

# Tromboembolismo pulmonar agudo en la Argentina. Registro CONAREC XX

## Acute Pulmonary Embolism in Argentina. XX CONAREC Registry

IGNACIO M. CIGALINI, DARÍO B. IGOLNIKOF, CRISTHIAN E. SCATULARO, JUAN C. JÁUREGUI, MAICO I. BERNAL, JUAN M. ABOY, SEBASTIÁN GARCÍA ZAMORA, JOSÉ M. BONORINO, JORGE THIERER, EZEQUIEL J. ZAIDEL

### RESUMEN

**Introducción:** El tromboembolismo de pulmón agudo (TEP) representa la tercera causa de mortalidad cardiovascular. Sin embargo, existen pocos datos de esta patología en nuestro país. Nuestro objetivo fue describir las características basales, evolución y tratamiento implementado en pacientes con tromboembolismo de pulmón agudo en Argentina.

**Material y métodos:** Se trata de un registro multicéntrico prospectivo que incorporó pacientes con diagnóstico de tromboembolismo de pulmón agudo internados en centros con residencia de cardiología desde octubre de 2016 a noviembre de 2017. Se realizó un análisis convencional para estadística descriptiva y comparativa. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se realizó una auditoría cruzada al 20% de los centros participantes.

**Resultados:** Se incluyeron 684 pacientes consecutivos de 75 centros, con un promedio de edad de 63,8 años; 388 (57%) eran de sexo femenino. El TEP fue el motivo de internación en 484 (71%) de los casos. Los factores predisponentes más frecuentes fueron obesidad, hospitalización reciente, reposo transitorio y cáncer activo. Se indicó anticoagulación durante la internación en 661 (97%) pacientes y terapia de reperfusión en 91 (13%). Sin embargo, solo 50 de los 102 pacientes que se presentaron con inestabilidad hemodinámica recibieron alguna terapia de reperfusión (49%). La mortalidad hospitalaria fue del 12%, principalmente relacionada con el tromboembolismo de pulmón agudo (51%).

**Conclusiones:** El tromboembolismo de pulmón agudo en nuestro medio constituye una patología con elevada mortalidad en la internación atribuible principalmente al evento embólico. Se observó una baja utilización de terapias de reperfusión en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

**Palabras clave:** Sistema de registros - Embolia pulmonar - Reperfusión - Anticoagulantes - Argentina

### ABSTRACT

**Background:** Acute pulmonary embolism (PE) represents the third cause of cardiovascular mortality. However, there is lack of information about this entity in our country. Our aim was to describe baseline characteristics, clinical evolution and treatment of patients with acute PE in Argentina.

**Methods:** This was a prospective multicenter registry including patients with acute PE hospitalized in centers with cardiology residency from October 2016 to November 2017. Conventional analysis was performed for descriptive and comparative statistics. A value of  $p < 0.05$  was considered significant. Cross audit was performed to 20% of participating centers.

**Results:** We included 684 consecutive patients from 75 centers with an average age of 63.8 years and 388 (57%) women. Hospital admission was due to PE in 484 (71%) cases. The most frequent predisposing factors were obesity, recent hospitalization, transient rest and active cancer. Anticoagulation was indicated in 661 patients (97%) and reperfusion therapy was performed in 91 (13%). However, only 50 of the 102 patients who presented with hemodynamic instability received reperfusion therapy (49%). Global in-hospital mortality was 12%, mainly associated with acute PE (51%).

**Conclusions:** Acute pulmonary embolism presents with high in-hospital mortality in our setting, mainly related to the embolic event. We observed a low use of reperfusion therapies in patients with hemodynamic instability.

**Key words:** Registry - Pulmonary Embolism - Argentina - Reperfusion - Anticoagulants

### Abreviaturas

ACOD	Anticoagulantes orales directos	RIC	Rango intercuartiles
AVK	Antagonistas de la vitamina K	TEP	Tromboembolismo de pulmón agudo
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa	TVP	Trombosis venosa profunda
HBPM	Heparinas de bajo peso molecular	VD	Ventrículo derecho
PSAP	Presión sistólica de la arteria pulmonar		

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:137-145. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i2.14603>

Recibido: 03/01/2019 - Aceptado: 06/02/2019

**Dirección para separatas:** Ignacio Manuel Cigalini - Arribeños 3230, 4to. piso, departamento 10 (1429) Ciudad Autónoma de Buenos Aire - e-mail: imcigalini@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo de pulmón (TEP) representa la tercera causa de mortalidad cardiovascular (1) y es responsable de al menos 100 000 muertes anuales en Estados Unidos (2) y 300 000 en Europa. (3) Su presentación clínica variable y frecuentemente inespecífica resulta un desafío diagnóstico con el riesgo de infraestimar su real incidencia (4) y retrasar el inicio de tratamiento específico que resultará en un peor pronóstico. Esta situación determina que se trate de la principal causa de mortalidad intrahospitalaria prevenible. (5)

Si bien existen numerosos registros internacionales que han colaborado en definir factores de riesgo y su historia natural, (6-9) existe escasa información en nuestro medio acerca del manejo de esta patología. (10)

Al mismo tiempo, a pesar de los avances y el creciente interés en esta patología, continúan existiendo grandes "zonas grises" y controversias especialmente en lo que respecta al tratamiento en su fase aguda. Asimismo, no contamos con información respecto del impacto generado por la introducción de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la práctica clínica habitual.

Estos factores motivaron que, desde el Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC), se iniciara un nuevo registro nacional que ayude a comprender cuál es la realidad del TEP en nuestro país.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y observacional que incluyó en forma prospectiva pacientes con episodio de TEP agudo admitidos en centros con residencia de cardiología afiliados al CONAREC, independientemente de si esta fuera la causa de internación o surgiera como complicación de hospitalización por otra causa.

Se incluyeron pacientes hospitalizados en la unidad coronaria, la unidad de terapia intensiva o la sala de internación general durante trece meses consecutivos (octubre 2016 a noviembre 2017), con seguimiento limitado a la internación. No se emitieron algoritmos de diagnóstico o guías para el manejo de pacientes.

La carga de datos se realizó en forma *online* en un formulario electrónico de reporte de casos con acceso exclusivo para cada centro a través de una clave individual. Los miembros del comité de investigadores, expertos colaboradores y centros participantes junto con sus responsables se encuentran detallados dentro del material suplementario.

Un comité independiente realizó, asimismo, una auditoría cruzada al 20% de los centros, en la que cotejó variables aleatorias de la información remitida con la de las historias clínicas de las instituciones.

Para estratificar el riesgo de muerte por TEP se utilizó la clasificación sugerida por la European Society of Cardiology (ESC), (11) el Pulmonary Embolism Severity Score (PESI) (12,13) y el PESI simplificado (PESIs). (14) Asimismo, se utilizaron los puntajes RIETE (15) y HAS-BLED (16) para determinar el riesgo de sangrado. El análisis de los puntajes de riesgo fue realizado en forma independiente y ciega por el investigador principal a partir de las variables que los componen.

Se consideró la clasificación del Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (17) para definir los sangrados.

Se remitió el protocolo del estudio y consentimiento informado al comité de ética de cada centro para su aprobación.

El protocolo del estudio, junto con las definiciones utilizadas, han sido publicadas con anterioridad. (18).

## Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron con media y desviación estándar o mediana y rango intercuartiles (RIC), según su distribución. Las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes.

Para las comparaciones entre grupos se utilizó la prueba de Student o la de suma de rangos de Wilcoxon, según corresponda. Las comparaciones entre proporciones se realizó mediante la prueba de Chi cuadrado o la exacta de Fisher, según la frecuencia de valores esperados. En todos los casos, se asumió un error alfa del 5% para establecer la significación estadística.

Para el análisis estadístico se emplearon el Epi Info 7.2 y STATA 13.

## RESULTADOS

### Características basales

Se incluyeron 684 pacientes consecutivos de 75 centros, distribuidos en 16 provincias del país. Se realizó auditoría cruzada a 15 centros (20%) escogidos al azar, con un 97% de acierto en las variables evaluadas en forma aleatoria. Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis final a partir de los resultados de la auditoría.

Se trató de una población con un promedio de edad de 64 años ( $\pm 17$ ) y el 57% era de sexo femenino. El 86% contaba con cobertura médica y el nivel máximo de educación fue secundario o mayor en el 79%.

Se clasificaron los factores predisponentes para TEP de acuerdo con las recomendaciones de la ESC (11) en aquellos relacionados con el paciente (usualmente permanentes) y los relacionados con el contexto (usualmente temporales). Entre los primeros destacan obesidad (34%), cáncer activo (22%) y enfermedad tromboembólica venosa (ETV) previa (18%), mientras que la hospitalización reciente (34%), reposo transitorio mayor de 72 h (30%) y cirugía reciente (24%) fueron los factores relacionados con el contexto más frecuentes. El resto de las características basales se describen en la Tabla 1. Solamente 2% de los pacientes no contaba con factores predisponentes para ETV.

El 9% de los pacientes tenía indicación de anticoagulación. Sin embargo, el grado de anticoagulación era inadecuado en más de la mitad de los casos.

### Enfermedad actual

El TEP fue el motivo de internación en el 71% de los casos, mientras que el resto desarrolló TEP durante una hospitalización por otra causa.

En aquellos pacientes que ingresaron por TEP, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la admisión fue de 48 h (RIC 8-168) y se realizó diagnóstico retrospectivo del TEP en el 10% de los casos luego de descartar otra sospecha diagnóstica. Por otro lado, solo el 68% de los sujetos que presentaron TEP durante la internación por otra causa presentaba profilaxis antitrombótica adecuada.

Los principales hallazgos al ingreso y estudios complementarios realizados se describen en la Tabla 2.

**Tabla 1. Características basales.** En ocasiones, para un factor o antecedente, la suma de las diferentes categorías consideradas es mayor del 100% por haber pacientes con más de una de ellas

	N (%)
Edad <sup>§</sup>	63,80 (± 16,78)
Sexo masculino	296 (43,27%)
Peso (kg) <sup>§</sup>	82,55 (± 19,84)
Talla (m) <sup>§</sup>	1,67 (± 0,09)
Nivel de educación*	
– Primario incompleto	12 (2,65%)
– Primario	83 (18,36%)
– Secundario	267 (59,07%)
– Universitario	90 (19,91%)
Cobertura médica	
– Obra social	307 (44,88%)
– Privado/prepaga	196 (28,65%)
– PAMI	82 (11,99%)
Principales factores predisponentes relacionados con el paciente	
– ETV previa	120 (17,54%)
<i>Trombosis venosa profunda</i>	106/120 (88,33%)
<i>TEP</i>	32/120 (26,67%)
– Insuficiencia cardíaca	78 (11,4%)
– Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	61 (8,92%)
– Terapia hormonal	51 (7,46%)
– Neoplasia maligna	
<i>En curso</i>	150 (21,93%)
<i>En remisión</i>	40 (5,85%)
– Accidente cerebrovascular	41 (5,99%)
– Embarazo/puerperio <21 días	3 (1,29%)
– Síndrome procoagulante	27 (3,95%)
– Obesidad	232 (33,92%)
– Síndrome varicoso	93 (13,6%)
Principales factores predisponentes relacionados con el contexto	
– Cirugía reciente (3 meses)	164 (23,98%)
<i>Miembros inferiores</i>	61/164 (37,2%)
<i>Neuroquirúrgica</i>	11/164 (6,71%)
<i>Abdominal</i>	34/164 (20,73%)
<i>Cardiovascular</i>	11/164 (6,71%)
<i>Torácica</i>	5/164 (3,05%)
<i>Otra</i>	46/164 (28,05%)
– Hospitalización reciente (3 meses)	230 (33,63%)
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	16/230 (6,96%)
<i>Fibrilación auricular</i>	6/230 (2,61%)
<i>Otra causa</i>	214/230 (93,04%)
– Trauma mayor	19 (2,78%)
– Acceso venoso central	58 (8,48%)
– Infección	111 (16,23%)
<i>Neumonía</i>	41/111 (36,94%)
<i>Infección del tracto urinario</i>	23/111 (20,72%)
<i>VIH</i>	3/111 (2,7%)
<i>Chagas</i>	3/111 (2,7%)
<i>Otra</i>	50/111 (45,05%)
– Quimioterapia	79 (11,55%)
– Reposo transitorio > 72 h	186 (29,62%)
– Viaje prolongado	42 (6,14%)
Hipertensión arterial	383 (55,99%)
Diabetes	98 (14,33%)
Extabaquismo	188 (27,49%)
Tabaquismo	76 (11,11%)
Dislipemia	203 (29,68%)
Fibrilación auricular	48 (7,02%)
Cardiopatía isquémica previa	57 (8,33%)
Deambulación	
– Sin ayuda	517 (75,58%)
– Asistida	111 (16,23%)
– Postrado	56 (8,19%)
Hemorragia mayor	29 (4,26%)
Enfermedad autoinmune	35 (5,12%)
Insuficiencia renal crónica	
– Manejo conservador	44 (6,43%)
– Diálisis	10 (1,46%)
Anticoagulación previa	64 (9,36%)
– Motivo de anticoagulación	
<i>Fibrilación auricular / aleteo auricular</i>	15/64 (23,44%)
<i>ETV</i>	38/64 (59,38%)
<i>Reemplazo valvular mecánico</i>	1/64 (1,56%)
<i>Otros</i>	12/64 (18,75%)
– Adecuada <sup>§</sup>	31/64 (48,44%)
– Tipo de anticoagulante utilizado	
<i>Acenocumarol</i>	41/64 (64,06%)
<i>Warfarina</i>	3/64 (4,69%)
<i>Enoxaparina</i>	11/64 (17,19%)
<i>Apixabán</i>	1/64 (1,56%)
<i>Dabigatrán</i>	6/64 (9,38%)
<i>Rivaroxabán</i>	2/64 (3,13%)

<sup>§</sup> Valor expresado como media y desviación estándar.

\* Se considera el máximo nivel alcanzado de manera completa. Datos faltantes en 232 pacientes (33,92%).

<sup>§</sup> RIN 2-3 al ingreso para AVK o con correcta dosis de anticoagulantes orales directos y HBPM.

	N (%)
Síntomas y signos	
– Disnea	582 (85,09%)
– Palpitaciones	77 (11,26%)
– Angina	61 (8,92%)
– Dolor pleurítico	100 (14,62%)
– Síncope	49 (7,16%)
– Hemoptisis	21 (3,07%)
– Alteración del sensorio	34 (4,97%)
– Dolor / edema unilateral de miembros inferiores	135 (19,74%)
Frecuencia cardíaca (lpm)	95,9 (±22,4)
– Taquicardia (>100 lpm)	254 (37,35%)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	122,2 (±23,4)
– Hipotensión arterial	79 (11,55%)
Frecuencia respiratoria (cpm)	21,8 (±5,4)
– Taquipnea (> 20 cpm)	309 (46,96%)
Temperatura (°C)	36,2 (±0,5)
– Temperatura >37°	35 (5,3%)
Saturación arterial de O <sub>2</sub> (%)	94 (89-97)
– Desaturación (SaO <sub>2</sub> < 90%)	167/667 (25,04%)
Score de Wells	4 (2,5-6)
Electrocardiograma	
– Taquicardia sinusal	354 (51,75%)
– P pulmonar	16 (2,34%)
– Q DII-aVF	41 (5,99%)
– T negativas de V1 a V4	110 (16,08%)
– Fibrilación/aleteo auricular	59 (8,63%)
– Bloqueo completo de rama derecha	68 (9,94%)
– Infradesnivel del segmento ST	32 (4,68%)
– Patrón S1Q3T3	138 (20,18%)
– QR en V1	19 (2,78%)
Laboratorio	
– Hematocrito (%)	37,4 (±6,6)
– Glóbulos blancos (mm <sup>3</sup> )	10100 (7600-13000)
– Creatinina (mg/dL)	0,91 (0,72-1,2)
– Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	204,5 (158-273)
– pH	7,42 (7,39-7,46)
– Bicarbonato	21,75 (19-24)
– Saturación arterial de oxígeno	95 (91-97)
– PAFI	299,05 (233,33-366,67)
– Medición de troponina	477 (69,74%)
Valor positivo <sup>‡</sup>	312/477 (65,41%)
– Dímero D	215 (31,43%)
Valor positivo <sup>‡</sup>	207/215 (96,28%)
– BNP	56 (8,19%)
Valor positivo <sup>‡</sup>	41/56 (73,21%)
– NT-proBNP	152 (22,22%)
Valor positivo <sup>‡</sup>	126/152 (82,89%)
Ecocardiograma transtorácico	625 (91,37%)
– Función sistólica ventricular izquierda	
Conservada	532/620 (85,81%)
Deterioro leve	42/620 (6,77%)
Deterioro moderado	19/620 (3,06%)
Deterioro grave	27/620 (4,35%)
– Deterioro de función sistólica ventricular derecha	206/595 (34,62%)
– Excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo	18 (14-22)
– Presión sistólica de la arteria pulmonar	43 (35-55)
– Dilatación del ventrículo derecho	250/610 (40,98%)
– Trastorno de motilidad del ventrículo derecho	128/580 (22,07%)
– Aplanamiento del septo interventricular	118/569 (20,74%)
Centellograma ventilación perfusión	92 (13,45%)
– Alta probabilidad	74/92 (80,43%)
– Probabilidad intermedia	4/92 (4,35%)
– Baja probabilidad / normal	14/92 (15,22%)
Doppler de miembros inferiores	534 (78,07%)
– Positivo para TVP	310/534 (58,05%)
Angiotomografía multicorte	557 (81,43%)
– Resultado positivo	546/557 (98,03%)
– Dilatación del ventrículo derecho	112/457 (24,51%)
– Diámetro de arteria pulmonar mayor que aorta	67/479 (15,62%)
Arteriografía pulmonar	54 (7,89%)
Localización de trombos*	
– Tronco arteria pulmonar	23/590 (3,9%)
– Ambas ramas de la arteria pulmonar	216/590 (36,61%)
– Una rama pulmonar	112/590 (18,98%)
– Subsegmentario único	69/590 (11,69%)
– Subsegmentario múltiple	170/590 (28,81%)

**Tabla 2.** Hallazgos al ingreso y estudios complementarios

<sup>‡</sup> Valor positivo de acuerdo con los parámetros del laboratorio local.

\* Por arteriografía o angiotomografía.

La disnea (85%) fue la manifestación más frecuente, seguido por taquipnea (47%) y taquicardia (37%). La taquicardia sinusal (52%) y el patrón S1Q3T3 (20%) fueron los signos electrocardiográficos más frecuentemente hallados. Se realizó ecocardiograma en 625 pacientes (91%), que evidenció dilatación o disfunción del ventrículo derecho (VD) en el 41% y el 35% de los casos, respectivamente. La mediana de presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) fue de 43mmHg (RIC 35-55). Se realizó asimismo eco-Doppler venoso de miembros inferiores en 534 pacientes y se constató trombosis venosa profunda (TVP) en 310 pacientes.

El método diagnóstico más empleado fue la angiografía multicorte (81%) seguido por el centellograma ventilación/perfusión (14%) y la arteriografía pulmonar (8%). Solo 52 pacientes (8%) requirieron dos o más estudios diagnósticos específicos.

Al ingreso, 42% se presentó con anemia y la creatinina basal fue 0,91 mg/dL (RIC 0,72-1,2). Se evaluaron biomarcadores de lesión miocárdica en 83% de los pacientes, especialmente con medición de troponina (70%) que fue positivo en el 65% de los casos.

### Estratificación de riesgo

La mediana del puntaje PESI fue de 83 (RIC 47-112), con el 41% de los pacientes de riesgo bajo/muy bajo, el 26% de riesgo intermedio y el restante 33% de riesgo alto/muy alto (Tabla 3). Por el contrario, al valorar el riesgo según la escala simplificada de PESI, solo el 26% fue catalogado como de riesgo bajo (PESIs de 0).

Considerando variables clínicas, ecocardiográficas y parámetros de laboratorio según la clasificación de la ESC, los pacientes se estratificaron como de riesgo bajo (24%), riesgo intermedio-bajo (34%), riesgo intermedio-alto (26%) y riesgo alto (15%).

Por otro lado, al evaluar riesgo de sangrado de acuerdo con el puntaje RIETE, se obtuvo una mediana de 2,5 puntos (RIC 1-3,5) con el 12% de los pacientes con riesgo alto. Asimismo, se registró una mediana de HASBLED de 1 punto (RIC 0-2) con el 9% que presentaba un valor mayor o igual a 3 puntos.

### Tratamiento durante la internación

En nuestro registro, el 75% de los pacientes estuvieron a cargo del servicio de cardiología, y el 78% requirió de internación en una unidad cerrada durante el episodio agudo. El 97% de los pacientes recibieron anticoagulación durante la internación, y utilizaron más frecuentemente como primer esquema terapéutico heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (56%) o heparinas no fraccionadas (22%). El 3% restante no recibió anticoagulación, principalmente por contraindicaciones absolutas (30%) o relativas (22%).

Se implantó filtro de vena cava en 43 pacientes, principalmente en un contexto de contraindicación de anticoagulación (47%) o de recurrencia de TEP bajo anticoagulación (21%).

Se realizó terapia de reperfusión farmacológica, endovascular o quirúrgica en 91 pacientes (13%), con un tiempo a la reperfusión de 2 días (RIC 1-5). Los

**Tabla 3.** Estratificación de riesgo y su relación con eventos (mortalidad intrahospitalaria y sangrados)

	N (%)	Mortalidad intrahospitalaria	p
<b>PESI</b>			
– Clase I	107 (15,64%)	3 (2,8%)	p < 0,001
– Clase II	173 (25,29%)	9 (5,2%)	
– Clase III	178 (26,02%)	23 (12,92%)	
– Clase IV	106 (15,5%)	10 (9,43%)	
– Clase V	120 (17,54%)	38 (31,67%)	
<b>PESIs</b>			
– PESI 0	179 (26,17%)	3 (1,68%)	p < 0,001
– PESI ≥ 1	505 (73,83%)	80 (15,84%)	
<b>Estratificación de riesgo según ESC</b>			
– Bajo riesgo	164 (24,26%)	3 (1,83%)	p < 0,001
– Intermedio bajo-riesgo	232 (34,32%)	20 (8,62%)	
– Intermedio alto-riesgo	178 (26,33%)	22 (12,36%)	
– Alto riesgo	102 (15,09%)	38 (37,25%)	
<b>N (%)</b>			
<b>Sangrado BARC ≥ 3</b>			
<b>p</b>			
<b>RIETE</b>			
– Intermedio riesgo (1-4 puntos)	594 (88,26%)	23 (3,87%)	p = 0,6
– Alto riesgo (> 4 puntos)	79 (11,74%)	3 (3,8%)	
<b>HAS-BLED</b>			
– < 3 puntos	607 (91,28%)	23 (3,79%)	p = 0,4
– ≥ 3 puntos	58 (8,72%)	3 (5,17%)	



casos a cargo de cardiología recibieron más reperfusión en comparación con otras especialidades (16% vs. 7%;  $p < 0,01$ ). Al evaluar su uso según la estratificación de riesgo, observamos que se realizó reperfusión en el 16% de los pacientes de riesgo intermedio-alto y solo en el 49% de los pacientes de riesgo alto. En el 77% de los pacientes de riesgo alto no reperfundidos, no existía contraindicación formal para efectuarla esta conducta fue estrictamente decisión del médico tratante.

El uso de líticos sistémicos fue la estrategia de reperfusión más utilizada (86%), principalmente estrep-toquinasa (62%). La revascularización endovascular fue utilizada en 14 pacientes; la aspiración (57%), fragmentación (50%) y administración de líticos locales (36%) fueron las técnicas implementadas. En un solo paciente, se realizó revascularización quirúrgica.

### Evolución hospitalaria

La mediana de internación fue de 8 días (RIC 5-14). Las principales complicaciones registradas se describen en la Tabla 4; se destaca un 15% de disfunción renal, 12% de infección concomitante y 7% de sangrado.

No hubo diferencias en los puntajes RIETE o HAS-BLED entre aquellos que presentaron sangrado mayor y quienes no (RIETE 2,5 [RIC 1-3,5] vs. 2,5 [RIC 1-3,5],  $p = ns$ ; HASBLED 1 [RIC 1-2] vs. 1 [RIC 0-2];  $p = ns$ ).

La mortalidad global fue del 12%, con diferencia significativa según la estratificación de riesgo (Tabla 3). La causa de muerte fue en su mayoría relacionada con el TEP (51%), seguida de otras causas no cardiovasculares (30%), causas cardiovasculares (16%) y sangrado (4%).

### Tratamiento al alta

Se indicó anticoagulación al alta al 96% de los pacientes: al 60%, antagonistas de la vitamina K (AVK); al 21%, HBPM; y al 19%, ACOD (Figura 1). Uno de cada cuatro pacientes que egresaron con dicumarínicos no se encontraban en rango de anticoagulación al alta.

Los pacientes que recibieron ACOD al alta fueron más frecuentemente aquellos a cargo de cardiología (21% vs. otros servicios 12%;  $p = 0,012$ ), con mejor nivel de educación (20% en secundarios/universitarios vs. 9% primario/mínimo;  $p = 0,013$ ), cobertura privada/obra social (22% vs. 8% estatal/PAMI;  $p < 0,001$ ) y cuadro de menor gravedad (PESI  $84,4 \pm 26,4$  vs.  $93,7 \pm 31,3$ ;  $p = 0,004$ ). No se indicaron ACOD a pacientes que presentaron sangrado mayor durante la internación (0% vs. 19% en aquellos sin sangrado;  $p = 0,035$ ).

### DISCUSIÓN

Presentamos los datos del registro más grande de TEP en la Argentina y uno de los más grandes de la región, proyecto que fue eje central de un programa superador que incluyó actividades de capacitación y difusión para residentes de cardiología y la comunidad en general.

Las características basales de los pacientes incluidos son consistentes con los hallazgos de la bibliografía, lo que reafirma la heterogeneidad de esta patología al

**Tabla 4.** Complicaciones en la internación

	N (%)
Soporte hemodinámico	
– Inotrópicos	73 (10,67%)
– Vasopresores	58 (8,48%)
– Asistencia ventricular	17 (2,49%)
Asistencia respiratoria	
– Ventilación no invasiva	42 (6,46%)
– Asistencia respiratoria mecánica	75 (11,54%)
Recurrencia de TEP	14 (2,05%)
Insuficiencia cardíaca	51 (7,46%)
Fibrilación auricular	24 (3,51%)
Infección	79 (11,55%)
Sangrado*	
– Tipo I-II	22 (3,22%)
– Tipo III	25 (3,65%)
– Tipo IV	1 (0,15%)
– Tipo V	1 (0,15%)
Disfunción renal <sup>§</sup>	
– Grado I	60 (8,77%)
– Grado II	26 (3,8%)
– Grado III	15 (2,19%)
Óbito	83 (12,13%)
– Relacionado al TEP	42/83 (50,6%)
– Otras causas no cardiovasculares	25/83 (30,12%)
– Causa cardiovascular	13/83 (15,66%)
– Sangrado	3/83 (3,62%)

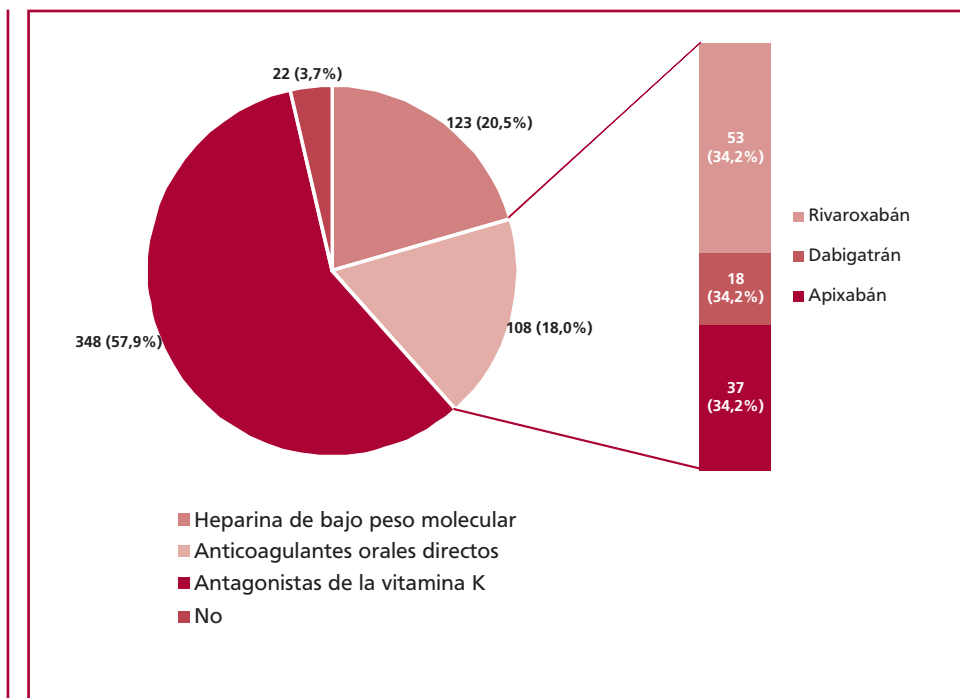
\* Se utilizó la clasificación BARC para definir y estratificar los sangrados.  
 & Valorado según clasificación AKIN.

comprometer una población con un rango etario amplio (16-97 años) y con una variable presentación de factores predisponentes.

Si bien encontramos una presentación similar en cuanto al promedio de edad, la tendencia a mayor afectación en el sexo femenino y la prevalencia de los factores predisponentes más relevantes como neoplasia activa, es llamativo el bajo número de pacientes con presentación idiopática o no provocada (2%) con respecto a otras series: el 9% en el registro SAC, (10) el 19% en ICOPER, (8) y hasta el 43% en el registro MASTER. (19) Quizás, la mejor comprensión de la fisiopatología y reconocimiento de factores predisponentes con el correr de los años haya permitido una mejor identificación de estos en nuestra población. Sin embargo, el hallazgo de una inadecuada indicación de profilaxis en pacientes que intercurrieron con TEP durante la internación por otra causa demuestra que todavía hay aspectos claves para mejorar con el fin de prevenir esta patología en nuestra práctica clínica diaria.

La angiotomografía se ha establecido como el método diagnóstico más utilizado y su uso aumenta en los sucesivos registros (37%, 55%, 86% y 81% en EMEPCO, [20] registro Brasilerio, [21] SAC [10] y CONAREC

Fig. 1. Anticoagulación al alta.



XX, respectivamente) y desplaza al centellograma de ventilación/perfusión. Su mayor sensibilidad y especificidad probablemente sean responsables de una menor necesidad de estudios complementarios adicionales: el 8% de los pacientes requirieron dos o más estudios específicos comparados con el 31% evidenciado en el registro MASTER. (19) Se observó igualmente un aumento del uso de la arteriografía como método diagnóstico (8%) comparado con el registro SAC (1%). (18)

El ecocardiograma en el TEP se ha convertido en una herramienta fundamental por su amplia disponibilidad y su capacidad de estratificar el riesgo (11, 22); la dilatación y especialmente la disfunción del VD han demostrado ser predictores independientes de mortalidad. (23) En nuestro registro, la mortalidad de los pacientes con dilatación o disfunción del VD fue del 17%, y del 7% en aquellos que no evidenciaron compromiso de este ( $p < 0,001$ ).

Se utilizó por primera vez en un registro latinoamericano la estratificación de riesgo sugerida por la ESC, (11) que combina parámetros clínicos con la pesquisa de lesión o disfunción ventricular, y se observó una buena correlación con la mortalidad intrahospitalaria según los diferentes estratos. Similares hallazgos se observaron con las escalas PESI y PESIs aunque estas deducciones deberían confirmarse con análisis específicos que exceden los objetivos del presente trabajo.

En cuanto al tratamiento, la elevada tasa de anticoagulación en la internación principalmente con HBPM se corresponde con la transición observada en diferentes publicaciones, lo que relega el uso de heparinas no fraccionadas. (24)

Se trata de uno de los únicos registros que describen la tasa de reperfusión de acuerdo con la estratificación

de riesgo, lo que permite la identificación de una baja tasa de reperfusión en los pacientes de alto riesgo a pesar de no existir contraindicación estricta para su uso. La indicación de terapia de reperfusión es avalada por diferentes sociedades (11, 22) por su demostrada disminución de la mortalidad. (25, 26) El aumento del riesgo de sangrado inherente a esta práctica podría ser la razón de su subutilización por parte de los médicos tratantes. (26)

En ese sentido, nuestro estudio refleja la falta de herramientas para predecir sangrados en pacientes con TEP, ya que ni el puntaje RIETE ni el HAS-BLED pudieron identificar pacientes con mayor riesgo de sangrado en la internación. Si bien el puntaje HAS-BLED fue desarrollado para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento anticoagulante, su uso generalizado en la práctica diaria y la evidencia reciente de su potencial aplicación en pacientes con ETV fueron las razones para su inclusión en este registro. (16)

La mortalidad registrada del 12% es comparable a lo observado en registros latinoamericanos (20, 21) aunque llamativamente mayor del 7% reportado por el registro de la SAC. (10) La diferente clasificación utilizada para estratificar el riesgo del TEP y el menor número de casos incorporados en el citado registro hacen imposible una comparación directa. Impresiona, sin embargo, que la disminución de la mortalidad en pacientes con TEP observada en algunas series (24) no se ve reflejada en nuestro medio.

Los AVK continúan siendo el anticoagulante más indicado al alta, sin embargo uno de cada cuatro pacientes no se encontraba en rango terapéutico al egreso. La seguridad y eficacia demostrada de los ACOD en

ensayos clínicos (27-29) y metaanálisis posteriores (30) los convierten en una alternativa atractiva en pacientes seleccionados. En ese aspecto, al ser el primer reporte del uso de ACOD por TEP en nuestro medio, es esperable una mayor utilización de estos fármacos en reemplazo de los AVK en los próximos años. Por el momento, su utilización se relacionó con el manejo por el servicio de cardiología y a un mejor estatus social del paciente probablemente en relación con el mayor costo del tratamiento.

### Limitaciones del estudio

La inclusión de pacientes internados en centros con residencia de cardiología afiliados a CONAREC puede no ser representativa de la población general Argentina al restringir la participación a centros académicos de moderada-alta complejidad. Asimismo, no se aportan datos de pacientes con TEP de bajo riesgo con tratamiento ambulatorio. De forma similar, al haberse enrolado exclusivamente pacientes con TEP confirmado, existe también la posibilidad de que haya un subregistro de pacientes con TEP de mayor gravedad, en los cuales no se haya logrado la confirmación diagnóstica previa al deceso.

Por último, no hubo confirmación del diagnóstico de TEP, aceptando las interpretaciones de los estudios complementarios realizados por las instituciones participantes. Sin embargo, se realizó auditoría cruzada del 20% de los centros participantes a partir de un comité independiente que respalda los datos aportados.

A pesar de las limitaciones expuestas, la fortaleza de este trabajo se centra en la recopilación prospectiva de datos de la práctica real de un gran número de pacientes con TEP basados en pruebas de diagnóstico y prácticas clínicas en una amplia muestra de instituciones de nuestro país.

### CONCLUSIONES

El TEP, en nuestro medio, se presenta como una patología que afecta a un grupo heterogéneo de pacientes, con elevada mortalidad en la internación directamente relacionada con el TEP en más de la mitad de los casos.

Si bien el tratamiento anticoagulante durante la internación es elevado, destacamos la baja utilización de terapias de reperfusión en pacientes de alto riesgo sin contraindicaciones para esta. Se trata, además, del primer reporte en nuestro país sobre el uso de anticoagulantes directos orales para TEP.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

### AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo no podría haberse realizado sin la contribución de cientos de residentes de todo el país y el aporte profesional de los Dres. José Bonorino, Jorge Thierer y Ezequiel Zaidel.

*Cuando la gratitud es tan absoluta, las palabras sobran.*

### BIBLIOGRAFÍA

1. Heit J. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:370-2. <http://doi.org/bmptcz>
2. Horlander KT MDL. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003;163:1711-7. <http://doi.org/dn3957>
3. Arya R. Venous Thromboembolism Prevention. A Patient Safety Priority. London: Department of Health; 2009.
4. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-64. <http://doi.org/czf3kd>
5. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. U.S. Department of Health and Human Services; 2008.
6. Pollack C, Schreiber D, Goldhaber S, Slattery D, Fanikos J, O'Neil B, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:700-6. <http://doi.org/ckrrd5>
7. Laporte S, Mismetti P, De'cousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo J, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embólica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-6. <http://doi.org/fqz886>
8. Goldhaber S, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9. <http://doi.org/cgnq4s>
9. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71. <http://doi.org/dbv7cj>
10. Castillo Costa Y, Gómez Santa María H, Mauro V, Blanco Cerdeira P, Thierer J, Higa C. Registro Argentino de Enfermedad Tromboembólica Venosa. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:251-7. <http://doi.org/cz7q>
11. Kostantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-80. <http://doi.org/9vr>
12. Aujesky D, Obrosky D, RA S, Auble T, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6. <http://doi.org/dvpgd2>
13. Donzè J, Le Gal G, Fine M, Roy P, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943-8. <http://doi.org/d85d6w>
14. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo J, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9. <http://doi.org/dmn7ps>
15. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto J, Todolí J, Samperiz A, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31. <http://doi.org/csfq33>
16. Kooiman J, van Hagen N, Iglesias del Sol A, Planken E, Lip G, van der Meer F, et al. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. *PLoS One* 2015;10:e0122520. <http://doi.org/f7hrjv>



17. Mehran R, Rao S, Bhatt D, Gibson C, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-47. <http://doi.org/frsbmr>
18. Cigalini I, Igolnikof D, Jauregui J, Ortego J, Aboy J, Cornejo D, Scatularo C, et al. Tromboembolismo de Pulmón en la República Argentina. Registro CONAREC XX: Protocolo. *Revista Conarec*. 2018;33:244-5
19. Agnelli G, Verso M, Ageno W, Imberti D, Moia M, Palareti G, et al. The MASTER registry on venous thromboembolism: Description of the study cohort. *Thrombosis Research* 2008;121: 605-10. <http://doi.org/dn3zg9>
20. Dennis R, Rojas M, Molina A, Roa J, Granados M, Londoño A, et al. Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar. Resultados del registro multicéntrico colombiano (EMEPCO). *Acta Médica Colombiana* 2008;33:111-6.
21. Volschan A, Campos de Albuquerque D, Rangel Tura B, de Freitas Knibel M, Pereira da Silva e Souza P, Toscano M, et al. Pulmonary embolism: multicenter registry in tertiary hospitals. *Rev Bras Ter Intensiva* 2009;21:237-46.
22. Consenso de Enfermedad Tromboembólica. Consenso Argentino SAC. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:411-28.
23. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Godlhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81. <http://doi.org/cg9454>
24. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism. Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162-70. <http://doi.org/f7664k>
25. Stein P, Matta F. Thrombolytic Therapy in Unstable Patients with Acute Pulmonary Embolism: Saves Lives but Underused. *Am J Med* 2012;125:465-70. <http://doi.org/cz7r>
26. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky R, Sardar P, et al. Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage. A Meta-analysis. *JAMA* 2014;311:2414-21. <http://doi.org/trc>
27. Sculman S, Kearon C, Kakkar A, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52. <http://doi.org/dsm8kh>
28. Bauersachs R, Berkowitz S, Brenner B, Büller H, Decousus H, Gallus A, et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97. <http://doi.org/bc9m>
29. Agnelli G, Buller H, Cohen A, Curto M, Gallus A, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808. <http://doi.org/9v4>
30. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter P, Dekkers O, Klok F, Huisman M, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320-8. <http://doi.org/9v3>