

Factores pronósticos de la mortalidad precoz y de la resolución total o parcial gammagráfica en la enfermedad tromboembólica venosa

D. Nauffal Manzur, R. Menéndez Villanueva y M.J. Cremades Romero

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

El objetivo de nuestro estudio es investigar los posibles factores implicados tanto en la mortalidad precoz como en la resolución gammagráfica en el embolismo pulmonar. Para ello, hemos realizado un estudio de cohortes retrospectivo en 116 pacientes diagnosticados de TEP por una gammagrafía de alta probabilidad o bien con una gammagrafía de probabilidad intermedia con una flebografía positiva. Las gammagrafías se practicaron al ingreso, a los 7-10 días y a los 6 meses. Cuantificamos el tamaño de los defectos de perfusión por medio de un *score* numérico. Los factores analizados fueron: edad, sexo, traumatismo, inmovilización, cirugía, obesidad, hemiplejía, insuficiencia venosa, patología cardiopulmonar, neoplasia, alteraciones de la radiografía de tórax y del ECG, D(A-a)O₂ y tamaño de los defectos de perfusión al ingreso y a los 7-10 días. Realizamos un análisis estadístico univariado y multivariado, regresión logística, utilizando el defecto de perfusión a los 6 meses como variable dependiente. La mortalidad precoz (13%) fue superior en pacientes con neoplasia, mayor gradiente alveoloarterial y mayores defectos de perfusión al ingreso. La gammagrafía se normalizó en el 28% de los pacientes. El análisis estadístico multivariado para predecir la resolución total o parcial a los 6 meses mostró que el tamaño de los defectos de perfusión a los 7-10 días es el factor que mejor la predijo. Mediante una curva ROC se calculó el mejor punto de corte con este factor. Así, cuando el defecto a los 7-10 días fue igual o superior a un segmento, la probabilidad de persistencia de defectos residuales a los 6 meses fue dos veces superior (sensibilidad del 83%, especificidad del 57%). Como conclusión, en el TEP la mortalidad precoz fue superior en los pacientes con neoplasia, mayores defectos al ingreso y mayor gradiente. La resolución gammagráfica a los 6 meses tuvo lugar en el 28% de los enfermos. El tamaño de los defectos de perfusión a los 7-10 días fue el factor mejor predictor de la resolución total o parcial a los 6 meses.

Palabras clave: *Enfermedad tromboembólica venosa. Mortalidad precoz. Resolución gammagráfica.*

Arch Bronconeumol 1997; 33: 220-224

Prognostic factors for early death or total or partial scintigraphic resolution in venous thromboembolic disease

Our objective was to investigate possible factors implicated in either early death from or scintigraphic resolution of pulmonary embolism. To that end we conducted a retrospective study of 116 patients with either a high likelihood of pulmonary thromboembolism (PTE) diagnosed by scintiscan or with a fair probability of PTE by scintiscan accompanied by a positive phlebograph. The images were taken upon admission, at 7 days, 10 days and 6 months. The factors analyzed were age, sex, trauma, immobility, surgery, obesity, hemiplegia, venous insufficiency, cardiopulmonary disease, neoplasia, chest X-ray and ECG alterations, D(A-a)O₂ and size of perfusion defects upon admission and 7 to 10 days later. We performed single-variable analyses and multiple logical regression analyses using perfusion defect at 6 months as the dependent variable. The early mortality rate (13%) was higher in patients with neoplasms, a larger alveolar-arterial index and greater perfusion defects upon admission. Scintiscans became normal in 28%. Multivariate analysis to predict total or partial resolution at 6 months showed that size of perfusion defects at 7 to 10 days was the best predictive factor. A cutoff point was calculated by analyzing the ROC for this factor. Thus, when the defect at 7 to 10 days was equal to or greater than 1 segment, the probability of residual defects remaining after 6 months was twice as great (sensitivity 83%, specificity 57%). In conclusion, early death was more likely in PTE patients with neoplasms, larger defects upon admission and greater alveolar-arterial difference. Scintigrams showed resolution 6 months after admission in 28%. The size of perfusion defects 7 to 10 days after admission was the factor that best predicted total or partial resolution at 6 months.

Key words: *Venous thromboembolic disease. Early death. Scintigraphic resolution.*

Correspondencia: Dra. D. Nauffal Manzur.
Servicio de Neumología. Hospital La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: 28-8-96; aceptado para su publicación: 18-11-96.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), término más correcto que el de tromboembolismo pulmonar (TEP), tiene un pronóstico favorable si se diagnostica y trata precozmente. La mortalidad precoz —la que

tiene lugar en las primeras 2-3 semanas del diagnóstico— es del 10% pero asciende al 30% en la ETV no diagnosticada o no tratada¹. Los factores más comúnmente asociados a la mortalidad por ETV son la recurrencia de la misma, la existencia de enfermedad cardiorrespiratoria previa y la neoplasia^{2,3}.

Así como los factores de riesgo para la aparición de un TEP han sido evaluados por varios autores, hay menos estudios sobre los factores pronósticos de la evolución de la ETV ya establecida. Así pues, no son conocidos con exactitud los factores que puedan intervenir en la resolución parcial o total de los defectos de perfusión gammagráficos y el momento en que tiene lugar. Monsó et al⁴ encontraron que la gammagrafía de perfusión a los 6 meses se normalizó en el 34% de sus enfermos. En un trabajo previo, encontramos un porcentaje menor y también que el tamaño del defecto de perfusión a los 6 meses dependía del tamaño del mismo en el momento del diagnóstico⁵. Posteriormente investigamos si el retraso diagnóstico podía influir y observamos que existía relación entre los días que se tardaba en realizar el diagnóstico y el tamaño del defecto de perfusión a los 7-10 días⁶.

Los objetivos del presente estudio son averiguar cuáles son los factores implicados tanto en la mortalidad precoz de la ETV como en la resolución parcial o total de los defectos de perfusión en la gammagrafía pulmonar, a los 6 meses de tratamiento anticoagulante.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio de cohortes no concurrente en 116 pacientes diagnosticados de TEP. De éstos, 66 eran varones y 50 mujeres, con una edad media de 66 años (rango: 21-88). El criterio de inclusión fue encontrar una gammagrafía de ventilación/perfusión de alta probabilidad o bien una gammagrafía de probabilidad intermedia, según los criterios del PIOPED⁷, con una flebografía positiva. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que habían tenido previamente un episodio de TEP, para no interferir en la valoración del tamaño de los defectos gammagráficos. En el momento del ingreso se hizo a todos los pacientes una historia clínica cuidadosa, una gasometría arterial, calculándose la diferencia alveolo-arterial de O₂ (D[A-a]O₂) por la fórmula: D[A-a]O₂ (mmHg) = (150-1,25 PaCO₂) - PaO₂, una radiografía de tórax y un electrocardiograma (ECG). La gammagrafía de perfusión se realizó según la técnica habitual, inyectando macroagregados de albúmina marcados con Tc99m en cantidad 2-4 mCi por vía intravenosa. La gammagrafía de ventilación fue practicada con un radioaerosol de Tc99m DTPA disuelto en 3 ml de suero salino, con el paciente en posición supina respirando a volumen corriente durante 5 min. En ambos estudios se obtuvieron 6 proyecciones: anteroposterior, posteroanterior, laterales izquierda y derecha y oblicuas izquierda y derecha. Para cuantificar el tamaño de los defectos gammagráficos asignamos un valor numérico a cada defecto de la siguiente manera: defecto inferior o igual al 25% de un segmento valor 1, entre el 25 y el 75% valor 2 y más del 75% valor 3.

La lectura gammagráfica se hizo por 2 observadores de forma independiente, con la ayuda de una plantilla de referencia. Practicamos el estudio gammagráfico en las primeras 24 h del ingreso del paciente, a los 7-10 días (primer control) y a los 6 meses (al alta). La flebografía de extremidades inferiores se realizó en las primeras 72 h, según la técnica habitual, mediante la inyección de 100 ml de contraste yodado en una

vena dorsal del pie. Consideramos la prueba positiva cuando encontramos un defecto de repleción intraluminal visible por lo menos en 2 proyecciones.

Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con heparina intravenosa, a dosis según el nomograma estándar⁸, para proseguir con acenocumarol durante 6 meses. En ningún caso se administró tratamiento fibrinolítico.

Analizamos la posible implicación de los siguientes factores pronósticos tanto para la mortalidad como para la resolución de los defectos gammagráficos: edad, sexo, traumatismo, inmovilización, cirugía, obesidad, hemiplejía, insuficiencia venosa, insuficiencia cardíaca (cardiopatía esclerohipertensiva, valvulopatías y cardiopatía isquémica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neoplasia diagnosticada previamente, alteraciones de la radiografía y ECG compatibles con TEP, edad, D(A-a)O₂, tamaño de los defectos de perfusión en la gammagrafía al ingreso y a los 7-10 días y finalmente los días que se tardó en efectuar el diagnóstico.

El paquete estadístico utilizado ha sido el SPSS (Statistical Package for Social Sciences). Realizamos un análisis univariado entre las 2 cohortes con la prueba de χ^2 , con las variables cualitativas para evaluar los factores pronósticos en la mortalidad y en la resolución de los defectos gammagráficos. Puesto que algunas variables no se ajustaban a una distribución normal se emplearon pruebas no paramétricas. Para las variables cuantitativas aplicamos la prueba U de Mann-Whitney. Utilizamos la correlación de Spearman para analizar la relación entre edad, D(A-a)O₂ y enfermedad cardiorrespiratoria con el tamaño de los defectos de perfusión al ingreso, a los 7-10 días y al alta. Se consideró significación estadística una $p < 0,05$. Para el análisis multivariado realizamos una regresión logística usando el tamaño del defecto de perfusión a los 6 meses como variable dependiente y como variables independientes las encontradas con valores significativos en el análisis univariado.

Hemos usado el método de máxima verosimilitud para estimar el coeficiente de las variables seleccionadas. Este análisis permite el cálculo de la probabilidad (P [y = 1]) de la variable dependiente “y” igual a 1, siendo su fórmula matemática la siguiente:

$$P(y = 1) = \frac{1}{1 + \text{Exp}(-[a + bx_1 + cx_2 + \dots + nx_n])}$$

donde x₁, x₂, x_n representan los valores de las variables independientes para un determinado paciente, y b, c, ...n son los coeficientes y a la constante. Calculamos la *odds ratio* y su intervalo de confianza del 95% para las variables finalmente incluidas en la fórmula. Se construyó una curva ROC (fig. 1) y se eligió el mejor punto de corte para calcular la sensibilidad (S), la especificidad (E) y los valores predictivos positivo y negativo (VPP, VPN) para la variable seleccionada por el análisis multivariado.

Resultados

De los 116 pacientes, 15 fallecieron (13%), separándose así en 2 cohortes: una la de supervivientes y la otra la de pacientes fallecidos. La primera cohorte se dividió a su vez en 2 subgrupos: el de resolución total y el de resolución parcial gammagráfica a los 6 meses. No se pudo conseguir el seguimiento en 10.

Mortalidad precoz

Los resultados de los factores estudiados en las 2 cohortes pueden verse en las tablas I y II. Se encontró un

mayor retraso diagnóstico en la cohorte 1. Encontramos en la cohorte 2 un aumento significativo del porcentaje de pacientes con neoplasia, mayor tamaño de los defectos de perfusión y también mayor D(A-a)O₂ al ingreso. En aquellos pacientes de la cohorte 2 que tenían un control gammagráfico a los 7-10 días, el tamaño de los defectos de perfusión fue también significativamente mayor. Para cuantificar el grado de asociación entre neoplasia y mortalidad se calculó el riesgo relativo que fue 8,5 (IC al 95%: 2,6-27,8). Las variables restantes no mostraron diferencias significativas entre las cohortes.

TABLA I
Mortalidad precoz. Variables cualitativas

	Supervivencia	Muerte	p
Número	101	15	
Sexo	56 V/45 M	10 V/5 M	NS
Traumatismo	15 (14)	0%	NS
Cirugía	27 (26)	5 (33)	NS
Inmovilización	29 (28)	7 (46)	NS
Hemiplejía	3 (2)	1 (6)	NS
Insuficiencia venosa	34 (33)	4 (26)	
Insuficiencia cardíaca	16 (15)	1 (6)	NS
Obesidad	22 (21)	2 (13)	NS
EPOC	16 (15)	5 (33)	NS
Neoplasia	11 (10)	8 (53)	0,0003
Alteraciones ECG	62 (62)	12 (80)	NS
Alteraciones radiografía	61 (61)	11 (73)	NS

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Los valores entre paréntesis expresan el porcentaje.

TABLA II
Mortalidad precoz. Variables cuantitativas

	Supervivencia	Muerte	p
Número	102	15	
Defecto inicial	11 (7-16)	15 (13-24)	0,02
Defecto 7-10 días	6 (3-10)	16 (7-21)	0,03
D(A-a)O ₂	42 (31-51)	53 (41-65)	0,02
Edad	67 (59-74)	73 (64-76)	NS
Retraso diagnóstico	4 (3-11)	1 (0-5)	0,03

Los resultados se expresan en medianas (rango intercuartil).

TABLA III
Resolución total-parcial. Defectos gammagráficos.
Variables cualitativas

	Resolución total	Resolución parcial	p
Número	26	65	
Sexo	18 V/8 M	33 V/32 M	NS
Traumatismo	4 (16)	9 (15)	NS
Cirugía	7 (28)	15 (25)	NS
Inmovilización	8 (32)	17 (28)	NS
Hemiplejía	2 (8)	1 (1)	NS
Insuficiencia venosa	7 (28)	24 (40)	NS
Insuficiencia cardíaca	2 (8)	11 (18)	NS
Obesidad	3 (12)	16 (26)	NS
EPOC	4 (16)	12 (20)	NS
Neoplasia	0%	8 (13)	0,055
Alteraciones ECG	14 (56)	37 (62)	NS
Alteraciones radiografía	17 (68)	35 (58)	NS

Las cifras entre paréntesis expresan el porcentaje.

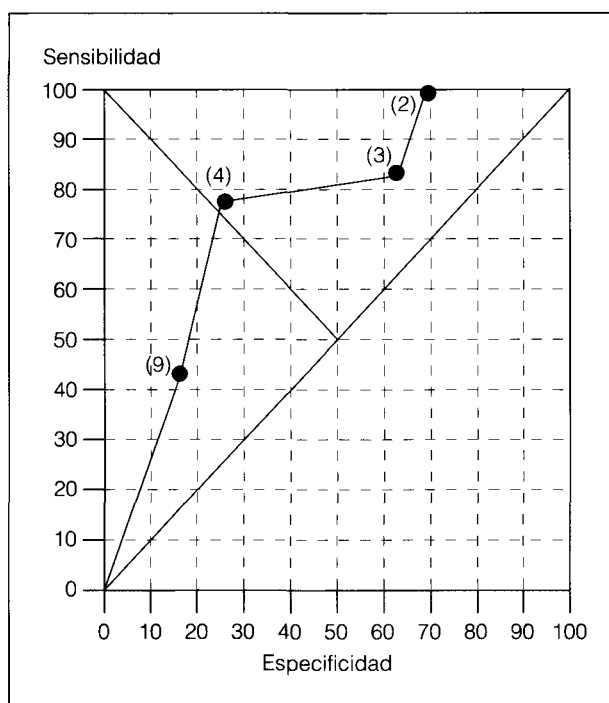


Fig. 1. Curva ROC.

Resolución total o parcial de los defectos gammagráficos

El estudio de la resolución de los defectos de perfusión mostró que 26 (28%) de los 101 pacientes de la cohorte 1 presentaban una gammagrafía normal a los 6 meses. En las tablas III y IV se pueden ver los resultados de los factores estudiados en ambos (resolución total o parcial), expresados en medianas con los valores del tamaño de los defectos al ingreso, a los 7-10 días y a los 6 meses. La presencia de neoplasia fue superior en el subgrupo de resolución parcial alcanzando valores de p casi significativos. De las variables cuantitativas, mostró diferencias significativas el tamaño del defecto de perfusión al ingreso ($p < 0,01$) y a los 7-10 días ($p < 0,001$). El resto de factores analizados no mostraron diferencias significativas entre los 2 subgrupos.

La correlación de Spearman mostró que el tamaño de los defectos de perfusión al ingreso se correlacionó con la D(A-a)O₂ ($r = 0,34$; $p < 0,05$) y con la edad ($r = 0,25$; $p < 0,01$) pero no con la presencia de enfermedad cardiopulmonar subyacente. Sin embargo, en los controles gammagráficos posteriores (7-10 días y a los 6 meses) la existencia de patología cardiopulmonar mostraba una correlación positiva con el tamaño de los defectos de perfusión ($r = 0,24$ y $r = 0,23$, respectivamente; $p < 0,01$).

Los resultados de la regresión logística, para predecir la resolución parcial o total de los defectos de perfusión gammagráficos a los 6 meses, pueden verse en la tabla V. El modelo matemático seleccionó al tamaño de los defectos de perfusión a los 7-10 días como la variable que mejor predijo la resolución total o parcial, con un porcentaje total de aciertos del 80%.

TABLA IV
Resolución total-parcial. Defectos gammagráficos.
Variabes cuantitativas

	Resolución total	Resolución parcial	p
Número	26	65	
Edad	62 (53-73)	65 (61-74)	NS
pO ₂	65 (54-74)	63 (55-72)	NS
pCO ₂	32 (30-38)	35 (30-39)	NS
D(A-a)O ₂	42 (28-55)	41,6 (32-50)	NS
Defecto inicial	9,2 (5,7-12)	14,7 (7,5-18)	0,01
Defecto 7-10 días	3,7 (0-6,5)	9,1 (4,5-11,5)	0,001

Los resultados se expresan en medianas (rango intercuartil).

TABLA V
Regresión logística. Predicción. Resolución total-parcial

	Beta	EE beta	p	Exponencial
Defecto 7-10 días	0,299	0,082	0,002	1,35
Constante	-0,781	0,458		

EE: error estándar.

TABLA VI
Tabla de contingencia para el punto de corte de la predicción de resolución total-parcial

	Resolución parcial	Resolución total
Defecto ≥ 3	54	11
Defecto < 3	11	15

Sensibilidad: 83%; especificidad: 57%; riesgo relativo: 1,96%; valor predictivo positivo: 83%; valor predictivo negativo: 57%; IC 95%: 1,2-3,1.

Este modelo hace posible la clasificación de los enfermos, y puede ser utilizado como prueba diagnóstica al sustituir x1, x2, ...xn por el valor de cada variable en cada uno de los pacientes. Puesto que el tamaño de los defectos gammagráficos a los 7-10 días fue la única variable seleccionada, se construyó una curva ROC para calcular el valor que constituía el mejor punto de corte. Esta curva se obtuvo situando en un gráfico la sensibilidad (eje Y) y especificidad (eje X) obtenidas para los diferentes valores numéricos que toma esta variable. De esta forma, en el ángulo superior izquierdo apareció el valor 4 –equivalente a un segmento pulmonar más el 25%– como el mejor, con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 75%. Sin embargo, el valor 3 –que corresponde a un segmento pulmonar– constituye un punto de corte de más fácil aplicación en la práctica clínica, con una sensibilidad del 83%, una especificidad del 57% y un riesgo relativo de 1,96 (tabla VI).

Discusión

La ETV es una enfermedad de pronóstico favorable cuando se diagnostica y se instaura el tratamiento con rapidez. La mortalidad precoz del 13% en nuestra serie es similar a la de otras publicadas; en la de Anderson et al⁹ fue del 12%, y en la de Carson³ algo menor. En nuestro estudio, los factores asociados a la mortalidad precoz fueron la presencia de neoplasia, una mayor D(A-a)O₂ y

mayores defectos de perfusión al ingreso. Así pues, la mitad de los pacientes que fallecieron tenían una neoplasia en el momento del ingreso, hecho reconocido por los distintos autores^{2,3,10,11}. El mecanismo de acción más aceptado para explicar la asociación entre cáncer y ETV es la liberación por parte del tumor de sustancias con actividad procoagulante, de las que la mejor conocida es el PAI 1 –inhibidor del activador del plasminógeno–¹¹. La mortalidad, en este grupo, podría estar relacionada con la recurrencia del TEP debida al estado de hipercoagulabilidad generado por la neoplasia¹¹.

No encontramos, sin embargo, diferencias significativas con la edad, ni con la presencia de enfermedad cardiorrespiratoria entre el grupo de supervivientes y el de fallecidos. Anderson et al⁹ encontraron que el riesgo de muerte aumentaba de forma exponencial por encima de los 40 años. Esta diferencia puede deberse a la mayor edad media de los pacientes en nuestro trabajo. En los enfermos con EPOC y/o cardiopatía previa el porcentaje de mortalidad ha sido superior, pero sin alcanzar significación estadística, a diferencia de series como las de Paraskos y Carson^{2,3} y otra nuestra anterior¹⁰. Estas discrepancias pueden quizá deberse a un error β, dado que era pequeño el número de pacientes con enfermedad pulmonar o cardíaca crónica. La D(A-a)O₂ suele estar elevada en el episodio agudo de TEP y este aumento, habitualmente transitorio¹², refleja la alteración V/Q producida; sin embargo; Stein et al¹³ han encontrado una D(A-a)O₂ normal en un 10-30% de pacientes con TEP. No obstante, existen escasos estudios que analicen su implicación en la mortalidad de la ETV. En el estudio sobre mortalidad precoz llevado a cabo por nosotros con anterioridad, encontramos que ésta fue más elevada en los enfermos con mayor D(A-a)O₂¹⁰. En esta serie, el aumento del gradiente alveolo-arterial era más pronunciado en el grupo de enfermos que murieron pero sin alcanzar significación estadística y se correlacionaba con el tamaño de los defectos gammagráficos iniciales. El tamaño de los defectos está relacionado con el grado de obstrucción vascular; cuando ésta es superior al 50%, el embolismo es masivo, y su mortalidad muy superior al submasivo, que constituye la forma más frecuente de presentación. Es obvia, por tanto, la relación entre el grado de alteración gammagráfica y la mortalidad precoz, siendo nuestros resultados similares a los reflejados en la bibliografía¹⁴. Curiosamente, el retraso diagnóstico fue menor en los pacientes que fallecieron; esto podría deberse a que éstos presentaban más síntomas –y como consecuencia mayor gradiente y mayores defectos de perfusión– y por ello acudían antes al hospital.

La resolución de los defectos de perfusión en la gammagrafía, tanto en el tiempo como en la forma (parcial o total), ha sido evaluada por diversos autores, pero no son muchos los trabajos que hayan estudiado su evolución a largo plazo. En esta serie únicamente el 28% de los pacientes tenía una gammagrafía normal a los 6 meses. Sutton et al¹⁵ siguieron el curso de 38 pacientes durante 1-8 años y hallaron que el 50% tenían alteraciones gammagráficas persistentes, lo que atribuyeron a obstrucción permanente de pequeños vasos. Sin embargo, Tow y Wagner¹⁶ encontraron que la gammagrafía se

normalizaba a los 6 meses en el 50% de los pacientes. Más recientemente, Monsó et al⁴ hallaron que sólo el 34% de sus enfermos tenía una gammagrafía normal a los 6 meses, y nosotros la encontramos en el 18% de los enfermos en ese mismo plazo de tiempo⁵. Ante la disparidad de resultados, con anterioridad investigamos si el retraso diagnóstico podía influir en ello y encontramos que a mayor retraso, mayor era el defecto de perfusión a los 7-10 días, pero no se correlacionaba con el tamaño del defecto a los 6 meses⁶. En la presente serie, el análisis univariado ha mostrado que los factores relacionados con la resolución parcial o total gammagráfica a los 6 meses son la neoplasia, el tamaño de los defectos de perfusión al ingreso y el del primer control. Los pacientes con neoplasia que no fallecieron tenían mayores alteraciones de la gammagrafía a los 6 meses, pudiéndose atribuir a la repetición de episodios subclínicos de TEP. El tamaño de los defectos al ingreso y en el primer control ha mostrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes cuya gammagrafía era normal a los 6 meses y el que presentaba todavía defectos de perfusión. En los enfermos con patología cardiopulmonar, el porcentaje de resolución total fue menor, pero sin significación estadística. De hecho, la mayoría de pacientes tenía defectos en la gammagrafía a los 6 meses. Sin embargo, en un estudio previo¹⁷, detectamos mayores defectos tanto a los 7-10 días como a los 6 meses en enfermos con esta patología. La regresión logística ha mostrado que el tamaño de los defectos a los 7-10 días es el factor que predice de forma independiente el tamaño de los defectos de perfusión al alta. Aunque el estudio univariado mostró relación estadística entre varios factores estudiados, el análisis multivariado únicamente seleccionó uno. Esto es debido a que los análisis estadísticos multivariados permiten ajustar cada variable por las otras estudiadas y también eliminar las que actúan como variables de confusión o dan información redundante. La fórmula matemática obtenida permite calcular para un paciente su probabilidad de presentar resolución total o parcial de los defectos gammagráficos a los 6 meses. Además, puesto que también se ha calculado el mejor punto de corte del tamaño del defecto al primer control, puede establecerse un pronóstico sin emplear la fórmula. De esta forma, si a los 7-10 días el tamaño encontrado es de un segmento o más, el paciente tiene el doble de probabilidades de presentar defectos residuales a los 6 meses. Aunque con la curva ROC aparece el valor 4 como el que combina alta sensibilidad y especificidad, aconsejamos el valor 3 como de más fácil manejo en la práctica diaria.

Como conclusiones, los pacientes con neoplasia, mayor gradiente alveolo-arterial y mayores defectos gammagráficos al ingreso y en el primer control, tienen una

mortalidad precoz superior. Aproximadamente el 70% de los pacientes con TEP presentan defectos residuales en las gammagrafías al alta. De los factores estudiados, el tamaño de los defectos gammagráficos entre 7-10 días es el mejor predictor de resolución total o parcial gammagráfica a los 6 meses del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 403-410.
2. Paraskos JA, Adelstein SJ, Smith RE, Rickman FD, Corosman W, Dalen J et al. Late prognosis of acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1973; 289: 55-58.
3. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1.240-1.245.
4. Monsó E, Vidal R, Juan J, Boyé R, Aguadé S. Tromboembolismo pulmonar. Estudio clínico prospectivo y seguimiento. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 309-314.
5. Nauffal D, Menéndez R, Gil Suay V, León M, Cases E. Estudio de la evolución gammagráfica en el tromboembolismo pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1993; 29 (Supl): 26.
6. Menéndez R, Nauffal D, Gil Suay V, Martínez M, Soler JJ, Marco V et al. Importance of diagnostic and therapeutic delay in early and late evolution of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 1994; 7 (Supl 18): 231.
7. The PIOPEP Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *JAMA* 1990; 263: 2.753-2.759.
8. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, Roberts R, Sigüenza M. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991; 15: 333-337.
9. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan WA, Jovanovic B et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938.
10. Menéndez R, Martínez M, Soler JJ, Gil Suay V, Nauffal D, Marco V. Risk factors of early mortality in the evolution of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 1995; 8 (Supl 19): 545.
11. Carter CJ. The natural history and epidemiology of venous thrombosis. *Progr Cardiovasc Dis* 1994; 6: 423-438.
12. Alonzo GE, Dantzker DR. Gas exchange alterations following pulmonary thromboembolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 411-419.
13. 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.
14. Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 235-249.
15. Sutton GC, Hall RJC, Kerr IH. Clinical course and late prognosis of treated subacute massive, acute minor and chronic pulmonary thromboembolism. *Br Heart J* 1977; 39: 1.135-1.142.
16. Tow DE, Wagner HN. Recovery of pulmonary arterial blood flow in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1967; 276: 1.053-1.059.
17. Menéndez R, Martínez E, Nauffal D, Gil Suay V, Marco V. Influence of cardiopulmonary disease on resolution of pulmonary embolism. A mathematical model to predict remaining defects at six months. *Respiration* 1996; 63: 267-271.