP puede complicarse con el tromboembolismo pulmonar (TEP).

Los pacientes afectos de trombosis en miembros inferiores (mm. ii.) a menudo no muestran los signos clásicos de enrojecimiento, dolor, aumento de tamaño y temperatura. La concatenación de los fenómenos TVP y TEP no fue reconocida durante muchos años por una razón comprensible: La TVP tiene una pobre traducción clínica en muchas ocasiones, por lo que ésta es difícilmente diagnosticada según datos clínicos (Welch 1899, Dodd y Cockett 1956, Coon y Caller 1959, Lombe 1970) (5).

Estudios más actuales siguen demostrando la falta de fiabilidad de los datos clínicos para el diagnóstico de las TVP (6). En 1983 se publica un artículo de revisión de Moser acerca del Tromboembolismo venoso haciendo hincapié en el problema de prevención y tratamiento partiendo del conocimiento de la inespecificidad clínica de la TVP (7). En 1981 se comparan dos técnicas no-invasivas (la pletismografía de impedancia y la gammagrafía de fibrinógeno marcado con I-125) frente a la

venografía. Una vez más se tiene la oportunidad de constatar que no siempre tiene relación la existencia documentada de TVP con la aparición clínica (8).

La sagacidad de los antiguos clínicos no fue suficiente para relacionar los dos hechos, debido a este comportamiento "traidor" de las TVP. Fueron necesarios años para poner en claro la relación causa-efecto entre las trombosis venosas de miembros inferiores y la embolia pulmonar.

Por estas razones y otras referentes a las limitaciones en los métodos diagnósticos actuales, para obtener datos epidemiológicos sobre la frecuencia real de TVP nos hemos de referir a estudios necrópsicos. La autopsia nos aporta, en una entidad que a veces es clínicamente silente, datos de inestimable valía.

**1.2 FRECUENCIA REAL DE LAS TROMBOSIS VENOSAS PROFUNDAS :** Se estima que en EEUU. pueden ocurrir anualmente 250.000 casos de TVP clínicamente reconocidos (9). Los hallazgos macroscópicos de TVP en la disección completa de las venas de ambos miembros inferiores desde las venas plantares hasta la cava inferior fueron del 61,7% (10). Si unimos a esto el examen microscópico de las mismas, la prevalencia de la TVP sube al 72% (11).

La autopsia no solo ha contribuido a esclarecer la frecuencia de la TVP. También se ha demostrado que las venas profundas de las extremidades inferiores son el origen dominante de embolias pulmonares. Más del 95% de los embolismos clínicamente significativos parten de las TVP de mm.ii, sean o no detectables clínicamente (1,2,3). Se sabe que en la mayoría de las ocasiones existe más de una fuente embolígena, pero los embolismos más graves están caracterizados por trombos procedentes del segmento ileo-femoral y de la vena cava inferior. Y que los trombos de las venas ilíacas internas, trombosis de miembros superiores, venas centrales o de las cámaras cardíacas derechas excepcionalmente plantean problemas graves de embolismos de pulmón(2).

Otro aspecto importante, que han desvelado los estudios necrópsicos es el hecho de que los trombos formados en los territorios distales embolizan tan frecuentemente como los proximales, y por lo tanto su peligro potencial no debe ser ignorado (2). A pesar de que ha habido autores como Moser que

postulan que las TVP situadas por debajo del hueso popliteo (distales) apenas tienen riesgo embolígeno (12).



**1.3 FRECUENCIA REAL DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR:** El embolismo de pulmón es también una afección con una gran inespecificidad clínica. Los fallos cometidos en el diagnóstico clínico del TEP son tanto por exceso como por defecto. La frecuencia real viene dada por los estudios necrópsicos.

En estudios postmortem, el TEP se sitúa en nuestro país en el 7% de una serie de 4.222 necropsias (13), cifra ésta muy parecida al trabajo de Corominas (14) y algo inferior a la encontrada por otros autores que oscilan desde el 8% al 52% (15,16,17,18).

Otros estimaron cifras del 64% en 61 autopsias realizadas (19) y del 69% sobre una serie de 508 necropsias (20). En nuestro hospital hallamos un 13% en 371 casos de autopsias revisadas (21).

En EEUU la incidencia de TEP está por encima de 630.000/año. De este grupo un 11% mueren dentro de la primera hora tras el comienzo de los síntomas. El otro 89% sobrevive a esa primera hora por lo que tienen oportunidad de un diagnóstico y tratamiento. De este grupo, en 400.000 pacientes (71%), el TEP no se diagnostica y fallecen 120.000 ya que la mortalidad de un TEP no tratado es aproximadamente un 30%. Sin embargo de los 163.000 en los que se realiza un diagnóstico exacto y se instaura un tratamiento apropiado la supervivencia es del 92% (22).

Es sabido que el TEP presenta una gran dificultad para su diagnóstico en vida. Bombi, Solé y Cortes encuentran que desde un 40% a un 70% de pacientes que murieron por TEP no fueron diagnosticados pre-mortem (13). Lamentablemente las cifras no varían a pesar de los métodos de diagnóstico y tratamiento actuales.

La presencia de factores de riesgo para TVP/TEP aumenta la sospecha clínica y pueden ser utilizados para tomar posturas en cuanto al diagnóstico y tratamiento. Algunos factores de riesgo pueden jugar un papel importante en la recurrencia del tromboembolismo y también en la resolución definitiva del mismo. A continuación se enumeran las afecciones que en la literatura se han identificado como factores de riesgo en la Enfermedad Tromboembólica Venosa.

#### 1.4 FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA

##### VENOSA:

##### Edad y Sexo

La prevalencia de embolismo pulmonar en las necrópsias sufren un progresivo incremento con la edad, desde un 3% en niños al 20% ó más en pacientes mayores de 60 años(23,24).

Sin embargo la edad no aparece como una variable independiente. Un incremento en la edad lleva unida una mayor incidencia de enfermedades y condiciones de riesgo para la enfermedad tromboembólica. La distribución en cuanto al sexo en los pacientes afectados de TEP, en niños como en adultos es equivalente. Sin embargo la incidencia de TVP es mayor en mujeres de 20 a 39 años comparada con la incidencia de ese mismo grupo de edad en hombres.(10).

##### Historia Previa de Enfermedad Tromboembólica

Este es el factor predictivo de mayor riesgo de recurrencia. Se sabe que en pacientes con antecedentes de episodios tromboembólicos, monitorizados mediante gammagrafía de miembros inferiores, la frecuencia de trombosis es del 60 al 70%.(25) En cuanto a sí las varices primarias por sí solas constituyen un riesgo significativo o no, es difícil de determinar. Los pacientes afectados de varices presentan otras anomalías oclusivas en el sistema venoso profundo desconocidas en muchos casos.

## Enfermedades Cardíacas

Los pacientes afectados de enfermedades cardíacas forman el grupo más numeroso de casos con embolismo de pulmón en las series necrósicas. Podría ser debido a la alta prevalencia en la población general de problemas cardíacos, aunque también puede ser debido a que estos pacientes no soporten un episodio de embolismo pulmonar que transcurriría prácticamente asintomático en individuos sin enfermedad cardíaca.

## Neoplasias

Como segundo grupo más importante, en los hallazgos necrósicos de embolismo pulmonar, se encuentran los pacientes afectados de algún tipo de neoplasia

Hace un siglo, Trousseau fue el primero en describir la asociación de flegmasia cerulea dolens con el carcinoma de estómago.

Dentro de las neoplasias existen algunas con más alto riesgo que otras: ocurre TEP en un 35% de los pacientes con cáncer de páncreas, una alta prevalencia también se presentó en cáncer de pulmón (20%). En neoplasias del tracto genitourinario tanto del hombre como de la mujer ocurre en un 19%. En neoplasias de estómago en un 16%, de colón en un 19% y de mama en un 15%. Sin embargo el riesgo tromboembólico no se incrementa en las leucemias y linfomas, tumores cerebrales y lesiones malignas de cabeza y cuello (24).

## Traumatismos

Los traumatismos de extremidades inferiores, pelvis y columna tienen una influencia significativa sobre el riesgo del tromboembolismo venoso. El embolismo pulmonar fue hallado en series necrósicas en un 45 al 60% en pacientes con fracturas de tibia y fémur (26).

Diversos autores coinciden en que la duración de la inmovilización después del trauma ha sido una variable importante (1).

La observación de que incluso en pacientes con lesión unilateral de miembros inferiores los trombos venosos son generalmente bilaterales, supone que la estasis venosa asociada al tiempo de encamamiento es su principal mecanismo patogénico.

## Intervenciones Quirúrgicas

La Prostatectomía retropúbica es la intervención que se relaciona con más frecuencia (50%) con la existencia de TVP, detectadas por gammagrafía de Fibrinógeno marcado. En contraposición, hallamos un 4% en la resección transuretral de la próstata. Sin embargo, las operaciones transvaginales sólo se relacionan en un 9% con TVP.(27).

Por lo tanto, tras los procedimientos intraabdominales, particularmente pélvicos, se halla más riesgo de Enfermedad tromboembólica que en otras operaciones como las torácicas ó las de cabeza y cuello.

## Embarazo y Puerperio

Aunque el periodo de embarazo y puerperio presenta un mayor incremento en el riesgo de TVP (calculado en 5,5 veces más sobre las mujeres no embarazadas ni puérperas), el azar del embolismo pulmonar grave es comparativamente bajo. El TEP grave ocurre de uno a dos por 100.000 (28).

El tromboembolismo venoso fue clínicamente reconocido alrededor de uno por 200 embarazos (5,9 por 1000), siendo más frecuente en edades más avanzadas (9). La trombosis post-parto es 3 a 6 veces más frecuente que la trombosis antes del parto. Una cuarta parte de pacientes con trombosis post-parto tuvieron algún tipo de complicación obstétrica y una tercera parte tuvieron una historia previa de enfermedad tromboembólica (29). El riesgo de trombosis es el doble si la paciente es sometida a cesárea en vez de un parto vaginal.

## Tratamiento Estrogénico ó Contraceptivos orales

El riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso inducido por contraceptivos orales está incrementado de 4 a 7 veces. El riesgo comienza desde el inicio del tratamiento hasta 3 semanas tras su terminación. Y es seis veces mayor a dosis de 150 ugr. de estrógeno que con dosis de 50 ugr (30). Ocurre igual cuando los estrógenos son administrados para el manejo de enfermedades cardiovasculares, la supresión de la lactancia ó en el tratamiento del carcinoma prostático.

### Otras Causas de Parálisis e Inmovilidad

Los pacientes encamados o la falta de actividad muscular resulta en un progresivo descenso del retorno venoso y una estasis prolongada en las venas profundas de las piernas. Las trombosis venosas fueron halladas con estudios de Fibrinógeno marcado con I125 en el 60% de las parálisis de extremidades inferiores (31).

Igualmente una alta frecuencia de embolismo pulmonar se halló en pacientes con Sd. de Guillain -Barré. La enfermedad tromboembólica también presenta un grave problema en el manejo de los casos de paraplejia aguda con una prevalencia del 13% y una mortalidad del 3% entre las primeros 3 meses (32). Incluso individuos sanos confinados a un espacio restringido (aviones, automoviles...) desarrollan problemas tromboembólicos (33).

### Obesidad

En pacientes con un sobrepeso del 20% se ha encontrado un 22% de embolismos pulmonares(34). Datos éstos de estudios necrópsicos, que contrastan con el 14% de hallazgos en la población general.

Diversos autores, usando estudios de Fibrinógeno marcado, hallaron un incremento parecido del riesgo (1,5 a 2 veces) de enfermedad tromboembólica en pacientes obesos.

## Otros Riesgos

Grupo sanguíneo: Existen estudios que apoyan una baja frecuencia de tromboembolismos venosos en pacientes con grupo sanguíneo O. Y más predominio en los que tienen grupo A(35,36)

Historia Familiar: Periodicamente aparecen publicaciones de desarrollo de Tromboembolismos en varios miembros familiares. La mayoría de estos artículos recaen más en el dato anecdótico que en el mecanismo que lo produce. El mecanismo patogénico más claro y definido es la deficiencia de antitrombina III(37).

Sepsis por Gram-negativos: Desde que se sabe que la sepsis por Gram-negativos induce la coagulación intravascular, la alta frecuencia de tromboembolismos venosos no es de extrañar en el curso de este proceso.

Enfermedades Hematológicas: Se ha hallado una prevalencia elevada de TVP y TEP en trastornos mieloproliferativos como la Policitemia Vera (38) Trombocitemia Esencial (39) y la Metaplasia Mieloide Agnogénica (40). La trombocitosis post-esplenectomía constituye de por sí un factor de riesgo; sobretodo en aquellos pacientes en los que el número de plaquetas sea superior a un millón por ml. En la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna son más comunes los trastornos trombóticos venosos cerebrales, portales y hepáticos que el embolismo de pulmón (41).

Enfermedades Inflamatorias Intestinales : Los pacientes con Colitis Ulcerosa tienen de 2 a 3 veces más riesgo (24).



Enf.Cushing : Las complicaciones tromboembólicas han sido descritas en más de una tercera parte de los pacientes, indistintamente antes ó después de la adrenalectomía.

En pacientes con Homocistinuria y Síndrome de Behçet, el incremento en la frecuencia también ha sido bien documentado (42).

Existen otras enfermedades, condiciones y fármacos que se implican en el riesgo del desarrollo de Trombosis Venosas pero la asociación no está bien establecida.

**1.5 DIAGNOSTICO DE LAS TROMBOSIS VENOSAS PROFUNDAS:** Es ampliamente conocido que la clínica para el diagnóstico de las Trombosis Venosas es inespecífica.(43,44), ya que ninguno de los síntomas o signos de las trombosis venosas aparecen tan sólo en esta afección.

La excepción la constituye la Flegmasia Cerulea Dolens en la que el diagnóstico de Trombosis Iliofemoral masiva es clinicamente obvio. Pero este Síndrome representa menos del 1% de los pacientes con sintomatología de TVP.

Desgraciadamente los estudios han demostrado que menos del 50% de los pacientes con TVP presentan una suficiente inflamación ó edema para hacer el diagnóstico clínico. Por este motivo, la detección segura y precoz requiere el empleo de pruebas especiales como complemento de la Historia clínica y del examen físico.

Existen 3 técnicas que han sido rigurosamente validadas en el diagnóstico de las TVP de extremidades inferiores : la Flebografía de Contraste, la Pletismografía de Impedancia y la Gammagrafía de las extremidades después de la inyección con fibrinógeno marcado.(45).

En otro orden, no de uso, sino de validación, está el Radiovenograma ó gammagrafia con macroagregados de Albúmina y la técnica Doppler. Más recientemente ha ganado popularidad el uso

de ultrasonidos ó técnica "Duplex" (cuando se combina con las investigaciones Doppler).

Finalmente existen otras técnicas en investigación como el uso de nuevos radioisótopos (plaquetas marcadas con Indio, Fibrinógeno marcado con Tecnecio), la Angioscopia, la Venografía con sustracción digital y diversos estudios por ultrasonidos.

### 1.5.1 FLEBOGRAFIA

La Flebografía de miembros inferiores es la referencia "standard" para el diagnóstico de las Trombosis Venosas. Aunque este método se comenzó a usar hace más de 30 años, se retrasó la extensión de su aplicación. Y un motivo importante en ese retraso fue que las limitaciones en el diagnóstico clínico de las TVP se aceptaron hace relativamente poco tiempo (46).

La técnica para la realización de la Flebografía ascendente consiste en inyectar un medio de contraste radiopaco dentro de una vena dorsal del pie por lo que todo el sistema venoso de la pierna aparecerá opacificado.

Han sido descritas varias técnicas, la elección de esta depende principalmente de la preferencia del personal y la eficacia del equipo disponible.

El signo más directo de trombosis es la demostración del trombo mismo. Otros signos como la existencia de circulación colateral o la falta de relleno en alguna porción del sistema

venoso son signos indirectos (47).

Las complicaciones que la flebografía puede acarrear están unidas a su carácter invasivo. Puede provocar un significativo dolor en el pie y en las pantorrillas en algunos pacientes (48). El procedimiento puede verse complicado por flebitis superficiales e incluso trombosis venosa profunda en un pequeño número de pacientes con flebografía normal (43,48). Se ha publicado un 1,3% de desarrollo de TVP como complicaciones tras flebografía (43), datos que concuerdan con el 2-4% en el trabajo de Hirsh (49). También se han descrito casos de embolismos pulmonares (50).

Otras complicaciones de la venografía incluyen las reacciones de hipersensibilidad al contraste radiopaco y la necrosis local por extravasación del medio de contraste en el sitio de la punción. Muchos de estos efectos pueden ser evitados con una técnica muy cuidadosa ó bien usando un medio radiopaco isotónico ó diluyendo el concentrado standard al 40% (44,45).

Se han ensayado un considerable número de técnicas no invasivas , pero sólo tres se han evaluado ampliamente : Pletismografía de Impedancia, Gammagrafía de miembros inferiores con fibrinógeno marcado con I-125 y las técnicas de ultrasonidos Doppler.

Existen otras técnicas que incluyen formas de pletismografía, termografía y varios métodos isotópicos.

### 1.5.2 PLETISMOGRAFIA DE IMPEDANCIA

La pletismografía es un método no invasivo que detecta cambios de volumen. Se han usado muchas técnicas pletismográficas pero la de Impedancia ha sido la más evaluada por distintos trabajos.

La Pletismografía de Impedancia es sensible y específica para las trombosis de las venas proximales (poplíteas, femorales e ilíacas ) pero es poco sensible para trombosis de las venas de las pantorrillas.

El método está basado sobre el principio que todo cambio en el volumen sanguíneo (producido por un esfuerzo máximo respiratorio ó por cambios de presión mediante compresión neumática de los muslos ) resulta en cambios de la resistencia eléctrica (impedancia). Estos cambios están reducidos en pacientes con trombosis en las venas poplíteas ó más proximales.

La Pletismografía de Impedancia sólo detecta trombos que producen obstrucción al flujo venoso. Sin embargo, la prueba es negativa en muchos casos de trombosis de las venas en las pantorrillas porque estas no obstruyen de forma ostensible el flujo venoso. Ni tampoco detecta pequeños trombos proximales no oclusivos. En el caso de trombosis venosa proximales de larga duración, la prueba frecuentemente es negativa a causa del desarrollo de circulación colateral ó de trombos recanalizados.

Las series de pacientes más amplias publicadas son los trabajos de Hull en 1976 (51) y en 1978, por el mismo autor (43). En ellos se evalúan más de 300 pacientes y se concluye que la Pletismografía de Impedancia con respecto a la venografía, como prueba standard de referencia, tendría una sensibilidad del 93% y especificidad del 97% en el trabajo de 1976. En el segundo trabajo de 1978 se llega a similares conclusiones: un 92% de sensibilidad y un 96% de especificidad.

Toy y Schrier en 1978 publican una serie mucho más reducida que la de Hull, pero en la que hallaron una especificidad del 100% (44). En 1979 Gross y Burney encuentran una sensibilidad del 100% (45).

La sensibilidad acumulativa es del 95% y la especificidad del 96%. Por lo tanto, en pacientes con sospecha clínica de trombosis venosa, una Pletismografía de Impedancia positiva puede usarse como base para tomar decisiones terapéuticas, por supuesto en ausencia de condiciones clínicas conocidas que produzcan falsos positivos en la prueba (52, 53, 54, 55).

### 1.5.3 GAMMAGRAFIA CON FIBRINOGENO-I-125

El diagnóstico de trombosis venosa por este procedimiento depende de la incorporación del fibrinógeno marcado al trombo, el cual es captado midiendo el incremento de radioactividad. Esta técnica fue demostrada en animales (56) y en humanos (57) durante los primeros años 60.

La gammagrafía de miembros inferiores con fibrinógeno marcado detecta el 90% de los trombos agudos de las venas de las pantorrillas, pero sólo entre el 60-80% de los trombos proximales, dependiendo de su localización(46).

Esta técnica es relativamente insensible para los trombos formados en la zona superior de los muslos y es considerablemente ineficaz para los trombos de la pelvis; esto ocurre por la proximidad de la vejiga la cual contiene frecuentemente isótopos en orina y por la presencia de venas y arterias de gran calibre que producen un incremento en el conteo de partículas radiactivas.

El uso del fibrinógeno marcado está contraindicado durante el embarazo y en la lactancia, y no debiera ser usado en pacientes jóvenes que no tuvieran unas indicaciones muy justificadas, además el uso de fibrinógeno humano conlleva el riesgo teórico de transmisión de hepatitis sérica.

Su combinación con la Pletismografía ha sido presentada por varios autores como una alternativa a la realización de la flebografía (6,8,58). El trabajo de Hull en 1981 calculó los parámetros de validación, de ambas técnicas en conjunto comparadas con la venografía y se halló una sensibilidad del 90%, con una especificidad del 95%. Tanto el valor predictivo positivo como negativo fue del 93%. En el mismo trabajo, el valor predictivo positivo de la gammagrafía con fibrinógeno marcado fue del 83%. (8).

Moser en 1977 estudió a 33 pacientes comparando venografía, Pletismografía de Impedancia y Gammagrafía con fibrinógeno marcado (6). En un 70% existía acuerdo entre la prueba con fibrinógeno marcado y la venografía, en cuanto a la positividad de ambas, y en un 79% en cuanto a la negatividad.

A pesar de las limitaciones intrínsecas, Moser en su serie halla un 78% de acuerdos entre la venografía, la Pletismografía y la Gammagrafía. Con resultado negativo en la venografía, la Pletismografía fue negativa en el 100% de los casos, y en un 79% lo fue la gammagrafía (6).

#### 1.5.4 TECNICAS DE ULTRASONIDOS DOPPLER

El examen por ultrasonidos Doppler del flujo es un método no invasivo que ha sido evaluado como un test diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de TVP. En manos expertas es un procedimiento sensible para detectar trombos proximales y relativamente insensible en las trombosis de las pantorrillas (59).

Emitiendo un haz de rayos de ultrasonidos a una frecuencia de 5 mHz. se puede medir si existe flujo ó no dentro de los cauces venosos.

La técnica Doppler tiene muchas de las limitaciones de la Pletismografía de Impedancia. De tal modo que es relativamente insensible en las trombosis de las pantorrillas y puede fallar para detectar oclusiones parciales en trombos proximales.



Es menos sensible y específica que la Pletismografía de Impedancia porque el método que nos ocupa requiere una gran experiencia en su interpretación. La lectura del Doppler es subjetiva, al contrario que la Pletismografía, la cual proporciona un resultado preciso y objetivo.

En el trabajo realizado por B. Sigel y col (60), la técnica se realizó en 248 extremidades y comparadas con flebografía. El Doppler mostró una sensibilidad del 75% y una especificidad del 90,9%. Además se estimó la capacidad que tenía este método para distinguir entre trombos nuevos y antiguos. La sensibilidad de los ultrasonidos para detectar oclusiones nuevas es del 78% y para detectar viejas oclusiones del 67%.

El Doppler es un examen oportuno como "screening" y vigilancia en el seguimiento de las TVP. Es superior al examen clínico y comparado con la venografía alcanza una buena sensibilidad y especificidad. La especificidad es más alta que la sensibilidad. Consecuentemente, un resultado positivo es más seguro que uno negativo.

Numerosos autores han estudiado la validez del Doppler; en un total de 1258 pacientes evaluados, la sensibilidad media fue de un 83%, con un rango entre el 31% - cifra publicada en un trabajo de Johnson, en 1974 sobre 32 pacientes (61)- y un 100% dada por Lepore en el 1978 sobre 40 pacientes (62). La especificidad varía desde un 59% en el trabajo de Milne (63) y un 100% de Evans (64). Sobre el total de todos los pacientes

examinados por los distintos trabajos hubo una incidencia de falsos positivos del 13% y un 11% de estudios falsos negativos.

La variabilidad de los resultados de uno a otro trabajo justifica la actitud diferente frente a la técnica a lo largo de los años. Por un lado el entusiasmo de algunos investigadores frente a la creencia de otros de que los ultrasonidos tienen poco que ofrecer en este capítulo.

Aunque la explicación para unos resultados tan dispares no está nada clara, las limitaciones de la técnica juegan un papel importante. Un dato a tener en cuenta es que las tres cuartas partes de los errores documentados en la literatura han sido asociados con trombos confinados a las venas por debajo de la rodilla. Casi la mayoría de publicaciones asumen que el Doppler es ineficaz en este territorio -Bolton y Hoffman en 1975 (65), Evans (64), Jonhson (61), McCaffrey (66), Milne (63), Sigel (60), Strandness (67).

Sin embargo no faltan otros datos que apoyan la fiabilidad del Doppler por debajo de las rodillas. En el trabajo de Barnes y col.(68) se publica una correlación con la clínica del 84% en 55 pacientes con el diagnóstico clínico de trombosis de las pantorrillas .En este estudio la incidencia de falsos negativos fue sólo del 3%; y la sensibilida del 94%. La incidencia de falsos positivos fue alta (32%) y la especificidad relativamente baja, un 78%. La mayoría de estos errores podrían atribuirse a otras condiciones que alteren la velocidad del flujo en la vena

tibial posterior; tales como hematoma subfacial, celulitis y parálisis muscular.

Otros resultados que concuerdan con los trabajos de Barnes, son los de D.Sumner y A.Lambeth (69). Se da una concordancia con la clínica del 86%, una sensibilidad del 91%, especificidad del 84%, falsos negativos del 4%, y los falsos positivos del 29%. Comparados estos datos a los aportados por ellos mismos para las trombosis proximales no existen muchas diferencias: concordancia con la clínica del 92%, sensibilidad del 94%, especificidad del 90%, falsos negativos, un 5% y positivos 11%.

#### 1.5.5 OTRAS TECNICAS

Se han usado y se usan otras técnicas para el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica, pero menos refrendadas por estudios de validación. Entre ellas diversas formas de pletismografías, termografías, flebografía isotópica y tests sanguíneos que reflejan tanto la formación intravascular de fibrina como su degradación .

Los estudios hematológicos fueron altamente sensibles, aunque poco específicos. Y la medida de los productos de degradación del fibrinógeno tuvieron una significación diagnóstica tanto en la sensibilidad como en su especificidad (70,71).

En general estos tipos de tests a pesar de que son sensibles para las trombosis venosas agudas no son practicables de forma

rutinaria. Su principal desventaja es la falta de especificidad.

Los estudios iniciales con la fleboreografía sugieren que esta técnica es sensible para las trombosis proximales. Su sensibilidad para las distales no está bien definida pero puede ser mejor que la registrada por la Pletismografía de Impedancia ó el Doppler. La principal desventaja es que su interpretación es subjetiva.

Las promesas iniciales de la termografía aún no han sido evaluadas convenientemente para delimitar su validez y limitaciones.

La flebografía isotópica, al igual que la termografía, requiere una mas adecuada valoración. El "radiovenograma" (72,73) utilizado en algunas instituciones, queda dentro de las técnicas no validadas. Consiste en la inyección de macroagregados de albúmina, como los usados en la gammagrafía pulmonar, dentro de una de las venas dorsales del pie y visualizar con este material el sistema venoso de miembros inferiores. Con este procedimiento, la mayoría de las veces no se dibujan las venas de las pantorrillas.

Recientemente ha ganado popularidad el uso de ultrasonidos (llamados "Duplex" cuando se combinan con estudios Doppler) (74). Aún faltan estudios de seguimiento en aquellos casos en los cuales la prueba es negativa.

Elias, Boovier y otros compararon 297 pacientes, estudiados con Eco-Doppler y venografía. Los dos métodos coincidieron en sus resultados en el 95%. Las discrepancias se localizaron más a menudo en las venas distales. Tomando la venografía como prueba de referencia, la sensibilidad de Eco-Doppler fue del 98% y la especificidad del 95% (75).

Finalmente existen varios métodos de diagnóstico de las TVP, que están en un periodo de investigación: nuevos agentes radiactivos; por ejemplo plaquetas marcadas con Indio ó fibrinógeno marcado con tecnecio-99.

En cuanto a las aplicaciones de las plaquetas marcadas con Indio avanzan, en la actualidad, entre el campo de la investigación biomédica y del diagnóstico clínico por imagen.

El sistema vascular participa en muchas enfermedades como protagonista principal, por lo tanto si tuvieramos una técnica depurada que nos permitiera seguir a las plaquetas en el proceso patogénico, sería de una gran ayuda diagnóstica. Hay tres situaciones que predominantemente se beneficiarían de la técnica: las trombosis venosas profundas, trombosis cardíacas y el trasplante renal. Las futuras aplicaciones dependerían si se pudieran solventar ciertas dificultades: un marcaje rápido y una disminución del periodo entre la iniciación del estudio y el final del diagnóstico (76).

La Angioscopia (77) y la venografía con sustracción digital

son otras técnicas en espera de ulteriores estudios para establecer su utilidad clínica en el más amplio sentido.

**1.6 DIAGNOSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR:** Si complicado es el diagnóstico certero de las TVP, no es menos el de la embolia pulmonar. El diagnóstico clínico sólo nos proporciona un alto ó bajo grado de sospecha. Los hechos clínicos más sugerentes son aquellos pacientes que sufren un episodio brusco de disnea, nerviosismo y ansiedad, síncope ó presíncope. El dolor torácico, debido a isquemia ventricular derecha ó pleurítica, y la hemoptisis pueden ó no aparecer. Pero la ausencia de estos datos no invalida el diagnóstico.

Los hallazgos físicos son generalmente escasos y no específicos. La taquicardia de duración variable ocurre en la mayoría de los pacientes, pero otros signos cardíacos (ej: aumento del segundo tono, onda S en DIII...) tienen lugar sólo en embolismos masivos.

Los estudios complementarios de laboratorio tampoco tienen la capacidad de confirmar la sospecha. Desgraciadamente, no existe la prueba "standard" de laboratorio que corrobore el diagnóstico. La hipoxemia puede faltar y si está presente es inespecífica. La exploración radiográfica torácica es mayoritariamente normal. El electrocardiograma comunmente muestra sólo una taquicardia sinusal.

Goldhaber y col. publican unos resultados sobre los productos de degradación del fibrinógeno para la detección del embolismo de pulmón. La sensibilidad fue del 89%, especificidad

del 44%, valor predictivo positivo del 38%, y negativo del 92%. Entre aquellos pacientes con elevación de las cifras de estas sustancias y embolismo de pulmón ausente, en un 75% no tenían razón aparente. Estas determinaciones no son suficientemente validas para ser usadas en la práctica clínica como método de "screening" (71).

Todas estas pruebas tienen valor en cuanto que apoyan la sospecha inicial y descartan otras patologías ( neumotórax, infarto de miocardio, etc...). Sólo la Gammagrafía de Perfusión y Ventilación y la Angiografía pulmonar son verdaderamente definitivas.

#### 1.6.1 GAMMAGRAFIA PULMONAR DE PERFUSION

La Gammagrafía de perfusión pulmonar es, en esencia, un medio no invasivo que valora el flujo vascular pulmonar. La técnica es similar a la usada para medir el flujo regional en cualquier territorio del organismo, por embolización de partículas pequeñas de un rango de tamaño restringido.

La cámara de gammagrafía de Anger ha desplazado al explorador rectilíneo de perfusión, y es el único aparato que puede registrar la ventilación efectuada con gases radioisotópicos. Incorporando la cámara a un computador, con el fin de registrar, cotejar y perfeccionar los datos, no solamente se puede aumentar la información obtenida, sino que, además,



permite la reproducción y revisión de los análisis.

Las exploraciones de la perfusión se estandarizan en dos formas: 1) Antes de la inyección del isótopo, el sujeto hace varias respiraciones profundas, con lo que se aminoran los efectos espurios causados por microatelectasias. 2) La inyección se divide en partes iguales entre las posiciones supina y prona. Esta maniobra asegura incluso la distribución de partículas por todo el pulmón, y evita "alteraciones" que, en realidad, reflejan la dependencia de la gravedad en la distribución del flujo sanguíneo.

Para visualizar el pulmón , se usan dos tipos de partículas procedentes de la desnaturalización de la albúmina humana. Las microesferas de albúmina sérica humana tienen un rango de diámetro de 15 a 44  $\mu\text{m}$ ., y los macroagregados de albúmina tienen una mayor variabilidad en su tamaño de distribución, de 10 a 50  $\mu\text{m}$ . Una vez encajadas en el lecho capilar y arteriolar del pulmón, ambos tipos de partículas sufren procesos de proteólisis y otros mecanismos de aclaramiento, con una vida media entre 2 a 4 horas. Estas partículas son generalmente marcadas con Tecnecio-99.

Cuando se inyecta una dosis standard de 500.000 a 1.000.000 de partículas marcadas, sólo se ocluye alrededor de un 1 por 1000 ó 1500 del lecho vascular pulmonar. Esto, en un sujeto normal ó en la mayoría de las enfermedades respiratorias no produce un compromiso importante de la función pulmonar. Pero si existe

hipertensión pulmonar, el diámetro interno de los vasos más pequeños del lecho vascular puede estar reducido, por lo que es recomendable disminuir el número de partículas inyectadas a 100.000.

La no especificidad de la gammagrafía de perfusión ha sido reconocida durante años. Los defectos de perfusión son comunmente vistos tras un embolismo de pulmón, en áreas de consolidación pulmonar ó compresión, y en regiones de enfermedad obstructiva de vías aéreas (fenómeno de vasoconstricción refleja o destrucción vascular en el enfisema).

Aproximadamente el 80% de los émbolos aparecen como defectos que conforman la anatomía segmentaria, pero el 20% no son segmentarios. Contrariamente, aproximadamente el 80% de los defectos secundarios a enfermedades de vías aéreas no son segmentarios y el 20% si lo son. (Alderson y col. 1981) (78).

Cuando ocurre un defecto segmentario generalmente tiene lugar en áreas de moderada a grave obstrucción. Una combinación de estudios ventilación-perfusión arrojarían información acerca de la etiología del defecto de perfusión. Los defectos de perfusión causados por enfermedades de vías aéreas coincidirán con anormalidades en la ventilación, sin embargo los causados por embolismo de pulmón son casi siempre asociados con ventilación normal. Las áreas llamadas de "mismatching", con ventilación normal y pobre perfusión, son generalmente sospechosas de embolismo pulmonar.

Las causas de anomalías en la perfusión de alguna zona pulmonar, serían, en resumen: (79)

1) Oclusiones intraluminales del lecho vascular, ej: trombos embolizados, formación de trombos "in situ", grasa, material tumoral, líquido amniótico, estenosis vascular, parásitos.

2) Compresión extraluminal del lecho vascular, por ejemplo, por crecimiento ó tumoración de las estructuras mediastínicas.

3) Anastomosis broncopulmonar, como en las enfermedades inflamatorias (bronquiectasias) y algunos tumores (carcinoma broncogénico). Estos procesos resultan en el desarrollo de anastomosis entre el sistema bronquial de alta presión y el sistema arterial pulmonar de baja presión.

4) En situaciones de incremento de la resistencia vascular, causado por fallo cardíaco congestivo, neumonía, hemorragia, ó infarto.

5) Hipoxia regional y vasoconstricción refleja en el bronquítico crónico obstructivo ó el asmático.

Hay varios criterios para clasificar los distintos defectos de perfusión que aparecen en la gammagrafía pulmonar. Existen dos clasificaciones complementarias: La primera se trata de varios grados de defectos subsegmentarios; pequeño (cuando es menor de un 25% del parénquima pulmonar), mediano (entre el 25-75%), y grandes (mayores del 75%). La segunda clasificación trata de agrupar los defectos de forma anatómica en :segmentarios, lobares o pulmonares.

Si existen anormalidades en la Radiografía y éstas se corresponden en tamaño y localización a los defectos de perfusión, la gammagrafía será indeterminada para embolismo pulmonar.

La Radiografía de tórax es esencial para una interpretación exacta de los estudios de Ventilación-Perfusión, aunque por sí misma no sea ni sensible ni específica para el diagnóstico del TEP (80). Muchas de las características que aparecen en la Radiografía de un embolismo pulmonar (elevación de un hemidiafragma, atelectasias, infiltrados, hiperclaridad, derrame pleural, engrosamiento de las arterias pulmonares, etc...), pueden estar presentes en otras afecciones (81). Además, cerca de un 40% de pacientes con TEP tienen una Radiografía de tórax normal(79). Por lo que un defecto de perfusión en un área que tiene una anormalidad en la Radiografía puede o no puede ser debido a un embolismo de pulmón, y la gammagrafía no contribuye a aclarar ninguna etiología de este defecto. La utilidad de las gammagrafías para confirmar el diagnóstico de TEP se incrementa con una exploración radiográfica de tórax normal.

El interpretador de la gammagrafía tiene que determinar subjetivamente el tamaño y la localización de las anormalidades de perfusión, la presencia o ausencia de hallazgos correspondientes en la radiografía de tórax, y la presencia o no de anormalidades en la gammagrafía de ventilación.

### 1.6.2 Gammagrafía de Ventilación

La gammagrafía de Ventilación ha aumentado de forma importante la especificidad diagnóstica de los estudios isotópicos del pulmón.

Habitualmente, el paciente se estudia en posición sentada, con la cámara de escintigrafía colocada en posición que permita obtener la vista más útil (como posterior, anterior). Después de varias respiraciones hasta la capacidad pulmonar total, se conecta al paciente a un espirómetro que contiene la mezcla de gases radiactivos. Generalmente se hace una inspiración inicial con esa mezcla hasta la capacidad pulmonar total, y se registra (escintigrafía de respiración única). En seguida, el paciente respira a volumen corriente, mientras se registra la distribución del gas radiactivo: ésta es la fase del lavado del estudio. Cuando se ha equilibrado la concentración de radioactividad entre los pulmones del paciente y el espirómetro (fase de equilibrio), el paciente vuelve a respirar aire ambiental. Durante la fase de lavado, continúa el registro. La fase final del lavado es más sensible en la detección de las anomalías ventilatorias que el método de la respiración única y es la fase que se ha de usar para la interpretación.

Los agentes corrientemente usados incluyen el Krypton-81, Xenon-133, Xenon-127 (82) y los aerosoles de Tecnecio-99, pero



ninguno es el ideal por diversos motivos. Aunque con el Krypton-81 se consigue imágenes de alta calidad (83,84) es producido por ciclotrón, es caro y limitada su disponibilidad. El Xenon-133, más ampliamente usado que el Krypton-81 está limitado por su baja energía, alta dosis de radiación y costo. Los factores del costo también limita el uso del Xenon-127.

Taplin y Poe (85) propusieron un método de obtención de imágenes pulmonares usando aerosoles con radioisótopos inhalados. Varios agentes marcados con Tecnecio-99 incluyendo el perteneoctato, sulfuro coloidal y ácido panteico (DTPA), así como el Indio-113 han sido fabricados en aerosoles.

Aunque los estudios isotópicos son medios muy usados en toda la sistemática diagnóstica del TEP, el método diagnóstico de la enfermedad aguda por excelencia, es la angiografía pulmonar (7,85,86,87,88). De entrada, toda sospecha de TEP con gammagrafía no diagnóstica así lo requeriría. No obstante, las técnicas para diagnosticar las TVP de miembros inferiores pueden evitar que se realicen en algunos casos.

### 1.6.3 ANGIOGRAFIA PULMONAR

Es mayoritariamente aceptada como la prueba standard para el diagnóstico del embolismo pulmonar (89).

Pero este procedimiento no es aplicado tantas veces como podría pensarse. Las razones para ello son la necesidad de un

recinto y personal adecuado, un costo incrementado, su naturaleza invasiva, y sus riesgos potenciales. La angiografía pulmonar se realiza sobre todo a pacientes con gammagrafía indeterminada(90), a los que van a ser sometidos a interrupción de cava inferior, en embolectomía pulmonar, previo al uso de agentes trombolíticos y en pacientes con riesgos para la anticoagulación. Con respecto a este último punto, se han realizado distintos trabajos sopesando el riesgo de la anticoagulación frente a un falso diagnóstico de TEP(91).

La angiografía de contraste del lecho pulmonar fue descrita primeramente a últimos de los años 30 por Robb y Steinberg. La aplicación inicial fue para la evaluación de la Hipertensión pulmonar y el Cor-pulmonale. En 1963 se da a conocer la aplicación en el diagnóstico del TEP (92,93).

La interpretación es inmediata a la observación cuidadosa de la opacificación del árbol vascular. En particular, la evidencia de defectos intraluminares y la terminación abrupta de los vasos son representativos de embolia pulmonar. Las áreas de pobreza vascular o de enlentecimiento o flujo disminuido son considerados como no específicos para el diagnóstico.

Existen estudios experimentales cuyo objetivo fúe establecer un tiempo límite tras el cual la angiografía no debe ser hecha. En algunos departamentos de Radiología, la angiografía pulmonar no se realiza si la sospecha de embolia ocurre en un tiempo mayor de tres días. Sin embargo, los datos concernientes al tiempo de

resolución del émbolo pulmonar en humanos son conflictivos y muy variables. La más rápida disolución del trombo fúe a las 30 horas, dato documentado angiográficamente. En este mismo paciente otro émbolo persistió al menos tres días (94). Los mismos autores demostraron la desaparición del émbolo en dos pacientes a los 25 y 128 días.

Se podría concluir que un examen angiográfico negativo realizado en las primeras 48 horas hace el diagnóstico de embolismo pulmonar altamente improbable. Pero, por otro lado si el episodio embólico tuvo lugar tan lejano como siete días atrás, aún podría estar el émbolo presente y demostrable.

Los falsos positivos o falsos negativos de la angiografía están basados en estudios necrópsicos. Estos han de realizarse cuando el tiempo de fallecimiento y la autopsia ocurre cerca de la angiografía pulmonar.

Los trabajos que han valorado la sensibilidad y especificidad de la técnica en ciertas ocasiones han presentado resultados conflictivos. En general, los falsos negativos se obtuvieron cuando los émbolos estuvieron presentes en pequeñas arterias de tercer orden (87). En otro trabajo los falsos negativos llegaron al 20% de los casos y 10% de falsos positivos (95), resultado éste que podría sugerir que la angiografía pulmonar no es un método tan excelente. Sin embargo, los altos porcentajes de falsos negativos están ligados a una técnica



pobre, por debajo de una calidad óptima.

El trabajo de Novelline y col. (96) consistió en seguir a 167 pacientes no tratados porque tuvieron una angiografía pulmonar negativa. Las implicaciones de los resultados llevaron a la convicción de que una angiografía pulmonar negativa con una técnica cuidada y en manos expertas excluye el diagnóstico de embolismo pulmonar.

Cheely y col. (97) siguieron clínicamente durante 13 meses a 144 pacientes, concluyendo que los pacientes con angiografía pulmonar negativa no deben ser tratados basándose sólo en sospechas clínicas.

Por todo lo dicho hay que considerar a la angiografía como el "gold standard" de las exploraciones para embolismo pulmonar.

Las complicaciones de la angiografía han sido objeto de muchas revisiones.

Ranniger recoge en una serie de 241 pacientes dos episodios de parada cardiorrespiratoria y cinco de inyección de contraste dentro del pericardio o miocardio (98).

Dalen y col. recogieron 13 complicaciones en 367 angiografías pulmonares. Hubo una muerte en un paciente con Hipertensión pulmonar inmediatamente tras la inyección del contraste. Otras incidencias fueron: dos casos de perforaciones,

fiebre, episodio de fibrilación auricular, broncospasmo, edema angioneurótico y anafilaxia (88).

Stein y col (99) registraron de 122 angiografías llevadas a cabo, 18 complicaciones. Contaba con dos fallecimientos no atribuibles clínicamente a la realización de la técnica. Otras fueron: hematomas, infección, trombosis venosas, arritmias, angina, reacción vasovagal y fiebre. No hubo perforación cardíaca, hecho que los autores atribuyeron al uso de catéteres flexibles.

No se publicó ningún fallecimiento en el Ensayo con Urokinasa en el Embolismo pulmonar (UPET) (100), durante el cual se llevaron a cabo 310 angiografías. Se dieron otras complicaciones como un caso de perforación cardíaca y cinco de arritmias ventriculares.

En el trabajo de Novelline (96) en el que se practican 302 angiografías pulmonares, no hubo ningún caso de muerte o complicaciones serias. Sólo en tres pacientes se requirió lidocaina por arritmias ventriculares y un episodio de bigeminismo de resolución espontánea.

Mills y col. (101), en la serie más amplia publicada de 1350 casos, encontró tres muertes. Todos los pacientes que murieron sufrían de Hipertensión pulmonar. Otra complicación se refería a un shock cardiogénico en el momento de la inyección. El ventrículo derecho se perforó en 14 pacientes, pero sin secuelas

serias. Otras fueron: 11 casos de arritmias, 11 episodios de reacción al contraste, cinco paradas cardiorrespiratorias, extravasación del contraste y hematoma.

Existen más trabajos que relatan complicaciones, pero son series más limitadas y cuyas incidencias no varían mucho de las ya comentadas.

Hay que resaltar que casi todas las muertes habidas en la práctica de esta técnica son pacientes con Hipertensión pulmonar u obstrucción vascular pulmonar. El mecanismo de muerte no es totalmente conocido. Se especula con hipótesis acerca del reflejo vasoconstrictor pulmonar o también con una posible isquemia miocárdica debido al contraste.

La angiografía por sustracción digital es un procedimiento que combina un aparato convencional de Rayos X, con una cámara de video de alta resolución y un sistema de ordenador que almacena los datos, los procesa y visualiza las imágenes (102). Este sistema ha sido utilizado para otros territorios, como los lechos vasculares intracraneal, abdominal y periférico.

En el trabajo de Pond y col. (103) se compararon la especificidad y sensibilidad entre la angiografía convencional y la angiografía por sustracción digital. Ambos parámetros de validez fueron superiores en la sustracción digital.

Estudios que evaluaron la sustracción digital con las

exploraciones gammagráficas concluyeron que ésta es válida para los vasos pulmonares principales y en ocasiones para las ramas periféricas (104). Sin embargo, la experiencia de Goodman no es tan exitosa (105), más paralela a los trabajos experimentales de Reilley con perros, la angiografía por sustracción digital no fue tan resolutiva en los trombos de las ramas más periféricas como en las centrales.

No es muy seguro que la fiabilidad, reproductibilidad, o resolución espacial de la angiografía por sustracción digital del lecho vascular pulmonar sea adecuada.

Musset y col. en un trabajo sobre 54 pacientes llegan a la conclusión de que la angiografía por sustracción digital no puede excluir el diagnóstico de tromboembolismo de pulmón (27% de resultados de falsos positivos). Mostró una buena sensibilidad (94%) en los embolismos de pulmón masivo (106).

Por otro lado esta técnica tiene las ventajas de no precisar caterización cardíaca, requiere menos material de contraste y menos tiempo de exposición a las radiaciones ionizantes que los estudios convencionales. Es por lo tanto una técnica muy aceptable en pacientes que requieren una terapia trombolítica, en los que tienen problemas renales, o Hipertensión pulmonar. Pero hasta que la fiabilidad y resolución espacial de este método sea mejor, la angiografía convencional es el procedimiento de elección en la documentación del embolismo de pulmón.

#### 1.6.4. OTRAS TECNICAS

Existen otras técnicas para el diagnóstico del embolismo que están en vías de experimentación e investigación. Como es el uso de plaquetas marcadas con material radiactivo que no ha sido aún incluida en la práctica clínica (76,107,108,109,).

La Angioscopía es otra modalidad diagnóstica en potencia a desarrollar (77,110). La TAC podría usarse satisfactoriamente en los casos de embolismos grandes y centrales (111,112).

Aún no existen muchos trabajos usando imágenes de Resonancia Magnética. Parece ser que esta técnica no identifica bien los émbolos en las ramas lobares (113,114).

Como en todas las técnicas, el bagaje de la experiencia y la adherencia a la rigurosidad de su realización son esenciales. La prueba mejor validada y definitiva es ineficaz si se lleva a cabo con una mala técnica y en manos inexpertas.

## **1.7 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA**

### **1.7.1 Heparina y Anticoagulantes orales**

La Heparina constituye el tratamiento de elección en la fase aguda de la ETV. Su efecto principal es la inhibición del crecimiento del trombo, actuando sobre la cascada de la coagulación en presencia de antitrombina III, inactiva de forma irreversible a los factores de la coagulación IXa, Xa y trombina.

Una vez establecido el diagnóstico de ETV la instauración del tratamiento heparínico es inmediato.

Sin embargo existen algunos puntos a considerar y otros que necesitan de futuras investigaciones en el tratamiento con Heparina.

Hay que considerar que la Heparina, por sí misma, no reduce el riesgo embólico ni favorece la resolución del trombo. Al detener el crecimiento del trombo, permite la acción que el sistema fibrinolítico actúe sin oposición. De este modo, la heparina acelera indirectamente la resolución de los trombos y reduce el tamaño de los émbolos potenciales. Es importante destacar que el paciente heparinizado permanece con riesgo embólico hasta que se haya disuelto o se organice el trombo. En este sentido, la heparina no es un fármaco antiembólico, y la embolización que se produce en los primeros días de la

heparinoterapia no refleja un "fracaso de la heparina". Sólo el crecimiento de un trombo o la iniciación de uno nuevo es evidencia de fracaso en el tratamiento.

Parece que existe acuerdo general en que el régimen óptimo de administración consiste en dosis intravenosas continuas que mantengan el tiempo de tromboplastina activada por encima de 1,5 veces los valores de control (115). Sin embargo, no está claro que tal régimen sea superior a la administración intermitente de heparina subcutánea ó intravenosa (116, 117).

Por otro lado, el control del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) no es una medida directa del efecto antitrombótico de la heparina, que se debería evaluar por medio de observaciones del crecimiento del trombo venoso, estudios aún no realizados. Además el test de TPTA está sujeto a múltiples variables, incluso a lo largo del día (118). Tampoco las medidas de TPTA pueden predecir el riesgo de hemorragia, la complicación más importante en el tratamiento con heparina (119).

El riesgo de hemorragias está asociado a factores clínicos como la edad del paciente, antecedentes de hemorragias previas ó coexistencia de otras importantes enfermedades.

Otras complicaciones presentes en el tratamiento con Heparina son las reacciones alérgicas, muy infrecuentes y la trombocitopenia. No hay ideas claras acerca del mecanismo mediante el cual se produce la trombocitopenia, ni sobre la

actitud a seguir cuando ésta se presenta. Cuando la trombocitopenia es importante (menos de 50.000 plaquetas /mm ) la heparina debe ser interrumpida, como alternativa se han propuesto las heparinas de bajo peso molecular, la Prostaglandina E1 (120), cumarínicos y la interrupción de vena cava (121).

¿Hasta cuando se debe anticoagular a un paciente diagnosticado de un episodio agudo de ETV?. No existe respuesta categórica a esta pregunta; hay datos que sugieren que la proporción de recurrencias de trombosis venosas es importante al menos hasta 3 meses después del episodio agudo y sigue habiendolas hasta los 6 meses (89). En vista a estas observaciones, generalmente se mantiene el tratamiento anticoagulante al menos 6 meses.

Cuando el paciente es dado de alta hospitalaria, la anticoagulación se mantiene mediante cumarínicos, warfarina y algunos autores utilizan la heparina subcutánea, dos dosis diarias. Se sabe que todas estas opciones son igualmente eficaces y válidas (122,123).

Hay que tener en cuenta que el paso de heparina i.v a anticoagulantes orales debe ser progresivo y simultaneando ambas terapéuticas durante al menos 3 días hasta que los anticoagulantes orales alcancen su nivel óptimo de eficacia, de no ser así el paciente estará desprotegido durante algunos días. Se necesita realizar controles con el test de Tiempo de protombina hasta obtener valores algo más bajos de 1,5 veces el



control(125), con este regimen la eficacia es adecuada y el riesgo de hemorragias es el mínimo (122,123).

Para la profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa se utilizan las heparinas de bajo peso molecular, quizás el futuro del tratamiento esté unido a estas heparinas, que simplificarían los controles hematológicos (124).

Algunos autores como Moser, utilizan la Pletismografía de Impedancia para decidir hasta cuando mantener el tratamiento anticoagulante, ellos lo mantienen hasta que la Pletismografía sea negativa y haya desaparecido los factores clínicos de riesgo. En algunos pacientes en los que estos criterios no pueden llevarse a cabo, mantienen la anticoagulación indefinidamente; siempre en diálogo permanente con el paciente, que es informado sobre el riesgo de recurrencias de trombosis venosas contra el riesgo de mantener la anticoagulación ininterrumpidamente (89). Igualmente también mantienen el tratamiento anticoagulante si en la gammagrafía de perfusión de control siguen existiendo defectos de perfusión significativos.

### 1.7.2 Fibrinolíticos

Hasta el momento el tratamiento fibrinolítico es el de mayor poder de resolución de las Trombosis Venosas. La Estreptoquinasa, Uroquinasa y el Activador tisular del plasminógeno (r-TPA) son las tres drogas fibrinolíticas actualmente utilizadas.

Pero a pesar de la aparente ventaja de los fibrinolíticos, faltan estudios amplios, ensayos clínicos comparados que demuestren su superioridad en la práctica frente al tratamiento convencional anticoagulante.

Los agentes fibrinolíticos no obvian la necesidad de utilizar los anticoagulantes después de su uso, pero las preguntas que aún no se han resuelto serían: ¿ Podrían reducir la estancia hospitalaria y aportar una más rápida resolución del trombo venoso ?, ¿ Podrían reducir las secuelas de la TVP, por ejemplo la incompetencia valvular?, ¿ Tendrían beneficios tan amplios como superar las desventajas de su alto coste y el riesgo importante de hemorragias ?.

Aunque la terapia trombolítica resuelve el embolismo de pulmón en un periodo de tiempo corto y es contemplado como una de las opciones de manejo en aquellos casos de TEP masivos, no se ha demostrado diferencias en la mortalidad ni en la recurrencia con el tratamiento de heparina solamente (125,126).

Hay varios centros y estudios en marcha para aclarar todas estas cuestiones, el balance en contra de todos los beneficios potenciales es el peligro de hemorragias y el alto coste.

### 1.7.3 Interrupción de vena cava inferior

La interrupción de vena cava inferior ha sido utilizada

durante varias décadas como un medio de protección contra el embolismo pulmonar, en pacientes con trombosis venosas profundas de miembros inferiores.

Se han usado técnicas quirúrgicas, como la ligadura de la femoral, ligadura de la vena cava inferior, interrupción parcial o plicatura y clipaje. Hoy en día ya se han abandonado por su alta morbilidad y necesidad de realizar laparatomía con anestesia general, es por esto que se han desarrollado dispositivos transvenosos: filtros. El diseño del primer filtro data de los años 60. Actualmente se utilizan filtros percutáneos que se colocan a través de un cateter de pequeño calibre.

Existen varios modelos, cada uno con sus ventajas e inconvenientes ( Günther, Amplatz, Greenfield, Bird's nest, etc...).

Las indicaciones para la colocación del filtro pueden ser agrupadas en : absolutas, relativas y controvertidas. Absolutas:

1-Contraindicación absoluta de anticoagulación.

2-Complicación hemorrágica durante la misma.

3-Reembolismo en paciente con ETV activa y correctamente anticoagulado.

4-Emboismo pulmonar con repercusión hemodinámica y trombos amenazantes (en miembros inferiores o en cavidades derechas).

Relativas : 1-Pacientes con trombos amenazantes en territorio ilio-femoral y/o en vena cava inferior sin episodio

previo de TEP.

2-Embolismo pulmonar masivo-submasivo con repercusión hemodinámica en los que se ha descartado trombos residuales en miembros inferiores y/o cavidades derechas.

3-Trombosis venosa masiva de Miembros inferiores y/o vena cava inferior sin episodio de TEP previo. 4-

Paciente con episodio previo de ETV, que va a ser sometido a cirugía de alto riesgo.

Controvertidas: 1-ETV recurrente crónica con hipertensión pulmonar y corazón pulmonar crónico.

2-Previo a embolectomía pulmonar.

3-Embolismo pulmonar séptico recurrente a pesar de antibioticoterapia correcta.

4-Previo a tratamiento fibrinolítico venoso.

La eficacia del filtro para prevenir embolismos ha sido publicada en series variando según el tipo de filtro: para el filtro de Greenfield se ha dado hasta un 97% (127), con el Mobbin-Uddin hasta un 92% (128), un 100% para el Amplatz (129). En nuestra serie de 64 filtros colocados, la mayoría tipo Günther, la eficacia es superior al 96% según datos clínicos y del 100% según datos gammagráficos (130).

Se han descrito complicaciones secundarias al uso del filtro algunas tan importantes como la migración del mismo a cavidades cardíacas. Haciendo una valoración global no exceden al 17% entre mayores y menores (127,128,129,130). En nuestra serie hemos

tenido un 14,2% de complicaciones globales (131).

En la interrupción de cava mediante filtros existen también preguntas como algunas indicaciones que no están claras y como la falta de datos acerca del seguimiento a largo plazo y sobre la necesidad de tratamiento adicional, ya que el filtro es una barrera mecánica pero el proceso trombótico subyace sin ser tratado.

En nuestro Hospital hemos realizado un seguimiento de 3 a 50 meses, con una media de 26, realizando iliocavografías de control para evaluar la permeabilidad del filtro y otras incidencias que clínicamente pasarían desapercibidas. La permeabilidad fue del 84,2% (130). Nuestra experiencia es escasa para responder las dudas que se plantean al indicar la colocación de un filtro en v. cava. Se necesitan más trabajos con más pacientes y con un periodo mayor de seguimiento para poder asentar un conocimiento con este tipo de terapéutica.

**1.8 EVOLUCION DEL EMBOLISMO PULMONAR:** El émbolo en la vasculatura pulmonar tiende a la resolución de forma rápida gracias a la actividad fibrinolítica endógena. Pero existe una gran variabilidad individual y muchos factores que influyen, algunos conocidos y otros desconocidos aún. La antigüedad y composición del trombo, el grado de fragmentación, disposición de los vasos pulmonares y características propias de cada individuo son esgrimidos para responder a la falta de homogeneidad en la evolución del TEP (132).

También se sabe que la evolución es diferente, más rápida hacia la resolución, en animales que en humanos (132).

A pesar de la afirmación de Moser de que a las 6 semanas sólo alrededor del 10% de sus casos presentan alteraciones de la perfusión pulmonar (132). Otros trabajos muestran que la resolución total aparece tras meses, y que la persistencia de los defectos no es fenómeno extraño (133).

En realidad existen pocos trabajos que se hayan ocupado del seguimiento del Embolismo pulmonar, hecho que contrasta con la importancia en la práctica clínica que tiene esta afección.

La necesidad de realizar estudios de seguimiento que aclararan el curso natural del Embolismo pulmonar, se planteó en un primer lugar con el uso de agentes terapéuticos: drogas anticoagulantes, cirugía de la vena cava, embolectomía y agentes trombolíticos. No podía saberse hasta que punto dichas medidas

mejoraban el curso natural del embolismo , si éste era desconocido.

Los primeros trabajos datan de 1967, Tow y Wagner (134) y Poe y col.(135) evalúan la recuperación de las zonas mal perfundidas tras un TEP, de 69 y 20 pacientes respectivamente. Ambos utilizaron la gammagrafía pulmonar de perfusión como método de seguimiento.

Tow y Wagner (134) mostraron que la resolución completa a los 4 meses era más frecuente cuando los defectos iniciales eran menos graves, oscilaba entre un 20 y un 67% dependiendo de la gammagrafía inicial. La persistencia de los defectos estaba entre un 51 y un 75% y era la afectación intermedia la de menor persistencia. Encontraron que en un 65% los embolismos afectaban a los campos inferiores pulmonares y la afectación derecha era ligeramente superior a la izquierda.

Poe y col. (135) encontraron un restablecimiento de la perfusión pulmonar en las lesiones lobares entre 1 y 3 semanas sin embargo para las lesiones más pequeñas el tiempo de resolución es mucho más largo y variable, de 4 días a 4 meses.

En 1968 Murphy y Bulloch evaluaron la restauración de la perfusión pulmonar en 25 pacientes (136) durante 5 meses y encontraron un 92% de resolución completa de los defectos de perfusión iniciales. Tuvieron un índice de recurrencias de embolismos en ese periodo del 12% e identificaron como factores

indicativos de recurrencia: 1) defectos iniciales mayor del 35%, 2) asociación con enfermedades cardíacas 3) la existencia de TVP y/o TEP previo, sin otras enfermedades.

Dalen y col.(137), en 1969 realizaron un estudio de seguimiento en 15 pacientes mediante angiografía pulmonar. Este trabajo tiene especial interés por la utilización de la angiografía para el seguimiento. Encontraron que a partir del día 14 tras el embolismo se conseguían las primeras resoluciones completas, pero que existían pacientes en los que los defectos persistían semanas.

En 1970 dos trabajos abordaron el tema de la evolución del embolismo pulmonar, valorado por la realización de gammagrafías de perfusión pulmonar. S. Walker y col. (138) estudiaron a 74 pacientes diagnosticados de embolismo de pulmón durante 6 meses, encontraron que 1/3 de sus paciente mostraban una casi completa resolución. Ellos preconizaron que la perfusión se restablecería más rápidamente a los pocos primeros días tras el embolismo y más lentamente durante las 2 o 3 semanas posteriores.

Winebright y col. (139) reflejaron en sus resultados una influencia positiva hacía la restauración de la perfusión en aquellos pacientes que habían experimentado embolismos de menor cuantía, en cierta forma apoyaba parcialmente los resultados de algunos años atras encontrados por Tow y Wagner. La edad de los pacientes y le existencia de enfermedades cardíacas influían de forma evidente en la recuperación de la perfusión de los



defectos.

Tres años más tarde , en 1973 Paraskos y col. dieron a conocer los datos sobre un estudio de seguimiento de TEP de uno a 7 años sobre 70 pacientes. La resolución fue completa en el 65% de los casos y parcial en el 23%, en un 12% el embolismo persistía sin resolverse, la recurrencia fue documentada en un 2% y en otro 2% se desembocó en una situación de Cor-pulmonale crónico (140).

El planteamiento de un estudio a largo plazo se justificaba para establecer los casos de Cor-pulmonale crónico debido a embolismos pulmonares no resueltos, que ya habían sido descritos como casos aislados en la literatura.

Con el mismo objetivo Riedel y otros autores (141) siguieron a 76 pacientes con formas variadas de enfermedad tromboembólica venosa durante un periodo de 1 a 15 años. Concluyeron que un episodio único y agudo de embolismo no conlleva a hipertensión crónica grave, ésta era infrecuente tras un episodio subagudo o recurrente y se daba más frecuentemente en aquellos casos de embolismos silentes.

Recientemente, Prediletto y col. evalúan el curso natural del embolismo tratado con anticoagulantes (142). Llevaron a cabo el seguimiento mediante la práctica de gammagrafía de perfusión, el cálculo de diversos parámetros de intercambio gaseoso y la realización de radiografías de tórax. A los 6 meses persisten los

defectos segmentarios en un 36% y disminuyen o desaparecen en un 64%. Lo novedoso del trabajo de Prediletto es el intento de encontrar asociaciones significativas entre el grado de recuperación del parénquima pulmonar por gammagrafías y ciertos parámetros gasométricos que darían información adicional acerca del efecto del tratamiento.

Revisando la literatura se diría que el estudio de la evolución del embolismo pulmonar se ha planteado para dar respuestas a dos interrogantes: Primero, se necesita conocer el curso natural del embolismo, para poder evaluar la eficacia de los tratamientos. Segundo, cuantificar los casos de hipertensión pulmonar secundaria a embolismos no resueltos y cuales son los factores que influyen en esta evolución.

En ocasiones, en las que el émbolo no se resuelve ó éste se retrasa excesivamente, se puede provocar una situación grave de hipertensión arterial pulmonar y Cor-pulmonale crónico (141).

Varios estudios han mostrado que la hipertensión secundaria a un embolismo no resuelto ocurre en menos del 0,5% de los pacientes (22,143). Otros sugieren cifras más altas de un 2 a un 4% (144,145). Los pacientes que desarrollan Hipertensión pulmonar tienen un pronostico muy pobre. Riedel realizó un seguimiento durante 5 años, encontrando que sólo el 30% sobrevivía cuando la presión media en la arteria pulmonar era superior a 30 mm Hg. Los pacientes con presiones media por encima de 50 mm Hg tuvieron un 90% de mortalidad en el mismo periodo(146).

**1.9 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS:** El Tromboembolismo de pulmón constituye un problema sanitario de grandes dimensiones y enorme trascendencia, por su elevada morbilidad y mortalidad. En EEUU es la tercera causa de muerte hospitalaria y se presenta como complicación en el 2,5% de los ingresos (147).

El inquietante problema del TEP ha suscitado una amplia bibliografía al respecto, pero aún así existen muchos interrogantes que no están aclarados. Como por ejemplo el aspecto que aborda esta tesis: la restauración del flujo pulmonar tras un embolismo y los factores de los que depende.

La justificación del seguimiento del TEP radica en al menos tres razones con importantes implicaciones:

Primero, conocer la evolución natural del restablecimiento de la perfusión pulmonar, para evaluar la eficacia de tratamientos fibrinolíticos y anticoagulantes.

Segundo, valorar el problema de la hipertensión pulmonar crónica. El embolismo pulmonar crónico no resuelto conduce a los pacientes que lo padecen a situaciones hemodinámicas graves desarrollando hipertensión pulmonar y cor-pulmonale, que a veces requieren tratamiento quirúrgico.

Tercero, poder evaluar la recurrencia del TEP en pacientes ya diagnosticados de Enfermedad Tromboembólica Venosa, que por

esto constituyen una población de mayor riesgo. A veces la recurrencia del TEP es subclínica y sólo el seguimiento gammagráfico permite detectarlo. A través de su detección pueden elaborarse con más rigor las cifras de incidencia y prevalencia de TEP. Por último, otra razón sería la necesidad de profundizar en el conocimiento de la fisiopatología del Tromboembolismo pulmonar.

Evaluar la restauración de la perfusión pulmonar tras un TEP es posible por control gammagráfico, con todas las limitaciones que la técnica conlleva. Otro tipo de medidas como la arteriografía queda fuera de toda lógica y ética para este fin.

Los objetivos propuestos en este trabajo prospectivo fueron:

- 1) Conocer la evolución de los defectos de perfusión tras un embolismo a los 6, 12 y 18 meses.
- 2) Establecer un perfil evolutivo.
- 3) Identificar aquellos factores que se asocian con una evolución favorable ó desfavorable.
- 4) Evaluar la existencia de recurrencias subclínicas en nuestros pacientes.

**M A T E R I A L**  
**Y**  
**M E T O D O S**

## 2. MATERIAL Y METODOS

### 2.1 PACIENTES

Se incluyeron a 81 pacientes, 48 varones y 33 mujeres, con edades comprendidas entre 21 y 84 años ( media de 56 ), que fueron diagnosticados de Tromboembolismo de pulmón (TEP). El diagnóstico de TEP se realizó por gammagrafía de perfusión pulmonar (seis proyecciones), flebografía de miembros inferiores (mm. ii.) y/o angiografía pulmonar. Se excluyeron a aquellos pacientes que no tuvieran una flebografía de mm. ii. o una angiografía pulmonar diagnóstica.

Todos los pacientes forman parte del Estudio Prospectivo de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) que lleva a cabo el Servicio de Neumología del Hospital Universitario "Virgen del Rocio" de Sevilla. Desde Octubre del 1986 a Diciembre del 1990 se han protocolizado 224 pacientes con sospecha clínica de E.T.V , de los que en 160 se ha confirmado el diagnóstico, en 22 se excluyó y en 42 no llegó a demostrarse.

A) Recogida de datos en el episodio agudo: Se recogieron los antecedentes familiares y personales, síntomas, exploración física, datos electrocardiográficos, radiológicos y gasométricos; así como el resultado de la gammagrafía de perfusión pulmonar, flebografía de miembros inferiores o angiografía, del episodio agudo de Enfermedad Tromboembólica. También se recogió el tratamiento aplicado (fibrinolíticos, heparina, anticoagulantes

orales, e interrupción de cava). Las técnicas que se utilizaron en el diagnóstico de TEP se describen en el apartado de METODO

B) Recogida de datos en el periodo de seguimiento: Todos los pacientes fueron revisados en Consultas Externas al mes, 3, 6, 12 y 18 meses del embolismo pulmonar. Recogiendo síntomas que indicaran reembolismos, signos y síntomas de TVP en miembros inferiores, problemas derivados de la anticoagulación o la interrupción de cava. A los 6,12 y 18 meses se les practicó una gammagrafía de perfusión pulmonar que se comparó con la del episodio agudo. A los que se les había insertado un filtro en cava se les practicaba a los 6 meses una iliocavografía de control para visualizar el filtro y valorar la permeabilidad de la vena cava.

## 2.2 METODOS

### 2.2.1 TECNICAS DIAGNOSTICAS:

**GAMMAGRAFIA PULMONAR DE PERFUSION:** Para esta exploración se utilizaron macroagregados de Albumina (MAA), previamente preparados según el método descrito por Subramaniam (148). Las partículas así reconstruidas tenían un rango entre 10-90  $\mu$  de diámetro, con una media de 26 micras, no existiendo ninguna partícula con un diámetro mayor de 100 micras.

Con el paciente en decúbito supino se procedía a la administración i.v de 4-5 ml de macroagregados de albúmina marcados con Tc 99m, conteniendo un máximo de 1 mgr. de proteína.

Al paciente se le indicaba siempre que realizara inspiraciones profundas para una mejor visualización de las imágenes gammagráficas.

Las imágenes eran obtenidas inmediatamente después de la inyección i.v de las partículas, mediante una gammacámara Picker Dyna IV, con fotópico en 140 Kw, 15% de ventana y con una densidad de información de 2.500 cuantos / cm. El colimador utilizado era de agujeros paralelos para baja energía y alta resolución.

El sistema de multimagen ofreció las placas en formato 4, practicándose en todos los pacientes las proyecciones anterior, posterior y oblicuas posteriores. Finalmente estas placas fueron



interpretadas y valoradas por miembros del Servicio de Medicina Nuclear.

#### FLEBOGRAFIA DE CONTRASTE DE MIEMBROS INFERIORES:

Se realizó tras un ayuno de 8 horas, siguiendo la técnica de Rabinov y Paulin, con el paciente en decúbito supino y ligero anti-Trendelemburg.

Se procedió a la venopunción de una vena dorsal del primer dedo en cada pie, lo más distal posible, con aguja teflonada del calibre 18. Una vez canalizadas las venas se inyectó, de forma simultánea y rápida, un total de 150 cc de contraste entre ambas extremidades.

Todas las flebografías se realizaron con un equipo convencional de arterio-flebografía con un tambor hexagonal que admite chasis radiográfico de 30 x 120 cm, y provisto de un generador de 1000 mA.

El medio de contraste empleado inicialmente fue 200 ml de Iohexol.

Los criterios para el diagnóstico de la TVP fueron:

1º Presencia de defectos intraluminares, que son constantes en todas las placas en distintas proyecciones. Pueden ser defectos centrales ó excéntricos en la luz ó de forma lineal, de silueta quebrada ó roma. Es el criterio más seguro de Trombosis (45,46).

2º Terminación abrupta de la columna de contraste radiopaco, que aparece en el caso de obstrucción venosa.

3º Falta absoluta de relleno en todo el sistema venoso profundo ó alguna porción de este.

4º La derivación del flujo, representado por la aparición de la circulación colateral . La derivación parcial ocurre cuando sólo existen segmentos del sistema venosos profundo que están ocluidos.

#### ANGIOGRAFIA PULMONAR:

Se realiza inyectando ( material de contraste ) por vía percutánea femoral ( método de Seldinger ), en condiciones de asepsia. Se coloca el cateter en el interior de la arteria pulmonar principal y se procede a la inyección de 40 cc de Iohexol, en total.

El equipo radiográfico consta de: a) Mesa con tablero flotante con posibilidad de Tredelemburg y desplazamientos hacia arriba y abajo. b) Intensificador de imagen de alta resolución. c) Cambiador de placas de 35 x 35 y tubo de Rx para radiografías de 9000 revoluciones por minuto con alta disipación de calor y un generador de 2000 mA.

La interpretación fue realizada por personal especializado en Radiología vascular e Intervencionista; la evidencia de

defectos intraluminares y la terminación abrupta de los vasos son representativos de embolia pulmonar.

### 2.2.2 METODOS

Los pacientes con diagnóstico de certeza (al menos una prueba radiológica intravascular diagnóstica) de Tromboembolismo pulmonar fueron revisados en Consultas Externas, con objeto de seguir la evolución de la ETV.

Se les practicó una gammagrafía de perfusión pulmonar a los 6, 12 y 18 meses del episodio de Tromboembolismo pulmonar diagnosticado. La técnica de realización de la gammagrafía de perfusión ha sido anteriormente expuesta . Los defectos gammagráficos obtenidos fueron comparados con los iniciales (episodio agudo) e interpretados por facultativos especialistas en Medicina Nuclear. Se clasificaron en distintos compartimentos: evolución favorable ( disminución o normalización ) y evolución no favorable ( persistencia o nuevos defectos).

Se compararon y fueron clasificados igualmente, las gammagrafías realizadas a los 12 meses con los defectos encontrados a los 6, y los realizados a los 18 con los defectos encontrados a los 6 meses.

Se asociaron los datos así obtenidos, en diferentes grupos de evolución gammagráfica, con factores diversos como la edad, sexo, tratamiento anticoagulante, antecedentes personales, interrupción de vena cava, y existencia de trombos inestables en

la flebografía de miembros inferiores realizada en el episodio agudo. Definiendo el término de inestables como aquellos proximales (por encima del hueso poplíteo) y que tuvieran una porción no adherida de más de 2 cm. de longitud. El factor del tratamiento anticoagulante sólo pudo ser comparado hasta los 6 meses, ya que generalmente, se mantiene desde el episodio agudo a esa fecha.

### 2.3 ANALISIS ESTADISTICO.

El metodo estadístico para la comparación de dos variables independientes cualitativas utilizado, fue el test de Chi-cuadrado. Cuando existían celdas con valores inferiores a 5 en la tabla de contingencia, se utilizó el test de Fisher.

**R E S U L T A D O S**

## RESULTADOS

### 1. SEGUIMIENTO GAMMAGRAFICO A LOS 6 MESES.

Se realizaron 70 gammagrafías a los 6 meses del episodio agudo de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV). Treinta y siete (53%) presentaban una disminución con respecto a los defectos gammagráficos iniciales. En dieciseis la gammagrafía se había normalizado (23%). Quince (21%) persistían con los mismos defectos. Y en 2 pacientes habían aparecido defectos nuevos o aumento de los precedentes.

En la tabla 1 se resumen los hallazgos gammagráficos encontrados a los 6 meses de evolución. Están representados en la gráfica 1.

**TABLA 1**

SEGUIMIENTO GAMMAGRAFICO A LOS 6 MESES			
COMPARACION CON LOS DEFECTOS INICIALES			
EVOLUCION	DISMINUCION	37/70	(53%)
FAVORABLE	NORMALIZACION	16/70	(23%)
EVOLUCION	PERSISTENCIA	15/70	(21%)
NO FAVORABLE	NUEVOS DEFECTOS	2/70	(3%)

Descripción de los dos casos clínicos en los que aparecieron nuevos defectos en la gammagrafía pulmonar a los 6 meses.

PACIENTE -1:

Varón de 32 años, con antecedentes familiares de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Fue diagnosticado de Tromboembolismo de pulmón mediante una arteriografía pulmonar positiva; la flebografía de miembros inferiores fue normal.

El paciente abandonó el tratamiento con anticoagulantes orales dos meses después de haber sufrido el episodio de TEP.

Cuando es revisado refería molestias difusas torácicas y aumento de la tos en los últimos días. La gammagrafía inicial mostraba defectos subsegmentarios bilaterales, la de control segmentarios múltiples y de distinta localización. Se le propuso la realización de una flebografía de miembros inferiores que el paciente rechazó. No obstante, se inició tratamiento anticoagulante.

PACIENTE-2:

Mujer de 59 años con antecedentes de TEP 4 años antes, tromboflebitis de repetición, Enfermedad de Perthes y miocardiopatía congestivo-dilatada e Insuficiencia cardíaca grado III.

La paciente era muy indisciplinada y había abandonado el tratamiento de anticoagulación oral y los fármacos tónico-depletivos a los pocos días de salir de alta del Hospital.

Los nuevos defectos gammagráficos coincidían con aumento de



volumen y calor en la pierna derecha y síntomas inespecíficos para el diagnóstico de nuevo TEP : aumento de la disnea, de interpretación equívoca dada su cardiopatía de base, y el incumplimiento del tratamiento.

Se procedió a la realización de una flebografía de miembros inferiores que fue normal. Se reanudó el tratamiento anticoagulante y el tónico-deplectivo.

## 1.1 ASOCIACION DE DIVERSOS FACTORES CON LA EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 6 MESES:

### 1.1.1 EDAD Y SEXO

Existe un claro predominio masculino, 41 pacientes varones frente a 29 mujeres. Pero no hubo diferencias significativas entre la diferencia de sexo y los distintos perfiles de evolución gammagráfica.

La edad más avanzada la presenta el grupo con tendencia a la persistencia de los defectos. Sin embargo la evolución más favorable ( normalización de los defectos gammagráficos ) se dió en los pacientes más jóvenes, con una media de 47 años. No hubo diferencias significativas, a pesar de la tendencia de asociación entre la edad más joven y la evolución gammagráfica favorable.

En la tabla 2 se resumen la edad media y el porcentaje de mujeres y varones en cada grupo.

**TABLA 2**

EDAD Y SEXO				
	Edad media	Varones	Mujeres	Total
DISMINUCION	57 años	22/41 (53%)	15/29 (52%)	37
NORMALIZACION	47 años	10/41 (29%)	6/29 (21%)	16
PERSISTENCIA	63 años	8/41 (19%)	7/29 (24%)	15
NUEVOS DEFECTOS	45 años	1/41 (2%)	1/29 (3%)	2

### 1.1.2. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

De los 70 pacientes evaluados a los 6 meses, 54 siguieron un tratamiento anticoagulante standard completo ( 10 días con Heparina sódica y 6 meses con cumarínicos, y 16 pacientes no lo siguieron por motivos de contraindicación ó complicaciones hemorrágicas que obligaron a la suspensión del tratamiento.

De los que tuvieron una evolución no favorable ( hacia la persistencia de los defectos gammagráficos o hacia la aparición de nuevos defectos) ocho habían recibido tratamiento anticoagulante y nueve no lo habían seguido.

Existe una asociación significativa entre el hecho de recibir tratamiento anticoagulante con la evolución gammagráfica

favorable (  $p=0,0024$ ). En las tablas 3 y 4 se resumen dichos resultados. Están representados en la gráfica 2.

Destacable es el hecho de que en el grupo de los normalizados, no hubo ningún paciente que no hubiera recibido anticoagulación. Comparando este grupo, con los restantes se obtuvo significación estadística con el grupo en que persistían los defectos y con aquel en que aparecían nuevos defectos. El resumen de estos resultados está reflejado en la tabla 5.

**TABLA-3**

ANTICOAGULACION - EVOLUCION GAMMAGRAFICA		
Evolucion gammagraf.	Tto. antic.	No Tto. antic.
DISMINUCION	30/54 (56%)	7/16 (44%)
NORMALIZACION	16/54 (30%)	0
PERSISTENCIA	8/54 (15%)	7/16 (44%)
NUEVOS DEFECTOS	0	2/16 (13%)

**TABLA-4**

ANTICOAGULACION - EVOLUCION GAMMAGRAFICA			
Ev.gammagrafica	Tto. antic.	No.Tto.antic	Sig. estad
EVOLUCION FAVORABLE	46	7	p= 0,0024
EVOLUCION NO FAVORABLE	8	9	

**TABLA-5**

ANTICOAGULACION-EVOLUCION GAMMAGRAFICA			
Ev. gammagrafica	Tto.antic.	No Tto.anti	Sig.estad
PERSISTENCIA	8	7	p=0,0024
NORMALIZACION	16	0	
NUEVOS DEFECTOS	0	2	p=0,0065

### 1.1.3. ANTECEDENTES PERSONALES

Se recogieron los antecedentes personales de cada uno de los pacientes por anamnesis, detallada en el capítulo de los métodos.

En la tabla-6 se exponen los antecedentes obtenidos y el número de pacientes en los que estaban presentes. Cada paciente podía tener más de un antecedente reflejado en la anmnesis.

**TABLA-6**

<b>ANTECEDENTES PERSONALES</b>	
<b>Antecedentes</b>	<b>Nº de pac.</b>
Enfermedad tromboembolica venosa previa (ETV)	17
Inmovilización por intervención quirurgica (PC)	17
Inmovilización por traumatismo (PT)	14
Inmovilizacion sin traumatismo ni intervención (PST)	13
Obesidad (OBS)	13
Cardiopatias (CARDIO)	10
Neoplasias (NEO)	7
Antecedentes familiares de ETV (AF)	3
Rickettsiosis (RICK)	1

En la siguiente tabla se representan los antecedentes hallados más frecuentemente, clasificados en los distintos grupos de evolución gammagráfica.

**TABLA-7**

ANTECEDENTES PERSONALES - EVOLUCION GAMMAGRAFICA				
ANTECEDENTES	EVOLUCION GAMMAGRAFICA			
	Disminucion	Normalizac.	Persistenc.	Nuevos Def.
ETV	8	2	9	1
PC	8	9	0	0
PT	7	4	3	0
PST	6	3	3	0
OBS	7	4	2	1
CARDIO	7	0	2	1
NEO	2	2	2	0

Se estudiaron tres tipos de comparaciones en cada uno de los antecedentes personales.

En cada antecedente se comparó la evolución favorable contra la desfavorable, se comparó el grupo en el cual la gammagrafía se había normalizado frente al resto de las otras evoluciones y se

comparó el grupo cuya evolución fue la mejor (normalización) frente al grupo de evolución peor (persistencia). Se consideró al grupo de los que persistían como el de peor evolución a causa del volumen de la muestra, aunque realmente la peor evolución fuese la de los que presentan nuevos defectos en su evolución.

#### 1.1.3.1 ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA PREVIA

Existía una diferencia significativa entre la evolución favorable ó desfavorable y la existencia de ETV previa ( $p=0,004$ ), la mayoría de los pacientes (43) tuvieron una evolución favorable pero sin haber padecido anteriormente ETV. Igualmente hubo significación estadística entre el grupo de mejor evolución (normalización) frente a los de peor evolución (persistencia)  $p=0,008$ . Sin embargo no se mantuvieron estas diferencias significativas cuando se compararon el grupo de las gammagrafías normales frente al de otras evoluciones. Datos representados en la gráfica 3.

#### 1.1.3.2 INMOVILIZACION SECUNDARIA A INTERVENCION QUIRURGICA

Ningún paciente con evolución desfavorable tuvo entre sus antecedentes inmediatos la inmovilización por intervención quirúrgica, de igual forma ninguno de los que presentaron persistencia en sus defectos gammagráficos tuvo este antecedente. Mostraron una gran significación estadística cuando se compararon el grupo de evolución favorable y desfavorable ( $p=0,004$ ) y el de

los normalizados frente al de los persistentes ( $p=0,0006$ ).

Representación en la gráfica 4

También hubo significación estadística al comparar el grupo de los normalizados frente al de otras evoluciones gammagráficas ( $p=0,002$ ).

#### 1.1.3.3 INMOVILIZACION SECUNDARIA A TRAUMATISMO.

Contrariamente al grupo anterior la existencia de este antecedente no modifica el curso de la evolución gammagráfica en uno u otro grupo. No hubo significación estadística cuando se compararon la normalización frente a otras evoluciones, la evolución favorable frente a la no favorable, ni el grupo de la normalización frente a la persistencia.

#### 1.1.3.4 INMOVILIZACION SIN TRAUMATISMO NI CIRUGIA

No hubo significación estadística en ninguna de los tres tipos de comparaciones realizadas.

#### 1.1.3.5 OBESIDAD

No hubo significación estadística en ninguna de las comparaciones realizadas.



#### 1.1.3.6 ANTECEDENTES CARDIOLOGICOS PREVIOS

Ningún paciente de los que a los 6 meses la gammagrafía se había normalizado tuvo antecedentes de enfermedades cardíacas previas.

Cuando se compararon los grupos con normalización frente a los que persistían y con los que seguían otras evoluciones se obtuvieron :  $p=0,2$  y  $p=0,06$  respectivamente, es decir no mostraban significación estadística aunque había una tendencia hacia la significación.

La comparación entre evolución favorable y no favorable\* no arrojó diferencia significativa.

#### 1.1.3.7 NEOPLASIAS.

No hubo diferencias significativas en ninguna de las comparaciones realizadas.

#### 1.1.3.8 ANTECEDENTES FAMILIARES DE ETV.

No hubo diferencias significativas.

#### 1.1.4 INTERRUPCION DE LA VENA CAVA INFERIOR EN EL TRATAMIENTO DEL TEP.

En diecisiete ocasiones se llevó a cabo la interrupción de cava, de las cuales 5 se habían hecho en el grupo que presentaba una disminución en la evolución gammagráfica; otros 5 fueron en

el grupo de evolución hacía la normalización y en 7 en el grupo de evolución gammagráfica desfavorable.

En ninguno de los pacientes en los que aparecieron nuevos defectos se había implantado un filtro en cava. En la tabla-8 se representan estos datos.

**TABLA-8**

INTERRUPCION DE CAVA - EVOLUCION GAMMAGRAFICA	
DISMINUCION	5/37 (14%)
NORMALIZACION	5/16 (31%)
PERSISTENCIA	7/15 (47%)
NUEVOS DEFECTOS	0

El porcentaje más elevado que había recibido esta medida como tratamiento del TEP se encontró dentro del grupo de evolución gammagráfica hacía la persistencia (47%).

No existe diferencia estadística entre la evolución favorable y la no favorable así como entre el grupo de evolución hacía la normalización y el de los persistentes.



### 1.1.5 EXISTENCIA DE TROMBOS INESTABLES

El término de "trombo inestable" en la flebografía ha sido definido en el capítulo de METODOS de esta tesis. La tabla-9 resume los datos de la existencia de dichos trombos en los diferentes grupos de evolución gammagráfica, también se especifican cuáles de ellos fueron tratados con interrupción de cava.

**TABLA-9**

EV. GAMMAGRAFICA - TROMBOS INESTABLES - INTERRUPCION DE CAVA		
Ev. Gammagráfica	Trombos inestables / Total	Interrupción cava
DISMINUCION	12/37 (32%)	5
NORMALIZACION	6/16 (37%)	4
PERSISTENCIA	10/15 (66%)	7
NUEVOS DEFECTOS	0	0

De las comparaciones realizadas entre la evolución favorable y desfavorable, y entre el grupo de los que seguían una evolución hacia la normalización frente a la de los otros grupos de evolución gammagráfica, en ninguna de ellas existía diferencia significativa.

A los 6 meses, existe tres caracteres asociados significativamente a la evolución favorable: El cumplimiento del tratamiento anticoagulante, el antecedente de intervención quirúrgica y el no poseer ETV previa entre los antecedentes personales. Relacionando cada uno de ellos con los otros restantes, en forma de diagrama cartesiano se mostraron como caracteres independientes unos de otros.

## 2. SEGUIMIENTO GAMMAGRAFICO A LOS 12 MESES.

Se realizaron 18 estudios gammagráficos de perfusión pulmonar, que no siempre coincidían con pacientes que habían sido evaluados a los 6 meses. Con respecto a los defectos iniciales, en 9 (50%) habían disminuido, en 5 (28%) se habían normalizado, dos (11%) persistían con los mismos defectos y en otros 2 (11%) aparecieron nuevos defectos. Estos últimos pacientes fueron diferentes a los que presentaron nuevos defectos a los 6 meses.

En la tabla-10 se resumen los hallazgos gammagráficos encontrados a los 12 meses y están representados en la gráfica 5.

**TABLA-10**

SEGUIMIENTO GAMMAGRAFICO A LOS 12 MESES COMPARACION CON LOS DEFECTOS INICIALES		
EVOLUCION FAVORABLE	DISMINUCION	9/18 (50%)
	NORMALIZACION	5/18 (28%)
EVOLUCION NO FAVORABLE	PERSISTENCIA	2/18 (11%)
	NUEVOS DEFECTOS	2/18 (11%)

Descripción de los casos en los que aparecieron nuevos defectos o aumentaron:

**PACIENTE-1:**

Varón de 59 años que había sufrido un episodio de TEP un año antes. Siguió tratamiento anticoagulante tan sólo 4 meses, tras los cuales se le suspendió por complicación hemorrágica grave (hematoma intracraneal).

Dos meses más tarde comienza con síntomas de Trombosis Venosa Profunda y sensación de disnea leve. En la gammagrafía practicada a los 12 meses aparecieron defectos de perfusión; se le realizó una flebografía de miembros inferiores, en la que se apreciaron trombosis proximales. Se decidió la interrupción de cava, mediante la colocación de un filtro de Günther.

## PACIENTE-2:

Varón de 46 años que en el postoperatorio inmediato sufre un TEP, siguió tres meses de anticoagulación oral tras los cuales abandonó el tratamiento.

La gammagrafía de perfusión realizada a los 12 meses y coincidiendo con síntomas discretos de TVP, que el mismo paciente infravaloraba, mostró nuevos defectos. La flebografía isotópica fue normal. No se reanudó anticoagulación ya que se desestimó en ese momento que fuera un nuevo TEP por la inexpresividad clínica y el carácter subsegmentario de los defectos de perfusión en la gammagrafía.

## 2.1 ASOCIACION DE DIVERSOS FACTORES CON LA EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 12 MESES.

### 2.1.1 EDAD Y SEXO

Se mantienen constantes las mismas observaciones que a los 6 meses. Y también persiste la prevalencia masculina. El grupo más joven es el de la evolución gammagráfica hacia la normalización, frente a los que persisten que tienen la edad más avanzada, junto a los que han disminuido a los 12 meses.

En la tabla-11 se presenta el resumen sobre estos factores.

**TABLA-11**

<b>EDAD Y SEXO</b>				
<b>Evolucion gammagráfica</b>	<b>Edad media</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>DISMINUCION</b>	<b>56 años</b>	<b>7/13 (54%)</b>	<b>2/5 (40%)</b>	<b>9</b>
<b>NORMALIZACION</b>	<b>47 años</b>	<b>3/13 (23%)</b>	<b>2/5 (40%)</b>	<b>5</b>
<b>PERSISTENCIA</b>	<b>56 años</b>	<b>1/13 (8%)</b>	<b>1/5 (20%)</b>	<b>2</b>
<b>NUEVOS DEFECTOS</b>	<b>52 años</b>	<b>2/13 (15%)</b>	<b>0</b>	<b>2</b>

### 2.1.2 ANTECEDENTES PERSONALES.

De idéntica forma se evaluó a los 6 meses, en las tablas 12 y 13 se representan los antecedentes personales presentados por los pacientes que pudieron ser evaluados a los 12 meses.

**TABLA-12**

ANTECEDENTES PERSONALES	
ETV	9
PT	7
PC	4
OBS	3
CARDIO	2
AF	2
PST	1

En la tabla siguiente se resumen los antecedentes personales hallados, clasificados en los distintos grupos de evolución gammagráfica.



**TABLA-13**

ANTECEDENTES PERSONALES				
Antecedentes	Disminucion	Normaliz.	Persistenc.	Nuevos def.
ETV	4	1	2	2
PC	1	2	0	1
PT	3	4	0	0
PST	0	1	0	0
OBS	1	1	1	0
CARDIO	1	0	0	1
AF	2	0	0	0

En cada uno de los antecedentes personales obtenidos con los distintos grupos de evolución gammagráfica se estudiaron tres tipos de comparaciones, iguales a las que se realizaron a los 6 meses. Se comparó evolución favorable y evolución desfavorable, normalización y otras evoluciones, y normalización y persistencia.

**2.1.2.1 ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA PREVIA.**

De los que tuvieron una evolución desfavorable todos tenían antecedentes de ETV, y de los que tuvieron una evolución favorable el mayor grupo lo integraron aquellas personas que no tenían antecedentes de ETV. Hubo una significación estadística entre ambos grupos ( $p=0,04$ ).

Si se comparan datos entre la evolución hacia la normalización y otras evoluciones, se observa que el mayor número de pacientes con ETV pertenecen al de otras evoluciones gammagráficas, que no es la normalización. No existen diferencias significativas en estos grupos, aunque existe una tendencia. Todos los que tuvieron evolución gammagráfica hacia la persistencia tenían ETV previa. De los que evolucionaron hacia la normalización tan sólo uno tenía antecedentes de ETV, sin embargo no hubo significación estadística. Estos datos están representados en la gráfica 6.

#### 2.1.2.2 INMOVILIZACION SECUNDARIA A INTERVENCION QUIRURGICA.

No hubo significación estadística en ninguna de las tres comparaciones realizadas, pero en la normalización frente a la persistencia existe una tendencia hacia la significación.

Ninguno de los pacientes que habían evolucionado hacia la persistencia tenían antecedentes inmediatos de intervención quirúrgica.

Hay mayoría en los que la presencia de Cirugía inmediata se relaciona más con evolución favorable; aunque no existiera una significación estadística.

#### 2.1.2.3 INMOVILIZACION SECUNDARIA A TRAUMATISMO.

Hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de los que evolucionaron hacia la normalización y los de otras evoluciones ( $p=0,047$ ). Las otras comparaciones aunque sin significación estadística mostraban una tendencia hacia ello. Representados en la gráfica 7.

Ninguno de los pacientes que evolucionaron hacia la persistencia presentaba este antecedente.

#### 2.1.2.4 INMOVILIZACION SIN TRAUMATISMO NI CIRUGIA.

No existe diferenciación significativa, aunque cercana a la significación, entre los grupos de los normales frente a otras evoluciones y los de evolución favorable frente a los de evolución no favorable.

#### 2.1.2.5 OBESIDAD.

No hubo significación estadística en ninguna de las comparaciones realizadas.

#### 2.1.2.6 ANTECEDENTES CARDIOLOGICOS PREVIOS.

En ninguna de las correlaciones realizadas ha habido significación estadística, pero al comparar el grupo de los normalizados con el de otras evoluciones existe una tendencia hacia la significación.

Ningún paciente que se normalizó a los 12 meses presentaba antecedentes cardiológicos.

#### 2.1.2.7 ANTECEDENTES FAMILIARES DE ETV.

No hubo diferencias significativas en ninguna de las comparaciones realizadas.

#### 2.1.3 INTERRUPCION DE LA VENA CAVA INFERIOR EN EL TRATAMIENTO DEL TEP.

De cinco pacientes en los que se requirió interrupción de cava para el tratamiento del TEP, tres pertenecen al grupo que evolucionó hacia la disminución de los defectos , dos hacía la normalización, en uno persistía los defectos y no hubo ningún paciente en el grupo de los nuevos defectos.

**TABLA-14**

EVOLUCION GAMMAGRAFICA-INTERRUPCION DE VENA CAVA	
DISMINUCION	3/9 (33%)
NORMALIZACION	2/5 (40%)
PERSISTENCIA	1/2 (50%)
NUEVOS DEFECTOS	0

El porcentaje más elevado lo constituía el grupo con evolución hacia la persistencia. No hubo diferencias significativas al comparar entre los grupos de evolución favorable y no-favorable, y entre la normalización y la persistencia. Así como tampoco fue significativa entre el grupo de la normalización y otros defectos.

#### 2.1.4 EXISTENCIA DE TROMBOS INESTABLES.

En la tabla 14, se resumen los datos referentes a la existencia de trombos inestables en los distintos grupos de evolución gammagráfica, y sí se les sometieron a tratamiento de interrupción de cava. No hubo diferencias significativas en ningún grupo.

**TABLA-15**

EV.GAMMAGRAFICA - TROMBOS INESTABLES - INTERRUPCION DE CAVA		
Evolución Gamagráfica	Trombos inestables Total	Interrupción de cava
DISMINUCION	5/9 (55%)	3
NORMALIZACION	1/5 (20%)	1
PERSISTENCIA	1/2 (50%)	1
NUEVOS DEFECTOS	1/2 (50%)	1

A los 12 meses existen dos caracteres asociados a la evolución favorable en los defectos gammagráficos: El antecedente de Inmovilización por traumatismo y el no poseer ETV previa. Ambos caracteres se comportaron como independientes entre ellos.

### 3. SEGUIMIENTO GAMMAGRAFICO A LOS 18 MESES.

Se han realizado 10 gammagrafías de perfusión pulmonar a los 18 meses de haber sufrido un episodio de TEP.

En la tabla-16 se refleja el número de gammagrafías que existe en cada uno de los grupos de evolución gammagráfica y en la gráfica 8 se representan los datos.

**TABLA-16**

SEGUIMIENTO GAMMAGRAFICO A LOS 18 MESES COMPARACION CON LOS DEFECTOS INICIALES			
EVOLUCION FAVORABLE	DISMINUCION	5/10	(40%)
	NORMALIZACION	3/10	(30%)
EVOLUCION NO FAVORABLE	PERSISTENCIA	2/10	(20%)
	NUEVOS DEFECTOS	0	

3.1 ASOCIACION DE DIVERSOS FACTORES CON LA EVOLUCION  
GAMMAGRAFICA A LOS 18 MESES:

3.1.1. EDAD Y SEXO

Existe una mayor prevalencia femenina. El grupo de los normalizados es el más joven. La tabla-17 resume los datos al respecto.

**TABLA-17**

EDAD Y SEXO				
Evolucion gammagráfica	E.media	Varones	Mujeres	Total
DISMINUCION	69 años	0	5	5
NORMALIZACION	47 años	2	1	3
PERSISTENCIA	49 años	1	1	2
NUEVOS DEFECTOS	—	0	0	0

3.1.2 ANTECEDENTES PERSONALES

En las siguientes tablas se exponen los resultados en cuanto al número de pacientes, que a los 18 meses han presentado uno u otro antecedente, y la clasificación en los diferentes grupos de evolución gammagráfica.



**TABLA-18**

ANTECEDENTES PERSONALES	
ETV	7
PT	4
PC	3
OBS	1

**TABLA-19**

ANTECEDENTES PERSONALES - EVOLUCION GAMMAGRAFICA				
Antecedentes	Disminucion	Normalizac.	Persistenc.	Nuevos def.
ETV	2	3	2	0
PT	2	2	0	0
PC	2	1	0	0
OBS	1	0	0	0

En cada uno de los antecedentes personales, se realizaron los tres tipos de comparaciones que ya se habían realizado con el seguimiento gammagráfico a los 6 meses y a 12 meses.

#### 3.1.2.1 ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA PREVIA

No existían diferencias significativas en ninguna de las comparaciones realizadas, aunque había tendencia en todas hacía la significación.

#### 3.1.2.3 INMOVILIZACION SECUNDARIA A INTERVENCION QUIRURGICA.

No existió significación estadística en ninguna de las comparaciones.

#### 3.1.2.3 INMOVILIZACION SECUNDARIA A TRAUMATISMO

No existió significación estadística.

#### 3.1.2.4 OBESIDAD

No existió significación estadística en las comparaciones realizadas.

#### 3.1.3 INTERRUPCION DE LA VENA CAVA INFERIOR EN EL TRATAMIENTO DEL TEP.

En la tabla-20 se resumen las interrupciones de cava en los pacientes evaluados a los 18 meses.

**TABLA-20**

EV. GAMMAGRAFICA - INTERRUPCION DE CAVA	
DISMINUCION	1/5 (20%)
NORMALIZACION	2/3 (66%)
PERSISTENCIA	1/2 (50%)
NUEVOS DEFECTOS	0

No hubo significación entre las comparaciones de los grupos de evolución favorable y no favorable, normalización y persistencia, y normalización y otros defectos.

### 3.1.3 EXISTENCIA DE TROMBOS INESTABLES EN MIEMBROS INFERIORES.

En la tabla- 21 se resumen los datos referentes a este apartado, especificando también aquellos tratamientos con interrupción de cava. No hubo significación estadística entre ninguno de los diferentes grupos de evolución.

**TABLA-21**

<b>EV. GAMMAGRAFICA - TROMBOS INESTABLES - INTERRUPCION DE CAVA</b>		
<b>ev. gammagráfica</b>	<b>Trombos inestables/Total</b>	<b>interrupcion cava</b>
<b>DISMINUCION</b>	1/5 (20%)	1
<b>NORMALIZACION</b>	1/3 (33%)	1
<b>PERSISTENCIA</b>	1/2 (50%)	1
<b>NUEVOS DEFECTOS</b>	0	0

#### 4. EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 6 Y 12 MESES.

La evolución gammagráfica desde los 6 hasta los 12 meses fue posible constatarla en aquellos pacientes, que se sometieron a la realización de gammagrafías de perfusión en los dos periodos.

Tenían controles a los 6 y 12 meses once pacientes, de los cuales en un 63% persistían los mismos defectos, en un 18% habían aparecido nuevos y en otro 18% seguían evolucionando favorablemente, es decir hacía la disminución o la normalización de la gammagrafía. En la tabla-22 se exponen estos resultados.

**TABLA-22**

EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 6 Y 12 MESES	
DISMINUCION	1/11 (9%)
NORMALIZACION	1/11 (9%)
PERSISTENCIA	7/11 (63%)
NUEVOS DEFECTOS	2/11 (18%)

En la tabla-23 se muestran los datos de edad, sexo y tratamiento anticoagulante en los diferentes grupos establecidos según evolución gammagráfica.

**TABLA-23**

EV. GAMMAGRAFICA	EDAD MEDIA	SEXO (V:H)	TTO.ANTICOAG.
DISMINUCION	32 años	1:0	0
NORMALIZACION	37 años	0:1	1/1
PERSISTENCIA	53 años	4:3	4/7
NUEVOS DEFECTOS	52 años	2:0	0

En la tabla-24 se muestran los antecedentes personales que ha habido en cada grupo.

**TABLA-24**

A. Personales	ANTECEDENTES PERSONALES			
	Disminucion	Normalizac.	Persistenc.	N.defectos
ETV	0	0	0	2
PC	0	1	3	1
PT	0	1	2	0
PST	0	0	1	0
OBS	0	1	0	0
CARDIO	0	0	0	1
AF	1	0	1	0

5-EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 6 Y 18 MESES.

Se realizaron controles gammagráficos a los 6 y 18 meses a seis pacientes. En la tabla-25 se exponen los resultados obtenidos.

**TABLA-25**

EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 6 Y 18 MESES		
Evolución Favorable	DISMINUCION	1/6 (16%)
	NORMALIZACION	0
Evolución Desfavorable	PERSISTENCIA	5/6 (83%)
	NUEVOS DEFECTOS	0

En la tabla 26 se muestran los datos referentes a la edad, sexo y cumplimiento del tratamiento anticoagulante standard. Y en la tabla-27 se resumen los antecedentes personales clasificados en diferentes grupos de evolución gammagráfica.

En las gráficas 9, 10, 11, y 12 se representan los resultados evolutivos de los perfiles gammagráficos.

**TABLA-26**

EV. GAMMAGRAFICA	EDAD MEDIA	SEXO (V:H)	TTO. ANTICOAG.
DISMINUCION	58 años	0:1	1/1
NORMALIZACION	-	-	-
PERSISTENCIA	51 años	2:3	3/5
NUEVOS DEFECTOS	-	-	-

**TABLA-27**

ANTECEDENTES PERSONALES				
Antecedentes	Disminución	Normalizac.	Persistenc.	Nuevos def.
ETV	0	0	3	0
PC	1	0	1	0
PT	0	0	1	0
OBS	0	0	1	0



**GRAFICOS**

# SEGUIMIENTO GAMMAGRAFICO A LOS 6 MESES

## COMPARACION CON LOS DEFECTOS INICIALES

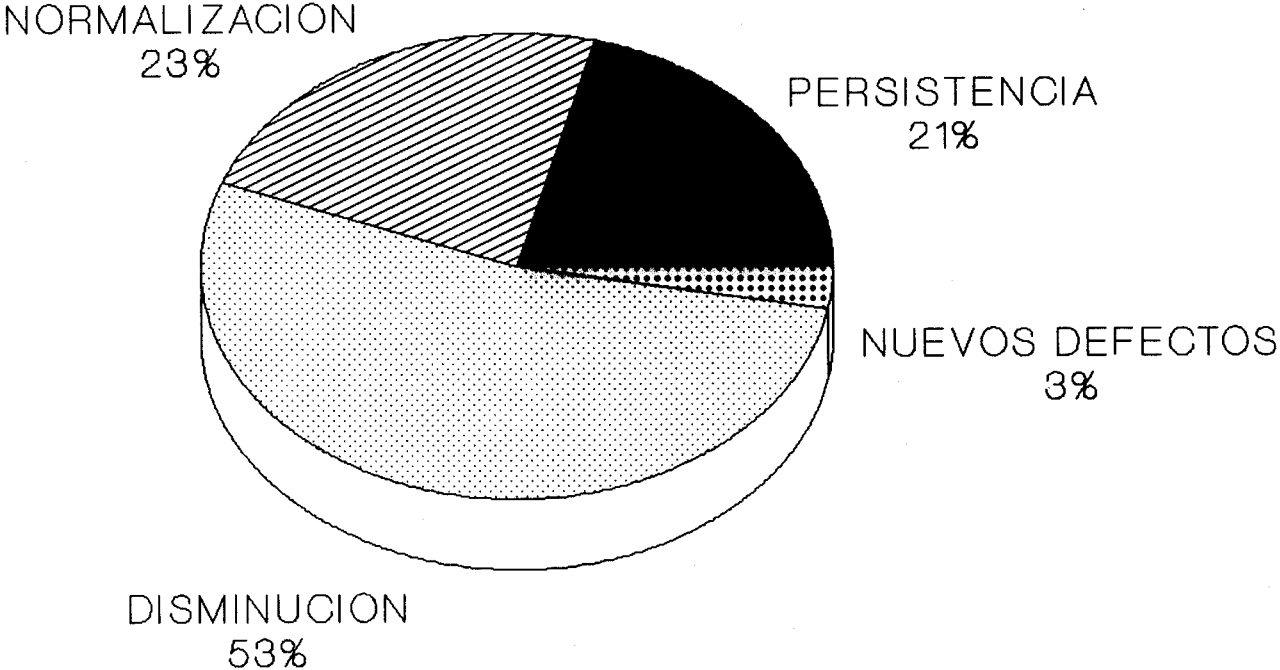
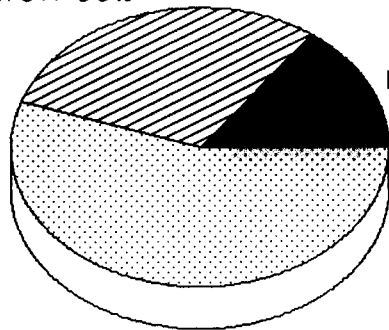


GRAFICO-1

# ANTICOAGULACION - EVOLUCION GAMMAGRAFICA

## A LOS 6 MESES

NORMALIZACION 30%

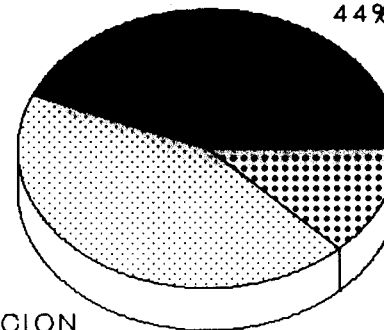


PERSISTENCIA 15%

DISMINUCION 55%

PACIENTES ANTICOAGULADOS

PERSISTENCIA 44%



DISMINUCION 44%

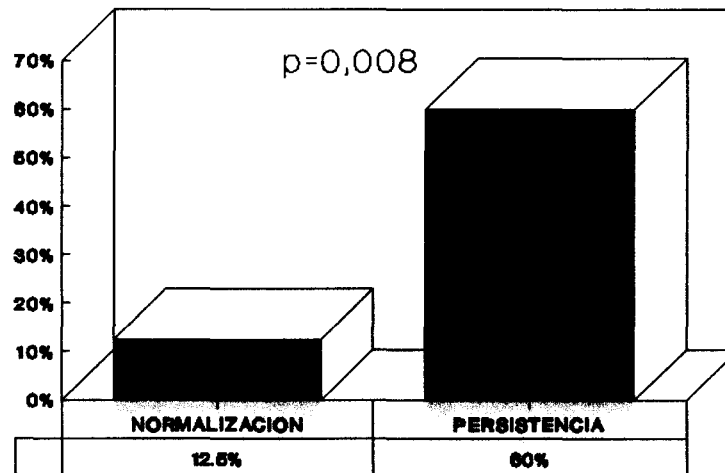
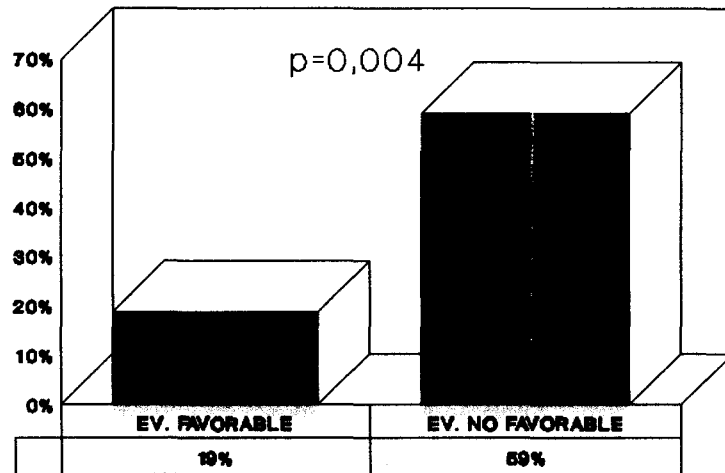
NUEVOS DEFECTOS 13%

PACIENTES NO ANTICOAGULADOS

GRAFICO-2

# ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA PREVIA

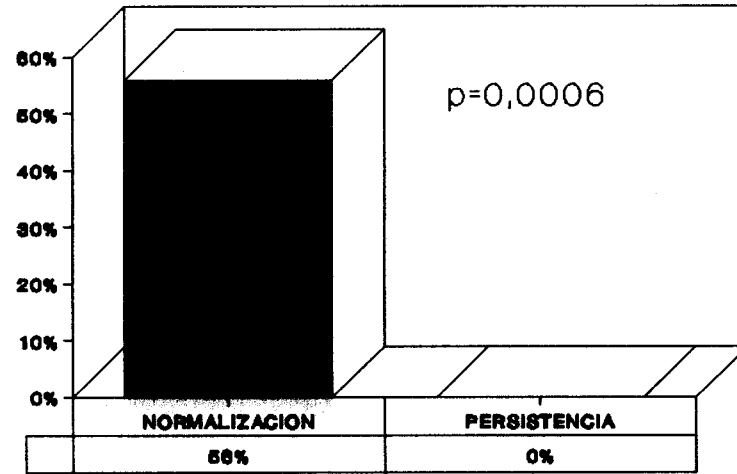
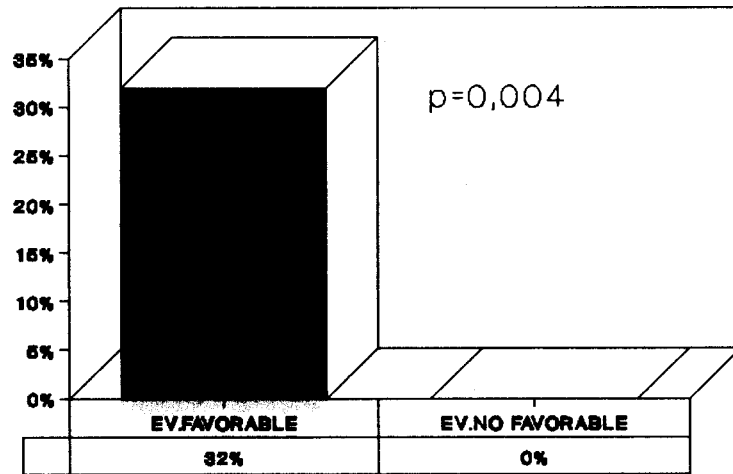
## EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 6 MESES



GRAFICA-3

# INMOVILIZACION SECUNDARIA A INTERVENCION QUIRURGICA

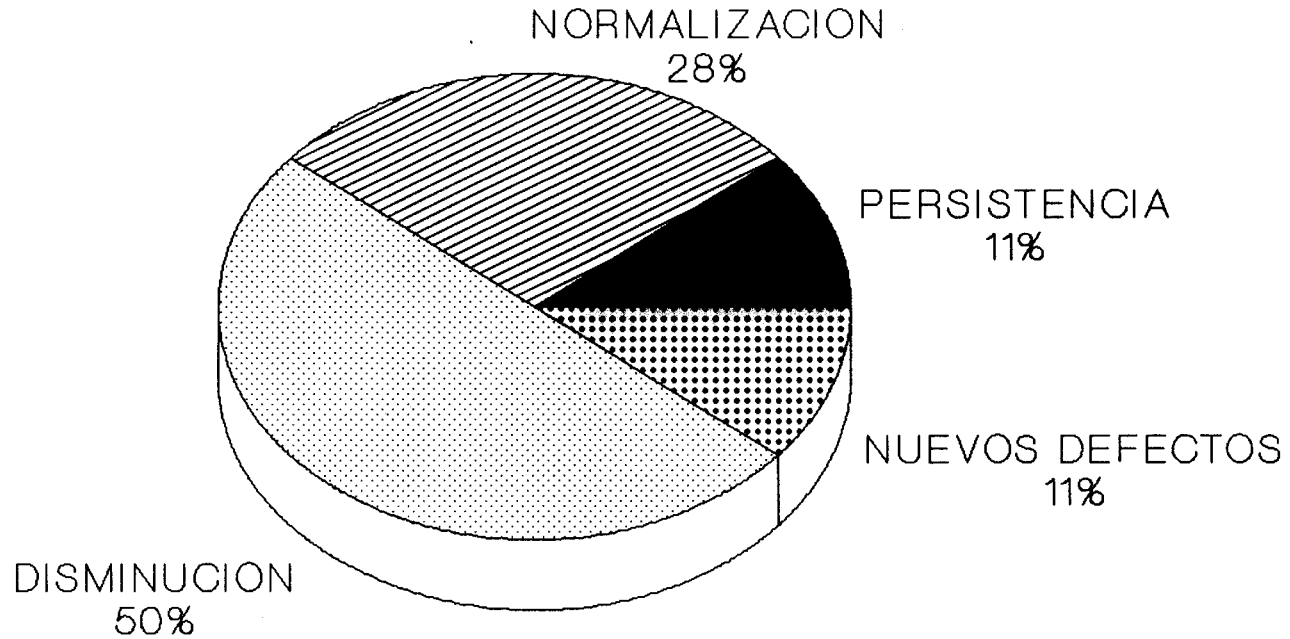
## EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 6 MESES



GRAFICA-4

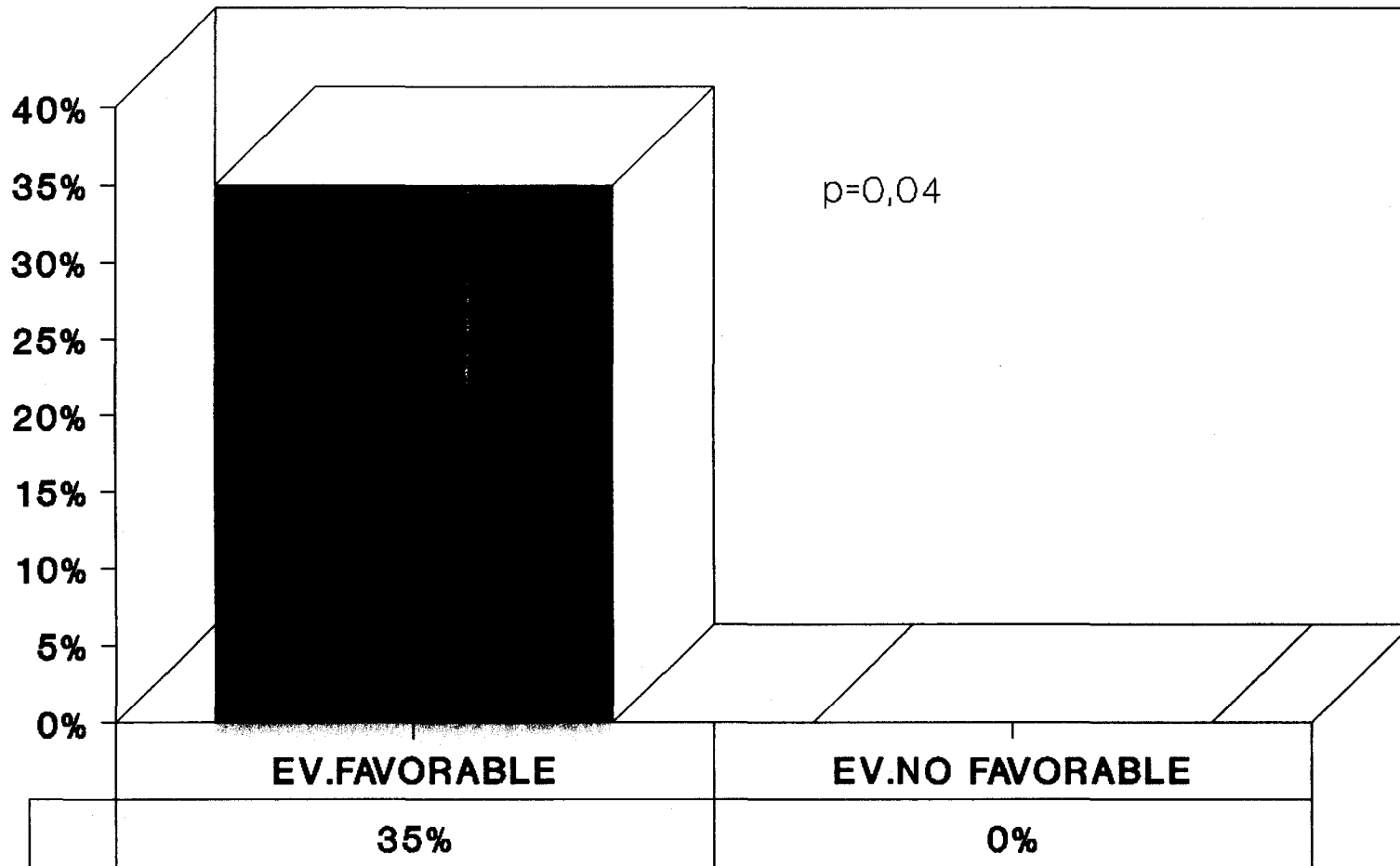
# SEGUIMIENTO GAMMAGRAFICO A LOS 12 MESES

## COMPARACION CON LOS DEFECTOS INICIALES



GRAFICA-5

# ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA PREVIA EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 12 MESES



**GRAFICO-6**

# INMOVILIZACION SECUNDARIA A TRAUMATISMO EVOLUCION GAMMAGRAFICA A LOS 12 MESES

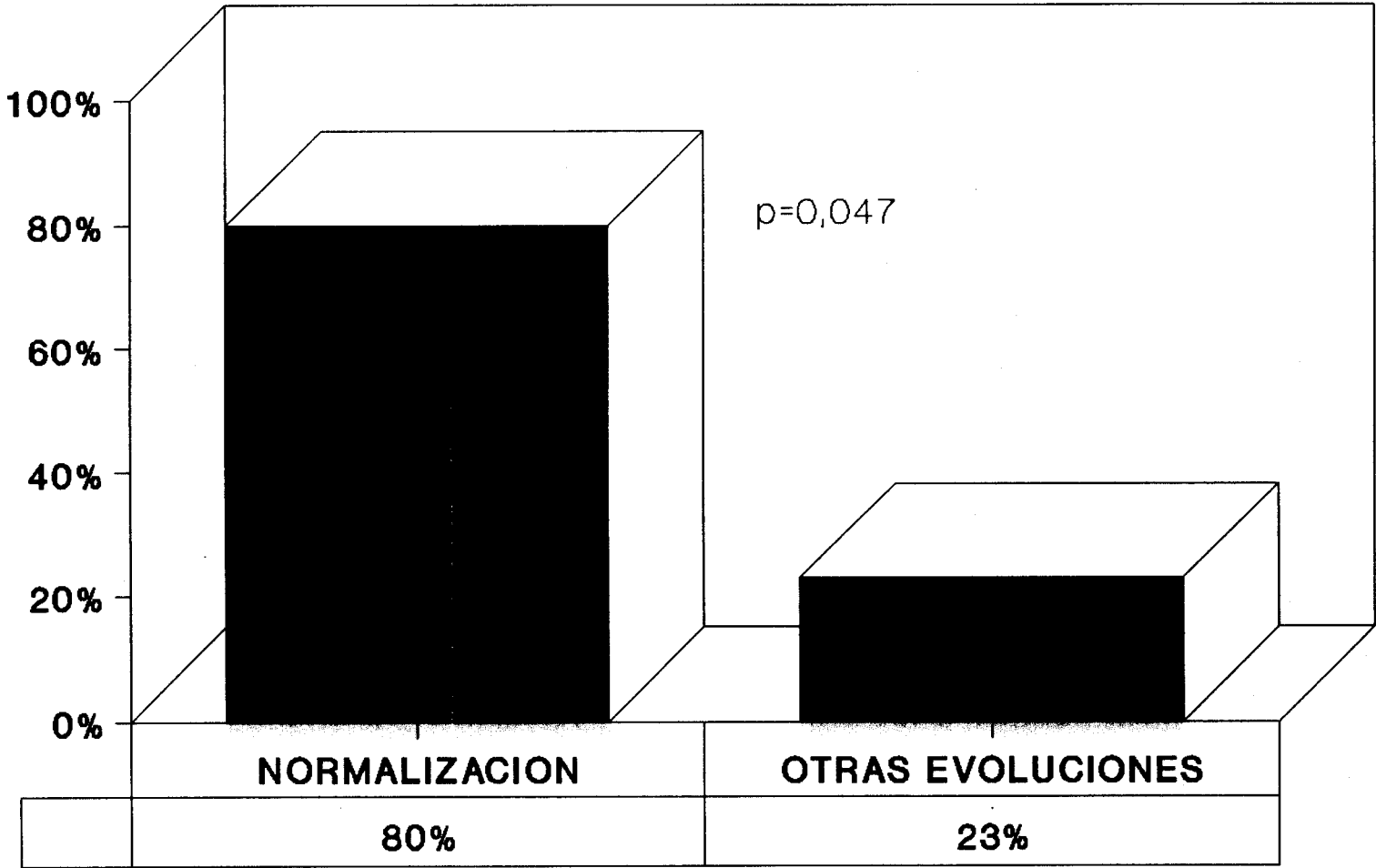


GRAFICO-7



# SEGUIMIENTO GAMMAGRAFICO A LOS 18 MESES

## COMPARACION CON LOS DEFECTOS INICIALES

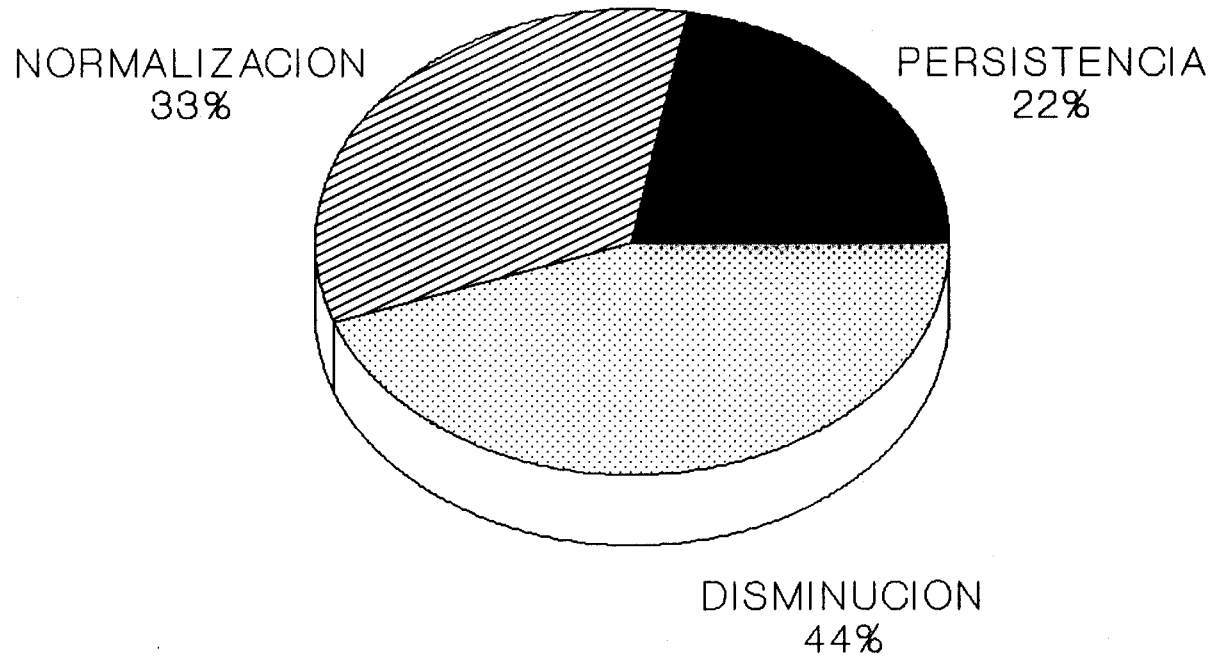


GRAFICO-8

# EVOLUCION GAMMAGRAFICA NORMALIZACION

% GAMMAGRAFIAS NORMALIZADAS

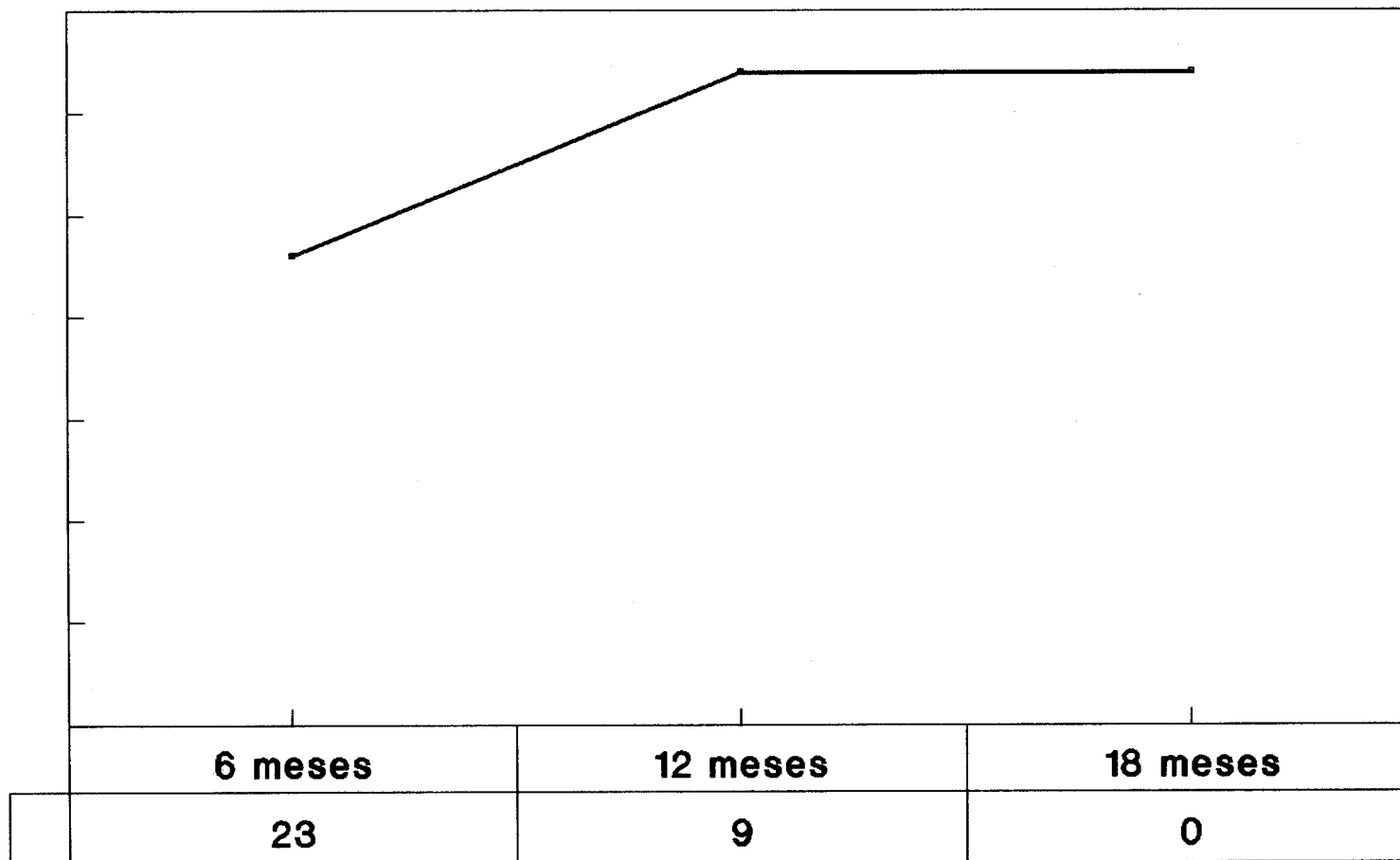
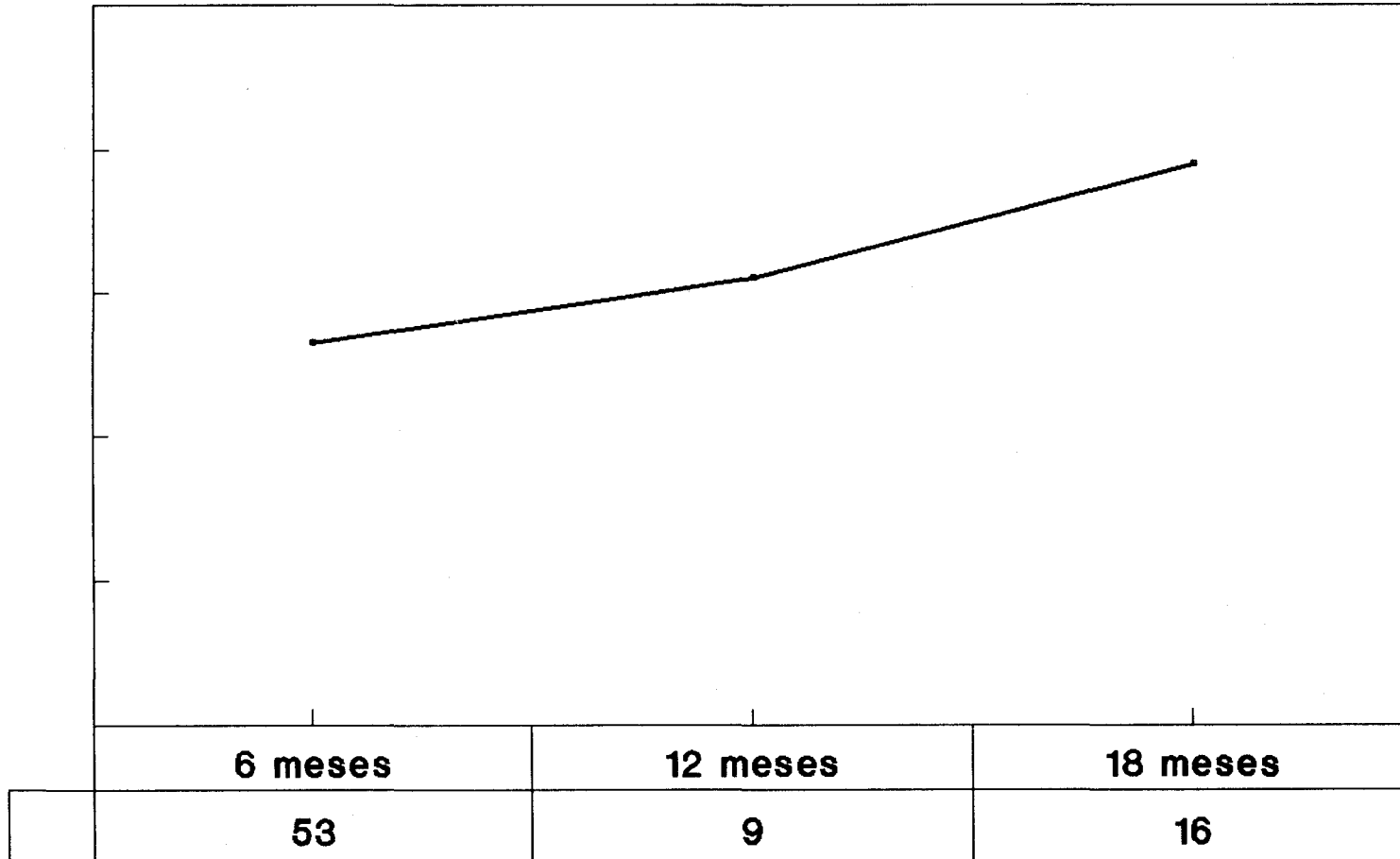


GRAFICO-9

# EVOLUCION GAMMAGRAFICA DISMINUCION

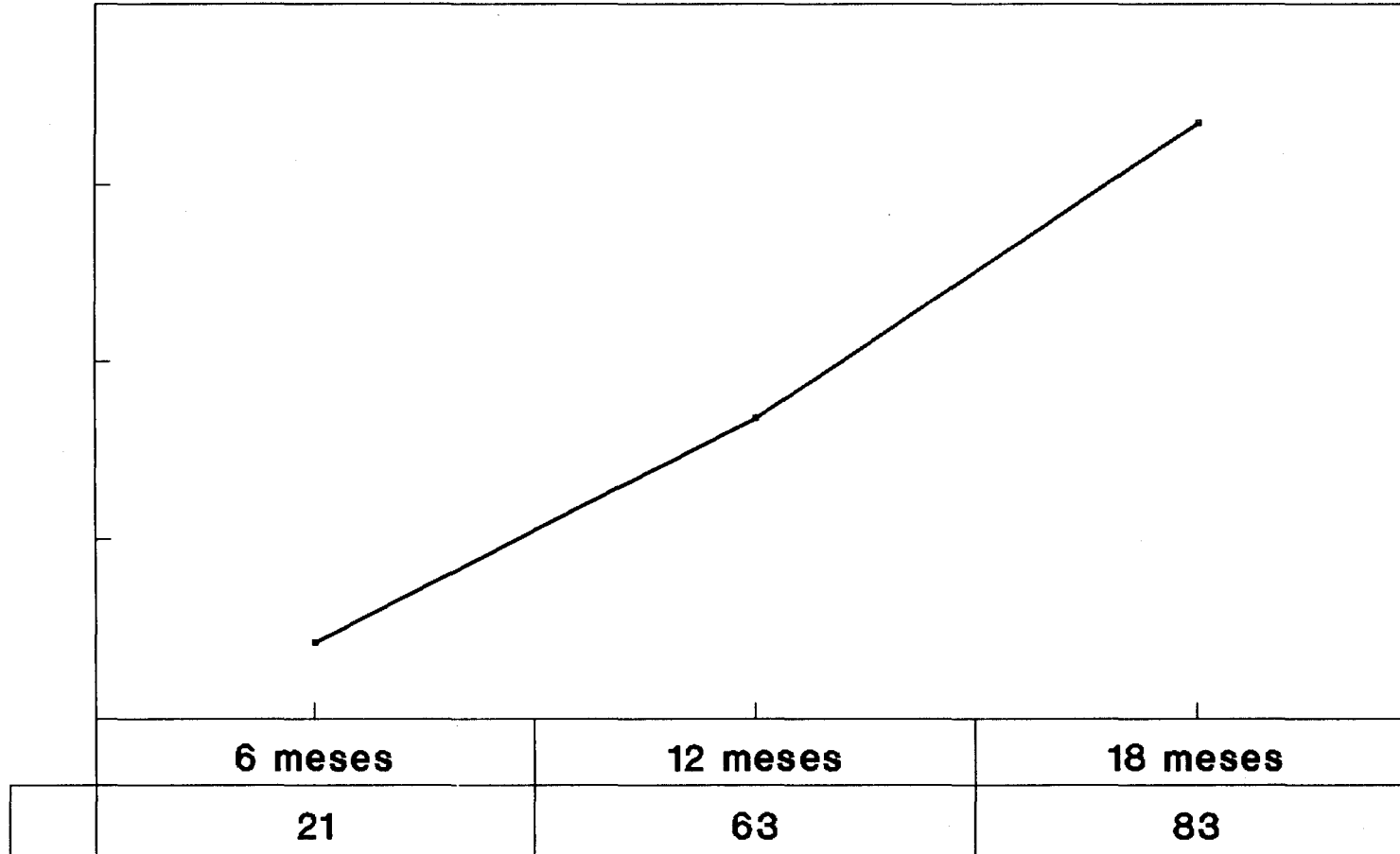
**% GAM. CON DISMINUCION DE DEFECTOS**



**GRAFICO-10**

# EVOLUCION GAMMAGRAFICA PERSISTENCIA

**% GAM. CON DEFECTOS PERSISTENTES**



**GRAFICO-11**

# EVOLUCION GAMMAGRAFICA NUEVOS DEFECTOS

% GAM. CON NUEVOS DEFECTOS

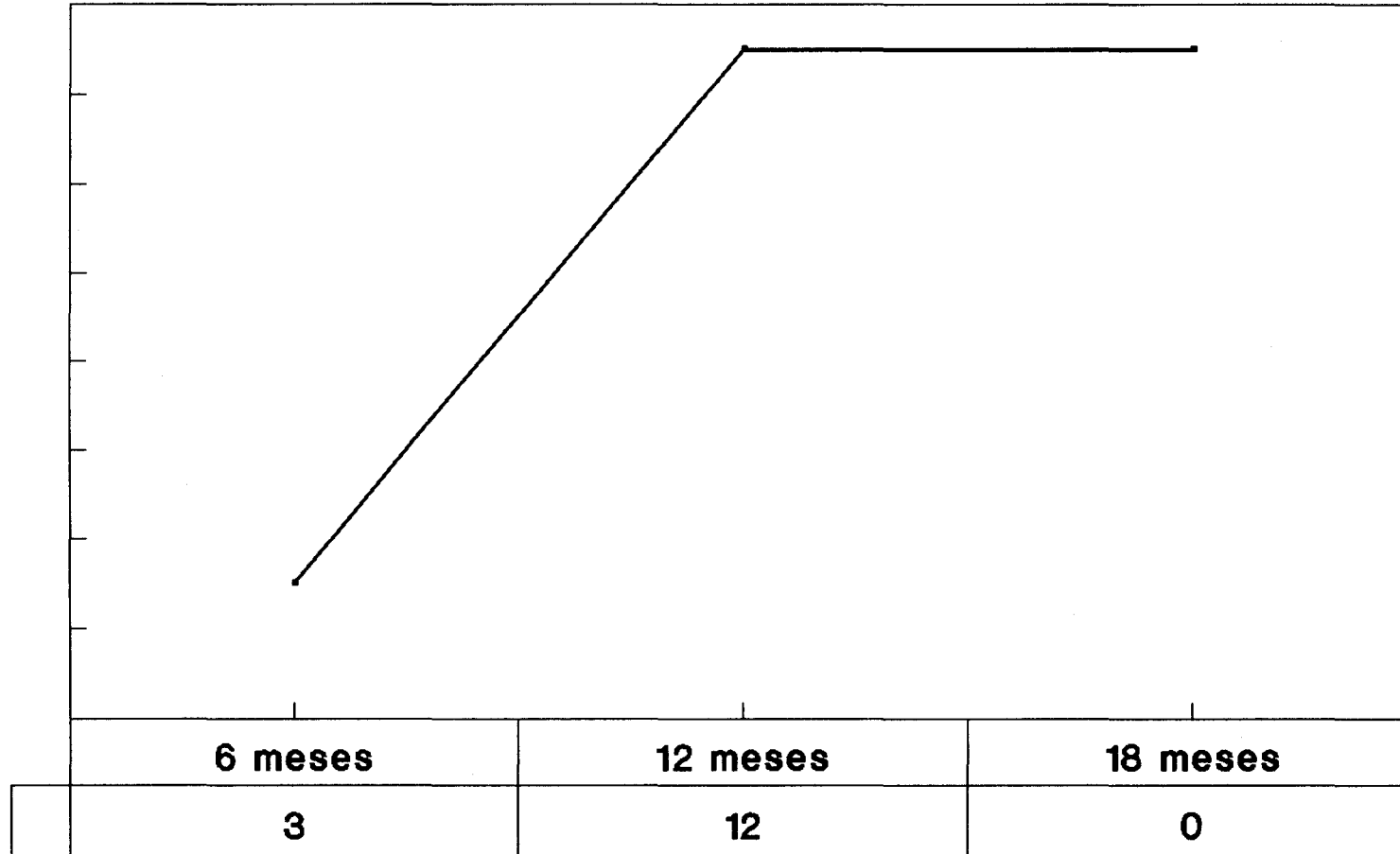


GRAFICO-12

**D I S C U S I O N**

## DISCUSION

**4.1 EVOLUCION DEL TEP. ASPECTOS GLOBALES:** Según algunos estudios, la mayoría de los émbolos tras un TEP se resuelven espontáneamente sin dejar secuelas clínicas (22,149). Las series de autopsias encontraron un 30% de pacientes con evidencias de embolismo reciente y un 34% con estigmas de resolución parcial (150). Normalmente el sistema fibrinolítico endógeno es responsable de la rápida resolución de émbolos de considerable tamaño. Existen estudios en animales que han mostrado una casi completa restauración de la perfusión pulmonar a los 21 días, pero en el hombre la resolución completa puede retrasarse a 2 o 3 meses (152,153), e incluso en estudios necrópsicos el 16% de pacientes tuvieron signos residuales de embolización crónica (150). Paraschos encontró que la resolución fue completa en el 65% y parcial en el 23% de los pacientes que sufrieron un TEP agudo, en el 12% se mantuvieron los defectos pero sólo desarrollaron Cor-pulmonale en el 2% (140).

Los resultados en nuestra serie muestran que a los 6 meses de un episodio de TEP persisten los defectos gammagráficos en un 21%, en un 23% la gammagrafía se había normalizado, en el 53% los defectos eran menores y en el 3% aparecían nuevos defectos.

Recientemente, Prediletto y colaboradores realizan un trabajo sobre la evolución natural del embolismo pulmonar tratado con anticoagulantes, y a los 6 meses encuentran una persistencia

gammagráfica del 36%, frente al 64% que habían disminuido o desaparecido (142). Demuestran que la mejoría en la perfusión ocurre en el primer mes de tratamiento, por lo que sugieren la realización de un estudio gammagráfico al mes del episodio embólico. Pero su proyecto tenía unos objetivos más ambiciosos, y correlacionan la mejoría de las zonas mal perfundidas con algunos parámetros del intercambio gaseoso.

En el estudio de Monsó, Vidal y Riba , a los 6 meses se produce normalización de las gammagrafías en menos de la mitad de los enfermos (151). Estos datos contrastan con los de Moser (132), quien señala que a las 6 semanas sólo alrededor del 10% de sus casos presentan alteraciones de la perfusión pulmonar.

Otro trabajo que valora la restauración de la circulación pulmonar tras un TEP, en un plazo de tiempo similar al nuestro, fue el publicado en 1967 por Tow y Wagner (134). La resolución completa oscilaba desde un 20 al 67% dependiendo del área de afectación pulmonar sufrida, y la mejoría fue del 51 al 75% también relacionada con el tamaño de la zona pulmonar dañada .

Al año del TEP, en nuestros pacientes encontramos un 53% que muestra una disminución de los defectos iniciales, el 28% se normaliza, el 11% persisten con los mismos defectos y hay otro 11% que presentan defectos nuevos. A pesar de la tendencia similar hacia la reducción de los defectos tanto la persistencia como la normalización es menor que a los 6 meses.

A los 18 meses la tendencia mayoritaria sigue siendo hacia



la disminución, y no existieron nuevos defectos.

Resultados más optimistas encuentran Paraskos y Aldestein en 1973, realizan un estudio de seguimiento a largo plazo del embolismo de pulmón, con un promedio de 29 meses de seguimiento mediante estudios gammagráficos y necrópsicos, y obtienen una resolución completa en el 65%, resolución parcial en el 23% y persistencia en el 12% (140).

La comparación entre nuestros resultados a los 12 meses con respecto a los 6 y los de 18 también con respecto a los 6 meses trasluce una mayor tendencia hacia la persistencia de los defectos, 63% a los 12 meses: de los 11 evaluados siete no variaron desde los 6 meses a los 12. Y un 83% a los 18 meses: de los seis evaluados, cinco no variaron. Por lo que existiría al principio una mayor recuperación de las zonas mal perfundidas, primeros seis meses, quizás antes, y después los defectos que persistieran serían de cada vez más difícil resolución.

**4.2 RECURRENCIA DEL TEP:** Los pacientes que han sido diagnosticados de Enfermedad Tromboembólica Venosa, sobretodo los que han sufrido un TEP, constituyen una población de riesgo para recurrencias. Se estima que los pacientes con embolismo pulmonar y sin trombosis venosa profunda proximal tienen un 11,4% de posibilidades de sufrir otro TEP; se incrementa al 38,7% cuando además del embolismo pulmonar el paciente mostraba Trombos Flotantes en la Flebografía (152). En nuestro trabajo, hemos encontrado la aparición de nuevos defectos en 4 pacientes (5%), 2 pacientes a los seis meses y 2 al año. En ninguno de los dos casos de nuevos defectos a los 6 meses habian tenido síntomas aparentes como para acudir a consulta médica, sin embargo tampoco puede decirse que fueran asintomáticos. En un caso sentía molestias torácicas y aumento de la tos en los últimos días, en otro coincidía con clínica de TVP y aumento de disnea, que difícilmente, dados sus antecedentes, podrían atribuirse a una clara recurrencia embólica. Puesto que en ningún paciente pudieron confirmarse los reembolismos por arteriografía, no podemos admitir sin reservas que la recurrencia sea del 5% en nuestra serie.

Ninguno de los 4 casos habian seguido un tratamiento anticoagulante "standard" adecuado. Y la asociación con Trombosis inestables en la flebografía se dió en un caso de los cuatro.

Quizás uno de los puntos más polémicos actualmente en la enfermedad tromboembólica venosa es el embolismo pulmonar recurrente y su profilaxis mediante interrupción de cava.

Autores españoles(152) estudiaron a 121 pacientes: 38 habían sufrido un TEP y en 83 habían sufrido TVP sin embolismo pulmonar. Bajo una anticoagulación adecuada, les realizaron gammagrafías de Ventilación -Perfusión a los 8 días del inicio del tratamiento. Encontraron una significación estadística ( $p=0,034$ ) en cuanto a recurrencias de embolismos en el grupo de pacientes con embolismo pulmonar. También encontraron una asociación significativa ( $p=0,014$ ) entre el hallazgo de trombos libres y flotantes en la flebografía inicial y recurrencia de TEP. De los 12 embolismos recurrentes, 3 fueron asintomáticos. Los autores se preguntan si el incremento que ellos encuentran de recurrencias, desde un 3 a un 13% en pacientes con trombosis venosa proximal, con trombos libres y flotantes justifica medidas más agresivas e invasivas en el tratamiento, considerando que en la interrupción de cava por filtros se han dado porcentajes de complicaciones cercanas al 17% (153).

En el estudio prospectivo de Diagnóstico y tratamiento de Embolismo pulmonar llevado a cabo en nuestro Hospital, encontramos un incremento porcentual de recurrencias ( desde un punto de vista clínico y gammagráfico), aunque no llegan a ser diferencias significativas, en el grupo de las Trombosis Venosa Proximales libres y flotantes tratadas sólo con anticoagulación (23% de recurrencias clínicas y 8% de recurrencias gammagráficas)

frente a las tratadas con anticoagulación y filtro en cava(11% de recurrencias clínicas y 2% de gammagráficas).

No obstante , una crítica repetida en diversas publicaciones es el hecho de diagnosticar recurrencias de embolismo pulmonar basados en los nuevos defectos de perfusión aparecidos en estudios isotópicos.

El porcentaje que se ha dado para la recurrencia del embolismo es suficientemente alta, un 28 y 23% en estudios en los que se realizaba de forma sistemática gammagrafías de perfusión. (154,155). Pero tan sólo la arteriografía pulmonar es el método de diagnóstico final y definitivo para el embolismo de pulmón y sus recurrencias; por lo que estos porcentajes bajarían si se hubieran practicado arteriografías de pulmón, tal y como han mostrado Girard y colaboradores (156).

Girard y su grupo estudiaron a 50 pacientes de TEP, para determinar la recurrencia del mismo durante los primeros 15 días de tratamiento anticoagulante. Para ello realizaron gammagrafías de perfusión pulmonar a los 3,7 y 15 días y arteriografía en aquellos en los que aparecieron nuevos defectos en la gammagrafía.

La elección del periodo de seguimiento hasta 15 días fue debida por una parte a que representa el periodo aceptado para la adherencia del trombo a las paredes venosas (151) y por otra porque es el periodo en el que se da un mayor porcentaje de

resolución de los defectos de perfusión, según la realización secuencial de gammagrafías de perfusión llevadas a cabo por otros autores(157). Así pues, este periodo representa el lapso de tiempo en el que la importancia y la gravedad potencial de las recurrencias es mayor.

La recurrencia de embolismo entre los primeros 15 días de tratamiento fue documentada en solo 2 de los 50 pacientes (4%), uno por arteriografía y otro por autopsia. Encontraron 4 pacientes en los que se visualizaron nuevos defectos de perfusión en la gammagrafía, de ellos 3 no se correlacionaron con defectos arteriográficos , considerandose como defectos artefactuales.

Este fenómeno descrito por Moser, es atribuido a la reperfusion asincrónica entre diferentes áreas embolizadas (158). Estos resultados sugieren que incluso en pacientes con reciente embolismo pulmonar, la especificidad de uno o más de los nuevos defectos de perfusión es insuficiente para el diagnóstico de recurrencia y habría que recurrir a la angiografía.

La gammagrafía de Ventilación, usada en el diagnóstico inicial del TEP, no aporta mucho para aclarar estos artefactos en la perfusión, porque estas anomalías son puramente vasculares y en la gammagrafía de Ventilación aparecerían como áreas bien ventiladas.

Finalmente, el grupo de Girard hace una llamada de atención sobre el hecho de que los dos pacientes con documentadas recu-

rrencias fueran los únicos sintomáticos. Ellos cuestionan la rentabilidad de la realización sistemática de gammagrafías de perfusión en estos pacientes. Opinión encontrada con otros autores, que no dudan de la existencia de verdaderos tromboembolismos asintomáticos.(159,160).

En nuestra serie un paciente de los cuatro que presentaban nuevos defectos gammagráficos tenía trombos inestables en la flebografía (25%). La relación entre embolismo recurrente y trombos proximales libres y flotantes se ha establecido en ocasiones (156). En otro trabajo del grupo de Girard se intentó relacionar la recurrencia del embolismo con la localización y morfología de los trombos en la flebografía inicial(155).

Se evaluaron 68 pacientes, 18 con TVP en cava y 45 con trombos más periféricos. Todos los pacientes siguieron un tratamiento anticoagulante correcto. Se practicaron gammagrafía de perfusión y flebografía inicialmente y al decimo día de tratamiento. Encontraron un riesgo embólico bajo para las trombosis venosas tratadas con heparina y sin relación con la localización de los trombos ( en cava ó más periféricos). Mientras que otros estudios encontraron hasta un 28% de riesgo embólico entre los primeros 7 a 15 días de tratamiento(155).

Estas variaciones pueden explicarse por diversas razones tales como el método de administración de la heparina y los niveles de anticoagulación adecuada o la ausencia de una vigilancia sistemática por medio de gammagrafias de perfusión y flebo-

grafías de miembros inferiores. El diseño del trabajo de Girard valida sus resultados de forma contundente, no obstante no sacan conclusiones categóricas y recomiendan la realización de trabajos posteriores con un mayor número de pacientes (156,161).

#### 4.3 DISCUSION METODOLOGICA: LA GAMMAGRAFIA DE PERFUSION PUL-

**MONAR:** La principal crítica metodológica que se puede hacer a los trabajos de seguimiento del TEP, además de que sean pocos y no muy recientes es que la mayoría parten de pacientes diagnosticados de TEP por la presencia de síntomas clínicos sugerentes y una gammagrafía de perfusión o ventilación-perfusión patológica.

El diagnóstico clínico del embolismo pulmonar, igual que el de la Trombosis Venosas Profundas, es bastante inseguro. En el trabajo de Wagner y Strauss se encontraron alrededor del 60% de falsos negativos en el diagnóstico clínico del TEP y otro porcentaje similar de falsos positivos (162).

La valoración clínica sobre la probabilidad de embolismo pulmonar realizado por el Estudio Prospectivo sobre el diagnóstico de Embolismo Pulmonar ( Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis-PIOPED-) obtiene que con una valoración clínica previa del 80 al 100% se realizan el 68% de diagnósticos. Sin embargo con una valoración clínica previa del 0 al 19%, se excluye el embolismo en un 91% (163). Luego la valoración clínica fue más correcta en la exclusión del embolismo, que en la identificación del mismo. En la mayoría de los enfermos ( el 64% de 933 pacientes) la valoración clínica no se comprometía hacia la exclusión o la confirmación, oscilaba entre un 20 y un 79% de probabilidad de TEP, lo que trasluce la falta de seguridad que generalmente, el médico tiene para tan sólo con datos clínicos decantarse por hacer un diagnóstico presuntivo.



Realizar un seguimiento de pacientes que presumiblemente sufrieron un TEP, diagnosticados por la clínica, tiene el riesgo de llegar a conclusiones falsas porque se parte de presupuestos falsos. Y quizás se investigue la evolución natural del embolismo pulmonar, en personas que jamás lo sufrieron.

Si se combina la sospecha clínica con el resultado de una gammagrafía de perfusión o ventilación-perfusión la estimación realizada por el médico se aproximará más a la realidad, aunque también tiene sus desventajas.

El problema de la gammagrafía de perfusión usada en el diagnóstico del TEP es que a pesar de ser muy sensible, se dice que es capaz de detectar el 100% de embolismos de pulmón, es también muy inespecífica, ya que otras muchas patologías pueden dar lugar a defectos de perfusión (vasculitis, compresión vascular por neoplasia u otras causas, asma, EPOC, fístulas arteriovenosas, hipertensión venosa pulmonar, derrame pleural, hipoxia alveolar etc...). De hecho su inespecificidad es tal que el porcentaje de falsos positivos de Embolismo de Pulmón puede llegar hasta el 83%, tal como refiere Bell (164) en el estudio cooperativo llevado a cabo en los EEUU. para evaluar la rentabilidad de la gammagrafía de perfusión frente a la angiografía pulmonar.

La mayoría de los que interpretan una gammagrafía de perfusión pulmonar adoptan el método de Biello dado a conocer en 1979 (165) y revisado por Alderson en 1981 (77) y por Rosen en

1986(166).

Este esquema diagnóstico contiene cuatro categorías: normal, baja probabilidad, probabilidad intermedia (a menudo se usa el término indeterminado o no diagnóstico), y alta probabilidad para el TEP.

La categoría "normal" incluye sólo a pacientes sin defectos de perfusión. La mayoría de las publicaciones expresan los pocos estudios que existen en la población general completamente "normales", por lo que esta categoría merece ser discutida. Pero sin embargo, se asumía que un estudio de perfusión normal excluye un embolismo clínicamente significativo. Así lo demostraron Kipper y Moser en 1982 en su serie de 68 pacientes con gammagrafías normales tras sospecha clínica del TEP.

La probabilidad de un falso negativo fue del 0-5.3%. Recomendaron la interrupción del tratamiento anticoagulante ante una gammagrafía normal, dándole el mismo valor que una angiografía normal. Recientemente, llegan a la misma conclusión Hull y colaboradores en el seguimiento de 515 pacientes con gammagrafías de perfusión normales y síntomas sugerentes de TEP (167).

El PIOPED arroja resultados muy polémicos en cuanto al valor diagnóstico de la gammagrafía pulmonar; concretamente en la categoría de "normal" encuentra un 9% de gammagrafías "normales" en los que al realizarseles una angiografía pulmonar se demostró embolismo.

No es frecuente que los pacientes con una baja probabilidad para embolismo de pulmón en la gammagrafía, mueran por ese episodio ( Lee y col. 1985, Smith y col. 1986 ). El valor de las interpretaciones de " baja probabilidad" ha sido revisado por Hull y col. en 1985 (168). Es improbable que los pacientes con gammagrafías de baja probabilidad sufran un TEP en los 12 meses tras la exploración, no obstante la posibilidad de embolismos sin significación clínica no está descartada (169).

Cuando la probabilidad es intermedia (indeterminada o no diagnóstica) la gammagrafía no es una guía adecuada para tomar decisiones. Esta categoría incluye a los pacientes con defectos únicos "mismatched" (areas bien ventiladas y mal perfundidas), los que tienen opacidades radiográficas que en tamaño correspondan a los defectos de perfusión (la frecuencia de un TEP es del 25-35%), y pacientes con enfermedad obstructiva de vías aéreas que enmascaran un embolismo de pulmón. Los falsos negativos en esta categoría son frecuentes (Alderson 1981) (78).

La interpretación de "alta probabilidad", ocurre solo en el 15% de la serie de Alderson de 1981 (78) y sugiere que se asocia a un 90% o más de frecuencia de TEP. Sin embargo Cavacci presentó hasta el 35% de pacientes con gammagrafías de "alta probabilidad" que mostraban al mismo tiempo una angiografía negativa. Este autor prudentemente recomienda un control de correlación gammagrafía-angiografía en cada institución, antes de adoptar medidas terapéuticas y esquemas de actuación basados en resultados de otros centros (170).



Merecen un especial comentario los resultados obtenidos en el PIOPED sobre el valor de la gammagrafía de Ventilación-perfusión en el diagnóstico del TEP. La investigación del grupo del PIOPED se ha llevado a cabo con carácter multicéntrico y en concreto la valoración de la gammagrafía se hizo en 933 pacientes.

Se asumía la idea de que la exploración gammagráfica de la perfusión pulmonar era suficientemente sensible para detectar un tromboembolismo, pero que otras condiciones podrían alterar la perfusión, por lo que tenía la desventaja de la inespecificidad. La gammagrafía de ventilación ayudaría a la de perfusión en reducir los falsos positivos, ya que en el embolismo pulmonar la ventilación sería normal frente a otras circunstancias (neumonías, hipoventilación local...) que además de tener una perfusión patológica también tendrían la ventilación anormal.

El PIOPED muestra resultados polémicos con respecto a la gammagrafía de Ventilación-perfusión (V/Q) pulmonar. Para la gammagrafía V/Q de alta probabilidad obtiene un 41% de sensibilidad y el 97% de especificidad. Sólo un 3% de pacientes sin TEP en la angiografía tuvieron una gammagrafía V/Q de alta probabilidad. En cambio si la gammagrafía es de alta o intermedia probabilidad la sensibilidad aumenta hasta el 82% y la especificidad es del 52%. Y si la gammagrafía es de alta, intermedia o de baja probabilidad la sensibilidad se sigue incrementando al 98% y la especificidad se reduce al 10% (163).

Dadas las limitaciones tanto clínicas como en las exploraciones isotópicas consideramos que si no existe una prueba vascular diagnóstica, arteriografía pulmonar y/o flebografía de miembros inferiores no puede aceptarse como confirmado el diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa. En otros presupuestos, aún con clínica sugerente y gammagrafía de perfusión patológica el diagnóstico no estará demostrado. Y aunque en la práctica el clínico decida la anticoagulación, se debe tener en cuenta que el diagnóstico no ha sido probado, para ulteriores actuaciones terapéuticas; ej: interrupción de cava. La persecución de la confirmación diagnóstica se tiene que procurar en todas las ocasiones.

Por supuesto no deberían ser incluidos para estudio de seguimiento a largo plazo del TEP, aquellos pacientes en los que el diagnóstico no ha sido probado por alguna prueba vascular radiológica. En nuestra serie hemos excluido a 22 pacientes que a pesar de haber sido revisados y haberseles realizado gammagrafías de perfusión seriadas tras el episodio sugestivo de TEP, no poseían un diagnóstico confirmado por ninguna prueba radiológica vascular.

Según lo expuesto, el papel de las técnicas isotópicas en el diagnóstico del TEP tiene sus inconvenientes, sin embargo podrían ser útiles para observar su evolución.

Si partimos de diagnósticos confirmados de embolismo pulmonar, la comparación de los defectos gammagráficos obtenidos

tras varios meses del episodio de TEP con la gammagrafía basal permite realizar un perfil evolutivo de la recuperación de la perfusión en cada caso.

Esto sería cierto, hasta encontrar en el seguimiento gammagráfico la aparición de nuevos defectos de perfusión. Pues se ha descrito la falsa recurrencia gammagráfica en el embolismo pulmonar. El primer autor en describir este fenómeno fue Moser y lo denominó "Spurious Scintiphotographic recurrence of pulmonary emboli"(158). Estas falsas recurrencias no son más que el reflejo de cambios en la distribución regional de la resistencia vascular pulmonar secundaria a diferentes evoluciones en la resolución del émbolo o a la migración distal del mismo.

A partir de la existencia de falsas recurrencias gammagráficas en 3 pacientes, se diseñó un trabajo experimental con 16 perros. Ambas observaciones, animal y humana, indicaron que el diagnóstico de recurrencia de embolismo pulmonar basada exclusivamente en cambios gammagráficos tendría que realizarse con mucha precaución, particularmente en pacientes con embolismo múltiple e hipertensión pulmonar (158).

El reconocimiento de estas falsas recurrencias en la gammagrafía de perfusión es importante. Moser y sus colaboradores establecen unos requerimientos para que pueda darse este fenómeno: A) el paciente debe haber sufrido un embolismo múltiple. B) el embolismo tiene que tener suficiente magnitud para inducir hipertensión pulmonar persistente. Y lo más importante, C) los

émbolos en diferentes localizaciones se resolverían de forma asincrónica durante el periodo postembólico.

La secuencia probable del fenómeno, propuesta por Moser es la siguiente: el paciente presenta múltiples zonas de embolismo e hipertensión pulmonar. Uno de los émbolos no ocluye totalmente la luz del vaso pulmonar, de tal forma que permite flujo normal o casi normal y por lo tanto en una primera gammagrafía no se visualizará como zona de anulación o disminución en la perfusión. Sin embargo si otro émbolo se resuelve de forma más rápida al de la oclusión parcial y la hipertensión pulmonar desciende, se podría constatar con una segunda gammagrafía de perfusión el defecto que antes no había sido detectado.

En ninguno de nuestros pacientes en los que encontramos nuevos defectos de perfusión gammagráficos pudo realizarse angiografía pulmonar, por lo que la recurrencia de embolismo no puede aceptarse de forma estricta según las consideraciones de Moser.

Sin embargo no se debe desdeñar el valor de la gammagrafía de pulmón en el seguimiento del TEP, ya que el sustituirla por la arteriografía pulmonar es inadmisibile y poco ético. La gammagrafía de perfusión sería un primer "screening" para diagnosticar recurrencias de embolismos pulmonares.

#### **4.4 FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCION DEL TEP. SIGNIFICACION**

**ESTADISTICA EN NUESTRA SERIE:** El porqué ciertos defectos no llegarán jamás a resolverse permanece en el campo de la especulación, pero con gran seguridad el sistema fibrinolítico endógeno, la naturaleza del material embolizado y el tamaño del émbolo jueguen papeles importantes.

El sistema fibrinolítico endógeno puede ser extraordinariamente potente. Estudios experimentales en perros han demostrado que la resolución de la obstrucción vascular pulmonar comienza tras pocas horas del embolismo (171). A pesar de que en el hombre la resolución del émbolo es más lenta existen casos descritos de resolución completa rápida y eficazmente (159,172).

Los mecanismos de resolución del émbolo pueden ser diferentes dependiendo del tamaño; la fragmentación, lisis y contracción para los émbolos grandes frente a la organización para los émbolos pequeños (135). Los que tienen más del 30% de afectación pulmonar mejoran rápidamente, pero se recuperan menos bien que los de los pequeños defectos. De tal forma se establece que en las lesiones lobares se resuelven entre 1 y 3 semanas. El tiempo de resolución es más largo y variable cuando se trata de émbolos pequeños, entre 4 días y 4 meses (138). A pesar de todo, este concepto no está del todo claro y hay algunos trabajos en los que los grandes defectos iniciales tienen menos probabilidad de resolución completa (134,136).

Los émbolos frescos son más susceptibles de ser resueltos



por el sistema fibrinolítico endógeno que los antiguos, la diferencia se atribuye al contenido de fibrina del émbolo, como sugieren trabajos experimentales (135,136).

Hemos asociado los distintos perfiles de evolución gammagráfica, a los 6, 12 y 18 meses con factores de : edad y sexo, tratamiento anticoagulante, antecedentes personales, interrupción de cava y existencia de trombos inestables en la flebografía inicial. Hubo significación estadística entre el hecho de haber recibido tratamiento anticoagulante y las diferentes evoluciones gammagráficas, también lo hubo con los antecedentes personales de Enfermedad Tromboembólica venosa previa, inmovilización previa inmediata al TEP por intervención quirúrgica e inmovilización por traumatismo. En todos los demás antecedentes personales (obesidad, neoplasias, antecedentes familiares), interrupción de cava y existencia de trombos inestables en la flebografía no encontramos significación estadística. Tampoco la hubo para el antecedente de cardiopatías previas, aunque existía una tendencia hacia la significación al aumentar el número de la muestra.

**4.5 EDAD Y SEXO EN LA EVOLUCION DEL TEP:** En nuestra serie hemos encontrado una débil prevalencia en cuanto al sexo masculino, y la evolución gammagráfica mas favorable ha estado asociada a la edad media mas joven en cada uno de los estadios prefijados (a los 6,12 y 18 meses).

El factor edad generalmente está ligado a una mejor evolución. Un trabajo de seguimiento a largo plazo de 70 pacientes que sobrevivieron a un episodio documentado de embolismo pulmonar, mostró que los supervivientes durante el seguimiento tenían una edad media más joven (57 años), que aquellos que murieron (64 años) (140).

Sin embargo Walker, Jackson y Goodwin prueban que no existe diferencia significativa entre mayores y menores de 60 años con respecto a la resolución del embolismo pulmonar (138).

Por el contrario, Winebright y colaboradores agrupan a los 70 pacientes diagnosticados de embolismo de pulmón en 3 categorías: menores de 40 años, entre 40 y 60 años y mayores de 60 años. Los resultados mostraron que en 12 de 21 de los pacientes mas jovenes (57%) la perfusión pulmonar se restauró normalmente, en 7 (33%) habían mejorado de forma importante. Seis (21%) de los del grupo intermedio tuvieron una restauración completa y el 58% mejoró sin llegar a normalizarse.

Pero ninguno de los pacientes mayores de 60 años alcanzó una normalización en la perfusión pulmonar y sólo el 47% había mejorado (139).

La edad no puede tomarse como una variable independiente. La edad mas avanzada lógicamente está asociada a un mayor número de patologías cardíacas y pulmonares, que podrían afectar y de hecho afectan la restauración del flujo normal pulmonar. Por otra parte, el mayor número de contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante se dan en edades más avanzadas, y es este, como veremos a continuación, un factor de peso estadístico en este trabajo para la mejor evolución gammagráfica.

También el agotamiento y la disminución de respuesta del sistema fibrinolítico endógeno asociado a un incremento en la edad, pueden jugar un papel en la peor evolución gammagráfica del TEP.

#### 4.6 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN LA EVOLUCION DEL TEP:

Todos los pacientes que sufrieron un TEP fueron sometidos, cuando no existia contraindicación, a tratamiento anticoagulante "standard" para el embolismo de pulmón ( 10 dias de Heparina sódica y 6 meses de tratamiento cumarínico). Durante ese tiempo se realizaron los controles pertinentes para asegurar la anticoagulación en niveles adecuados. Se suspendía dicho tratamiento sí el paciente desarrollaba complicaciones hemorrágicas.

Encontramos una asociación significativa entre el hecho de recibir tratamiento anticoagulante y la evolución gammagráfica favorable ( disminución de los defectos o normalización de la gammagrafía)  $p=0,0024$ . Así como el hecho de recibir tratamiento anticoagulante y la evolución hacia la normalización frente a otras evoluciones ( la persistencia de los defectos,  $p=0,0024$  y la aparición de los nuevos defectos,  $p=0,0065$ ).

Nuestros resultados ofrecen un protagonismo muy importante al tratamiento anticoagulante en la evolución favorable de los defectos gammagráficos. De hecho ninguno de los pacientes que evolucionaron hacia la normalización de la gammagrafía habían suspendido el tratamiento anticoagulante. Y ninguno de los nuevos defectos aparecidos en la gammagrafía a los 6 meses habían seguido correctamente el tratamiento.

Aunque en el trabajo de Paraskos y colaboradores no existe una diferencia marcada entre diversos tipos de tratamientos realizados ( sólo anticoagulantes, anticoagulantes e interrupción de cava y sólo interrupción de cava) sobre la supervivencia (140), la mayoría de autores están de acuerdo en la influencia positiva del tratamiento anticoagulante para la resolución de los defectos gammagráficos (134,142,153,172).

Walker, Jackson y Goodwin muestran en un grupo de 74 pacientes diagnosticados de TEP, que en el subgrupo en los que no pudo realizarse tratamiento anticoagulante, la gammagrafía se normalizó en un 7,5%, mejoró en un 15% y no hubo cambios o empeoró en el 77,5%. Sin embargo, en el subgrupo que realizó tratamiento con heparina y anticoagulantes orales, la gammagrafía se normalizó en un 31%, mejoró en un 38% y no hubo cambios o empeoró en un 31% (138).

Para el grupo de Prediletto, la mayor tasa de la resolución ocurre al mes de iniciarse el tratamiento anticoagulante (144).

En los 70 pacientes con TEP estudiados por Winebright durante 16 meses, un 75% mejoró sus defectos gammagráficos con tratamiento anticoagulante, en el 25% restante en los que no se consiguió la resolución ni la mejoría no habían sido tratados con anticoagulantes (139).

El término Heparina abarca un grupo de mucopolisacáridos sulfatados que se administran por vía parenteral y que sólo ejercen un efecto antitrombótico en presencia de una alfa 2-globulina inhibidora natural, la antitrombina III (AT III), que inactiva de forma irreversible a los factores de la coagulación IXa, Xa y trombina. La heparina acelera considerablemente la tasa de inhibición de estos productos intermediarios activados. Se ha demostrado una reducción de la mortalidad por Embolismo de pulmón en los pacientes tratados con heparina (173).

La cumarina y sus derivados son los únicos anticoagulantes orales eficaces disponibles actualmente. Se trata de antagonistas de la vitamina K, que actúan por inhibición competitiva en una zona enzimática del hígado. La vitamina K es necesaria para la síntesis de los loci ligadores del calcio en los factores II, VII, IX y X. El efecto anticoagulante de los cumarínicos es totalmente contrareestado por la vitamina K.

Los antagonistas de la vitamina K, tipificados por la warfarina, se absorben con rapidez. Se ligan casi completamente a la albúmina, más del 90% y son hidroxilados a sustancias inactivas por las enzimas microsomales hepáticas.

La observación de que el tratamiento anticoagulante (heparina y cumarínicos) puede influir hacia la normalización o disminución de los defectos gammagráficos iniciales hace pensar en un papel coadyuvante al sistema fibrinolítico endógeno.

Existen diversas publicaciones al respecto de la influencia fibrinolítica de la heparina, pero hasta el momento no se conoce nada a este respecto con los cumarínicos.

Se han demostrado "in vitro" algunas características del trombo por las cuales la heparina actúa como fibrinolítico. Estas son el peso y la edad del trombo (174). De forma que la heparina es más eficaz y posee efectos trombolíticos sobre trombos hasta las dos horas de su formación. En comparación con el grupo placebo, el 71% de los trombos se reducen. A partir de esas dos horas la actividad trombolítica de la heparina decrece progresivamente hasta las 52 horas tras las cuales desaparece totalmente (174). Estos mismos autores encuentran una acción más constante con la enoxaparina, también hasta un límite de 52 horas.

La especificidad de la heparina para el trombo fresco puede ser justificada por la concentración de antitrombina III. La antitrombina III tiende a disminuir durante el desarrollo de una trombosis (175). Como la heparina incrementa la interacción de la antitrombina III con la trombina (176), su actividad puede ser explicada en función de la concentración de la AT III.

El límite de 52 horas parece ser crucial para delimitar la actividad de los agentes antitrombóticos. El descenso en actividad correspondería a un cambio en la estructura del trombo.

Dentro de las teorías puramente especulativas están las interacciones de la heparina con el componente celular del sistema fibrinolítico endógeno.

Se sabe que los leucocitos se adhieren más a las células endoteliales cuando el flujo sanguíneo es más lento (177), que tienen una afinidad específica por el trombo (178) y pueden incrementar la actividad coagulante (179). Los leucocitos tendrían un papel importante en las trombosis venosas. Ya se ha demostrado una posible interacción entre los leucocitos y las heparinas de bajo peso molecular, aunque nada se puede decir sobre su influencia en la actividad fibrinolítica de la heparina (180).

Otros trabajos han presentado a la heparina como cofactor en la cascada de la coagulación-fibrinólisis, y la implican en la inactivación de un potente activador del plasminógeno (181).

En realidad, existe una proliferación de ensayos para identificar otros mecanismos de acción desconocidos de la heparina. En algunos se concluye por no darle ningún valor significativo sobre los parámetros fibrinolíticos (182), en otros se constata que produce un incremento importante y tardío del activador tisular del plasminógeno en el plasma (183). Algunos datos de estos trabajos entran en contradicción con otros ya existentes y en todos se esgrimen teorías tan atractivas y sugerentes como especulativas.



No obstante, el hecho de encontrar toda esta producción de trabajos experimentales recientes en torno al papel sobre la fibrinólisis de la heparina, nos deja una puerta abierta para explicar nuestras observaciones en la serie, que por medio de los mecanismos de acción reconocidos convencionalmente a la heparina y cumarínicos, quedarían injustificados.

**4.7 ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA PREVIA EN LA EVOLUCION DEL TEP:** Otra asociación significativa, en nuestros resultados, fue el antecedente de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) previa frente a diferentes perfiles de evolución gammagráfica hasta los 12 meses.

A los 6 meses existía una diferencia significativa ( $p=0,004$ ) entre la evolución favorable y desfavorable. De hecho el mayor número de pacientes que tuvieron una evolución favorable no poseían el antecedente de ETV. También encontramos diferencias entre el grupo de la evolución hacia la normalización y el de los defectos gammagráficos persistentes ( $p=0,008$ ).

Está descrito que el antecedente de Enfermedad Tromboembólica Venosa previa es uno de los principales factores de riesgo para la recurrencia.

Murphy y Bulloch analizaron los factores que influyen en la restauración de la perfusión pulmonar tras un embolismo en 25 pacientes. Consideraron que la recurrencia era el hecho más determinante para el restablecimiento del flujo pulmonar. Estos hallazgos están de acuerdo con los nuestros. En su serie aquellos pacientes con un defecto inicial de más de un 35%, asociado a enfermedad cardíaca, y que ha sufrido una TVP y/o TEP sin otra enfermedad asociada eran los que tenían más peligro de recurrencias (136)

**4.8 INMOVILIZACION SECUNDARIA A CIRUGIA O TRAUMATISMO EN LA EVOLUCION DEL TEP:** La inmovilización secundaria a Cirugía o a Traumatismo constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda de miembros inferiores y embolismo de pulmón. Ha sido publicada una amplia experiencia clínica al respecto, así como numerosos trabajos epidemiológicos que asocian la Cirugía y la inmovilización por traumatismo con la Enfermedad Tromboembólica venosa, comentada en la Introducción de esta tesis bajo el epígrafe de "Factores de riesgo".

En nuestra serie identificamos de forma separada parálisis secundaria a Cirugía y a traumatismo, entre los antecedentes de los pacientes.

Encontramos a los 6 meses una asociación significativa entre la evolución favorable de los defectos gammagráficos y el antecedente de Cirugía ( $p=0,004$ ). Así como entre normalización de la gammagrafía frente a los defectos persistentes u otras evoluciones y el antecedente de Cirugía ( $p=0,0006$  y  $p=0,0024$  respectivamente).

Ningún paciente con evolución desfavorable en los defectos gammagráficos tuvo en sus antecedentes inmediatos al TEP una intervención quirúrgica. En cambio, la exploración gammagráfica practicada a los 12 meses mostraba una significación estadística entre el grupo de los que evolucionaron hacia la normalización frente a otras evoluciones y el antecedente de inmovilización secundaria a traumatismo ( $p=0,047$ ).

La influencia del antecedente inmediato quirúrgico sobre la resolución gammagráfica del embolismo pulmonar fue estudiada por Secker Walker y colaboradores en una serie de 74 pacientes. El 36,5% de estos pacientes habían sufrido un TEP en el posoperatorio de una intervención quirúrgica mayor. Se realizaron gammagrafías de perfusión de control hasta 3 meses después de sufrir el embolismo. Se normalizó la gammagrafía en el 43% de los que tenían una intervención quirúrgica entre sus antecedentes frente al 26% que normalizó sus defectos de perfusión, pero sin antecedente quirúrgico. No hubo cambios o empeoramiento de la gammagrafía en el 25% de los individuos con antecedente quirúrgico frente al 41% de los que no tenían antecedente quirúrgico (138).

Durante y tras la Cirugía el organismo desarrolla una serie de cambios homeostáticos en el sistema de la coagulación-fibrinólisis que conducen a prevenir la pérdida de sangre mediante la formación de trombos, y por otro lado a mantener la circulación por la acción de la fibrinólisis.

Hasta hace pocos años, el estudio "in vivo" de los sistemas homeostáticos no había sido posible. Actualmente pueden determinarse varias moléculas marcadoras de la homeostasia, tales como fibrinopéptidos y complejos de enzimas inhibitoras en el posoperatorio. Mediante estas determinaciones se ha podido llegar a la conclusión de que el estado de hipercoagulabilidad postoperatorio es transitorio y de baja magnitud y que se desarrolla posteriormente una importante fibrinólisis secundaria (184).

Así pues, durante la Cirugía tanto el sistema de coagulación como el de fibrinólisis son activados presumiblemente por el daño tisular del acto quirúrgico. Estos cambios han sido observados en diferentes procedimientos quirúrgicos (185). Y quizás esta activación en el sistema fibrinolítico sea la explicación de la mayor y pronta recuperación en la perfusión pulmonar en nuestra serie. Aunque no se debe desdeñar el papel coadyuvante de los dos factores, que en nuestra serie, parecen influir en la mejor recuperación como es la anticoagulación y la edad. Con respecto a la edad el grupo de los que se normalizaron siendo poseedores del antecedente de intervención quirúrgica previa presenta una edad media de 47 años, idéntica al grupo global de los que evolucionan hacia la normalización. No podemos atribuir una influencia de la edad en la mejoría observada de los pacientes con antecedentes quirúrgicos.

Todos los pacientes con embolismos en el posoperatorio que se normalizaron estaban anticoagulados. Pero no existe diferencia significativa dentro de este grupo de pacientes entre la evolución favorable y desfavorable, y el tratamiento anticoagulante.

Parece ser que el antecedente de intervención quirúrgica tiene un valor individualizado del resto de factores significativos. La significación estadística a los 12 meses de la Inmovilización por traumatismo como antecedente que influye en la mejor recuperación no contradice los hallazgos y comentarios anteriores. Estos resultados sugieren que la cirugía posee un papel activador de la fibrinólisis más potente que el hecho del

traumatismo sin cirugía.

El hecho de que sean esos dos antecedentes personales (Cirugía y Traumatismo) los únicos que tienen asociación significativa con una evolución gammagráfica favorable apunta a que desencadenan en los tejidos todo un proceso de reacciones bioquímicas que finalizarían en una potenciación de la Fibrinólisis. Así pues, dos factores identificados como de riesgo para la enfermedad tromboembólica, tienen la capacidad igualmente de influir en la fibrinólisis endógena y constituirse como factores favorecedores para una mejor resolución del embolismo de pulmón.

#### 4.9 ENFERMEDADES CARDIOLÓGICAS PREVIAS EN LA EVOLUCIÓN DEL

**TEP:** Finalmente existe otro antecedente como son las enfermedades cardiológicas previas, que en nuestra serie no tuvieron significación estadística aunque mostraban una tendencia al aumentar el número de la muestra.

En varios trabajos anteriores se documentó que las cardiopatías previas influían en una peor restauración del flujo pulmonar.

Tow y Wagner demostraron una mayor recuperación entre los pacientes sin enfermedad cardiológica asociada. Dentro del grupo con enfermedades cardiológicas mejoraron un 44%, mientras que en el grupo sin enfermedad cardiológica mejoraron un 58% (134).

Paraskos identificó la existencia previa de enfermedad cardíaca como factor pronóstico de supervivencia tras un embolismo de pulmón, de forma que encuentra en un 89% de los que no sobrevivieron la existencia de enfermedad cardíaca, y en un 31% entre los supervivientes (140).

Winebright encontró sólo un paciente con enfermedad cardíaca, de los 19 existentes, que tuvo una restauración de la perfusión normal. Concluye que este factor es uno de los que influye hacia un retraso en la recuperación del flujo pulmonar (139).

En nuestra serie no hemos hallado significación, sin embargo podría alcanzarse aumentando el número de la muestra. Y

de todas formas merece un comentario, ya que no hemos encontrado bibliografía que contradiga esta asociación.



**C O N C L U S I O N E S**

## 5. CONCLUSIONES

1) La normalización de la gammagrafía de perfusión pulmonar tras un TEP a los 6, 12 y 18 meses no ocurre tan frecuentemente como lo esperado.

2) La recuperación más rápida de las zonas mal perfundidas ocurre en los primeros 6 meses.

3) Los defectos que persisten tras los 6 meses son de mas difícil resolución.

4) La aparición de nuevos defectos en la gammagrafía de perfusión fue del 3%, a los 6 meses, y del 11%, a los 12 meses. No hemos podido establecer que la aparición de nuevos defectos sea debido a recurrencias de embolismo de pulmón.

5) Existe una tendencia, que se va incrementando a través del tiempo, hacia la persistencia de los defectos que no se han resuelto.

6) La evolución gammagráfica más favorable ha estado asociada a la edad media más joven.

7) Existe una fuerte asociación significativa entre la evolución gammagráfica favorable y haber seguido tratamiento anticoagulante correcto.

8) El antecedente de haber padecido Enfermedad Tromboembolica Venosa previamente tiene una influencia significativa en la evolución desfavorable de los defectos gammagraficos.

9) Los embolismos pulmonares sufridos en el periodo posquirúrgico son de mejor resolución que otros.



**R E S U M E N**

## 6. RESUMEN

Con objeto de conocer la evolución de los defectos de perfusión tras un TEP a los 6, 12 y 18 meses; identificar cuales factores se asocian a un perfil evolutivo favorable ó desfavorable, y evaluar la existencia de recurrencias subclínicas se realizó el presente estudio prospectivo.

Se incluyeron 81 pacientes diagnosticados de TEP por gammagrafía de perfusión pulmonar más flebografía y/o angiografía pulmonar. A estos pacientes se les realizó una gammagrafía de perfusión pulmonar a los 6, 12 y 18 meses del episodio del TEP; y se compararon con los defectos iniciales y entre sí. También se asociaron los distintos perfiles evolutivos con diversos factores: edad y sexo, tratamiento anticoagulante, antecedentes personales... para establecer relaciones significativas.

A los 6 meses de un episodio de TEP se encontraron los mismos defectos gammagráficos en el 21%. En un 53% persistían, pero eran de menor tamaño y en un 23% se habían normalizado.

A los 12 meses persistían los mismos defectos iniciales en un 11%. En un 50% habían disminuido, y en un 28% se habían normalizado.

A los 18 meses se habían normalizado en un 30%. En el 50% habían disminuido los defectos gammagráficos iniciales, y en un 20% persistían los mismos defectos.

La evolución gammagráfica más favorable ha estado asociada a la edad media mas joven. Se han encontrado asociaciones significativas entre la evolución gammagráfica favorable y el tratamiento anticoagulante (  $p=0,0024$  y  $p=0,0065$  ); entre la evolución favorable y el antecedente de intervención quirúrgica o traumatismo ( $p=0,004$  y  $p=0,0006$ ), y también entre la evolución desfavorable y el antecedente de Enfermedad Tromboembólica Venosa previa ( $p=0,004$ )

No se ha podido atribuir la aparición de nuevos defectos a la existencia de reembolismos.

B I B L I O G R A F I A

## 7. BIBLIOGRAFIA

1-SEVITT S, GALLAGHER NG. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinicopathologic study in injured and burned patients

Br.J.Surg 1961;48:475-82

2- HAVIG O. Source of pulmonary emboli.

Acta Chir. Scand 1977;478:42-7

3-HULL R, HIRSH J, CARTER C.J et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion scans.

Ann Intern Med 1983; 98:891-9

4-BARRITT D.W and JORDAN S.C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism.

Lancet 1960; 1:1309.

5-Citados en: HAVIG O. Deep vein Thrombosis (Gross findings in 261 randomized autopsies)

Acta Chir. Scand 1977;478:5-11

6-MOSER K.M, BRACH B, DOLAN G. Clinically suspected deep venous thrombosis of the lower extremities.

JAMA 1977; 237:2195-9



7-MOSER K.M, FEDULLO P.F Venous thromboembolism: three simple decisions.

Chest 1983, 83:117-21; 256-60

8-HULL R, HIRSH J, SACKETT DL et al. Replacement of venography in suspected venous thrombosis by impedance plethysmography and 125-I fibrinogen scanning: a less invasive approach.

Ann. Intern. Med 1981; 94:12-5

9-COON W, WILLIS P.W, KELLER J. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecunish Community Health study.

Circulation 1973; 48:839-46.

10-HAVIG O. Deep Vein Thrombosis (Gross Findings in 261 randomized autopsies)

Acta Chir. Scand 1977; 478:5-11

11-HAVIG O. Deep Vein Thrombosis (A Microscopical study in 261 randomized autopsies)

Acta Chir. Scand 1977; 478:12-23

12-RUIZ MANZANO J. Tromboembolismo Pulmonar Asintomático. Influencia del factor activador de las plaquetas en su fisiopatología

Tesis Doctoral 1990, Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de medicina.

13-BOMBI J.A, SOLE M.,CORTES M. Análisis clinocopatológico de una serie de 4.222 autopsias clínicas.

Med.Clin 1987, 89:315-20

14-COROMINAS J.M. Troboembolismo pulmonar: estudio de su incidendencia y mortalidad en material de autopsias.

Hospital de Sant Pau 1980, 1:27-30

15-GOLDHABER S.Z, HENEKEN C.H, EVANS D.A Factores relacionados con el diagnóstico clínico correcto del TEP pulmonar grave.

Am.J.Med (ed.esp.) 1982; 16:390-93

16-SPENCER H. Pathology of the lung 3ª ed.

Oxford. Pergaman Press 1977; 2:548

17- SEVITT S. Fatal road accidents.

Br. J. Surg 1968; 55:481-505

18-MORELL M.T, DUNNILL M.S. The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a Hospital population

Br. J. Surg. 1968; 55:347-52

19-FREIMAN D.G, SUYEMOTO J. WESSLESS.

Frequency of pulmonary thromboembolism in man.

N.Engl. J. Med 1965; 272:1278-80

20-HAVIG O. Pulmonary Thromboembolism (Gross and Microscopical Findings in 508 Randomized Autopsies)

Acta Chir. Scand 1977; 478:25-37

21-RODRIGUEZ PANADERO F. Tromboembolismo pulmonar. Diagnóstico clínico: su valoración.

Tesis de Licenciatura 1977

22-DALEN J.E, ALPORT J.S. The natural history of pulmonary embolism.

Prog. Cardiovasc. Dis. 1975, 17:259-69

23-BUCK J.R, CONNORS R.H, COON W.W. Pulmonary embolism in children

J. Pediat. Surg. 1981; 16:385-91

24-COON W.W. Risk factors in pulmonary embolism.

Surg. Gynecol. Obstet. 1976, 143:385-90

25-KAKKAR V.V, HOWE C.T, NICOLAIDES A.N. Deep vein thrombosis of leg: Is there a "high risk" group?

Am. J. Surg. 1970; 120:527-30

26-FITTS W.T, LEHR H.B, BITNER R.L. An analysis of 950 fatal injuries.

Surgery 1964;56:663-68.

27-KAKKAR V.V. The diagnosis of deep veins thrombosis using the 125-I-fibrinogen test.

Arch.Surg, 1972; 104:152-9

28-AARO L.A, JUERGEUS J.L Thrombophlebitis and pulmonary embolism as complications of pregnancy.

Med.Clin.North Am. 1974;58:829-34

29-INMAN W.H.W, VESSEY M.P, WESTERHOLM B. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives.

Br. J. Med 1970, 2:203-9

30-WARLOW C, OGSTON D, DOUGLAS A.S. Deep venous thrombosis of the legs after strokes: Incidence and predisposing factors.

Br. Med. J 1976; 1:1178-81

31-WALSH J.J, TRIBE C.R. Phlebothrombosis and pulmonary embolism in paraplegia.

Paraplejia 1965; 3:209-13

32-HOMANS J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting.

N.Engl.J.Med 1954; 250:148-9.

33-OTOYA J., NEMCEK AA., GREEN D. Venous Thromboembolism.

Chest 1989; 96:1, 1.169-1.174.

34-COON W.W. Epidemiology of venous thromboembolism.

Ann Surg 1977; 186:149-64

35-JICK H, SLONE D, WESTERHOLM B. Venous thromboembolic disease and ABO blood type.

Lancet 1969; 1:539-42

36-MOURANT A E, KOPEE A.C DOMANIEWSKA-SOBEZAK K. Blood-groups and blood-clotting.

Lancet 1971; 1:223-7

37-MACHIE M, BENNETT B, OGSTON D. Familial thrombosis: Inherited deficiency of antithrombin III.

Br.Med.J 1978; 1:136-8

38-CHIEVITZ E, THIEDA T. Complications and causes of death in polycythaemia vera.

Acta Med. Scand 1962; 172:513-23

39-HOAGLAND H.C, PERRY M.D. Thrombocythemia (thrombocytosis).

JAMA 1976; 235:2330-1

40-PINEO G., BRAIN M.C, GALLUS A.S. Tumors mucus production and hypercoagulability.

Am. NY.Acad. Sci.1974, 230:262-70

41-CROSBY W.H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Relation of clinical manifestations to underlying pathogenic mechanism  
Blood 1953; 8:769-812

42-HAIM S, SABEL J.D, FRIEDMAN-BIRNBAUM R. Thrombophlebitis, a cardinal symptom of Behçet's syndrome  
Acta Derm.Venereol. 1974; 54:299-301

43-HULL R, HIRSH J, POWERS P. Impedance plethysmography: The relationship between venous filling and sensitivity and specificity for proximal vein thrombosis.  
Circulation 1978; 58:898-902

44-TOY P.T, SCHIER S.L. Occlusive impedance plethysmography: A non-invasive method of diagnosis of deep vein thrombosis.  
West. J. Med 1978; 129:89-93

45-GROSS W.S, BURNEY R.E. Therapeutic and economic implications of emergency department evaluation for venous thrombosis  
J.Am.Coll.Emerg.Phys. 1979; 8:110

46-MOSER K.M, LE MAINE J.R. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis?  
Am. Intern. Med 1981; 94:439-44

47-MENNO V, HUISMAN M.D, BULLER, et al. Serial Impedance Plethysmography for suspected deep venous thrombosis .  
New England J.M 1986; vol 314, n°13.

48-BETTMAN M.A, PAULIN S. Leg phlebography: The incidence nature and modification of undersurable side effects.

Radiology 1977 122:101-2

49-HIRSH J. Diagnosis of venous thrombosis

Thromb Haemost. 1979; 41:450

50-ALBRECHTSSON V; OLSSON L.G. Thrombotic side-effects of lower-limb phlebography

Lancet 1976; 3-April

51-HULL R, VAN AKEN W.G, HIRSH J. Impedance plethysmography using the occlusive cuff technique in the diagnosis of venous thrombosis

Circulation 1976; 53:696-700

52-MAHAFFY R.G, MAYOR G.E, GALLOWAY J. Ileo-femoral phlebography in pulmonary embolism

Br.J.Radiol 1971; 44:172-183

53-THOMAS L. Phlebography.

Arch.Surg. 1972 vol 104

54-HULL R.D, RASKOB E.G, LECLERC J.R. The diagnosis of clinically suspected venous thrombosis.

Clinics in Chest 1984; vol 5. n<sup>o</sup>3,439-456

55-KAKKAR K.V, FLANC C. Role of phlebography in deep vein thrombosis.

Br. J.Surg. 1968; 55:742

56-HOBBS J.T, DAVIES J.W.L. Detection of venous thrombosis with 131-I-labelled fibrinogen in the rabbit.

Lancet 1960, 2:134-5

57-POLKO P.D, NANSON E., FEDORUKS.O. The early detection of deep venous thrombosis using I-131-tagged human fibrigen.

Can. J. Surgery 1964;7:215-26

58-HULL R, HIRSH J., SACKETT D.L. Combined used of leg scanning and impedance plethysmography in suspected venous thrombosis: An alternative to venography.

N.Engl.J.Med 296:1497-1500

59-ZIELINSKY A., HULL R., CARTER C. Doppler ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: Improved sensitivity by inclusion of posterior tibial vein examination site.

Thromb.Haemost. 1983; 50(1):1530

60-SIGEL B., FELIX W.R., POPKY G.I. Diagnosis of lower limb venous thrombosis by doppler ultrasound technique.

Arch. Surg 1972;104:174-9



61-JOHNSON W.C. Evaluation of techniques for the diagnosis of venous thrombosis

J.Surg.Res 1974, 16:473

62-LEPORE T.J, SARRAN J., VAN DE WATER J., Screening for lower extremity deep venous thrombosis. An improved plethysmographic and Doppler approach.

Am. J. Surg. 1978; 135:529

63-MILNE R.M, GUN A.A, GRIFHITS J.M. Postoperative deep venous thrombosis. A comparison of diagnostic techniques.

Lancet 1971; 2:445

64-EVANS D.S. The early diagnosis of deep vein thrombosis by ultrasound.

Br. J. Surg 1970; 57:726

65-BOLTON, HOFFMAN V.J.Incidence of early postoperative iliofemoral thrombosis.

Br. Med. J.1975; 1:247.

66-McCAFFREY J. WILLIAMS O. STSTHIS. Diagnosis of deep venous thrombosis using a Doppler ultrasound technique.

Surg. Gynecol. Obstret. 1975; 140:740.

67-STRANDNESS D.E, SUMMER D.S. Ultrasonic velocity detector in the diagnosis of thrombophlebitis.

Arch. Surg. 1972; 104:180.

68-BARNES.R.W., RUSSELL H.E., WUKCK. Accuracy of Doppler ultrasound in clinically suspected venous thrombosis of the calf. Surg. Gynecol. Obstret. 1976; 143:425.

69-SUMMER D.S., LAMBERT a. Reliability of Doppler ultrasound in the diagnosis of acute venous thrombosis both above and below the knee.

American Journal of Surgery 1979; vol 138.

70-FRANKE M., HAFTER R., VAN HUGO R. A test for the detection of fibrin in the plasma.

Geburtshilfe Fravenheilkd 1986; Feb. 46 (2).

71-GOLDHABER S.Z, VAUGHAN D.E, TUNECH S.S. Utility of cross-linked fibrin degradation products in the diagnosis of pulmonary embolism.

Am. Heart J. 1988 Aug. 116: 505-8.

72-JONHSON W.C., PATTEN D.H., WIDNICH W.C. Technetium 99-m isotope venography.

Am. J. Surg. 1974; 127:

73-STERAN M., MIODRAG O., MARIJA R. Diagnosis of thrombosis of the deep veins of the lower extremities and pelvis and pulmonary thromboembolism using 99 Tc m human serum albumin macroagregates. Nucl. Med. Commun. 1989. Mars 10 (3): 141-7

74-LENSING A., PRANDONI P., BRANDJAS D. Detection of deep vein thrombosis by real-time B mode ultrasonography.

N.Engl.J.Med 1989; 320:342-5

75-ELIAS A., BOUVIER JL., LECARFF G. Value and place of real-time ultrasonic diagnosis combined with continuous-wave Doppler in the diagnosis and follow-up of thromboembolic disease.

J.Mal.Vasc. 1987; 12(3): 246-8

76-SOSTMAN H.D, NEWMAN R.D, ZALIGHI SS. Experimental studies with 111-Indium labeled platelets in pulmonary embolization.

Invest. Radiol 1982; 17: 367-74.

77-SHURE D., GREGORATUS G., MOSER KM. Fiberoptic angioscopy: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction.

Ann.Intern.Med 1985; 103:844-50.

78-ALDERSON P.O, BIELLO D.R, SACHARIOH K.G. Scintigraphic detection of pulmonary embolism in patients with obstructive pulmonary disease.

Radiology 1981 138: 661-66

79-BIELLO D.R, MATTOR A.G, MCKNIGHT R.C. Ventilation-perfusion studies in suspected pulmonary embolism.

A.J.R 1979; 133:1033-37.

80-MOSES D.C, SILVER T.M, BOOKSTEIN J.J. The Complementary Roles of chest radiography, lung scanning, and selective pulmonary angiography in the Diagnosis of pulmonary embolism.

Circulation 1974; vol XLIX January.

81-ROBIN E.D. Overdiagnosis and overtreatment of pulmonary embolism.

Ann. Intern. Med. 1977; 87:775-81.

82-COATES G, NAHMIAS C. Xenon-127, a comparison with Xenon-133 for ventilation studies.

J. Nucl. Med 1977; 18:221-5.

83-FAZIO F., JONES T. Assessment of regional ventilation by continuous inhalation of a radioactive Krypton-81 m.

Br. Med. J. 1975; 3:673-6.

84-GORIS M.L, DASPIT S.G., WALTER J.P. Application of ventilation lung imaging with Krypton-81.

Radiology 1977; 122:399-403.

85-TAPLIN G.V, POE N.D. A dual lung-scanning technic for evaluation of pulmonary function.

Radiology 1965; 85:365-68.

86-HULL R.D., HIRCH J., CARTER C.J. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan.

Ann. Intern. Med. 1983; 98:891-9.

87-ROSENOW F.C., OSMUNDSON P.J., BROWN M.L. Pulmonary embolism.

Mayo Clin. Proc. 1981; 56:161-178.

88-DALEN J.E., MATHUR K.S., EVANS H. Pulmonary angiography in experimental pulmonary embolism.

Am.Heart.J. 1966; 72:506-18.

89-DALEN J.E., BROOKS H.L., JOHNSON L.W. Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism: indications, tecnics and results in 367 patients.

Am.Heart.J. 1971; 81:175-85.

90-SOSTMAN H.D., RAVIN C.E., SULLIVAN D.C. Use of pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism: Influence of Scintigraphic Diagnosis.

A.J.R. 1982; 139:673-677.

91-The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. A National Cooperative Study.

Circulation 1973, 47(Suppl II) II-38-49.

92-WILLIAM J.R., WILCOX W.C., ANDREW G.J. Angiography in pulmonary embolism.

JAMA 1963; 184:473-6.

93-GILDAY D.L., POULOSE K.P., DELAND F.H. Accuracy of detection of pulmonary embolism by lung scanning correlated with pulmonary angiography.

AJR, 1972; 115:732.

94-SAUTER R., FLETCHER P., OUSLEY J.C. Extremely rapid resolution of a pulmonary embolus.

Dis. Chest 1967; 52: 825-27.

95-KADIR S. Diagnostic Angiography. p.584. Ed Saunders 1986.

96-NOVELLINE R.A., BALTEROWICH O.H., ATHANASOULS C.A. The clinical course of patients with suspected pulmonary arteriogram.

Radiology 1975; 114:299-304.

97-CHEELY R., MCCARTNEY W.H., PERRY J.R. The role of noninvasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism.

Am.J.Med 1981, 70:17-22.

98-RANNINGER K. Pulmonary arteriography: A simple method for demonstration of clinically significant pulmonary emboli.

A.J.R 1967; 106:558-562.

99-STEIN M.A., WINTER J., GRALLMAN J.H. The value of the pulmonary artery seeking catheter in percutaneous selective pulmonary arteriography.

Radiology 1980; 136:295-9.

100-BELL W.R., SIMON T.L., STENGLE J.M. The Urokinase-streptokinase pulmonary embolism trial phase II results.

Circulation 1974; 50:1070-1.

101-MILLS S.R., JACKSON D.C., OLDER R.A. The incidence etiologies and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series.

Radiology 1980; 136: 295-9.

102-MISTRETA C.A. Digital indioangiography.

Diagn Imag 1981; 3:14-25.

103-POND G.D., OUITT T.W., COPP M.P. Comparison of conventional pulmonary angiography with intravenous digital substration angiography for pulmonary embolic disease.

Radiology 1983; 147: 345-350.

104-LUDWIG J.W., VERHOEVEN L.A.J., KERBERGEN J.J. Digital substration angiography of the pulmonary arteries for yhe diagnosis of pulmonary embolism.

Radiology 1983; 147: 639-645.

105-GOODMAN P. Pulmonary Angiography.

Clinics in Chest Medicine 1984; vol 5, n<sup>o</sup>3.

106-MUSSET D., ROSSO J., PETITPRETZ P. Acute puylmonary embolism: diagnostic value of digital substraction angiography.

Radiology 1988; 166 (2):455-9.

107-DAVIS H.H., SIEGEL B.M., SHERMAN L.A. Scintigraphy with III-indium labeled autologous platelets in venous thromboembolism.

Radiology 1980; 136:203-7.

108-MOSER K.M., FEDULLO D.F. Imaging of venous thromboemboli with labelled platelets.

Semin Nucl. Med 1984; 14: 188-97.

109-MOSER K.M., SPRAGG R.G., BENDR F. Study of factors that may condition scintigraphic detection of venous thrombi and pulmonary emboli with indium-III platelets.

J.Nucl.Med 1980; 21:1051-8.

110-SHURE D., MOSER K.M., HARRELL J.H. Identification of pulmonary emboli in the dog. Comparison of angioscopy and perfusion scanning.

Circulation 1981; 64: 618-21.

111-VERTIAKES D.J., HEFKINS R.J., BRUNDAGE B.H. Computerized tomography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension  
Am.Heart.J. 1983; 106: 1432-5.

112-CHINTAPELLI K., THORSEN M.K., OLSON D.L. Computed tomography of pulmonary thromboembolism and infarction.

J.Comput Assist Tomog. 1988 Jul-Aug 12 (4).

113-POSTERARO R.H., SOSTMAN H.D., SPRITZER CH.E. Cine-gradient-refocused M.R. Imaging of Control Pulmonary emboli.

A.J.R. 1989; 152: 465-68.



114-TSCHOLAKOFF D. Magnetic resonance tomography (MRT) in cardiovascular and lung diagnosis.

Acta Med Austriaca 1986 13(3): 61-6.

115-HULL R.D., RASKOB G.E., HIRSH J. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis.

N.Engl.J.Med. 1986; 315: 1109-14.

116-BENTLEY P.G., KAKKAR VV., SCULLY ME. An objective study of alternative methods of heparin administration.

Thromb. Res 1980; 18:117-87.

117-WILSON JE., BYNUM LJ., PARKEY RW. Heparin therapy in venous thromboembolism.

Am.J.Med 1981; 70:808-16.

118-FISHMAN AJ., MOSER KM., FEDULLO PF. Segmental hourly activated partial thromboplastin time monitoring during heparin therapy in venous thromboembolism.

Chest 1983; 84:329.

119-NELSON PH., MOSER KM., STANER C. Risk of complications during intravenous heparin therapy.

West.J.Med 1982; 136:189-97.

120-CZER GT., MOSER KM., KONOPKA R. Inhibition of indium-111 platelet on to venous thrombi in dogs by prostacyclin.

Circ. Res 1983; 53: 830-3.

121-KANTER B., MOSER KM. The Greenfield vena cava filter .  
Chest 1988; 93: 170-5.

122-HULL R., DELMORE F., CARTER C. Adjusted subcutaneous heparin  
versus Warfarin sodium in the long-term treatment of venous  
thrombosis.  
N.Engl.J.Med 1982; 306: 189-94.

123-HULL R., HIRSH J., JAY R. Different intensities of  
anticoagulation in the long-term treatment of proximal venous  
thrombosis.  
N.Engl.Med 1982; 307: 1676-81.

124-KAKKAR VV., MURRAY WJG. Efficacy and safety of low molecular  
weight heparin (CV216) in preventing post-operative venous  
thromboembolism.  
Br.J.Surg 1985; 72:786-91.

125-National Heart Lung and Blood Institute. Urokinase pulmonary  
embolism trial: phase I, results.  
JAMA 1970; 214: 2163-72.

126-BELL WR., SIMON TL., STANGLE JM. The Urokinase -  
Streptokinase pulmonary embolism trial (phase II) results.  
Circulation 1974; 50:1070-1.

127-CARABASI R.A., MORITZ M.J., JARRELL B.E. Complications encountered with the use of the Greenfield filter.

Am.J.Surg. 1987; 154:163-8.

128-CIMOCHOWSKI GE., EVANS RH., ZARINS CK. Greenfield filter versus Mobin-Uddin umbrella.

J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 1980; 79: 358-65.

129-DARCY M., CORDELLA JF., HUNTER D. Experience with the Amplatz retrievable vena caval filter.

Radiology 1986; 161: 611-4.

130-OTERO R., ALBERICH P., ALBURQUERQUE LM. Resultados y Complicaciones de la colocación del filtro de Günther en la vena cava inferior en la E.T.V.

Arch. Bronc. 1991 vol 27-1, junio:91.

131-ALBERICH P., ALBURQUERQUE LM. Interrupción de vena cava inferior.

(En prensa).

132-MOSER KM. Pulmonary embolism.

Am. Rev. Resp. Dis. 1977; 115: 829-836.

133-BENOTTI JR, OCKENE IS, ALPERT JS, DALEN JE. The clinical profile of unresolved pulmonary embolism.

Chest 1983; 84: 669-678.

134-TOW D.E., WAGNER HE. Recovery of pulmonary arterial blood

flow in patients with pulmonary embolism.

N. Engl. J. Med 1967; vol 276. n°19.

135-POE, SWANSON, DORE, and TAPLIN. The course of pulmonary embolism.

Am. Heart. J., may 1967.

136-MURPHY ML., BULLOCH RT. Factors influencing the restoration of blood flow following pulmonary embolization as determined by angiography and scanning.

Circulation, 1968, vol 38.

137-DALEN, BANAS, BROOKS. Pulmonary embolism.

N.Engl.J.Med 1969, 280: 1194-9.

138-WALKER S., JACKSON J., GOODWIN J. Resolution of pulmonary embolism.

Br.Med.J. 1970; 4: 135-139.

139-WINEBRIGHT JW, GERDS A.J, NELP WB. Restoration of blood flow after pulmonary embolism.

Arch.Int.Med 1970; 125, n°2.

140-PARASKOS JA, ADELSTEIN SJ, SMITH RE.Late prognosis of acute pulmonary embolism.

N.Engl.J.Med 1973; 289: 55-58.

141-RIEDEL M, STANEK V, WIDINSKY J. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. late prognosis and evaluation of hemodynamic and respiratory data.

Chest 1982; 81: 151-158.

142-PREDILETTO, PAOLETTI, FARNAI. Natural course of treated pulmonary embolism.

Chest 1990; 97: 554-61.

143-TILKIAN AG., SCHROEDER JS., ROBIN ED. Chronic thromboembolic occlusion of main pulmonary artery or primary branches.

Am.J.Med 1976; 60:563-570.

144-OWEN WR., THOMAS WA., CASTLEMAN B. Unrecognized emboli to the lungs with subsequent Cor-pulmonale.

N.Engl.Med 1953; 249: 919-926.

145-DESOYZA WD., MURPHY ML. Persistent postembolic pulmonary hypertension.

Chest 1972; 665-668.

146-HOLLISTER LE., CULL VL. The Syndrome of Chronic thrombosis of the mayor pulmonary arteries.

Am.J.Med 1956; 21: 312-320.

147-BENOTTI JR., PRATTER MR. DALEN JE. Pulmonary embolism.

Ed. DM Simmons, Chicago 1985; 91-114.

148-SUBRAMANIAN G, ARNOLD RW, THOMAS FD. Evaluation of an instant Tc 99m labelled lung scanning agent.

J.Nucl.Med. 1972; 13.

149-WOLF, SABISTON. Pulmonary embolism.

Philadelphia WB. Saunders Company 1980.

150-FREIMAN DG, SUYEMOTO J, WESSLER S. Frequency of pulmonary thromboembolism in man.

N. Engl. J. Med 1965; 272: 1278-1280.

151-MONSO E, VIDAL R, RIBA A. Tromboembolismo pulmonar. estudio clínico prospectivo y seguimiento.

Med Clin (Barc) 1987; 89: 309-314.

152-MONREAL M, RUIZ-MANZANO J, SALVADOR R. Recurrent pulmonary embolism. A prospective study.

Chest 1989; 95: 976-79.

153-BOMALASKI JS, MARTIN GJ, HUGHES RL. Inferior vena cava interruption in the management of pulmonary embolism.

Chest 1982; 82: 767-72.

154-WILSON JE, BYNUM LJ, PORKY RW. Heparin the venous thromboembolism.

Am. J. Med 1981; 70: 132-9.

155-Urokinase-Pulmonary embolism trial (UPET) morbidity and

mortality.

Circulation 1973; 47 (S-II): 66-72.

156-GIRARD P, HANNY MP, MUSSET D. Recurrence of pulmonary embolism during anticoagulant treatment: a prospective study.

Thorax 1987; 42:481-486.

157-Urokinase-pulmonary embolism trial (UPET).

Circulation 1973: 47-48 (suppl) 46-50.

158-MOSER K, LONGO A, ASHBURN W. Spurious Scintiphotographic recurrence of pulmonary emboli.

Am.J.Med. 1973; vol 55:434-43.

159-DORFMAN GS, CRONAN JJ, TUPPER TB. Occult pulmonary embolism: a common occurrence in deep venous thrombosis.

AJR, 1987; 148:263-266.

160-HUISMAN MV, BULLER HR, CATE JW. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis.

Chest 1989; 95:498-502.

161-GIRARD P, HANNY MP, MUSSET D. Acute Inferior Vena Cava Thrombosis: Early results of heparin therapy.

Chest 1989; 95:284-91.

162-WAGNER HN, STRAUSS HW. Radioactive tracers in the differential diagnosis of pulmonary embolism.

Citado en : SASAHARA EH:Pulmonary emboli . New York. Grune and Stratton 1974; 89-100.

163-Ventilation-Perfusion Scans PIOPED Investigators.

JAMA 1990, May 23-30; 72:181-83.

164-BELL WR. Pulmonary embolism: progress and problems.

Am.J.Med 1982; 72: 181-83.

165-BIELLO DR, MATTOR AG, McKNIGHT RC. Ventilation-perfusion studies in suspected pulmonary embolism.

AJR,1973; 133:1033-1037.

166-ROSEN JM, PALESTRO CJ, MARKOWITZ. Significance of Ventilation-perfusion mismatches in Kr-81 mTc lung scintigraphy.

J.Nucl.Med. 1986; 27: 361-5.

167-HULL and col. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism.

Chest 1990; Jannuary 97-1.

168-HULL RD, HIRSH J, CARTER CJ.Diagnostic value of Ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism.

Chest 1985; 88:819-28.



169-KAHN D, BUSHNELL DL, DEAN R. Clinical outcome of patients with a low probability of pulmonary embolism on Ventilation-perfusion lung scan.

Arch.Intern.Med 1989, vol 149.

170-CAVACCI BF, RUMBOLO PM, MAININI S. How accurate are Ventilation-Perfusion scans for pulmonary embolism.

Am.J.Surg. 1988; vol 156.

171-DALEN JE. Pulmonary angiography in experimental pulmonary embolism.

Am.Heart.J 1966; 72: 509-520.

172-SAUTTER RD, FLETCHER FW, EMMANUEL A. Complete resolution of massive pulmonary thromboembolism.

JAMA 1964, Sept 21.

173-KERNOHAN RJ, TODD C. Heparin therapy in thromboembolic disease.

Lancet 1966; 1:621.

174-DOUTREMEPUICH, LLIDO, LALANNE. Modifications of biological activities of heparin and Fraxiparine induced by the size and the age of a thrombus. Experimental study.

Thrombosis Research 1990, 59:439-447.

175-WESSLER S, CRITIEL SN. Heparin: news concepts in clinical use.

Blood 1979, 53(4): 526-544.

176-DOUGLAS B, CINES MD. Heparin: Do we understand its antithrombotic actions?.

Chest 1986; 89:420-425.

177-FAREED J, WALEUPA M, HOPPENSTEADT A. Studies an the profibrinolytic actions of heparin and its factors.

Progress in Fibrinolysis 1985, VII: 356-67.

178-MORAT HZ. Leukocyte emigration - a brief historical review 1843-1982.

Surv. Synth. Path. Res. 1983; 1: 120-4.

179-HENKER C, FISHER AM, CARNU P. Heparine .

Sem.Hop. Paris 1986; 6:347-356.

180-DOUTREMEPICH C, LALANNE MC, DOUTREMEPUICH F. Thrombus age be a modulator of heparin or L.M.W.H activities?.

Thromb. Res 1989; 55: 407-417.

181-ANONICK PK, WOLF BB, GORRIOS SL. Regulation of plasmin, miniplasmin, and streptokinase-plasmin complex by alpha2-antiplasmin, alpha2-macroglobulin, and antithrombin III in the presence of heparin.

Thrombosis Research 1990; 449-462.

182-ERIKSSON E, WALTER IM, CHRISTENSON B. Heparin and Fibrinolysis - comparison of subcutaneous administration of unfractionated and low molecular weight heparin.

Thrombosis and Haemostasis 1988; 59(2): 284-288.

183-AGNELLI G, BARM J, COSMI B. Effects of standard heparin and a low molecular weight heparin on Fibrinolysis.

Thrombosis and Haemostasis 1988; 60(2): 311-313.

184-KANG J, KAMBAYASSHI J, SAKAN M. Postoperative changes in hemostasis analyzed by the serial determination of fibrinopeptides and D-dimer.

Jpn.J.Surg 1989; 19:262-268.

185-KAMBAYASHI J, SAKAN M, YOKOTA S. Activation of coagulation and fibrinolysis during Surgery analyzed by molecular markers.

Thrombosis Research 1990; 60: 157-167.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha para juzgar la Tesis Doctoral de  
D. Diego OTERO CONSUELA  
titulada Siguiendo de la Evolución de la  
Samnagha del sur de Portugal en  
el Transcurso de los siglos.  
acordó otorgarle la calificación de APTO CUM LAUDE

Sevilla, 9 de ~~Abd.~~

9 de ~~Abd.~~

19 ~~92~~

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,