

Valor pronóstico de los niveles plasmáticos de troponina en el tromboembolismo pulmonar: una revisión sistemática y metaanálisis

J. LATOUR-PÉREZ^{a,b}, E. PALENCIA-HERREJÓN^c, F. GORDO-VIDAL^d
Y B. SÁNCHEZ-ARTOLA^e

^aHospital General de Elche. Alicante. España. ^bDepartamento de Salud Pública. Universidad de Alicante. España.
^cHospital Gregorio Marañón. Madrid. España. ^dFundación Hospital de Alcorcón. Madrid. España.
^eHospital Gómez Ulla. Madrid. España.

Objetivo. Analizar, mediante una revisión sistemática de la literatura, la posible asociación entre los niveles de troponina en el suero y la evolución clínica de los pacientes con tromboembolismo pulmonar.

Fuente de datos. Búsqueda de trabajos originales en Medline, Embase, Cochrane Library, Pascal, Medion e ISI Proceedings, y revisión de las referencias de los artículos recuperados.

Selección de estudios. Se seleccionaron estudios de cohortes con información sobre los niveles iniciales de troponina y la ocurrencia de mortalidad hospitalaria, evolución clínica desfavorable o sobrecarga ventricular derecha en el ecocardiograma.

Extracción de datos. Se obtuvieron por duplicado datos de *odds ratio* (OR), sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad (CP), población estudiada, tipo de prueba utilizada y calidad metodológica del estudio.

Resultados. Se identificaron 13 estudios, que incluían 1.293 pacientes. Los estudios fueron relativamente homogéneos para cada desenlace, y no se detectaron efecto umbral ni indicios de sesgo de publicación. Los niveles elevados de troponina identificaron a un subgrupo de pacientes con alto riesgo de: fallecer durante la hospitalización (OR 6,20; intervalo de confianza al 95%

[IC 95%] 4,04-9,52), presentar signos ecocardiográficos de sobrecarga ventricular derecha (OR 8,04; IC 95% 4,40-16,69) y tener una evolución clínica desfavorable (OR 14,58; IC 95% 6,82-31,16). Los niveles normales de troponina identificaron a pacientes con evolución clínica favorable (CP ponderado 0,23; IC 95% 0,13-0,41).

Conclusiones. Los niveles de troponina son útiles para estratificar el riesgo en pacientes con tromboembolismo pulmonar. En el paciente individual, unos niveles normales de troponina indican una alta probabilidad de seguir un curso clínico no complicado.

PALABRAS CLAVE: embolia pulmonar, troponina, ecocardiografía, mortalidad.

PROGNOSTIC VALUE OF TROPONIN PLASMA LEVELS IN PULMONARY THROMBOEMBOLISM: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Objective. Analyze possible association between serum troponin levels and clinical evolution of patients with pulmonary thromboembolism through a systematic review of the literature.

Data source. Search for original studies in Medline, Embase, Cochrane Library, Pascal, Medion and ISI Proceedings, and review of the references of the recovered articles.

Study selection. Cohort studies with information on initial levels of troponin and occurrence of hospital mortality, unfavorable clinical course, or right ventricular overload in the echocardiogram were chosen.

Data extraction. Data of the *odds ratio* (OR), sensitivity, specificity, likelihood ratios (LR), population studied, type of test used, and methodo-

Correspondencia: Dr. J. Latour-Pérez.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital General Universitario de Elche.
Camí Vell de l'Almàssera, 11.
03203 Elche. Alicante. España.
Correo electrónico: jlatour@ua.es

Manuscrito aceptado el 20-XII-2004.

logy quality of the study were obtained in duplicate.

Results. A total of 13 studies, that included 1,293 patients, were identified. The studies were relatively homogeneous for each outcome and no threshold effect or signs of publication bias were detected. Elevated levels of troponin identified a subgroup of patients with high risk of dying during hospitalization (OR 6.20; 95% CI 4.04-9.52), presenting echocardiographic signs of right ventricular overload (OR 8.04; 95% CI 4.40-16.69) and having an unfavorable clinical course (OR 14.58; 95% CI 6.82-31.16). Normal levels of troponin identified a group of patients with favorable clinical course (LR 0.23; 95% CI 0.13-0.41).

Conclusions. Troponin levels are useful to stratify risk in patients with pulmonary thromboembolism. In the individual patient, normal levels of troponin indicate a high likelihood of having an uncomplicated clinical course.

KEY WORDS: *pulmonary embolism, troponin, echocardiography, mortality.*

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) tienen a menudo concentraciones plasmáticas de troponina (Tn) elevadas, sin que necesariamente exista cardiopatía coronaria. Esta elevación se asocia a un aumento de la mortalidad hospitalaria y de otros desenlaces adversos. Ello ha generado expectativas sobre la posible utilidad de este marcador bioquímico para anticipar qué pacientes habrían de ser ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o quiénes se beneficiarían de un tratamiento de riesgo como es la fibrinólisis.

Desgraciadamente, los estudios realizados incluyen un número reducido de casos y carecen de la suficiente precisión estadística para ser utilizados en la toma de decisiones individual. Una revisión sistemática y un metaanálisis de estos estudios podrían mejorar la precisión de los estudios individuales, y aportar información sobre la consistencia de sus resultados y las fuentes de heterogeneidad.

Los objetivos de este estudio son:

1. Cuantificar el valor pronóstico de los niveles de Tn en pacientes con TEP, específicamente en lo que respecta a la mortalidad hospitalaria, la existencia de sobrecarga ventricular derecha en el ecocardiograma y el desarrollo de complicaciones graves durante la hospitalización.

2. Explorar las posibles fuentes de heterogeneidad entre los estudios, en especial en relación al espectro de pacientes, la calidad metodológica del estudio y la posibilidad de sesgos de publicación.

3. Clarificar el valor pronóstico que añaden los niveles de Tn en comparación con los signos clínicos, radiológicos y ecocardiográficos clásicos.

MÉTODOS

Fuentes de los datos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Medline (a través de PubMed y OVID) hasta enero de 2004, Embase, Pascal (desde enero de 2000 a enero de 2004), Medion database, Biblioteca Cochrane (4.ª revisión de 2003) e ISI Proceedings (desde 1998). Para asegurar la exhaustividad del rastreo se utilizaron los términos *troponin** y *"pulmonary embolism"* como palabras de texto. Esta estrategia se completó con la búsqueda manual en las referencias de los artículos recuperados a través de las fuentes anteriores.

Selección de estudios

Los artículos potencialmente elegibles se examinaron por duplicado para comprobar si existía alguno de los siguientes criterios de exclusión: a) estudios irrelevantes (sin información sobre el valor pronóstico de la Tn en el TEP); b) estudios de revisión u opinión; c) estudios que no aportaban datos sobre riesgo relativo, *odds ratio* (OR) o *hazard ratio*; d) estudios escritos en idioma distinto del inglés, francés, español, portugués, italiano o alemán; e) estudios posteriores al 1 de febrero de 2004, y f) publicaciones duplicadas. En este último caso se incluyeron los artículos más recientes publicados en revistas con revisión por pares.

Los artículos que pasaron el primer filtro se sometieron a un examen más detallado, incluyéndose finalmente los que cumplían los siguientes criterios: a) estudios de cohorte incipiente de pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar reclutados en el momento del diagnóstico; b) inclusión de al menos 20 pacientes, y c) disponibilidad de datos sobre los niveles de Tn y la incidencia de alguno de los desenlaces clínicos predefinidos (mortalidad hospitalaria, sobrecarga ventricular derecha o evolución desfavorable).

Se consideró como evolución desfavorable la aparición durante el período de hospitalización de al menos uno de los siguientes eventos: fallecimiento, intubación traqueal y ventilación mecánica (VM), o necesidad de fármacos vasoactivos intravenosos. El uso de tratamiento fibrinolítico no se consideró por sí solo indicativo de evolución desfavorable.

Extracción de los datos

Los estudios se dividieron en dos listados, uno para cada pareja de investigadores. La extracción de los datos se realizó de forma independiente por los dos investigadores de cada grupo. Cuando hubo discordancia entre los investigadores de un mismo grupo, ésta se resolvió por consenso entre ambos, y de no alcanzarse el mismo, se aclaró por un tercer evaluador. A partir de cada artículo se extrajeron datos sobre el tipo de población estudiada, criterios de inclusión y exclusión, pruebas diagnósticas de

referencia de TEP empleadas, método de determinación de Tn utilizado y puntos de corte adoptados, datos de las tablas pronósticas dos por dos (Tn frente a eventos), y datos relativos a la calidad metodológica. Algunos estudios aplicaban más de un punto de corte de Tn; en estos casos, se seleccionó el punto de corte "óptimo", definido como aquél que reducía las cifras de falsos positivos y de falsos negativos.

La calidad metodológica de los estudios se valoró mediante una lista de 19 criterios adaptada de Lijmer et al¹ y Altman². El cumplimiento de cada uno de los criterios se codificó como: 2 (cumple), 0 (no cumple) y 1 (dudoso). Para cuantificar la calidad de los estudios se sumaron las puntuaciones de cada uno de los 19 ítems valorados; de esta forma el máximo de puntuación fue de 38 puntos (19 x 2) y el mínimo de 0. Adicionalmente, los estudios se clasificaron como de alta o baja calidad, según su puntuación fuera superior o inferior al percentil 25 de la distribución de puntuaciones de todos los estudios incluidos.

Análisis estadístico

La concordancia entre observadores en la evaluación de los criterios de calidad se examinó mediante el índice kappa ponderado mediante pesos cuadráticos³.

A partir de los datos tabulados en tablas 2 x 2 se calcularon la sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad (CP) (*likelihood ratios*) y OR, con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para cada uno de los desenlaces estudiados.

La heterogeneidad de los diferentes estudios se valoró mediante el estadístico Q. Dado que esta prueba tiene baja potencia estadística, se construyeron los gráficos de Galbraith⁴, que representan la precisión de cada estudio frente a la OR estandarizada, y se examinó gráficamente la sensibilidad y la especificidad de cada estudio en el gráfico de bosque (*forest plot*). La posible existencia de sesgo de publicación se evaluó mediante la construcción del gráfico en embudo (*funnel plot*) de las OR pronósticas frente a su error estándar, y mediante la prueba de regresión de Egger^{5,6}. Cuando el grado de heterogeneidad lo permitió, se estimaron la OR, los CP, la sensibilidad y la especificidad ponderados mediante un modelo de efectos aleatorios.

Para analizar el posible efecto umbral (influencia de los distintos puntos de corte utilizados en los diferentes estudios para clasificar la prueba como positiva o negativa) como fuente de heterogeneidad, se ajustó un modelo de metarregresión por el método de Littenberg et al⁷. Además de evaluar el efecto umbral, este método permite construir curvas SROC (*Summary Receiver Operating Characteristic*) y cuantificar el impacto de las características del estudio (introducidas como covariables del modelo) sobre la OR. Las covariables analizadas fueron el tipo de Tn analizado (TnT o TnI), la calidad del estudio (calidad superior o inferior al percentil 25) y el tipo

de población estudiada (Urgencias u hospitalización).

Los análisis se realizaron mediante los programas estadísticos StatsDirect (versión 2.3.7), SPSS (versión 11.0.1) y Meta-Disc (versión 1.1.0)⁸.

RESULTADOS

Estudios incluidos

Inicialmente se identificaron 31 estudios potencialmente elegibles (tabla 1 y fig. 1), de los que se eliminaron 18 por las siguientes razones: publicación duplicada (6 estudios⁹⁻¹⁴), falta de datos (3 estudios¹⁵⁻¹⁷) y estudios irrelevantes (9 estudios¹⁸⁻²⁶). Los 13 estudios finalmente incluidos²⁷⁻³⁹ valoraban: la mortalidad (12 estudios²⁸⁻³⁹, 1.231 pacientes), la sobrecarga ventricular derecha (6 estudios^{27,28,32-35}, 331 pacientes), o la evolución desfavorable (5 estudios^{30,32,34-36}, 335 pacientes).

La calidad de los estudios incluidos no fue óptima. Haciendo una estimación conservadora (considerando como positivos los casos dudosos), el 31% de los estudios carecían de unos claros criterios de inclusión^{27,31,37,38} o de una prueba de referencia para el diagnóstico de TEP bien definida^{31,33,37,38}; el 38% no incluía a todos los pacientes con diagnóstico de TEP^{29,30,34,36,39}; un 8% no tenía determinación de Tn en todos los pacientes³⁴; un 15% de los estudios eran retrospectivos^{34,39}, y sólo un 38% de los estudios controlaba el efecto de confusión de las covariables^{28,32,33,36,37}. La concordancia (kappa ponderado) en la calidad de los estudios (previa al consenso) para los dos grupos de investigadores fue, respectivamente, de 0,51 (IC 95% 0,30-0,72) y de 0,74 (IC 95% 0,58-0,90).

La determinación de Tn se efectuó dentro de la primera hora desde el inicio de los síntomas sugerentes de TEP en el estudio de Metha et al³⁴ y entre los días 1 y 12 (media de 3 días) en el estudio de Giannitsis et al²⁸. El resto de los estudios no especificaban el tiempo de evolución de los síntomas en el momento de admisión, por lo que no se pudo precisar si la determinación de Tn se realizó dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de los mismos o más tarde.



Figura 1. Diagrama de flujo de los artículos recuperados, incluidos y excluidos.

TABLA 1. Estudios incluidos en la revisión sistemática

Autor	Pacientes (n)	Prueba	Proporción de pacientes con Tn alta	Prueba de referencia	Tipo de pacientes	Exclusiones	Puntuación de calidad
Amorim ²⁷	62	TnI	0,65	G-T-Al-A	–	No constan, salvo ausencia de TnI	19
Giannitsis ²⁸	56	TnT	0,32	G-Al-otros	TEP confirmado	> 14 días del comienzo de los síntomas	29
Janata ²⁹	106	TnT	0,11	G-T	TEP confirmado	Terminales, PCR, infarto de miocardio previo	20
Konstantinides ³⁰	106	TnT	0,37	G-T-A-E	TEP confirmado	TEP no es primer diagnóstico	28
Koralesky ³¹	136	TnI	0,24	–	TEP confirmado	–	14
Kucher ³²	91	TnI	0,31	G-T-A	TEP sintomático o confirmado	–	20
La Vecchia ³³	48	TnI	0,72	–	TEP confirmado	–	22
Mehta ³⁴	38	TnI	0,47	G-T	TEP con TnI al ingreso	Infarto, ACTP o cirugía coronaria, EPOC, insuficiencia renal crónica, enfermedad inflamatoria	16
Meyer ³⁵	36	TnI	0,39	G-A-E-H	TEP confirmado	Diagnósticos alternativos, enfermedad coronaria, ángor, ECG de CI	18
Pruszczyk ³⁶	64	TnT	0,5	G-T	TEP confirmado en Urgencias	TA < 90 mmHg al ingreso, necesidad de fármacos vasoactivos, VM o RCP	32
Sallach ³⁷	138	TnI	0,33	–	–	–	22
Scridon ³⁸	265	TnI	0,56	–	TEP con E disponible en las primeras 72 h	–	14
Yalamanchili ³⁹	147	TnI	0,16	T	TEP con niveles de TnI disponibles	Sospecha de CI	21

A: angiografía; ACTP: angioplastia coronaria transcutánica; Al: algoritmo clínico; CI: cardiopatía isquémica; E: ecografía; ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; G: gammagrafía; H: monitorización hemodinámica; PCR: parada cardiorrespiratoria; RCP: reanimación cardiopulmonar; T: tomografía axial computerizada; TA: tensión arterial; TEP: tromboembolismo pulmonar; TnI: troponina I; TnT: troponina T; VM: ventilación mecánica.

Respecto a la prevalencia de cardiopatía coronaria en la población en estudio, 4 de los artículos incluidos en el metaanálisis^{29,34,35,39} excluían a los pacientes con sospecha de coronariopatía (tabla 1). En el estudio de Kucher et al³², en el que se incluían pacientes con antecedentes de angina, infarto o revascularización coronaria, no se encontraron datos electrocardiográficos, ecocardiográficos o bioquímicos (concentraciones de CK-MB) sugerentes de cardiopatía isquémica aguda concomitante en ninguno de estos pacientes. Por su parte, en el estudio de Giannitsis et al²⁸ se realizó angiografía coronaria en 41 de los 56 pacientes con embolismo pulmonar; los signos angiográficos de enfermedad coronaria significativa se encontraron en proporción similar en el grupo de pacientes con Tn plasmática elevada y en el de pacientes con Tn normal.

Mortalidad hospitalaria

La mortalidad global ponderada fue del 14%. Uno de los estudios inicialmente incluido en la revisión³⁵ se excluyó del análisis final porque no incluía ningún fallecido. Cuatro de los estudios^{28-30,36} analizaban el valor pronóstico de la TnT, mientras que los 9 restantes analizaban la TnI^{27,31-35,37-39}. Los puntos de corte utilizados para definir los valores anormales de Tn fueron muy variables. A pesar de ello, el análisis de regresión no encontró efecto umbral (tabla 2), por lo que los datos se analizaron conjuntamente.

La OR combinada fue de 6,20 (IC 95% 4,04-9,12). No se encontraron signos de heterogeneidad estadística ni de sesgo de publicación (fig. 2A). El área bajo la curva SROC (fig. 2B) fue de 0,78 (IC 95% 0,73-0,83).

Los CP combinados positivo y negativo fueron, respectivamente, 2,46 (IC 95% 1,88-3,21) y 0,48 (IC 95% 0,35-0,65) (figs. 2C y 2D). Aunque los resultados de los CP negativos fueron homogéneos (p = 0,167), los CP positivos mostraron heterogeneidad estadística (p < 0,001). Tanto los valores de sensibilidad (0,72, IC 95% 0,64-0,79) como los de especificidad (0,69, IC 95% 0,66-0,72) mostraron una clara heterogeneidad (p < 0,001 en ambos casos).

En el análisis de metarregresión, los estudios que utilizaban TnI mostraron una tendencia hacia una menor OR que los estudios basados en TnT (OR relativa 0,38; p = 0,0970), y los estudios basados en pacientes de Urgencias mostraron una tendencia hacia una mayor OR que los estudios realizados en pacientes hospitalizados (OR relativa 2,52; p = 0,0828).

TABLA 2. Análisis umbral

Desenlace	Alfa	Beta	p
Mortalidad	1,878	0,135	0,3420
Sobrecarga VD	2,005	-0,198	0,0639
Evolución desfavorable	2,487	0,280	0,6321

VD: ventrículo derecho.

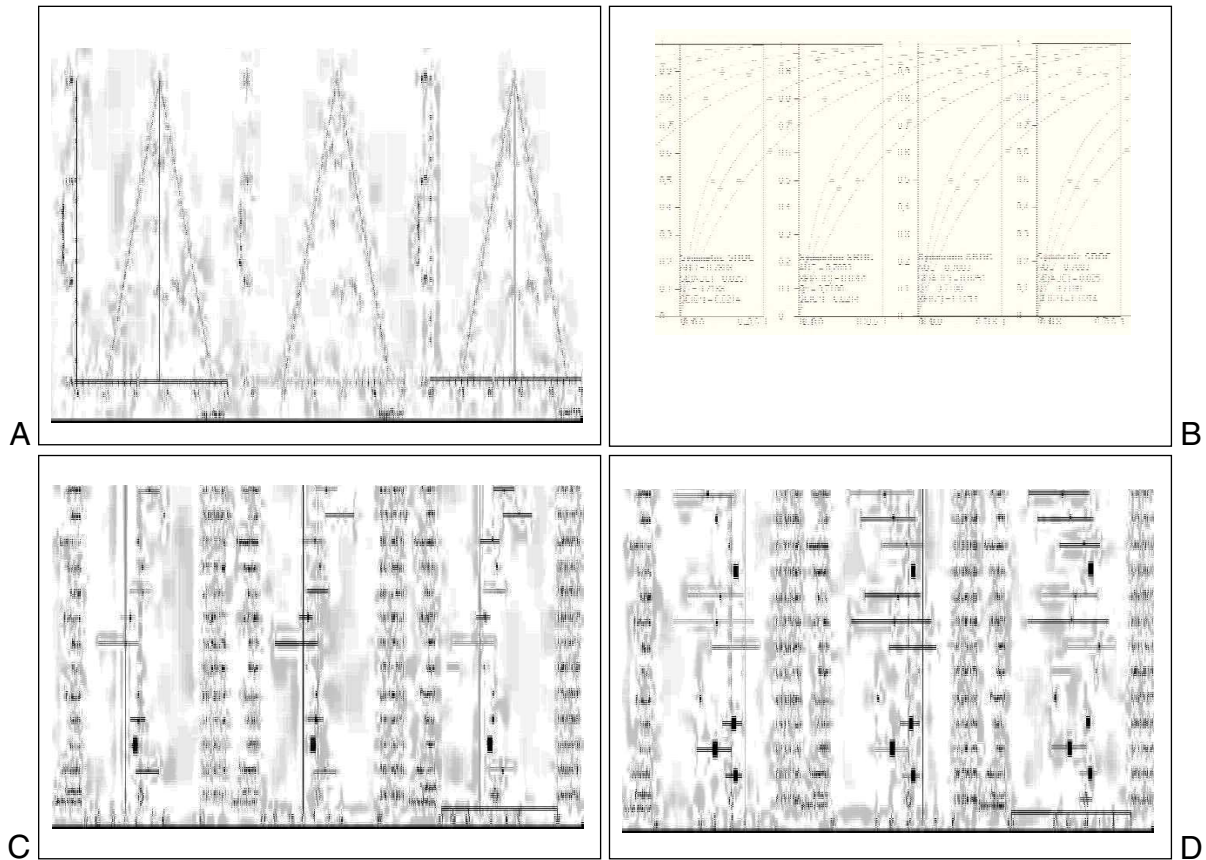


Figura 2. Mortalidad hospitalaria: (A) gráfico de embudo; (B) curva SROC; (C) cocientes de probabilidad positivos; (D) cocientes de probabilidad negativos. SROC: Summary Receiver Operating Characteristic.

La calidad del estudio no se reveló como una variable predictora independiente de la OR.

Tampoco se encontró un efecto significativo de la calidad de los estudios al incluir dicha covariable en el modelo de metarregión.

Sobrecarga ventricular derecha

Sólo uno de los 6 estudios analizados medía el valor pronóstico de la TnT²⁸, mientras que los cinco restantes analizaban la TnI^{27,32-35}. Hubo indicios de efecto umbral ($p = 0,0639$; tabla 2), pero no se encontró heterogeneidad estadística de las OR en la prueba Q ($p = 0,8961$) ni en el gráfico de Galbraith. Tampoco hubo indicios de sesgo de publicación (fig. 3A). La OR combinada fue de 8,04 (IC 95% 4,4-16,7). El área bajo la curva SROC (fig. 3B) fue de 0,80 (IC 95% 0,77-0,82), y no cambió sensiblemente cuando se construyeron las curvas SROC asimétricas (ABC 0,90 [IC 95% 0,76-0,82]), lo que indica que la influencia de un posible efecto umbral sería escasa. Los resultados de los CP combinados positivo y negativo fueron 2,87 (IC 95% 1,75-4,71) y 0,49 (IC 95% 0,39-0,62) (figs. 3C y 3D), sin heterogeneidad estadística significativa. Por el contrario, los resultados expresados en términos de sensibilidad y especificidad mostraron una clara heterogeneidad ($p < 0,001$ en ambos casos), probablemente en relación con el mencionado efecto umbral.

Evolución desfavorable

Dos de los cinco estudios analizaban el valor pronóstico de la TnT^{30,36}, mientras que los tres restantes analizaban la TnI^{32,34,35}. Como sucedió con la mortalidad, aquí tampoco se detectó efecto umbral (tabla 2) y no hubo indicios de heterogeneidad ni signos de asimetría en el gráfico de embudo (fig. 4A). La capacidad de la Tn para discriminar a los enfermos con evolución desfavorable fue cuantitativamente importante: OR combinada 14,6 (IC 95% 6,8-31,2). El área bajo la curva SROC (fig. 4B) fue de 0,84 (IC 95% 0,75-0,94). Los resultados de los CP combinados positivo y negativo fueron 2,91 (IC 95% 2,18-3,88) y 0,23 (IC 95% 0,13-0,41) (figs. 4C y 4D), sin heterogeneidad estadística significativa. Expresado de la manera tradicional, la sensibilidad fue de 0,86 (IC 95% 0,75-0,93; p de heterogeneidad = 0,512) y la especificidad de 0,72 (IC 95% 0,66-0,72; p de heterogeneidad = 0,054). No se encontró asociación independiente de la OR con el tipo de Tn utilizado ni con la calidad del estudio.

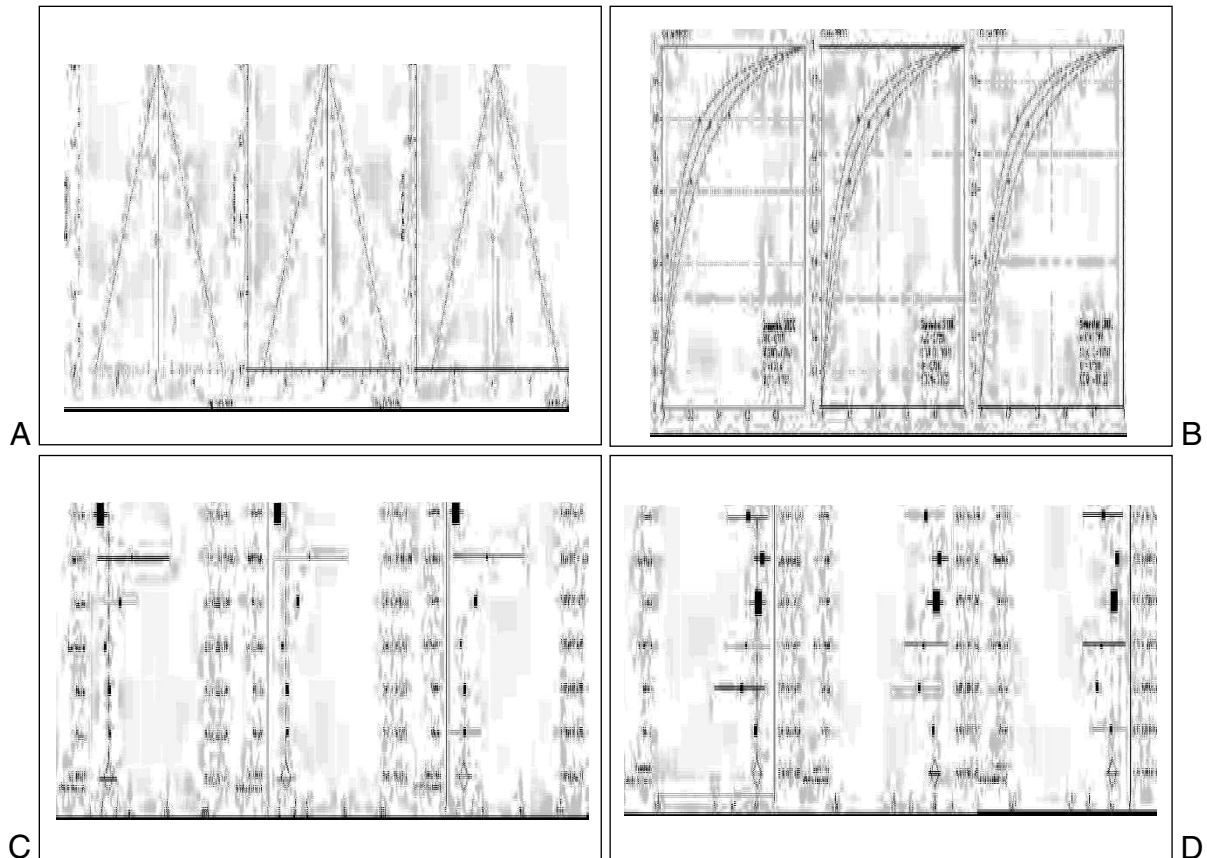


Figura 3. Sobrecarga ventricular derecha: (A) gráfico de embudo; (B) curva SROC; (C) cocientes de probabilidad positivos; (D) cocientes de probabilidad negativos. SROC: Summary Receiver Operating Characteristic.

Valor añadido de la troponina

Cinco de los estudios analizaron el valor pronóstico añadido de la Tn. En el estudio de Kucher et al³², los niveles de Tn se asociaron de forma significativa con la supervivencia tras ajustar para la disfunción ventricular derecha, el índice de shock y el patrón anatómico en la tomografía computarizada, y se encontró un valor pronóstico aditivo entre la TnI y el ecocardiograma, tanto para la identificación de los pacientes de bajo riesgo como en la predicción de evolución desfavorable. De forma similar, en el estudio de Giannitsis et al²⁸, la Tn fue la única variable predictora de fallecimiento en el análisis multivariante, tras controlar el efecto de la edad, los niveles de CK, la gravedad clínica, o la presencia de hipoxemia o síncope. Asimismo, en el estudio de Sallach et al³⁷, la Tn se asoció con una mayor mortalidad a los 30 días tras controlar el efecto de potenciales factores de confusión. En el estudio de La Vecchia et al³³, la TnI fue el predictor de mortalidad más importante en el análisis multivariado. En el estudio de Pruszczyk et al³⁶, la TnT fue el único parámetro que se asoció a una evolución clínica desfavorable tras controlar el efecto de otras covariables como la edad, la tensión arterial y la dilatación de ventrículo derecho.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión sistemática confirman que los niveles de Tn elevados identifican a un grupo de pacientes con signos ecocardiográficos de sobrecarga ventricular derecha, elevada mortalidad hospitalaria y una alta probabilidad de presentar un curso clínico complicado. Dentro de cada uno de los desenlaces examinados, las OR de los distintos estudios fueron relativamente homogéneas, sin encontrarse efecto umbral ni indicios de sesgo de publicación. Además, los estudios sugieren que la Tn tiene valor pronóstico independiente de otros factores conocidos.

A diferencia de la OR pronóstica, los indicadores calibrados (cocientes de probabilidad, sensibilidad y especificidad) mostraron frecuentemente signos de heterogeneidad estadística, lo que dificulta la aplicación de la Tn en la toma de decisiones individual. En cualquier caso, sin embargo, la magnitud de la asociación encontrada entre los niveles de Tn y la evolución clínica parece importante. Por ejemplo, si asumimos un riesgo basal de mala evolución del 20% (la media ponderada de los estudios analizados), en el caso de tener una Tn positiva esta probabilidad aumenta a un 42% (IC 35%-50%), mientras que, en el caso de tener una Tn negativa, la probabi-

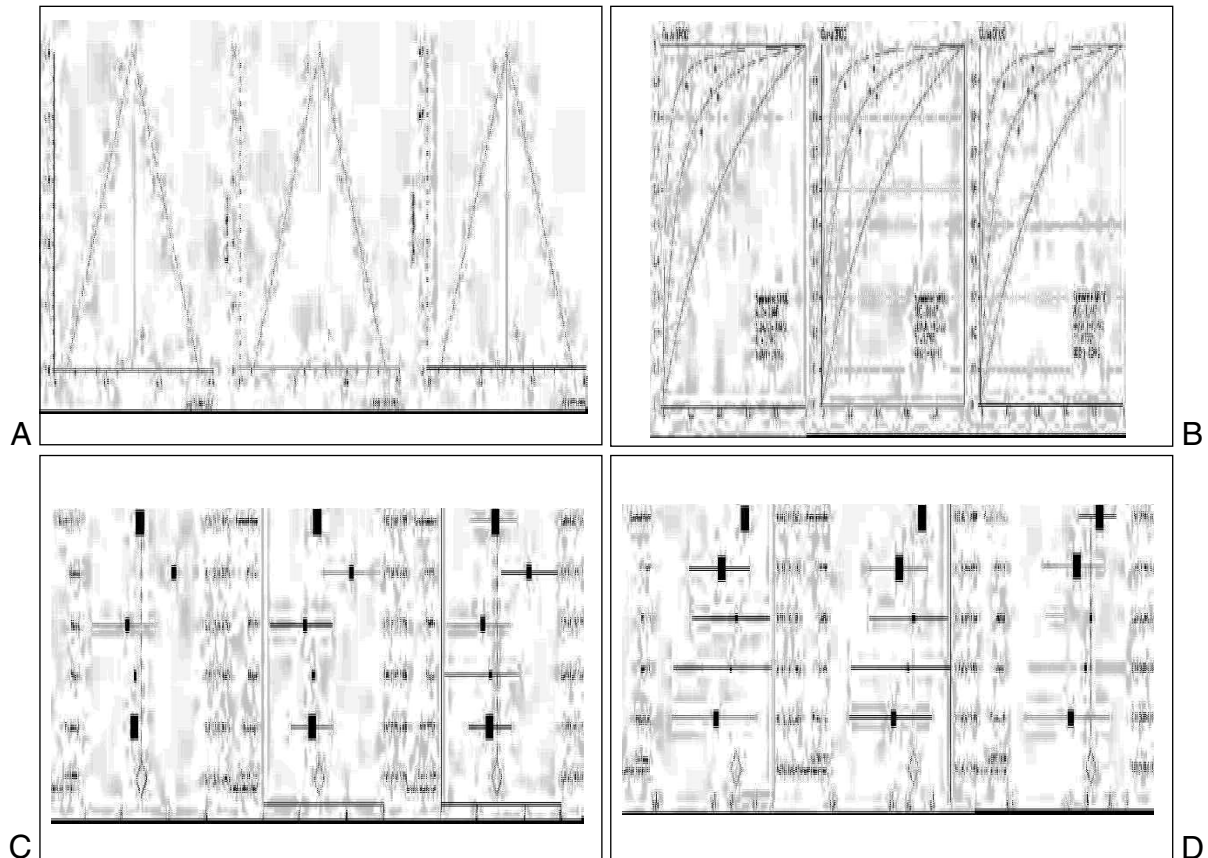


Figura 4. Curso clínico complicado: (A) gráfico de embudo; (B) curva SROC; (C) cocientes de probabilidad positivos; (D) cocientes de probabilidad negativos. SROC: Summary Receiver Operating Characteristic.

alidad de mala evolución se reduce a un 5% (IC 3%-9%).

Esta estimación del valor pronóstico de la Tn puede estar distorsionada por la selección de enfermos en los estudios individuales. En efecto, aunque se ha procurado recopilar estudios de cohorte incipientes, muchos estudios incluyen pacientes que se presentan desde un primer momento en situación de shock, o de insuficiencia respiratoria. El efecto de este sesgo sería sobrestimar los CP positivos, pero no cuestiona la utilidad de los niveles bajos de Tn para predecir una buena evolución.

Obviamente, los pacientes que ingresan en situación de shock o insuficiencia respiratoria presentan de entrada un mal pronóstico, independientemente de los niveles de Tn. Por tanto, los marcadores bioquímicos serían especialmente útiles en los pacientes con riesgo bajo o intermedio⁴⁰, en los que unos valores normales de Tn harían innecesaria la realización de otras técnicas más costosas o menos disponibles para evaluar el riesgo de complicaciones.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones adicionales. En primer lugar, el reducido número de estudios incluidos limita la potencia estadística de nuestro análisis y aumenta la posibilidad de error de tipo II. Por tanto, los resultados negativos encontra-

dos respecto a la ausencia de efecto umbral, la falta de heterogeneidad o el efecto de la calidad de los datos sobre los resultados deben ser tomados con cautela. En segundo lugar, la validez de la presente revisión está condicionada por la calidad de los estudios originales. Es destacable que ningún estudio cubre todos los criterios de calidad considerados en esta revisión.

Por último, esta revisión pone de manifiesto algunas lagunas de investigación que deberían ser cubiertas en futuros estudios. Por un lado, son necesarios estudios de cohortes de calidad, con un número suficiente de pacientes con sospecha de TEP, sin signos de fallo cardiorrespiratorio y con determinación precoz de los niveles de Tn. Idealmente, estos estudios deberían ser capaces de cuantificar el valor pronóstico añadido de la Tn en relación a las otras pruebas disponibles (incluida la exploración física), así como para evaluar la importancia pronóstica de los niveles progresivamente más elevados de Tn en pacientes que permanecen estables. Por otro lado, la asociación entre los niveles de Tn y la mala evolución clínica apoyaría la realización de un ensayo aleatorizado que comparara el tratamiento con trombólisis frente a heparina en pacientes con TEP y Tn alta.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los Dres. I. Khan, S. Konstantinides, D. Peetz, N. J. Metha y P. Pruszczyk su amabilidad al proporcionarnos información adicional sobre sus respectivos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JHP, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA*. 1999;282:1061-6.
2. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ*. 2001;323:224-8.
3. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2nd ed. New York: Wiley; 1981.
4. Galbraith RF. A note on graphical presentation estimated odds ratios from several clinical trials. *Statistics in Medicine*. 1988;7:889-94.
5. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-34.
6. Song F, Khan KS, Dinnes J, Sutton AJ. Asymmetric funnel plots and publication bias in meta-analyses of diagnostic accuracy. *Int J Epidemiol*. 2002;31:88-95.
7. Littenberg B, Moses LE. Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method. *Med Decis Making*. 1993;13:313-21.
8. Zamora J, Muriel A, Abraira V. Meta-DiSc for Windows: A software package for the meta-analysis of Diagnostic and Screening tests. XI Cochrane Colloquium; Barcelona, Octubre 2003. Computer Program.
9. Bochowicz A, Szulc M, Kurzyrna M, Fijalkowska A, Kuczynska K, Berent H, et al. Cardiac troponin T (cTnT) monitoring identifies high risk group among patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2002;23 Suppl:580.
10. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:1576-8.
11. Pruszczyk P, Szulc M, Torbicki A, Wood KE. Cardiac Troponins in Acute Pulmonary Embolism. *Chest*. 2002;122:2264-5.
12. Pruszczyk P, Bochowicz A, Kostrubiec M, Torbicki A, Szulc M, Gurba H, et al. Myoglobin stratifies short-term risk in acute major pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*. 2003;338:53-6.
13. Sallach JA, Sallach SM, Karvelis KC, Brown A, Pantelic A, Hudson MP, et al. Elevated troponin I predicts worse lung perfusion mismatch in acute pulmonary embolism. *Chest Meeting Abstracts*. 2003;124:239S-b.
14. Sallach JA, Sallach SM, Thomas JD, García MJ, Hudson MP, McCord JK. Prognostic value of electrocardiographic abnormalities in patients with acute pulmonary embolism. *Chest Meeting Abstracts*. 2003;124:239S.
15. Tulevski II, Mulder J, ten Wolde M, van Veldhuisen DJ, Buller H, van der Wall EE, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide and cardiac Troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism: Changes after treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:224.
16. Volschan A. Markers of myocardial injury to predict in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Medicine* 2003;29 Suppl 1:S192.
17. Volschan A. Pulmonary embolism: prognostic factors for in-hospital mortality. *Intensive Care Medicine*. 2004;30 Suppl 1:S190.
18. Conti A, Paladini B, Toccafondi S, Magazzini S, Olivotto I, Galassi F, et al. Effectiveness of a multidisciplinary chest pain unit for the assessment of coronary syndromes and risk stratification in the Florence area. *Am Heart J*. 2002;144:630-5.
19. Dieter RS, Ernst E, Ende DJ, Stein JH. Diagnostic utility of cardiac troponin-I levels in patients with suspected pulmonary embolism. *Angiology*. 2002;53:583-5.
20. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2002;162:79-81.
21. Jolobe OM. Troponin T elevation in lobar lung disease. *Postgrad Med J*. 2002;78:443.
22. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1 - an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003;24:1113-9.
23. Muller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kuroski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem*. 2002;48:673-5.
24. Pacouret G, Schellenberg F, Hamel E, Charbonnier B, Mouray H. Troponin I in massive acute pulmonary embolism: results of a prospective series. *Presse Med*. 1998;27:1627.
25. Punukollu G, Gowda RM, Lakhnani G, Vasavada BC, Sacchi TJ, Khan IA. Cardiac troponin I release in acute pulmonary embolism in relation to the duration of symptoms. *Chest Meeting Abstracts*. 2003;124:239S-a.
26. Tayama E, Ouchida M, Teshima H, Takaseya T, Hiratsuka R, Alasu K, et al. Treatment of acute massive/submassive pulmonary embolism. *Circulation Journal*. 2002;66:479-83.
27. Amorim S, Dias P, Rodrigues R, Macedo F, Maciel MJ. Troponin I elevation as a marker of right ventricular dysfunction and severity in pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2002;23 Suppl:490.
28. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kuroski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000;102:211-7.
29. Janata K, Holzer M, Lagner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ*. 2003;326:312-3.
30. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002;106:1263-8.
31. Koralesky A, Bradley B, Apple F, Henry T. Is Troponin I a risk factor for poor outcome in pulmonary embolism? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:212A.
32. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003;24:1651-6.
33. La Vecchia L, Ottani F, Bonanno C, Varotto L, Mezzana G, Rubboli A, et al. Effects of different cut-off values of cardiac troponin I on the prevalence and risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24 Suppl:155.
34. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2003;145:821-5.
35. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1632-6.
36. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyrna M, Fijalkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123:1947-52.
37. Sallach JA, Sallach SM, Thomas JD, García M, Troughton RW, McCord JK. Elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism predict increased long-term mortality. *Eur Heart J*. 2003;24 Suppl:138.
38. Scridon T, Scridon C, Álvarez A, Dunn K, Goldhaber SZ, Solomon SD. Elevated troponin I plus right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: a lethal combination. *Circulation*. 2002;106:2769.
39. Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow W, Sinha N, Fleisher A, Lehrman S. Prevalence of increased cardiac Troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2004;93:263-4.
40. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108:2191-4.

Conflicto de intereses. Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estemos afiliados.