

# Evolución de la gammagrafía pulmonar en el seguimiento del embolismo pulmonar. Influencia del tratamiento anticoagulante y de otros factores asociados

R. Otero-Candelera\*, F. Rodríguez-Panadero\*, A. Ramos\*\*, M. Arenas\*, T. Elías\* y E. Tabernero\*

Servicios de Neumología\* y Medicina Nuclear\*\*. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Realizamos un estudio prospectivo para conocer la evolución de los defectos de perfusión a los 6 meses tras un tromboembolismo pulmonar (TEP), identificar aquellos factores asociados con su evolución y evaluar la incidencia de recurrencias subclínicas. Se incluyeron a 70 pacientes diagnosticados de TEP. Se practicó una gammagrafía pulmonar de perfusión a los 6 meses del episodio agudo de TEP. Los resultados se compararon con los defectos iniciales. Se buscaron relaciones significativas entre los distintos perfiles evolutivos y diferentes factores, tales como la edad, el sexo, el tratamiento anticoagulante y los antecedentes personales.

Los defectos gammagráficos persistieron idénticos al episodio inicial en 15 de los 70 pacientes (21%), disminuyeron en 37 (53%) y desaparecieron en su totalidad en 16 (23%). Se hallaron nuevos defectos en 2 casos.

Existió una relación significativa entre la evolución gammagráfica favorable y el cumplimiento del tratamiento anticoagulante ( $p = 0,0024$ ).

Otras relaciones con significación estadística fueron el perfil evolutivo favorable y el antecedente de intervención quirúrgica en el episodio agudo ( $p = 0,004$ ) y el perfil evolutivo desfavorable con el antecedente de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) previa ( $p = 0,004$ ).

**Palabras clave:** Embolismo pulmonar. Perfusión pulmonar con escintigrafía.

*Arch Bronconeumol 1997; 33: 129-132*

## Introducción

El TEP constituye un importante problema sanitario con implicaciones graves, que ha suscitado la aparición de una extensa bibliografía. Sin embargo, existen muchas cuestiones sin resolver, como la restauración de la perfusión pulmonar y los factores que intervienen.

El conocimiento de la reperfusion pulmonar tras una embolia de pulmón permite comparar distintos regíme-

Pulmonary scintiscan evolution of pulmonary embolism. Influence of anticoagulation therapy and other associated factors

We performed a prospective study to determine the evolution of perfusion defects 6 months after pulmonary thromboembolism (PTE), to identify associated factors and to evaluate the incidence of subclinical recurrence.

Seventy patients diagnosed of PTE were enrolled. Perfusion pulmonary scintiscans were performed 6 months after the acute PTE episode and the results were compared with initial defects. We looked for significant relations between several course profiles and factors such as age, sex, anticoagulation therapy and patient history.

Defects revealed by the initial scintiscan remained the same 6 months later in 15 (21%), decreased in 35 (53%) and disappeared in 16 (23%) of the 70 patients. New defects were identified in 2 patients.

A significant relation was found between a favorable outcome as shown by follow-up scintiscans and compliance with anticoagulation therapy ( $p = 0.0024$ ).

Other statistically significant relations were observed between favorable outcome and a history of surgical intervention during the acute episode ( $p = 0.004$ ) and between unfavorable outcome and a history of venous thromboembolic disease ( $p = 0.004$ ).

**Key words:** Pulmonary thromboembolism. Pulmonary perfusion scintigraphy.

nes de tratamiento: fibrinolíticos y/o anticoagulantes. El seguimiento de estos pacientes nos permite saber la recurrencia del tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes ya diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

La evaluación de la restauración de la perfusión pulmonar tras un TEP se puede llevar a cabo a través de gammagrafías de perfusión<sup>1</sup>. Otras técnicas, como la angiografía pulmonar, son completamente inapropiadas para el seguimiento.

Los objetivos concretos planteados en este estudio fueron: a) estudiar la evolución de los defectos de perfusión postembólicos a los 6 meses; b) identificar aquellos factores asociados con una evolución favorable o

Correspondencia: Dr. R. Otero-Candelera. Castillo de Marchenilla, 5, núcleo 2, 1.º A. 41013 Sevilla.

Recibido: 20-2-96; aceptado para su publicación: 15-10-96.

desfavorable, especialmente el tratamiento anticoagulante, y c) evaluar la incidencia de recurrencias subclínicas en los pacientes.

## Material y métodos

### Pacientes

Se incluyeron en el trabajo 41 varones y 29 mujeres de edades comprendidas entre 21 y 84 años (media: 56 años), todos diagnosticados de TEP. El diagnóstico de TEP fue realizado por gammagrafía de perfusión pulmonar, flebografía de contraste de miembros inferiores y/o angiografía pulmonar. Aquellos pacientes sin flebografía diagnóstica de trombosis o en su defecto angiografía pulmonar diagnóstica se excluyeron del estudio.

La recogida de datos se llevó a cabo siempre por los mismos facultativos del servicio de neumología. Y éstos fueron:

– *Episodio agudo.* Se recogieron los datos acerca de los antecedentes familiares y personales, síntomas, examen físico, electrocardiografía, radiología de tórax y gasometría arterial, así como resultados de la gammagrafía pulmonar de perfusión, flebografía de miembros inferiores y angiografía pulmonar. También se recogió información sobre el tratamiento seguido por el paciente: fibrinolíticos, heparina, anticoagulantes orales e interrupción de vena cava inferior.

– *Periodo de seguimiento.* Todos los pacientes fueron revueltos en Consultas Externas a los 1,3 y 6 meses tras el TEP, recogiendo información sobre síntomas indicativos de reembolismos, síntomas y signos compatibles con trombosis venosa profunda en miembros inferiores y problemas derivados de la anticoagulación o interrupción de la vena cava inferior. Se practicó a los 6 meses una nueva gammagrafía de perfusión pulmonar.

### Métodos

*Técnicas diagnósticas de TEP: gammagrafía pulmonar de perfusión.* Para esta exploración se utilizaron macroagregados de albúmina (MAA), previamente preparados según el método descrito por Subramaniam<sup>2</sup>. Las imágenes eran obtenidas inmediatamente después de la inyección i.v. de las partículas, mediante una gammacámara Picker Dyna IV, con fotópico en 140 kw, el 15% de ventana y con una densidad de información de 2.500 cuantos/cm con el sistema de multimagen se presentaron las placas en formato 4, practicándose en todos los pacientes las proyecciones anterior, posterior y oblicuas posteriores. Finalmente, estas placas fueron interpretadas y valoradas por miembros del servicio de medicina nuclear, según los criterios de Biello<sup>3</sup>.

*Flebografía de contraste de miembros inferiores.* Se realizó tras un ayuno de 8 h, siguiendo la técnica de Rabinov y Paulin<sup>4</sup>, con el paciente en decúbito supino y ligero anti-Trendelenburg. Todas las flebogafías se realizaron con un equipo convencional de arterioflebografía con un tambor hexagonal que admite chasis radiográfico de 30 × 120 cm, y provisto de un generador de 1.000 mA.

*Arteriografía pulmonar.* Se inyectó el contraste por vía percutánea femoral (método de Seldinger) en condiciones de asepsia. Se colocó el catéter en el interior de la arteria pulmonar principal y se procedió a la inyección de 40 ml de iohexol.

El equipo radiográfico utilizado comprendía: a) mesa con tablero flotante con posibilidad de Trendelenburg y

desplazamientos hacia arriba y abajo; b) intensificador de imagen de alta resolución, y c) cambiador de placas de 35 × 35 y tubo de radiografía para aquellas de 9.000 revoluciones por minuto con alta disipación de calor y un generador de 2.000 mA.

La interpretación fue realizada por personal especializado en radiología vascular e intervencionista; la evidencia de defectos intraluminares y la terminación abrupta de los vasos eran representativos de embolia pulmonar.

### Evaluación

Los pacientes con diagnóstico de certeza de TEP (al menos una prueba vascular positiva: flebografía de miembros inferiores o arteriografía pulmonar) se les practicó una gammagrafía de perfusión pulmonar. Se compararon los defectos gammagráficos iniciales con los encontrados a los 6 meses. Las gammagrafías se interpretaron y evaluaron siempre por personal del servicio de medicina nuclear. Dos observadores independientes las clasificaron dentro de los siguientes grupos (si no había acuerdo entre ellos, se consultaba la opinión de un tercer observador):

#### 1. Evolución favorable:

– *Disminución.* Cuando los defectos a los 6 meses habían disminuido de tamaño, pero no desaparecido.

– *Normalización.* Cuando la gammagrafía a los 6 meses se había normalizado completamente.

#### 2. Evolución desfavorable:

– *Persistencia.* Si persistían los mismos defectos que en el episodio inicial.

– *Nuevos defectos.* Cuando existían a los 6 meses defectos nuevos.

Los datos de esta clasificación se intentaron asociar a diversos factores previamente conocidos del paciente: edad, sexo, tratamiento anticoagulante seguido, antecedentes personales, interrupción de la vena cava inferior y presencia de trombosis inestable en la flebografía de miembros inferiores del episodio agudo. Se consideró trombosis inestables a las encontradas en la localización proximal (segmento iliofemoral) y con una porción no adherida de más de 2 cm.

### Análisis estadístico

El test aplicado para la comparación de dos variables cualitativas independientes fue el de la  $\chi^2$ . El test de Fisher se usó para valores esperados por debajo de 5 en la tabla de contingencia.

## Resultados

Aunque en nuestra serie existe una clara predominancia masculina, no existe una asociación significativa entre la diferencia entre sexo y perfil evolutivo gammagráfico favorable.

La edad más avanzada aparecía con más frecuencia en el grupo que mostró una tendencia hacia la persistencia de los defectos. Una evolución más favorable (normalización de los defectos gammagráficos) se observó en los pacientes más jóvenes, con una edad media de 47 años. No hubo diferencias significativas entre los pacientes más jóvenes y una evolución gammagráfica más favorable. En la tabla I se resumen los datos sobre la edad, el sexo y su relación con la evolución en la gammagrafía.

De las 70 gammagrafías que se realizaron a los 6 meses tras un episodio agudo de embolismo pulmonar, 37 (53%) presentaron una disminución de los defectos iniciales. La gammagrafía se normalizó en 16 pacientes (23%), en 15 fue superponible a la del episodio agudo y en dos se encontraron nuevos defectos gammagráficos.

De los 70 pacientes revisados, 54 siguieron un tratamiento anticoagulante completo (10 días de heparina sódica y 6 meses de tratamiento con anticoagulantes orales). En 16 este tratamiento se interrumpió por contraindicaciones o complicaciones hemorrágicas. Observamos una asociación significativa entre el cumplimiento en el tratamiento anticoagulante y la evolución gammagráfica más favorable ( $p = 0,002$ ). En el grupo de pacientes que la gammagrafía había mejorado (37 pacientes), 30 siguieron el tratamiento anticoagulante sin incidencias y en siete se suspendió. Hay que resaltar también el hecho que en todos los pacientes en los que la gammagrafía se había normalizado habían seguido anticoagulación. Ningún paciente con nuevos defectos siguió un tratamiento anticoagulante completo. En ninguno hubo clínica evidente para consultar de nuevo al médico y tampoco en ninguno se realizó una arteriografía pulmonar, por lo que no podemos confirmar la existencia de reembolismos pulmonares. Estos resultados se resumen en la tabla II.

En la tabla III se resumen los antecedentes personales de los pacientes y las veces en las que estas variables clínicas están presentes. Cada paciente podría tener más de un antecedente en su historia clínica.

El antecedente de haber sufrido ETV previa mostró una asociación significativa con una evolución gammagráfica desfavorable ( $p = 0,004$ ). Por el contrario, el antecedente de intervención quirúrgica reciente mostró una asociación significativa con una evolución gammagráfica favorable ( $p = 0,004$ ).

No encontramos diferencias significativas con el resto de los antecedentes ni factores clínicos asociados: inmovilización debida a traumatismo u otras causas, antecedentes cardiológicos, obesidad y neoplasias. Tampoco existió una asociación significativa entre la interrupción de vena cava inferior a la que se sometieron algunos pacientes y la evolución gammagráfica, ni entre la existencia de trombos inestables en la flebografía inicial y el perfil evolutivo gammagráfico de los mismos.

## Discusión

Según algunos estudios, la mayoría de los émbolos tras un TEP se resuelven espontáneamente sin dejar secuelas clínicas<sup>5,6</sup>. Normalmente, el sistema fibrinolítico endógeno es responsable de la rápida resolución de los émbolos de considerable tamaño. Existen estudios en animales que han mostrado una casi completa restauración de la perfusión pulmonar a las 24 horas, pero en el hombre la resolución completa puede retrasarse a 2 o 3 meses<sup>7,8</sup>, e incluso en estudios necrópsicos el 16% de los pacientes tuvieron signos residuales de embolización crónica<sup>9</sup>.

Encontramos que en un 23% las gammagrafías se habían normalizado. Otro trabajo que valora la restaura-

TABLA I  
Evolución gammagráfica de la perfusión en relación con la edad y sexo

	Edad media	Varones (n = 41)	%	Mujeres (n = 29)	%	Total (n = 70)	%
Mejoría	57	22	(53)	15	(52)	37	(53)
Normalización	47	10	(29)	6	(21)	16	(23)
Persistencia	63	8	(19)	7	(24)	15	(21)
Nuevos defectos	45	1	(2)	1	(2)	2	(3)

Entre paréntesis se expresa el porcentaje.

TABLA II  
Evolución de la perfusión gammagráfica y anticoagulación

Perfusión	Anticoagulados (n = 54)	%	No anticoagulados (n = 16)	%
Disminución	30	(56)	7	(44)
Normalización	16	(30)	0	(0)
Persistencia	8	(15)	7	(44)
Nuevos defectos	0	(0)	2	(13)
Síntesis de la evolución de la perfusión				
Favorable	46	86	7	$p = 0,0024$
No favorable	8	15	9	

Entre paréntesis se expresa el porcentaje.

TABLA III  
Antecedentes personales

Antecedentes	Número de pacientes
ETV	17
Inmovilización por intervención quirúrgica	17
Inmovilización por traumatismo	14
Inmovilización por causas médicas	13
Obesidad	13
Cardiopatías	10
Neoplasias	7
Antecedentes familiares de ETV	3
Rickettsiosis	1

ETV: enfermedad tromboembólica.

ción de la perfusión pulmonar tras un TEP, en un plazo similar al nuestro, fue el publicado en 1967 por Tow y Wagner<sup>10</sup>. La resolución completa oscilaba desde un 20 al 67% dependiendo del área de afectación pulmonar sufrida, y la mejoría fue del 51 al 75%, también relacionada con el tamaño de la zona pulmonar dañada. Sin embargo, Moser encontró, tan sólo, un 10% de mejoría en la perfusión<sup>11</sup>.

La persistencia de los defectos en nuestra serie se halló en un 21% de los pacientes. Recientemente, Prediletto et al estudiaron la evolución del TEP tratado con anticoagulantes; la persistencia de los hallazgos gammagráficos fue encontrada en un 36% de los pacientes tras 6 meses<sup>12</sup>. Paraskos et al encontraron que los defectos persistían en un 12% y de éstos el 2% desarrollaban cor pulmonale<sup>13</sup>. Según Riedel et al<sup>14</sup>, la hipertensión pulmonar crónica postembólica no se desarrollaría tras un episodio de TEP único y aislado, y sería infrecuente en el TEP subagudo o en el recurrente y muy común en el oculto repetido.

Aquellos pacientes diagnosticados de ETV, especialmente los que han sufrido un TEP previo, constituyen un grupo de riesgo elevado para las recurrencias.

En nuestro trabajo se encontró en 2 pacientes la aparición de nuevos defectos gammagráficos, pero no podemos asumirlos como reembolismos, ya que no se pudo realizar estudios angiográficos ni flebográficos.

La gammagrafía de perfusión pulmonar está en la primera línea de las exploraciones ante una sospecha de TEP. Aunque el papel de las técnicas isotópicas para el diagnóstico de TEP presenta ciertas limitaciones, en el seguimiento es la indicada. La comparación con los defectos gammagráficos iniciales tras varios meses del episodio agudo nos indica la restauración de la perfusión. Sin embargo, hay que ser muy prudentes a la hora de interpretar nuevos defectos gammagráficos sin clínica de TEP como nuevas recurrencias<sup>15</sup>. Estas falsas recurrencias fueron un fenómeno descrito por primera vez por Moser<sup>15</sup>. En definitiva, tan sólo reflejan cambios en la distribución regional de la resistencia vascular pulmonar secundaria a diferentes evoluciones en la resolución de émbolos distintos o a su migración distal. No obstante, el valor de la técnica de la gammagrafía de perfusión en la evolución del TEP es insustituible por alguna de las otras técnicas actuales como la angiografía pulmonar.

El por qué ciertos defectos no llegarán jamás a resolverse permanece en el campo de la especulación, pero con gran seguridad el sistema fibrinolítico endógeno, la naturaleza del material embolizado y el tamaño del émbolo tienen papeles importantes. Nuestros resultados ofrecen un protagonismo muy importante al tratamiento anticoagulante en la evolución favorable de los defectos gammagráficos. De hecho, ninguno de los pacientes que evolucionaron hacia la normalización de la gammagrafía habían suspendido el tratamiento anticoagulante. Y ninguno de los nuevos defectos aparecidos en la gammagrafía a los 6 meses habían seguido correctamente el tratamiento.

Aunque en el estudio de Paraskos et al no existe una diferencia marcada entre los diversos tipos de tratamientos realizados (sólo anticoagulantes, anticoagulantes e interrupción de cava y sólo interrupción de cava) sobre la supervivencia<sup>13</sup>, la mayoría de autores está de acuerdo en la influencia positiva del tratamiento anticoagulante para la resolución de los defectos gammagráficos<sup>8,10,12,16</sup>. Para el grupo de Prediletto, la mayor tasa de resolución ocurre al mes de iniciarse el tratamiento anticoagulante<sup>12</sup>. Sharma et al<sup>17</sup> encontraron que el tratamiento con agentes trombolíticos mostraba una resolución más completa que la heparina y los anticoagulantes. Desafortunadamente, ningún paciente de nuestra serie fue tratado con agentes fibrinolíticos.

Los resultados acerca de la evolución desfavorable en los pacientes con ETV previa han sido ya contrastados en otros trabajos. El ensayo de UPET (Urokinase Pulmonary Embolism Trial) encontró que entre los sujetos que seguían mostrando defectos gammagráficos tras un año del episodio de TEP el 35% habían sufrido otros episodios embólicos previos<sup>18</sup>.

La asociación significativa, en nuestra experiencia, con la historia de intervención quirúrgica reciente, sitúa a este antecedente en un factor pronóstico de buena evolución gammagráfica posterior. Ningún paciente con evolución desfavorable en los defectos gammagráficos tuvo como antecedente inmediato al TEP una intervención quirúrgica.

La inmovilización secundaria a cirugía o a traumatismo constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de TVP de miembros inferiores y TEP. Existe una amplia experiencia clínica al respecto, así como numerosos trabajos epidemiológicos que asocian la cirugía y la inmovilización por traumatismo con la ETV<sup>19,20</sup>. El hecho que la cirugía sea el antecedente en la historia clínica que tenga una evolución gammagráfica favorable podría apuntar a una gama de especulaciones, entre ellas que desencadenarían en los tejidos todo un proceso de reacciones bioquímicas que finalizarían en una potenciación de la fibrinólisis<sup>21</sup>. Se necesita un mayor número de trabajos clínicos y en el campo de la biología molecular que esclarezcan cuáles son los factores y mediante qué mecanismos la balanza coagulación-fibrinólisis puede oscilar hacia un sentido o hacia otro. Nuestras observaciones apoyan esa necesidad. Por el momento, existen numerosas teorías tan interesantes como especulativas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio multicéntrico. Ventilation-Perfusion Scans PLOPED Investigators. JAMA 1990; 72: 181-183.
2. Subramanian G, Arnold RW, Thomas FD. Evaluation of an instant Tc 99m labelled lung scanning agent. J Nucl Med 1972; 13.
3. Biello DR, Mator AG, McKnight RC. Ventilation-perfusion studies in suspected pulmonary embolism. Am J Rheum 1979; 133: 1.033-1.037.
4. Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. Arch Surg 1972; 104: 134-144.
5. Dalen JE, Alport JS. The natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975; 17: 259-269.
6. Wolf WG, Sabiston DC. Pulmonary embolism. Filadelfia: Saunders Company, 1980.
7. Monreal M, Ruiz-Manzano J, Salvador R. Recurrent pulmonary embolism. A prospective study. Chest 1989; 95: 976-979.
8. Bomalaski JS, Martin GJ, Hughes RL. Inferior vena cava interruption in the management of pulmonary embolism. Chest 1982; 82: 767-772.
9. Freiman DG, Suyemoto J, Wessler S. Frequency of pulmonary thromboembolism in man. N Engl J Med 1965; 272: 1.278-1.280.
10. Tow DE, Wagner HE. Recovery of pulmonary arterial blood flow in patients with pulmonary embolism. N Engl J Med 1967; 276: 19.
11. Moser KM. Pulmonary embolism. Am Rev Resp Dis 1977; 115: 829-836.
12. Prediletto R, Paoletti P, Fornai E, Perissinoto A, Petruzzelli S, Farnichi B, Ruschi S, Palla A, Gianella-Neto A, Giuntini C. Natural course of treated pulmonary embolism. Chest 1990; 97: 554-561.
13. Paraskos JA, Adelstein SJ, Smith RE. Late prognosis of acute pulmonary embolism. N Engl J Med 1973; 289: 55-58.
14. Riedel M. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Chest 1982; 81: 151-158.
15. Moser K, Longo A, Ashburn W. Spurious Scintiphotographic recurrence of pulmonary emboli. Am J Med 1973; 55: 434-443.
16. Sautter RD, Fletcher FW, Emmanuel A, Lawton BR, Olsen TG. Complete resolution of massive pulmonary thromboembolism. JAMA 1964; 189: 172-173.
17. Sharma Gurk, Burleson VA, Sasahara AA. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary blood volume in patients with pulmonary embolism. N Engl J Med 1980; 9: 842-845.
18. Urokinase-Pulmonary Embolism Trial. A National Cooperative Study. Circulation 1973; 47 (Supl 2): 46-50.
19. Fitts WT, Lehr HB, Bitner RL. An analysis of 950 fatal injuries. Surgery 1964; 56: 663-668.
20. Kakkar VV. The diagnosis of deep veins thrombosis using the 125-I-fibrinogen test. Arch Surg 1972; 104: 152-159.
21. Kambayashi J, Sakai M, Yokota M, Shiba E, Kawasaki T, Mosi T. Activation of coagulation and fibrinolysis during surgery analyzed by molecular markers. Thrombosis Research 1990; 60: 157-167.