

Biomarcadores en el pronóstico del embolismo pulmonar agudo

Biomarkers in the prognosis of acute pulmonary embolism

James Milton Yurgaky⁽¹⁾; María del Pilar Londoño⁽²⁾; Robin Alonso Rada⁽³⁾

RESUMEN

La embolía pulmonar aguda es una enfermedad con una amplia distribución dentro de la población general, con impacto importante en la morbi-mortalidad de los pacientes y con un espectro clínico variable, terapias médicas como la anticoagulación, el uso de fibrinolíticos han disminuido de manera ostensible la mortalidad de los pacientes en el transcurso de las últimas décadas; sin embargo, por tratarse de una entidad de diagnóstico complicado es importante el refinamiento de métodos diagnósticos prácticos, rápidos y confiables que nos permitan el diseño de estrategias terapéuticas para impactar favorablemente en los desenlaces adversos derivados de esta enfermedad.

Palabras claves: Embolismo pulmonary , biomarcadores , troponina , peptido natriuretico cerebral.

ABSTRACT

Acute pulmonary embolism is a disease whose distribution within the general population is wide. Its impact on the morbidity and mortality of patients is high, and its clinical spectrum variable. Medical therapies based on agents such as anticoagulants and fibrinolytics have reduced its mortality during the past decades. However, since diagnosis of this disease is difficult, it is important to develop practical, fast and reliable diagnostic methods in order to devise therapeutic strategies capable of favorably affecting the adverse outcomes of this disease.

Key words: embolism pulmonary, biomarkers, troponin , brain natriuretic peptide.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(2): 73-77.

INTRODUCCION

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una urgencia cardiovascular, resultado de la obstrucción de la circulación arterial pulmonar por un émbolo procedente hasta en 79% de los casos del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. Los pacientes con trombosis venosa profunda suprapatelar tienen un riesgo de embolia pulmonar hasta de 50% (1), otros orígenes menos frecuentes son: la vena cava inferior, cavidades cardíacas derechas, aurícula izquierda en presencia de comunicación interauricular, válvulas cardíacas y miembros superiores.

Generalmente se puede identificar uno o más factores predisponentes para trombosis venosa profunda, los cuales pueden ser hereditarios como el déficit de proteína C, proteína S, antitrombina III , factor V de Leiden; y factores adquiridos, dentro de los cuales sobresalen el reposo prolongado secundario a cirugías ortopédicas, la presencia de cáncer activo en los últimos 6 meses se constituyen en factores de riesgo importante en el desarrollo de enfermedad tromboembólica (2,3).

Desafortunadamente en nuestro país no contamos con estadísticas confiables sobre la incidencia de

Servicio de Medicina Interna-Neumología; Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

(1) Médico residente III año Medicina Interna, Universidad Militar - Nueva Granada Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

(2) Médico residente I año Medicina Interna Universidad Militar Nueva Granada - Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

(3) Internista-Neumólogo, Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Central. Coordinador Académico de Medicina Interna, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: jamesy7656@yahoo.es

Recibido: Julio 7 de 2009. Aceptado: Agosto 11 de 2009.

embolismo pulmonar, pero en los Estados Unidos de América la incidencia anual estimada es 1 episodio por cada 1000 pacientes y mueren aproximadamente 300 000 personas cada año (4,5), la tasa de mortalidad aguda según diferentes series reportadas puede variar entre 7% y 11% (6).

El TEP tiene espectro clínico variable, desde embolismo masivo con colapso hemodinámico, hasta la presentación asintomática con diagnóstico incidental, sin otras manifestaciones clínicas. En los casos de embolismo masivo existe un beneficio demostrado de la terapia fibrinolítica, con reducción de la mortalidad en aquellos pacientes que se presentan con presiones arteriales sistólicas < 90 y diastólicas < 60 o en falla cardiaca (7-9); por esta razón es fundamental realizar un diagnóstico temprano ya que el retraso en la intervención terapéutica conlleva a incremento en la morbilidad y mortalidad a corto plazo. Los pacientes que se presentan clínicamente estables en el servicio de urgencias, con disfunción ventricular derecha demostrada por métodos diagnósticos no invasivos, presentan también un incremento en la morbimortalidad y en desenlaces adversos (10), a pesar de esto no existe una recomendación clara en la actualidad respecto a la utilidad de la terapia fibrinolítica en este contexto clínico.

Como ya se mencionó, los pacientes con embolismo pulmonar tienen un alto riesgo de muerte, y es importante reconocer los factores asociados a mayor mortalidad. Por esta razón, en la presente revisión, que es el producto de la búsqueda sistemática de la literatura, se tratará de establecer cuál es el papel de los biomarcadores como predictores de mortalidad.

Aunque es difícil predecir el pronóstico en el tiempo, en los últimos años se ha generado, en la literatura mundial, un número creciente de estudios que tratan de documentar marcadores no invasivos que permitan discriminar los pacientes con TEP, de aquellos que no lo tienen, permitiendo, además, una estimación de morbimortalidad, y estableciendo en ocasiones pronóstico, dentro de los principales marcadores se encuentran el péptido natriurético cerebral, dímero D, troponina sérica y albumina modificada los cuales serán objeto de revisión en el presente artículo.

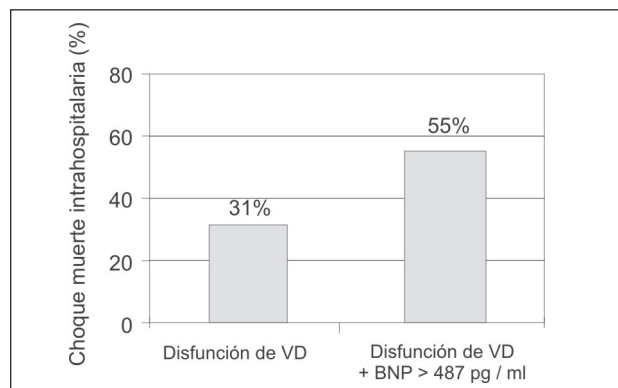
PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL TIPO B (BNP)

Es una hormona natriurética similar al péptido natriurético atrial, inicialmente fue documentado en el cerebro, sin embargo, también está presente en el corazón, especialmente en los ventrículos.

En los pacientes con TEP, la disfunción ventricular derecha está asociada a un aumento del estiramiento miocárdico que produce una liberación del péptido natriurético cerebral de tipo B (BNP) aún en ausencia de manifestaciones clínicas de falla. Cada vez hay más evidencia que en el TEP agudo la concentración de BNP o del dominio N-terminal del proBNP (NT-proBNP) refleja la gravedad de la disfunción ventricular derecha y el deterioro hemodinámico (10). Estudios recientes indican que el BNP o pro BNP como marcadores de disfunción ventricular derecha proporcionan una información pronostica adicional a la que se deriva de la ecocardiografía (10, 11).

Inicialmente se trató de usar esta molécula para diagnóstico primario en el servicio de urgencias, pero dado que su sensibilidad oscila alrededor de 60% y su especificidad no supera 70%, no es un método confiable para discriminar pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar; pero, por otro lado, información proveniente de estudios prospectivos, con un número creciente de pacientes han demostrado que si bien su utilidad en el diagnóstico no es clara, la relación entre las elevaciones de BNP y pro BNP en mortalidad, morbilidad y desenlaces adversos sí es esta demostrada (13,14).

Valores séricos de Pro BNP mayores de 100 pg / ml son relacionados con mortalidad elevada, además se correlaciona con hallazgos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha. Valores superiores a 527 pg /ml han sido detectados en 100% de los casos de embolia pulmonar aguda asociada a disfunción ventricular derecha ; con un incremento notable de la mortalidad hospitalaria y progresión a shock (Gáfica 1). Valores de BNP en suero superior a 487 pg/ ml agrega un valor a la ecocardiografía como predictor de mortalidad y progresión a shock (15). En estos estudios, igualmente, se demostró que el valor predictivo negativo para disfunción ventricular derecha en pacientes con valores inferiores a 85 pg / ml es de 100 % (16).

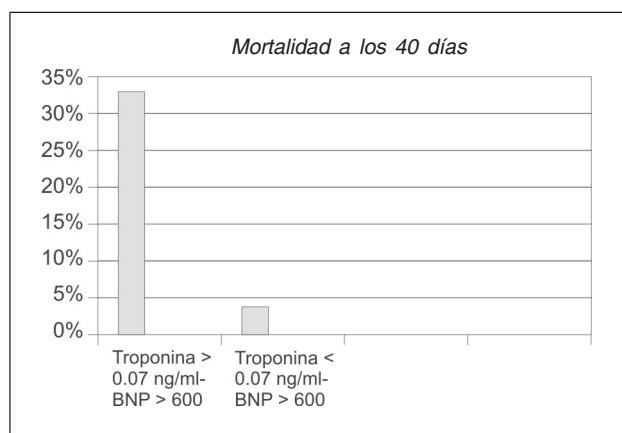


Gráfica 1. Mortalidad relacionada con disfunción ventricular derecha por ecocardiografía vs mortalidad en disfunción ventricular por ecocardiografía derecha + elevación de BNP. Tomado de Am J Cardiol 2006; 97:1386-1390.

TROPONINA

La troponina es una proteína que controla la interacción entre la actina y la miosina en el músculo cardiaco, tiene 3 subunidades I, T, C. Las troponinas cardiacas son un marcador sensible y específico de daño miocárdico con puntos de corte para troponina I mayores a 0.1 ng/ml. 30% -50 % de los pacientes con embolia pulmonar aguda masiva y 35% en los casos submasivos tienen valores de troponina elevada, por esto, la utilidad de este biomarcador no es tan relevante como tamizaje inicial del paciente con sospecha clínica de embolia pulmonar aguda si se compara con otros marcadores como el dímero D (17-19). Sin embargo, se ha descrito repetidamente que la elevación de la concentración plasmática de las troponinas cardiacas se asocia a un peor pronóstico de los pacientes con TEP (20). Varios estudios han descrito que la elevación en la concentración de troponina durante el TEP, se ha relacionado con compromiso del ventrículo derecho, así como con una apropiada especificidad para predecir complicaciones, correlacionándose con mayor mortalidad en 44% de los pacientes con este biomarcador positivo, y se demostró además, incremento de la probabilidad de shock a 30 días (21). Esta elevación es usualmente discreta y de corta duración comparada con la elevación en infarto de miocardio y se debe considerar toma seriada de troponina con un set inicial y un control a las 12 horas, en los casos apropiadamente seleccionados, ya que niveles inicialmente negativos pueden positivizarse posteriormente (23).

El uso de troponina como predictor ha sido evaluado con resultados favorables, encontrándose una clara asociación con mortalidad (24) (Gráfica 2).



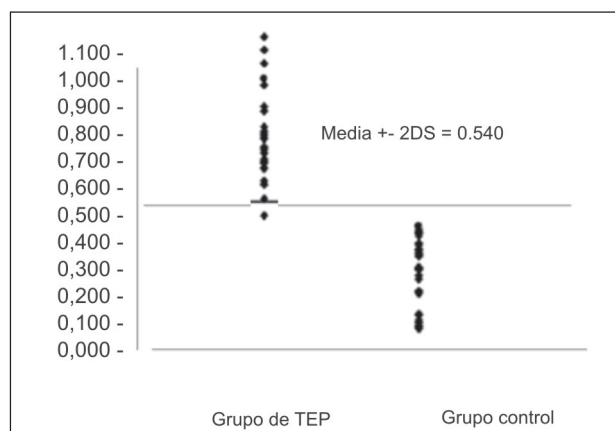
Gráfica 2. Mortalidad en TEP agudo a los 40 días correlacionada con los valores de troponina.

ALBÚMINA MODIFICADA POR ISQUEMIA

Durante eventos isquémicos cardiacos agudos la afinidad de albúmina por ciertos metales como el cobre, níquel y cobalto está reducida, generando una variante de esta proteína llamada albúmina modificada por isquemia. Bhagavan, a finales de los 90, realizó estudios basados en la capacidad de fijación de la albúmina al cobalto mediante la porción N terminal de la misma en pacientes con infarto agudo de miocardio. En 2001, Bar-Or observó un incremento en la capacidad sérica de unión al cobalto por parte de esta proteína, con descenso en 6 horas a valores normales una vez se obtuvo la reperfusión coronaria mediante angioplastia (25).

Suleman y colaboradores realizaron estudios de casos y controles de 60 pacientes, 30 de ellos con diagnóstico tomográfico de embolia pulmonar aguda y un número similar de controles sanos ; mediante análisis por colorimetría expresado en unidades de absorbancia (ABSU s) se pudo documentar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos , un valor superior a 0.540 ABSU s fue hallado en 97.7% de los pacientes con embolia pulmonar aguda vs 0% de pacientes sanos (26) (Gráfica 3).

Existen algunos temas aun no resueltos respecto a esta prueba como la influencia que tiene la cantidad de proteínas séricas del paciente, la interferencia del ácido láctico, su papel como predictor pronóstico y además la poca o ninguna información comparándola con biomarcadores tradicionales como el dímero D.



Gráfica 3. Valores en absorbancia de pacientes con TEP y pacientes sanos. Tomado de American Journal of Emergency Medicin 227; 25: 770-773.

DÍMERO D

El dímero-D plasmático, es un producto de degradación de la fibrina, en el que se ha venido investigando en los últimos años en el diagnóstico del embolismo pulmonar (27,28). La concentración plasmática de dímero-D se encuentra elevada cuando hay un coágulo activo, debido a la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. Así pues, una concentración normal de dímero-D hace que el TEP sea improbable, es decir, el valor predictivo negativo (VPN) del dímero-D es elevado, cercano a 100 %. Sin embargo, más allá de su papel en el diagnóstico, hace algún tiempo se le ha dado impórtancia a este marcador como predictor de mortalidad en pacientes con embolismo pulmonar. En los pacientes con embolía pulmonar, la concentración de dímero-D es un factor predictivo independiente de muerte relacionada. Niveles de dímero-D > = 5000 ng / ml se asocia con 2,9 veces más riesgo de mortalidad global (Tabla 1). Estos resultados sugieren que la cuantificación de dímero-D podría ser un marcador biológico útil y ayudar a determinar tratamientos iniciales y clasificar el riesgo del paciente (29).

COMBINACIÓN DE MARCADORES DE DAÑO MIOCÁRDICO.

En la búsqueda permanente predictores de complicaciones en los paciente con embolismo pulmonar, algunos autores sugieren que determinaciones simultáneas de troponinas y NT-proBNP han demostrado que podrian constituirse en una alternativa para estratificar a los pacientes sin aparente compromiso hemodinámico. La mortalidad a los 40 días por TEP en los pacientes con elevación de las concentraciones

séricas de troponina T cardiaca y NT-proBNP excedió 30%. Mientras que una función ventricular derecha preservada, sin signos bioquímicos de daño miocárdico identifica a los pacientes con un pronóstico excelente (30).

Otra alternativa consiste en la determinación de troponinas combinadas con la ecocardiografía. En un estudio clínico se combinó niveles de troponina I cardiaca > 0,1 ng/l y un índice VD/VI >0,9 en la ecocardiografía, identificandose de esta manera a un subgrupo de pacientes con una mortalidad por cualquier causa a los 30 días de un 38% (31).

CONCLUSION

Los biomarcadores en embolía pulmonar pueden constituirse en una herramienta importante en la evaluación y estratificación del riesgo, son especialmente útiles para predecir eventos adversos como: mortalidad, shock, requerimiento de soporte ventilatorio y grado de obstrucción de la vasculatura pulmonar en pacientes normotensos, sin embargo aun conociendo el impacto negativo que tienen los niveles elevados de troponina y BNP Los datos disponibles actualmente no permiten proponer unos valores de corte específicos de estos marcadores para que puedan usarse en la toma de decisiones terapéuticas.

La evaluación pronóstica se encuentra limitada por la falta de criterios universalmente aceptados. La descripción de nuevos marcadores de daño y la evaluación concomitante de marcadores de disfunción ventricular derecha pueden ayudar a la subestratificación de los pacientes con TEP agudo y en el futuro posiblemente tener impacto en las decisiones terapéuticas.

Tabla 1. Dímero D como factor de riesgo para mortalidad a 90 días.

	OR (95% intervalo de confianza)	p
Dímero D, incremento de 1000ng/ml	1.10 (1.03-1.18)	.026
Niveles de Dímero D		.032
Negativo	0	
Positivo	1	
500-2499ng/ml		
2500-4999ng/ml	1.91 (0.91-4.09)	
5000ng/ml	2.94 (1.42-6.25)	

Tomado y modificado de: Critical Care Medicine 2007; 35(8).

REFERENCIAS

1. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82: 203-5.
2. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 2003; 21: 374-6.
3. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 353-72.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
5. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA, VTE Impact Assessment Group. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the U. S. *Blood* 2005; 106: 267a.
6. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1197-9.
7. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of lifethreatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974; 1: 343-7.
8. Levine M, Hirsh J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 98: 1473-9.
9. Dalla-Volta S, Palla A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520-6.
10. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386-90.
11. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166-72.
12. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
13. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: e94-5.
14. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649-53.
15. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, et al. Usefulness of Bedside Testing for Brain Natriuretic Peptide to Identify Right Ventricular Dysfunction and Outcome in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386-90.
16. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, Van der Wall EE, Van Veldhuisen DJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1193-6.
17. Kostrubiec M et al, Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism, *Eur Heart J* 2005; 26(20): 2166-72. Epub 2005 May 23.
18. Meyer T; Binder L; Hruska N; Luthe H; Buchwald AB, Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(5): 1632-6.
19. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponin I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-8.
20. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
21. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632-6.
22. Shokoohi H, et al. The correlation between elevated cardiac troponin I and pulmonary artery obstruction index in ED patients with pulmonary embolism, *American Journal of Emergency Medicine* 2009; 27: 449-53.
23. ADouketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism *Arch Intern Med* 2002; 162(1): 79-88.
24. Ersin A, Sedat Y, Selahattin K. Can elevated troponin I levels predict complicated clinical course and inhospital mortality in patients with acute pulmonary embolism? *American Journal of Emergency Medicine* 2007; 25: 138-43.
25. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia. A preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-5.
26. Suleyman T, Abdulkadir G, Ahmet M, Suleyman C, Sennur E, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *American Journal of Emergency Medicine* 2007; 25: 770-3.
27. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
28. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296-304.
29. Grau E, Tenías J M, Soto M J, Gutierrez, M R. dimer levels correlate with mortality in patient with acute pulmonary embolism. *Critical Care Medicine* 2007; 35(8): 1937-41.
30. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166-72.
31. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 1651-6.