



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Utilidad pronóstica de la relación arterio alveolar de oxígeno en pacientes adultos con tromboembolismo pulmonar agudo**

**Erick Rolando Cardona Quitián**

**Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina Departamento de Medicina interna  
Bogotá, Colombia  
2018**



**Utilidad Pronostica de la relación arterio alveolar de oxigeno en pacientes  
adultos con tromboembolismo pulmonar agudo**

**Erick Rolando Cardona Quitián**

Trabajo final presentado como requisito para optar al título de:

**Especialista en Medicina Interna**

Directores:

**José Guillermo Ruiz Rodríguez MD**

Médico Internista - Intensivista

**Carmelo Espinosa**

Médico Internista – Intensivista – Epidemiólogo

Instituciones participantes

Universidad Nacional de Colombia

Hospital Universitario Nacional de Colombia

**Universidad Nacional de Colombia**

**Departamento de Medicina interna**

**Especialidad Medicina Interna**

**Bogotá**

**2018**

## Resumen

En pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo la hipoxemia es un marcador independiente de mortalidad, se pretende evaluar la relación arterio alveolar de oxígeno ( $a/APO_2$ ) como marcador pronóstico en términos de mortalidad y necesidad de ingreso a unidad de cuidado intensivo por considerarse un factor con buen desempeño a diferentes fracciones inspiradas de oxígeno en pacientes con TEP agudo .

Se diseñó una cohorte retrospectiva con 95 pacientes con diagnóstico de TEP agudo encontrando en el análisis univariado que una  $a/APO_2$  menor a 0,49 mm Hg tiene un OR de 15,6 veces para presentar el desenlace estudiado. Sin embargo, en el análisis multivariado la  $a/APO_2 < 0,49$  mm Hg no se comporta como variable independiente para predecir peores desenlaces, los factores con mejor predicción pronóstica encontrados fueron la disfunción del ventrículo derecho y la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno ( $PaFiO_2$ ).

La  $a/APO_2$  con punto de corte  $< 0,49$  no es una variable independiente para predecir mortalidad y/o necesidad de manejo en cuidado intensivo en pacientes con TEP agudo.

**Palabras clave:** Tromboembolismo pulmonar, disfunción del ventrículo derecho, hipoxemia, diferencia arterio alveolar de oxígeno relación arterio alveolar de oxígeno

## Abstract

In patients with acute pulmonary thromboembolism (PTE), hypoxemia is an independent marker of mortality. The aim is to evaluate the arterial alveolar oxygen ratio ( $a / APO_2$ ) as a prognostic marker in terms of mortality and the need to be admitted to the intensive care unit. a factor with good performance to different inspired fractions of oxygen in patients with acute PE.

A retrospective cohort was designed with 95 patients diagnosed with acute PE, finding in the univariate analysis that  $a / APO_2$  less than 0.49 mm Hg had an OR of 15.6 times to present the outcome studied. However, in the multivariate analysis  $a / APO_2 < 0.49$  mm Hg does not behave as an independent variable to predict worse outcomes, the factors with the best prediction prediction found were right ventricular dysfunction and the relationship between oxygen blood pressure and the inspired fraction of oxygen ( $PaFiO_2$ ).

The  $a / APO_2$  with cut off point  $< 0.49$  is not an independent variable to predict mortality and / or need for intensive care management in patients with acute PE.

**Key words:** Pulmonary thromboembolism, dysfunction of the right ventricle, hypoxemia, arterio alveolar difference of oxygen, arteriolar alveolar relation of oxygen



## Tabla de contenido

	Pág.
Resumen.....	V
1. Título del trabajo de grado .....	1
2. Introducción .....	2
3. Objetivo general .....	3
3.1. Objetivos específicos .....	3
4. Marco teórico .....	4
5. Materiales y métodos .....	7
5.1. Diseño del estudio .....	7
5.2. Población de estudio .....	7
5.3. Criterios de inclusión .....	7
5.4. Criterios de exclusión .....	7
5.5. Característica de la base de datos .....	8
5.6. Desenlace del estudio .....	14
6. Fuentes del material de investigación.....	16
7. Riesgos potenciales .....	17
8. Seguridad y manejo de los datos .....	17
9. Análisis estadístico .....	18
10. Resultados .....	19
11. Discusión .....	25
12. Bibliografía .....	27

## **1. Título del Proyecto**

Utilidad pronóstica de la relación ateriól alveolar de oxígeno en pacientes adultos con tromboembolismo pulmonar agudo.



## 2. Introducción

La incidencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo se estima entre 70 a 113 casos por cada 100000 habitantes año y la mortalidad asociada a esta enfermedad puede alcanzar hasta el 17 % (1). Aquellos pacientes que cursan con compromiso hemodinámico durante el TEP agudo presentan aumento de la mortalidad y peores desenlaces (2), por lo anterior se han propuesto en literatura médica diferentes escalas aplicadas a pacientes con TEP agudo así como marcadores clínicos y paraclínicos para evaluar el riesgo de muerte y desenlaces clínicos desfavorables (3).

Es importante identificar aquellos pacientes que presentan TEP agudo de alto riesgo para instaurar terapias encaminadas a disminuir mortalidad tales como fibrinólisis o trombectomía (4); las condiciones de riesgo conocidas son la presencia de choque y disfunción del ventrículo derecho (4,5). Adicionalmente, existen factores que han sido asociados a desenlaces desfavorables en pacientes con TEP agudo como alteraciones durante la transferencia de oxígeno en la membrana alveolo capilar que se manifiestan como hipoxemia (6).

Estudios previos han demostrado que pacientes con TEP agudo se presentan con hipoxemia e hipocapnia, lo cual conlleva a una disminución en la relación arteriál alveolar de oxígeno durante la medición de gases arteriales (6, 7), la hipoxemia a su vez causa incremento en la presión de la

arteria pulmonar ocasionando aumento en la carga de trabajo para el ventrículo derecho lo que confiere peor pronóstico (8 - 10).

Teniendo en cuenta la evidencia actual y la plausibilidad biológica de que la alteración en la transferencia de oxígeno en la membrana alveolo capilar puede ser un factor de riesgo independiente para desenlaces adversos, se propone en el presente estudio el análisis de la relación arterio alveolar de oxígeno en una cohorte retrospectiva de pacientes con TEP agudo y su asociación con peores desenlaces medidos en términos de necesidad de manejo en unidad de cuidados intensivos y/o mortalidad.

### **3. Objetivo General**

Evaluar la utilidad pronóstica de la relación arterio alveolar de oxígeno en pacientes con TEP agudo como predictor de mortalidad intrahospitalaria y necesidad de manejo en unidad de cuidados intensivos.

#### **3.1 Objetivos Específicos**

1. Determinar si existe asociación independiente entre la relación arterio alveolar de oxígeno y desenlaces de mal pronóstico como mortalidad y/o necesidad de manejo en unidad de cuidados intensivos en adultos con TEP agudo.
2. Comparar la utilidad de la relación arterio alveolar de oxígeno en adultos con TEP agudo respecto a otras variables conocidas de mal pronóstico, como disfunción del ventrículo derecho y elevación de troponina.
3. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los adultos con TEP agudo

## 4. Marco Teórico

El TEP agudo es considerada una emergencia medica, el espectro clínico de la enfermedad es amplio y en la presentación clínica se reconoce tres grupos de riesgo (alto, medio y bajo) (4), se han utilizado diferentes predictores clínicos y paraclínicos para evaluar el riesgo en pacientes con TEP agudo (3-5).

El estado de choque definido como presión sistólica menor a 90 mmHg o una caída en la presión mayor o igual a 40 mm Hg por mas de 15 minutos, que no es explicada por hipovolemia, sepsis o nuevas arritmias es la principal herramienta clínica usada para clasificar a los pacientes que se presentan con TEP agudo dentro del grupo de alto riesgo (4), adicionalmente existe puntajes de predicción clínica como el PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) (3) que clasifican a los sujetos en cinco grupos de riesgo (Grupo I muy bajo riesgo, Grupo II bajo riesgo, Grupo III riesgo intermedio, Grupo IV Riesgo alto y Grupo V muy alto riesgo), este puntaje se correlaciona con desenlaces de mortalidad a los 30 y 90 días de ocurrido el evento, utiliza variables clínicas al momento del diagnostico y en la cohorte de validación se encontró que la hipoxemia definida como oximetría de pulso < 90 % al aire ambiente es un factor independiente, que empeora el pronostico en pacientes con TEP agudo (3).

La disfunción aguda del ventrículo derecho es un determinante critico para los desenlaces en pacientes con TEP agudo, la consecuencia de la disfunción del ventrículo derecho en la mayoría de pacientes que la presentan es el desarrollo de choque y por tanto aumento de la mortalidad (4, 11, 12); dentro de las herramientas diagnósticas mas usadas para

determinar la disfunción del ventrículo derecho se encuentra el ecocardiograma transtoracico, los hallazgos con mejor desempeño para demostrar fallo agudo del ventrículo derecho son la dilatación del ventrículo derecho, la hipocinesia de la pared libre, la relación de los diámetros VD/VI aumentada, y excursión sistólica del plano del anillo tricúspide (TAPSE) (11 – 13); la angiotomografía de tórax también puede dar información acerca de la disfunción del ventrículo derecho comparando los diámetros diastólicos de los ventrículos derecho e izquierdo (4, 14). Diversos estudios han demostrado que la disfunción aguda del ventrículo derecho es un marcador independiente de mortalidad incluso en pacientes hemodinamicamente estables (15-17).

Adicionalmente se ha propuesto que marcadores de lesión miocárdica elevados como respuesta al aumento del trabajo del ventrículo derecho pueden ser asociados con mortalidad en pacientes con TEP agudo, las principales variables paraclínicas usadas son la troponina y los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP y NT proBNP) estas pruebas han mostrando en la mayoría de cohortes prospectivas adecuada sensibilidad con poca especificidad para predecir desenlaces adversos, sin embargo son útiles para la clasificación del riesgo de mortalidad en pacientes con TEP agudo (4)

Por otro lado estudios recientes han demostrado que la hipoxia en pacientes con TEP agudo esta relacionada con mortalidad y disfunción del ventrículo derecho (18), estudios retrospectivos han evaluado la utilidad como factor pronóstico de las diferentes mediciones de transferencia de oxigeno en la membrana alveolo capilar, las variables mas utilizadas son la diferencia alveolo arterial y la relación arterio alveolar de oxigeno (19-21). Desde el punto de vista fisiológico se conoce que la hipoxemia aumenta la presión en la arteria pulmonar, este cambio hemodinámico a su vez, se traduce en un aumento del trabajo para el ventrículo derecho, lo cual puede terminar en choque y disfunción ventricular derecha en

pacientes con TEP agudo (4, 22); en estudios retrospectivos se analizaron las variables de diferencia alveolo arterial de oxígeno y la relación arterio alveolar de oxígeno como predictores independientes de mortalidad en pacientes con TEP agudo, encontrando una asociación independiente entre las variables mencionadas y el desenlace propuesto. (21, 22).

Los puntos de corte encontrados con mejor rendimiento fueron mayor de 53 mm Hg para la diferencia alveolo arterial de oxígeno y de menor o igual a 0,49 mm Hg para la relación arterio alveolar de oxígeno (21, 22).

Estudios de fisiología y comportamiento clínico de los gases arteriales en adultos sanos y con patologías pulmonares han mostrado que la relación arterio alveolar de oxígeno en comparación con la diferencia alveolo arterial de oxígeno tiene mejor precisión clínica a medida que se realizan cambios terapéuticos en la fracción inspirada de oxígeno (23), por lo anterior en el presente estudio se pretende como objetivo principal medir la relación arterio alveolar de oxígeno en pacientes con TEP agudo como predictor de desenlaces adversos como mortalidad y/o necesidad de manejo en unidad de cuidado intensivo

## **5. Materiales y métodos**

### **5.1. Diseño**

Se diseñó un estudio de cohorte retrospectiva, basado en hallazgo positivo de TEP agudo mediante angiotomografía de tórax de pacientes adultos admitidos al Hospital Universitario Nacional de Colombia.

### **5.2. Población de estudio**

Adultos con diagnóstico realizado mediante tomografía de tromboembolismo pulmonar agudo.

### **5.3. Criterios de inclusión**

Adultos con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo y medición de gases arteriales durante episodio de TEP agudo.

### **5.4. Criterios de exclusión**

Pacientes con datos insuficientes en los registros clínicos como aquellos que no contaron con reporte de gases arteriales o con datos incompletos de estos.

Pacientes con cualquier condición que aumente el shunt extrapulmonar como cortocircuitos de derecha a izquierda o malformaciones de grandes vasos, condiciones que no permitan interpretar adecuadamente los gases arteriales.

## 5.5. Características de las bases de datos

Base de datos construida a partir de los registros clínicos con las siguientes variables los tipos de medición se muestran en la tabla 1

**Edad:** Tiempo medido en años desde la fecha de nacimiento registrada en el documento de identidad de los pacientes evaluados.

**Sexo:** Carácter especificado en el documento de identidad de cada individuo.

**Trombosis venosa profunda aguda:** Episodio de trombosis venosa profunda documentada durante la hospitalización o 30 días previos al diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo.

**Inmovilización / postración en cama:** Necesidad de inmovilización de las extremidades inferiores o necesidad de reposo en cama por al menos 3 días en las últimas 4 semanas.



**Cirugía mayor reciente:** Cualquier abordaje de una cavidad corporal (cráneo, tórax, abdomen o extensas cirugías de extremidades) en las últimas 4 semanas.

**Embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda previa:** Antecedente de TEP o TVP con más de 30 días de diagnóstico, acorde a las definiciones de las guías internacionales.

**Cáncer activo:** Antecedente de cáncer en tratamiento actual y/o en los últimos seis meses, o en manejo paliativo

**Falla cardíaca:** Antecedente de falla cardíaca de cualquier etiología definida como fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 50%

**Hipertensión arterial:** Antecedente de hipertensión arterial referido en la historia clínica

**Diabetes mellitus:** Antecedente de diabetes mellitus referido en la historia clínica

**VIH:** Antecedente de VIH/SIDA referido en la historia clínica

**Choque o hipotensión:** Definido como presión sistólica menor a 90 mmHg o una caída en la presión mayor o igual a 40 mm Hg por más de 15 minutos, que no es explicada por hipovolemia, sepsis o nuevas arritmias

**Troponina T :** Valor de troponina T positiva medida durante las primeras 48 horas del diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo

**Disfunción del ventrículo derecho:** Patrón de 60 - 60, signo de McConnell, dilatación del ventrículo derecho más del 25% detectada por ecocardiograma o tomografía

**Tiempo entre la consulta y los gases arteriales:** Tiempo medido en horas entre el momento de la consulta o sospecha clínica de TEP y la toma de los primeros gases arteriales .

**Fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>):** Fracción inspirada de oxígeno al momento del diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo

**Presión arterial de oxígeno PaO<sub>2</sub>:** Presión arterial de oxígeno medida mediante gases al momento del diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo

**Presión arterial de dióxido de carbono PaCO<sub>2</sub>:** Presión arterial de dióxido de carbono al momento del diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo

**Diferencia alveolo arterial de oxígeno DAaPO<sub>2</sub>:** Cálculo de la diferencia alveolo arterial de oxígeno al momento del diagnóstico del tromboembolismo pulmonar agudo

**Relación arterio alveolar de oxígeno a/APO<sub>2</sub>:** Cálculo de la relación arteria alveolar de oxígeno al momento del diagnóstico del tromboembolismo pulmonar agudo

**Desenlace:** Muerte por cualquier causa durante estancia hospitalaria, y/o necesidad de manejo en cuidado intensivo por episodio de tromboembolismo pulmonar documentado

**Tabla 1 Variables analizadas**

Variable	Tipo	Medición
Edad	Cuantitativa	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal (Femenino/masculino)
Diabetes	Cualitativa	Nominal – Antecedente Si / No
Hipertensión	Cualitativa	Nominal – Antecedente Si / No
Falla Cardíaca	Cualitativa	Nominal – Antecedente Si / No
VIH/SIDA	Cualitativa	Nominal – Antecedente Si / No
Inmovilización	Cualitativa	Nominal – Antecedente Si / No
TVP/TEP previo	Cualitativa	Nominal – Antecedente Si / No

---

Cirugía mayor	Cualitativa	Nominal – Antecedente Si / No
Cáncer activo	Cualitativa	Nominal – Antecedente Si / No
Troponina	Cuantitativa	Numérica decimal
Disfunción del ventrículo derecho	Cualitativa	Nominal – Si / No
Tiempo entre síntomas y gases arteriales	Cuantitativa	Horas – Numérico
Choque	Cualitativa	Nominal Si / No
Relación aterió alveolar de oxígeno a/APO <sub>2</sub>	Cuantitativa	Numérico decimal
Diferencia alveolo arterial de oxígeno DAaPO <sub>2</sub>	Cuantitativa	Numérico decimal
Estancia en UCI/ muerte	Cualitativa	Nominal Si / No
Mortalidad intrahospitalaria	Cualitativa	Nominal – Si / No

---

## **5.6. Desenlaces del estudio**

### **Primario :**

Muerte por cualquier causa durante estancia hospitalaria, y/o necesidad de manejo en cuidado intensivo por episodio de TEP agudo

## **6. Fuentes del material de investigación**

### **Recolección de los datos**

Datos tomados de historias clínicas desde Agosto del 2016 hasta Julio del 2108 a partir de registros de angiotomografía de tórax.

Recolección de los datos epidemiológicos de cada paciente.

Tabulación de los factores de riesgo conocidos para embolismo pulmonar agudo.

Tabulación de variables clínicas de mal pronóstico (choque, disfunción del ventrículo derecho, troponina,)

Recolección de datos de análisis de gases arteriales de los pacientes que cumplen con criterios de inclusión y exclusión.

Calculo de la diferencia alveolo arterial y la relación arterio-alveolar de oxígeno mediante la siguiente fórmula

Diferencia alveolo arterial de oxigeno calculada como:  $AaDO_2$  (mmHg) =  $P_{AO_2} - PaO_2$

Relación alveolo arterial de oxigeno calculada como  $a/APO_2 = PaO_2 / PAO_2$

$P_{AO_2} = (PB - PH_2O) (FiO_2) - (PaCO_2 / 0.8)$

Donde  $AaDO_2$  corresponde a la diferencia alveolo arterial de oxigeno

$a/APO_2$  a la relación arterio-alveolar de oxigeno

$PAO_2$  Presión alveolar de oxigeno

$PaO_2$  Presión arterial de oxigeno

$PB$  Presión barométrica

$PH_2O$  Presión vapor de agua

$FiO_2$  Fracción inspirada de oxigeno

$PaCO_2$  Presión arterial de  $CO_2$

## **7. Riesgos potenciales**

Teniendo en cuenta la resolución 008430 de 1993 se considera se trata de un estudio sin riesgo, ya que se analizara de forma retrospectiva los datos clínicos obtenidos a partir de historias clínicas, al tratarse de un estudio descriptivo y además realizado de forma documental no se realizara ninguna intervención que conlleve riesgo biológico, fisiológico, psicológico o social de los individuos analizados.

## **8. Seguridad de los sujetos y monitoria de los datos**

Los datos se manejaran bajo el principio de confidencialidad regido por la ley estatutaria 1581 de 2012 de habeas data, manteniendo ocultos los datos de identificación de los sujetos analizados

## 9. Análisis estadístico o técnicas de análisis de los datos

La base de datos se construirá en el paquete informático Excel 2016, su procesamiento y análisis se realizará con el software estadístico STATA 12.0. Los pacientes serán divididos entre expuestos y no expuestos. Para cada grupo se realizará la descripción de las variables demográficas y clínicas más importantes. Las variables cualitativas serán resumidas en porcentajes, las variables cuantitativas en medias, medianas y desviaciones estándar (24). Las comparaciones entre grupos se realizarán usando una prueba t - Student o un Wilcoxon rank sum test dependiendo de la presencia de normalidad en la distribución. Para las variables cualitativas se usará un Chi<sup>2</sup> o una prueba exacta de Fisher según los valores esperados en cada casilla. El nivel de significancia se determinará a dos colas con  $p \leq 0.05$ . (25, 26). El análisis multi-variado se realizará a través de la construcción de una regresión logística no condicional para ajustar por la presencia de confusión (26). El proceso de selección de variables se realizará a través del denominado método de selección intencionada (Hosmer & Lemeshow, 2008) (27). El nivel de significancia se determinará también a dos colas con una  $p \leq 0.05$ .



## 10. Resultados

Se analizaron 95 pacientes con diagnóstico de TEP agudo realizado en el hospital Universitario Nacional. En la tabla 1 se observa que el 58,95% de los pacientes fueron mujeres. La edad promedio fue de 55,91 años (Desviación estándar 19,42 años). El 14,74% tuvo antecedente de diabetes, el 34,75% Hipertensión arterial y el 8,42% falla cardiaca. Ningún paciente tuvo diagnóstico de VIH. El 5,26% de los pacientes fallecieron y el 30,53% ingreso a la unidad de Cuidado Intensivo.

**Tabla 2. Distribución de frecuencias de las características basales de los pacientes con diagnóstico de TEP, Hospital Universitario Nacional**

<b>Variable</b>	<b>Categorías</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sexo	Femenino	56	58,95
	Masculino	39	41,05
Edad (mediana-DS)		55,91	19,42
Diabetes	No	81	85,26
	Si	14	14,74
Hipertensión Arterial	No	62	65,26
	Si	33	34,74
Falla Cardiaca	No	87	91,58
	Si	8	8,42
Muerte	No	90	94,74
	Si	5	5,26
Ingreso a UCI	Si	66	69,47
	No	29	30,53

El resumen de todas las variables se muestra en la tabla 3, se realizaron dos grupos que incluyeron pacientes con la presencia de una relación arterio alveolar de oxígeno (a/APO2) disminuida tomando como punto de corte < 0,49 mm Hg, en la tabla 3 se muestran los resultados agrupados en los grupos mencionado, los pacientes con (a/APO2) disminuida tuvieron mas disfunción del ventrículo derecho, valores mas bajos de presión arterial de oxígeno, mas frecuentemente necesidad de ingreso a unidad de cuidado intensivo y además mas prevalencia presencia de choque.

**Tabla 3 Distribución de las características generales de acuerdo a la a/APO2**

<b>Variable</b>	<b>a/APO2 &lt; 0,49</b>	<b>IC 95%</b>	<b>a/APO2 &gt; 0,49</b>	<b>IC 95%<sup>2</sup></b>
<b>Muestra (n)</b>	23		72	
<b>Edad (media)</b>	57	(50-64)	55	(50-60)
<b>Masculino %</b>	59	(38-79)	35	(24-46)
<b>Diabetes %</b>	18	(2-34)	13	(5-21)
<b>Falla cardiaca %</b>	NA	NA	10	(3-18)
<b>Hipertensión %</b>	36	(16-56)	34	(23-45)
<b>Inmovilización %</b>	18	(2-34)	16	(7-24)
<b>TEP/TVP %</b>	18	(2-34)	12	(4-19)
<b>Cáncer activo %</b>	18	(2-34)	16	(7-24)
<b>Cirugía mayor %</b>	27	(8-45)	24	(14-34)

<b>Troponina ug/L (DE)</b>	0,1	(0,007-0,20)	0,09	(0,006- 0,19)
<b>Choque %</b>	40	(20-61)	1	(1-4)
<b>DVD %</b>	54	(10-33)	0,9	(0,02-1,6)
<b>UCI %</b>	77	(59-94)	16	(7-24)
<b>PaFiO2 &lt; 200 %</b>	100	NA	9	(2-16)
<b>Tiempo gases (horas)</b>	3	(2-4)	10	(8-11)
<b>DAaO2 mmHg</b>	88,8	(71 -106)	26	(22-29)
<b>PaO2 mmHg</b>	53,4	(49-57)	62,3	(59-65)
<b>PaCO2 mmHg</b>	33,2	(29,5 -36,8)	31,9	(30,6-36,2)
<b>PaFiO2 mmHg</b>	154	(139-168)	251	(241-261)

*DAaPO2 (Diferencia alveolo arterial de oxígeno) a/APO2 (Relación arterio alveolar de oxígeno) FiO2 (Fracción inspirada de oxígeno) PaO2 (Presión arterial de oxígeno) PaCO2 (Presión arterial de dióxido de carbono) PAO2 (Presión alveolar de oxígeno) PaFiO2 (Relación entre la presión alveolar de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno) DVD disfunción del ventrículo derecho*

### **Análisis bivariado**

Como variable resultado se analizaron los fallecimientos y el ingreso a cuidado intensivo como desenlace. Al evaluar las variables basales y clínicas con los pacientes estudiados se encontró que la disfunción ventricular derecha (DVD) se presentó en el 73% de los pacientes con el desenlace y en el 26,3% de los pacientes sin el desenlace. La presencia de DVD se asocia con un aumento de 3,5 veces el riesgo de presentar el desenlace (IC 95% 2,1-5,84), Tabla 4. El resto de variables no mostraron asociación estadísticamente significativa.

**Tabla 4. Distribución de frecuencias de las características basales de los pacientes con diagnóstico de TEP, según el desenlace, Hospital Universitario Nacional**

Variable	Categoría	Desenlace							p
		Si		No		IC 95%RR			
		n	%	n	%	RR	Lim inf	Lim sup	
<b>Sexo</b>	Masculino	13	33,3	26	66,7	1,52	0,84	2,72	0,76
<b>Edad</b>	Mayor de 70 años	12	41,4	17	58,6	1,1	0,61	1,99	0,17
<b>Diabetes</b>		5	35,7	9	64,3	1,16	0,53	2,51	0,72
<b>HTA</b>		13	39,4	20	60,6	1,44	0,8	2,58	0,23
<b>Falla Cardíaca</b>		3	37,5	5	62,5	1,21	0,47	3,12	0,71
<b>Inmovilización</b>		3	18,8	13	81,2	0,55	0,19	1,59	0,23
<b>TVP/TEP previo</b>		4	30,8	9	69,2	0,97	0,4	2,33	0,95
<b>Cirugía mayor</b>		6	25	18	75	0,74	0,34	1,59	0,42
<b>Cáncer activo</b>		5	31,2	11	68,8	0,99	0,45	2,19	0,98
<b>DVD</b>		14	73,7	5	26,3	3,5	2,1	5,84	0,000

*TVP: Trombosis venosa profunda, TEP: Tromboembolismo pulmonar, DVD: Disfunción ventricular derecho*

Adicionalmente se realizó análisis bivariado de acuerdo a la presencia o no de la (a/APO<sub>2</sub>) oxígeno disminuida, tomando como punto de corte < 0,49, la disfunción del ventrículo derecho, la presencia de choque, la necesidad de ingreso a unidad de cuidado intensivo, y los marcadores de hipoxemia como de alteraciones en la transferencia de oxígeno en la membrana alveolo capilar

fueron significativamente diferentes en los pacientes con (a/APO2) oxígeno disminuida, los resultados se resumen en la tabla 5.

**Tabla 5 Distribución de frecuencias de las características basales de los pacientes con diagnóstico de TEP, según (a/APO2)**

Variable	a/AO2 < <b>0,49</b>	IC 95%	a/AO2 > <b>0,49</b>	IC 95% <sup>2</sup>	p
Muestra (n)	23		72		
Edad (media)	57	(50-64)	55	(50-60)	0,7
Masculino %	59	(38-79)	35	(24-46)	0,04
Diabetes %	18	(2-34)	13	(5-21)	0,6
Falla cardiaca %	NA	NA	10	(3-18)	0,1
Hipertensión %	36	(16-56)	34	(23-45)	0,8
Inmovilización %	18	(2-34)	16	(7-24)	0,8
TEP/TVP %	18	(2-34)	12	(4-19)	0,4
Cáncer activo %	18	(2-34)	16	(7-24)	0,8
Cirugía mayor %	27	(8-45)	24	(14-34)	0,8
Troponina ug/L (DE)	0,1	(0,007-0,20)	0,09	(0,006- 0,19)	0,8
Choque %	40	(20-61)	1	(1-4)	0,001
DVD %	54	(10-33)	0,9	(0,02-1,6)	0,001
UCI %	77	(59-94)	16	(7-24)	0,001
PaFiO2 < 200 %	100	NA	9	(2-16)	0,001
Tiempo gases (horas)	3	(2-4)	10	(8-11)	0,001
DAaO2 mmHg	88,8	(71 -106)	26	(22-29)	0,001
PaO2 mmHg	53,4	(49-57)	62,3	(59-65)	0,003
PaCO2 mmHg	33,2	(29,5 -36,8)	31,9	(30,6-36,2)	0,4
PaFiO2 mmHg	154	(139-168)	251	(241-261)	0,001

*DAaPO2 (Diferencia alveolo arterial de oxígeno) a/APO2 (Relación arterio alveolar de oxígeno) FiO2 (Fracción inspirada de oxígeno) PaO2 (Presión arterial de oxígeno) PaCO2 (Presión arterial de dióxido de carbono) PAO2*

(Presión alveolar de oxígeno) PaFiO<sub>2</sub> (Relación entre la presión alveolar de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno)  
 DVD: disfunción del ventrículo derecho

En el análisis crudo tener una a/APO<sub>2</sub> < 0,49 tiene un OR de 15, 6 veces para presentar el desenlace compuesto de muerte o necesidad de traslado a unidad de cuidado intensivo con un valor de p < 0,001 estadísticamente significativo, se decidió realizar un análisis multivariado con las variables que presentan mejor significancia estadística encontrando que la a/APO<sub>2</sub> con el punto de corte seleccionado no es un factor de riesgo independiente, el resumen de los datos del análisis multivariado se muestra en la tabla 6.

**Tabla 6 Análisis multivariado**

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>P</b>	<b>IC</b>
<b>Edad</b>	1,01	0,41	(0,9 -1,04)
<b>Masculino %</b>	0,59	0,46	(0,12-2,3)
<b>Cirugía mayor %</b>	0,45	0,3	(0,09-2,08)
<b>TEP/TVP %</b>	0,4	0,31	(0,06-2,4)
<b>Cáncer activo %</b>	0,56	0,51	(0,1-3,1)
<b>Diabetes %</b>	0,52	0,51	(0,07-3,7)
<b>Hipertensión %</b>	0,93	0,93	(0,2-4,1)
<b>DVD %</b>	5,02	0,04	(1,04-24)
<b>PaFiO<sub>2</sub></b>	0,98	0,04	(0,96-0,99)
<b>a/AO<sub>2</sub></b>	2,9	0,25	(0,45-19,9)

*a/APO<sub>2</sub> (Relación arterio alveolar de oxígeno) PaFiO<sub>2</sub> (Relación entre la presión alveolar de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno) DVD: Disfunción del ventrículo derecho*

Finalmente se realizó una regresión logística con las variables de interés, la disfunción del ventrículo derecho, y la PaFiO<sub>2</sub> por encontrarse ser las variables con mejor desempeño en el análisis multivariado, se evidencia que tener disfunción del ventrículo derecho tiene un OR de 18,7 veces para presentar el desenlace de muerte y/o necesidad de manejo en unidad de cuidado intensivo con p 0,034 e IC 95% de 1,1 a 1,17; adicionalmente la PaFiO<sub>2</sub> se comporta como una variable protectora de forma estadísticamente significativa, el resumen de los hallazgos obtenidos se muestra en la tabla 7.

**Tabla** **7**

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>
<b>a/AO<sub>2</sub></b>	2,1	0,3	(0,39-11)
<b>PaFiO<sub>2</sub></b>	0,98	0,021	(0,96-0,99)
<b>DVD</b>	18,7	0,034	(1.1-17)

**Regresión logística**

*a/AO<sub>2</sub> (Relación arterio alveolar de oxígeno) PaFiO<sub>2</sub> (Relación entre la presión alveolar de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno) DVD: Disfunción del ventrículo derecho*

## 11. Discusión

En el TEP agudo un aumento en la obstrucción arterial ocasiona alteraciones en la distribución normal de la ventilación perfusión, regiones del pulmón se muestran bien ventiladas presentando un aumento del espacio muerto, diferentes parámetros en los gases arteriales pueden ser usados para calcular alteraciones en la transferencia de oxígeno en la membrana alveolo capilar (10), en el presente estudiaron las variables de  $a/APO_2$ ,  $DAaPO_2$  y  $PaFiO_2$  las cuales mostraron en el análisis univariado tener asociación con el desenlace compuesto de muerte y/o necesidad de manejo en unidad de cuidado intensivo.

La variable de interés de la  $a/APO_2$  escogida por tener mejor precisión en los gases arteriales a medida que se aumenta la  $FiO_2$  (23), en el análisis multivariado no mostro asociación independiente con el desenlace compuesto de muerte y/o necesidad de manejo en unidad de cuidado intensivo; en estudios de cohorte previos *HSU JT et al* (20 -21) demostraron que la  $a/APO_2$  usando punto de corte  $< 0,49$  mmHg muestra una adecuada asociación con mortalidad a 30 días, usando este mismo punto de corte en el presente estudio no logramos demostrar estos mismos resultados, como posibles causas de este hallazgo se plantea que el desenlace medido fue diferente (compuesto muerte y/o necesidad de manejo en unidad de cuidado intensivo) por lo cual se requiere realización e curvas ROC para identificar un mejor punto de corte, adicionalmente puede que la  $a/APO_2$  no tenga el suficiente poder



discriminatorio para determinar peores desenlaces, por lo cual se requieren estudios prospectivos con mejor poder estadístico para establecer conclusiones más fuertes.

Dentro de las demás variables identificadas se evidencia que la disfunción del ventrículo derecho determinada mediante angiotomografía de tórax o ecocardiograma transtoracico aumenta el riesgo 18,7 veces de presentar el desenlace de muerte y/o necesidad de manejo en unidad de cuidado intensivo, estos hallazgos son consistentes con estudios previos en los cuales se ha demostrado que uno de los principales factores pronósticos en pacientes con TEP agudo es la disfunción ventricular derecha (12 – 17).

En la presente investigación el comportamiento de la PaFiO<sub>2</sub> muestra una correlación estadísticamente significativa con el desenlace estudiado, mostrando que por cada aumento en una unidad de la PaFiO<sub>2</sub> se disminuye el riesgo de presentar el desenlace en un 2%; estos hallazgos sin embargo no se han demostrado en cohortes previas (19, 20) por lo cual se requieren estudios adicionales para determinar el valor pronostico de esta variable en pacientes con TEP agudo.

Las limitaciones de la presente investigación están determinadas por el tipo de estudio realizado, al tratarse de una cohorte retrospectiva basada en historias clínicas existe riesgo de sesgo de registro; es importante destacar que el tiempo entre la toma de los gases arteriales y los síntomas de los pacientes estudiados fue estadísticamente significativo entre los grupos estudiados, esta diferencia si bien puede corresponder al estado clínico del paciente puede ocasionar imprecisiones en el momento del análisis de los datos que no fueron posibles determinar ni controlar mediante este estudio.

La presente investigación muestra que la a/APO<sub>2</sub> con punto de corte menor a 0,49 mm Hg no es una variable independiente para evaluar el desenlace

compuesto de muerte y/o necesidad de manejo en unidad de cuidado intensivo, sin embargo se requieren estudios prospectivos con mayor poder estadístico para lograr determinar conclusiones mas fuertes.

## **12. Bibliografía**

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370 – 372.
2. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
3. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost* 2010;8(7):1509 – 1514.
4. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43)

5. Vanni S, Nazerian P, Pepe G, Baioni M, Risso M, Grifoni G, Viviani G, Grifoni S. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost* 2011;9(10): 1916 – 1923
6. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; **109**: 78 – 81.
7. Subramanian M, Ramadurai S, Arthur P, Gopalan S. Hypoxia as an independent predictor of adverse outcomes in pulmonary embolism. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018 Jan;26(1):38-43. Epub 2017 Dec 20.
8. D' Alonzo GE, Bower JS, DeHart P , Dantzker DR. The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1983; **128**: 170 – 172.
9. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28(3):288 – 294.
10. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48
11. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006.

- 12.** Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125(4): 1539 – 1545.
- 13.** Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Go`tte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):750–757.
- 14.** Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, Lankeit M, Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32(13):1657 – 1663.
- 15.** Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, Del CH, Moreno C, van der Hulle T, Huisman MV, Monreal M, Yusen RD, Jiménez D. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1823–32.
- 16.** Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2014;43:1678–90.

17. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, Aujesky D, Recio M, Briongos S, Moores LK, Yusen RD, Konstantinides S, Jimenez D. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;141(4):916–922.
18. Subramanian M, Ramadurai S, Arthur P, Gopalan S. Hypoxia as an independent predictor of adverse outcomes in pulmonary embolism. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018 Jan;26(1):38-43. 2. Epub 2017 Dec 20
19. Ince O, Altintas N, Findik S, Sariaydin M. Risk stratification in submassive pulmonary embolism via alveolar-arterial oxygen gradient. *Hippokratia*. 2014 Oct-Dec;18(4):333-9.
20. Hsu JT, Chu CM, Chang ST, Cheng HW, Cheng NJ, Ho WC, Chung CM. Prognostic role of alveolar-arterial oxygen pressure difference in acute pulmonary embolism. *Circ J*. 2006 Dec;70(12):1611-6.
21. Hsu JT, Chu CM, Chang ST, Cheng HW, Lin PC, Hsu TS, Hsiao JF, Ho WC, Chung CM. Prognostic value of arterial/alveolar oxygen tension ratio (a/APO<sub>2</sub>) in acute pulmonary embolism *Circ J*. 2007 Oct;71(10):1560-6.
22. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003 Dec 2;108(22):2726-9
23. Gilbert R, Auchincloss JH Jr, Kuppinger M, Thomas MV. Stability of the arterial/alveolar oxygen partial pressure ratio. Effects of low ventilation/perfusion regions. *Crit Care Med*. 1979 Jun;7(6):267-72.
24. Rothman, K., Greenland, S., & Lash, T. *Modern Epidemiology*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

- 25.** Bryan Langholz. Encyclopedia of Biostatistics. 2<sup>th</sup> Edition. John Wiley& Sons, Ltd, Chichester; 2005
  
- 26.** Long J.S., J. Freese. Regression Models for Categorical Dependent Variables Using Stata. 3<sup>th</sup> Edition. College Station, TX; 2014. Stata Press.
  
- 27.** David G. Kleinbaum, Mitchel Klein. Logistic Regression A Self Learning Text. 3<sup>th</sup> edition. New York: Springer; 2010.