



TRABAJO FINAL DE GRADO
GRADO EN MEDICINA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO
PERCUTÁNEO EN EL TROMBOEMBOLISMO
PULMONAR AGUDO DE RIESGO
INTERMEDIO-ALTO**

UNIVERSITAT JAUME I
CURSO ACADÉMICO 2020-2021

AUTORA: Anna Maria Claramunt Bayarri
TUTORA: Eva Rumiz González
COTUTOR EXTERNO: Ernesto Valero Picher

*Unidad de Hemodinámica del Hospital General Universitario de Valencia y
Hospital Clínico Universitario de Valencia*



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA


EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Eficacia y seguridad del tratamiento percutáneo en el tromboembolismo pulmonar de riesgo intermedio-alto

ALUMNO/A: Anna Maria Claramunt Bayarri

DNI: 45911439N

PROFESOR/A TUTOR/A: Eva Rumiz González

Fdo (Tutor/a):  Escriba el texto aquí

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	- 9 -
1.1.	Antecedentes	- 9 -
1.2.	Fisiopatología del TEP agudo	- 9 -
1.3.	Diagnóstico de TEP agudo	- 10 -
1.4.	Estratificación del riesgo.....	- 12 -
1.5.	Tratamiento actual del TEP agudo	- 13 -
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	- 14 -
2.1.	Hipótesis	- 14 -
2.2.	Objetivos.....	- 14 -
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	- 15 -
3.1.	Diseño y población de estudio	- 15 -
3.2.	Procedimiento	- 15 -
3.3.	Variables de estudio	- 17 -
3.4.	Análisis estadístico.....	- 17 -
3.5.	Aspectos éticos	- 17 -
4.	RESULTADOS.....	- 18 -
4.1.	Intervencionismo percutáneo	- 18 -
4.2.	Parámetros ecocardiográficos	- 19 -
4.3.	Parámetros hemodinámicos.....	- 19 -
4.4.	Parámetros bioquímicos.....	- 20 -
4.5.	Eventos adversos durante el seguimiento	- 20 -
5.	DISCUSIÓN	- 21 -
5.1.	Limitaciones del estudio	- 23 -
5.2.	Conclusiones	- 24 -
6.	AGRADECIMIENTOS	- 25 -
7.	BIBLIOGRAFÍA	- 26 -
8.	ANEXOS.....	- 29 -

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Características basales	- 18 -
Tabla 2.	Parámetros ecocardiográficos.....	- 19 -
Tabla 3.	Parámetros hemodinámicos	- 19 -
Tabla 4.	Parámetros bioquímicos	- 20 -

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO PERCUTÁNEO EN EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO DE RIESGO INTERMEDIO-ALTO

RESUMEN

Introducción: El tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) constituye la tercera causa de mortalidad cardiovascular. La trombolisis sistémica (TLS) es el tratamiento de elección hoy en día en el TEP de alto riesgo, asociándose a una reducción significativa de la presión pulmonar, pero con un aumento de los eventos hemorrágicos. El tratamiento percutáneo del TEP se considera actualmente una alternativa en pacientes con alto riesgo hemorrágico o contraindicación absoluta para la TLS en pacientes de riesgo intermedio-alto y alto. El objetivo del presente estudio es determinar la seguridad y la eficacia del intervencionismo percutáneo (IP) sobre pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto que fueron sometidos a IP en el Hospital General Universitario de Valencia y en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Se recogieron variables clínicas, ecocardiográficas, hemodinámicas y bioquímicas pre y post procedimiento, así como eventos adversos durante el seguimiento.

Resultados: Desde febrero de 2018 hasta febrero de 2021, 23 pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto fueron sometidos a IP. La edad media fue de 64 ± 13 años y el 61% fueron varones. Se observó una mejoría precoz de los parámetros hemodinámicos tras el IP, con una reducción significativa en la mediana de presión de la arteria pulmonar: 30 mmHg (RIQ 30-45) vs. 20 mmHg (RIQ 18-32); $p < 0,001$, pre y post IP respectivamente. Se determinó un descenso significativo de la mediana de NT-proBNP al ingreso y a las 48 horas tras IP, 154 pg/ml (RIQ 70-250) vs. 42 pg/ml (RIQ 22-87); $p = 0,032$; así como una mejoría de los parámetros ecocardiográficos de ventrículo derecho (VD) a las 72 horas tras el IP: TAPSE 15 mm (RIQ 13-16) vs. 18 mm (RIQ 17-21); $p < 0,007$; y diámetro basal de VD, 50 mm (RIQ 45-52) vs. 40 mm (RIQ 44-46); $p < 0,001$, pre y post IP respectivamente. Durante una mediana de seguimiento de 13 meses (RIQ 8-22) no se notificó ningún evento hemorrágico mayor.

Conclusiones: El IP en pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto es un procedimiento seguro y eficaz, permitiendo una mejoría de los parámetros bioquímicos, hemodinámicos y ecocardiográficos del VD de forma precoz.

PALABRAS CLAVE: Tromboembolismo pulmonar, intervencionismo percutáneo, trombolisis dirigida por catéter

ABSTRACT

Introduction: Acute pulmonary embolism (PE) is actually the third most frequent cause of cardiovascular mortality. Systemic thrombolysis is nowadays the treatment of choice in high-risk PE, being associated with a significant reduction in pulmonary pressure but also with a significant increase in bleeding events. Percutaneous treatment of PE is currently considered an alternative in patients at high risk of bleeding or an absolute contraindication for systemic thrombolysis in high-intermediate and high-risk patients. The objective of the present study is to determine the safety and efficacy of percutaneous intervention (PI) in patients with intermediate-high risk PE.

Methods: We included all patients with high-intermediate-risk PE who underwent percutaneous intervention in the Hospital General Universitario de Valencia and in the Hospital Clínico Universitario de Valencia. Clinical, echocardiographic, hemodynamic, and biochemical variables were collected before and after the procedure, as well as adverse events during follow-up.

Results: From February 2018 to February 2021, 23 patients with intermediate-high risk PE underwent PI. The mean age was 64 ± 13 years and 61% were male. An early improvement in hemodynamic parameters was observed after PI, with a significant reduction in the median pulmonary artery pressure: 30 mmHg (IQR 30-45) vs. 20 mmHg (IQR 18-32); $p < 0.001$, pre and post IP respectively. A significant decrease in the median NT-proBNP was determined at admission and 48 hours after PI, 154 pg / ml (IQR 70-250) vs. 42 pg / ml (IQR 22-87); $p = 0.032$; as well as an improvement in right ventricular (RV) echocardiographic parameters at 72 hours after PI: TAPSE 15 mm (IQR 13-16) vs. 18 mm (IQR 17-21); $p < 0.007$; and basal RV diameter, 50 mm (IQR 45-52) vs. 40 mm (IQR 44-46); $p < 0.001$, pre and post PI respectively. During a median follow-up of 13 months (IQR 8-22), no major bleeding events were reported.

Conclusions: PI in patients with intermediate-high risk PE is a safe and effective procedure, allowing an early improvement of the biochemical, hemodynamic and echocardiographic parameters of the RV.

KEYWORDS: Pulmonary thromboembolism, percutaneous interventionism, catheter-directed thrombolysis

EXTENDED SUMMARY

Introduction

Pulmonary embolism (PE) is a common and life-threatening disease. Is the third leading cause of cardiovascular mortality worldwide, after acute myocardial infarction and stroke. It has an annual global incidence of 100-200/100,000 habitants, causing more than 500,000 deaths/year in Europe. Due to the increase in the life expectancy of the population, an increase in the annual incidence of PE has been estimated, with the consequent expenditure and increase in health resources.

The leading cause of death in severe PE is acute right ventricular (RV) dysfunction secondary to sudden pressure overload in the pulmonary vasculature.

It is important to stratify the risk of PE to implement the optimal type of treatment. In this way, the low-risk PE defined by the absence of shock or hypotension is treated only with anticoagulation with low molecular weight heparins while the intermediate and high-risk PE in which the patient is in a situation of hemodynamic instability is treated by systemic thrombolysis, leading to an increased risk of major bleeding and hemorrhagic stroke. In addition, it is estimated that only 30% of patients with high-risk PE receive thrombolytic therapy because the rest have some contraindication for it. Currently, we do not have protocols for patients with a contraindication for systemic thrombolysis or high bleeding risk.

Objectives

The aim of this study is to determine the efficacy of percutaneous treatment in those patients with intermediate-high risk PE on RV hemodynamic, biochemical and echocardiographic parameters and to determine the safety of this treatment modality in patients with a high risk of bleeding and contraindication for systemic thrombolysis.

Methods

This is an observational, prospective and multicenter study that included 23 patients with intermediate-high risk PE who underwent percutaneous intervention in the hemodynamic units of Hospital General Universitario de Valencia and the Hospital Clínico Universitario de Valencia from February 2018 to February 2021.

The diagnosis of intermediate-high risk PE was established in those patients who presented hemodynamic stability but increased NT-proBNP and/or Troponin I and presence of RV dysfunction on ultrasound.

Demographic (age and sex), echocardiographic (TAPSE, basal RV diameter), hemodynamic (mean pulmonary artery pressure, invasive systolic and diastolic pressure), and biochemical (Nt-proBNP and Troponin I) variables were included both at baseline and after process. Continuous variables were expressed as the median (interquartile range, IR) or mean \pm 1 standard deviation, and qualitative variables with absolute values (percentages). For the comparison of the baseline values of the variables and after catheter-directed thrombolysis, the Student's t test or the X² test was used, considering that the differences were statistically significant when the p value was <0.05.

Results

A total of 23 patients with intermediate-high risk PE undergoing percutaneous intervention were registered. The mean age was 64 ± 13 years and 61% were men. The main indications for percutaneous treatment were high bleeding risk in 61% of patients, contraindication for systemic thrombolysis in 30%, and failure of previous systemic thrombolysis in 2%.

An improvement in RV function determined by ultrasound was observed, with a significant reduction in pulmonary artery systolic pressure before and after PI: 60 mmHg (IR 45-72) vs. 38 mmHg (IR 22-45); $p < 0.001$, respectively, as well as a reduction in baseline RV diameter 50 mm (IR 45-52) vs. 40 mm (IR 44-46); $p < 0.001$, and an improvement in TAPSE 15 mm (IR 13-16) vs. 18 mm (IR 17-21). Hemodynamic parameters also improved early, with a significant reduction in the invasive pressure of the pulmonary artery pre and post PI of 30 mmHg (IR 30-45) vs. 20 mmHg (IR 18-32), $p < 0.001$, respectively. The myocardial damage parameters also improved, with a reduction in median Troponin 48 hours after percutaneous intervention: 154 ng/L (IR 70-250) vs. 42 ng/L (IR 22-87); $p = 0.032$, as well as the median NT-proBNP, 3551 pg/ml (IR 1792-5970) vs. 1396 pg/ml (IR 608-2413); $p < 0.001$.

Conclusions

Percutaneous treatment of intermediate-high risk PE is a safe and effective treatment that improves RV hemodynamic, echocardiographic, and biochemical parameters in patients with high bleeding risk and/or contraindication for systemic thrombolysis.

LISTA DE ABREVIATURAS

- **ACV:** Accidente cerebrovascular
- **AD:** Aurícula derecha
- **ATC:** Angiografía pulmonar por tomografía computerizada
- **HBPM:** Heparina de bajo peso molecular
- **HNF:** Heparina no fraccionada
- **IP:** Intervencionismo percutáneo
- **NT-proBNP:** péptido natriurético cerebral pro-N-terminal
- **PAP:** Presión arteria pulmonar
- **RIQ:** Rango intercuartílico
- **RVP:** Resistencia vascular pulmonar
- **sPESI:** Índice de Severidad de Embolismo Pulmonar simplificado
- **TAd:** Tensión arterial diastólica
- **TAs:** Tensión arterial sistólica
- **TAPSE:** Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo
- **TEP:** Tromboembolismo pulmonar
- **TLC:** Trombolisis dirigida por catéter
- **TLS:** Trombolisis sistémica
- **TVP:** Trombosis venosa profunda
- **VD:** Ventrículo derecho
- **VI:** Ventrículo izquierdo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una entidad clínica frecuente y potencialmente mortal caracterizada por el enclavamiento en la circulación pulmonar de un trombo procedente del sistema venoso. Junto a la trombosis venosa profunda (TVP), el TEP es una forma de manifestación de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) (1).

Constituye la tercera causa de mortalidad cardiovascular a nivel mundial, después del infarto agudo de miocardio y del accidente cerebrovascular (2,3). Esto la convierte en una enfermedad con una incidencia anual global de 100-200/100.000 habitantes, causando más de 500.000 muertes/año en Europa (4,5). Sin embargo, la epidemiología del TEP es difícil de determinar debido, mayormente, a la variada forma de presentación, desde una enfermedad clínicamente silenciosa diagnosticándose como un hallazgo casual hasta la muerte súbita como primera forma de presentación (6). Estudios longitudinales han estimado un aumento en la incidencia anual de TEP causado, en gran parte, por el aumento de la esperanza de vida de la población, con el consiguiente gasto y aumento de recursos sanitarios (7).

La TVP se produce como consecuencia de la interacción entre factores ambientales y genéticos (7). El factor de riesgo más común en el TEP agudo es el antecedente de una TVP previa (8). Sin embargo, las cirugías, los traumatismos mayores, las fracturas de miembros inferiores, el reemplazo articular, los anticonceptivos orales y el cáncer son también algunos de los factores de riesgo relacionados con la aparición de la enfermedad (6).

1.2. Fisiopatología del TEP agudo

El TEP agudo interfiere tanto en la circulación pulmonar como en el intercambio de gases. La presión de la arteria pulmonar (PAP) comienza a aumentar cuando más del 30-50% del área transversal total del lecho arterial pulmonar está ocluida por el trombo (9). Además, se asocia a una vasoconstricción de las arterias y arteriolas pulmonares por liberación de tromboxano A₂ y serotonina, contribuyendo al aumento inicial de la resistencia vascular pulmonar (RVP) (10).

Sin embargo, es la disfunción aguda del ventrículo derecho (VD) secundaria a la sobrecarga brusca de presión que ocasiona el TEP, la principal causa de muerte en el TEP grave (10). El aumento abrupto de la RVP da como resultado la dilatación del VD alterando las propiedades contráctiles del miocardio ventricular. El tiempo de contracción del VD se prolonga mientras que la activación neurohormonal conduce a la estimulación inotrópica y cronotrópica como

mecanismo compensador. Sin embargo, el grado de adaptación inmediata es limitado ya que el VD de paredes delgadas no puede vencer presiones tan elevadas (4). La consecuencia directa del TEP agudo es, por tanto, una elevación de la poscarga del VD, seguida de un aumento de la tensión de la pared del VD que puede llevar a dilatación, disfunción o isquemia del mismo (11). A medida que el VD se dilata el tabique interventricular se desplaza hacia el ventrículo izquierdo (VI), aumentando la compresión sobre él, lo que da como resultado una disfunción diastólica y un llenado insuficiente del VI. Esto conduce a una disminución del gasto cardíaco sistémico y de la presión arterial sistémica lo que puede causar inestabilidad hemodinámica y shock (11,12). Existe una clara asociación entre niveles elevados de biomarcadores de lesión miocárdica, como la Troponina I, y un resultado inicial adverso en el desarrollo del TEP, indicando que la isquemia del VD tiene una importancia fisiopatológica en la fase aguda de la enfermedad (13).

1.3. Diagnóstico de TEP agudo

1.3.1 Presentación clínica

Los signos y síntomas del TEP agudo son inespecíficos y varían desde formas asintomáticas hasta casos más graves con inestabilidad hemodinámica y shock e incluso la muerte súbita como forma de presentación inicial (14,15). Entre los síntomas más comunes de presentación destacan la disnea con hipoxia e hipocapnia, taquicardia, dolor torácico, hemoptisis, hipotensión y síncope. La tensión arterial sistólica baja, la insuficiencia respiratoria con taquipnea y saturación de oxígeno baja y el síncope se relacionan con una progresión desfavorable de la enfermedad ya que conducen a inestabilidad hemodinámica indicando la presencia de TEP grave central o extenso (8).

A pesar de esta variada forma de presentación clínica, la combinación de los síntomas con los hallazgos clínicos y con criterios de predicción clínica de TEP, como los criterios de Wells (**Anexo 1**), que evalúan: signos de TVP, frecuencia cardíaca mayor a 100 lpm, intervención quirúrgica en las cuatro semanas previas, TVP o TEP previas, hemoptisis, cáncer y que otro diagnóstico alternativo sea menos probable que el TEP; permiten establecer una probabilidad clínica que guía el diagnóstico (16).

1.3.2. Angiografía pulmonar por tomografía computerizada (ATC)

La angiografía pulmonar ha sido, durante varias décadas, el mejor método para el diagnóstico o la exclusión de TEP agudo. Sin embargo, hoy en día rara vez se utiliza debido a que ha sido reemplazada por la angiografía por tomografía computerizada (ATC), ya que ésta última es

menos invasiva y ofrece una precisión diagnóstica similar (17). La ATC es el método de elección para la obtención de imágenes de la vasculatura pulmonar, con un alto valor predictivo positivo en los pacientes con alta sospecha de TEP. Nos permite, además, obtener imágenes de las cavidades cardíacas y detectar así agrandamientos del VD, como un aumento del diámetro telediastólico del VD y un aumento de la relación VD/VI (18).

1.3.3. Ecocardiografía transtorácica

La sobrecarga y dilatación del VD que tiene lugar en un episodio de TEP agudo es fácilmente evaluada mediante ecocardiografía transtorácica. Es una técnica ampliamente disponible y se puede realizar a la cabecera del paciente, especialmente relevante en los casos de TEP de alto riesgo, ya que la ausencia de signos de disfunción del VD excluye el TEP como causa de la inestabilidad hemodinámica aguda. Los parámetros ecocardiográficos más empleados son el diámetro basal del VD, la relación entre el diámetro del VD/VI y el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE). Un aumento de la relación entre el diámetro VD/VI mayor a 1 mm y un TAPSE menor de 16 mm son los hallazgos relacionados con mayor frecuencia con un pronóstico desfavorable del TEP agudo (19,20).

Además, los trombos móviles en el corazón derecho se pueden detectar mediante ecografía transtorácica o ecografía transesofágica así como mediante ATC y se asocian con una alta mortalidad precoz, especialmente en pacientes con disfunción del VD (21,22).

1.3.4. Biomarcadores (dímero D)

En los episodios de trombosis agudas se produce una elevación en plasma del dímero D como consecuencia de la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. Se considera un valor significativo de dímero D a partir de 500 µg/L, sin embargo, la especificidad del dímero D para la exclusión de TEP agudo disminuye con la edad, es por ello por lo que aumenta su precisión si se utiliza un valor de corte del dímero D ajustado por la edad en los pacientes mayores de 50 años (23). El valor predictivo negativo de esta prueba es muy alto y un valor normal de dímero D hace que sea muy poco probable el diagnóstico de TEP agudo, por lo que resulta útil para descartar el diagnóstico (24). Por otro lado, su valor predictivo positivo es bajo y la presencia de niveles altos de dímero D no es suficiente para confirmar el diagnóstico de TEP agudo. El dímero D se puede utilizar, por tanto, para excluir el TEP en aquellos pacientes con una probabilidad clínica previa baja o intermedia y reducir así la realización de pruebas de imagen con la consiguiente radiación al paciente y gasto sanitario (25).

1.4. Estratificación del riesgo

La estratificación del paciente con TEP es esencial a la hora de establecer un régimen terapéutico. Principalmente se centra en la situación hemodinámica del paciente, el estudio de biomarcadores y presencia de datos de disfunción de VD. Por tanto, para estratificar el riesgo y establecer el pronóstico del TEP agudo, además de las pruebas de imagen, se debe valorar también los marcadores de daño miocárdico y de disfunción del VD.

Las concentraciones elevadas de Troponina I plasmática al ingreso se asocian con un peor pronóstico en la fase aguda del TEP (26). Al interpretar los valores de la Troponina I junto con los hallazgos clínicos y las pruebas de imagen se consigue una buena identificación de los pacientes con TEP de alto riesgo. Por otro lado, la sobrecarga aguda del VD que se produce en el episodio de TEP agudo conduce a un estiramiento del miocardio ventricular, con la liberación de péptido natriurético de tipo B (BNP) y N-terminal (NT-proBNP). Los niveles plasmáticos de péptido natriurético se correlacionan con la gravedad de la disfunción del VD y la consiguiente inestabilidad hemodinámica en el TEP agudo (27).

Teniendo en cuenta estos parámetros, se clasifica a los pacientes con TEP en alto o bajo riesgo, si existe o no shock o hipotensión, y en riesgo intermedio si el paciente se encuentra normotenso pero existe elevación de biomarcadores y/o sobrecarga del VD (28). En aquellos pacientes que no tienen shock, es conveniente reestratificar el riesgo mediante el cálculo del PESI simplificado (sPESI: Índice de Severidad de Embolismo Pulmonar simplificado, **Anexo 2**) para diferenciar entre riesgo intermedio y bajo. Un sPESI de 0 tiene bajo riesgo de eventos adversos y un sPESI ≥ 1 presenta una tasa de mortalidad en 30 días hasta del 10,9% (29). Aquellos pacientes con sPESI elevados, disfunción de VD y elevación de biomarcadores, se clasifican en riesgo intermedio-alto, mientras que aquellos sin disfunción ni elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica se estratifican como riesgo intermedio-bajo.

Se clasifica así el riesgo de muerte precoz de pacientes con TEP (30):

- ◆ Riesgo alto: Shock o hipotensión.
- ◆ Riesgo bajo: Ausencia de shock o hipotensión.
- ◆ Riesgo intermedio-alto: Ausencia de shock o hipotensión, pero elevación de marcadores de necrosis y signos de sobrecarga del VD.
- ◆ Riesgo intermedio-bajo: Ausencia de shock o hipotensión. Presentan sólo uno o ninguno de estos elementos: marcadores de necrosis elevados o signos de sobrecarga del VD.

1.5. Tratamiento actual del TEP agudo

El objetivo del tratamiento del TEP se basa en primer lugar en reducir la mortalidad y, en segundo lugar, en evitar recurrencias y la aparición de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, que ocurre con una prevalencia no despreciable de entre un 1 y un 4% de los casos (2).

1.5.1. Anticoagulación

La mortalidad del TEP de bajo riesgo es baja, por lo que la anticoagulación constituye el tratamiento de elección en estos pacientes. Se basa en la administración de heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea ajustada por el peso del paciente seguido de un antagonista de la vitamina K como el Acenocumarol. La HBPM debe continuarse junto el anticoagulante oral hasta que se logre un INR en el rango entre 2 y 3 durante dos días consecutivos, momento en el cual la heparina puede suspenderse. También se puede lograr un correcto efecto anticoagulante con los nuevos anticoagulantes orales, como el Dabigatrán, el Ribaroxaban o el Apixaban, presentando además una disminución del riesgo de hemorragia mayor. La anticoagulación tras un episodio de TEP debe mantenerse entre tres y seis meses y deberá individualizarse de acuerdo con los factores de riesgo del paciente (4).

1.5.2. Trombolisis sistémica (TLS)

En el TEP de alto riesgo, donde el paciente se encuentra en una situación de inestabilidad hemodinámica, y en el TEP de riesgo intermedio-alto que se asocia a un importante deterioro clínico a corto plazo, se requiere una disminución drástica de la hipertensión pulmonar y ocasionar así una mejoría precoz de la función del VD. En este sentido la TLS se asocia a una mejoría rápida de la presión pulmonar ocasionando un claro beneficio en la supervivencia. Los estudios evidencian que el tratamiento trombolítico en el TEP agudo restaura la perfusión pulmonar más rápidamente que la anticoagulación sólo o con heparinas no fraccionadas (HNF) (31), asociándose a una reducción rápida de la carga trombótica, disminuyendo la sobrecarga del VD, la inestabilidad hemodinámica y la muerte. Los regímenes de tratamiento trombolítico habitualmente empleadas se basan en la administración de 100 mg de r-TPA durante 2 horas (32–34). Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan la TLS para el TEP de alto riesgo con una clase de recomendación I y nivel de evidencia B (4).

No obstante, la TLS no está exenta de riesgos, ya que se asocia a un aumento del riesgo de hemorragia mayor (13%) y de ACV (3%) (35) y, además, se estima que sólo un 30% de los pacientes con TEP de alto riesgo reciben tratamiento trombolítico (36) ya que alrededor de un tercio de los pacientes con TEP presentan alguna contraindicación para la TLS y en,

aproximadamente un 10%, ésta resulta fallida (ausencia de respuesta persistiendo la situación de shock tras 60 minutos desde el inicio de la TLS) (37).

1.5.3. Tratamiento percutáneo dirigido por catéter

El tratamiento percutáneo (IP) constituye una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes con un alto riesgo de hemorragia y contraindicaciones para la TLS (38). De hecho, las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología del 2019 para el manejo del TEP agudo consideran el tratamiento percutáneo como una alternativa a la embolectomía quirúrgica en pacientes con contraindicación para la fibrinólisis o cuando ésta no sea efectiva, con clase de recomendación IIa y nivel de evidencia C (4).

En la actualidad, existe un amplio abanico de técnicas percutáneas descritas sin estar establecido un protocolo de actuación por lo que el uso del tratamiento percutáneo en el TEP agudo no está ampliamente extendido (30).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

Nosotros especulamos que el IP sobre el TEP agudo de riesgo intermedio-alto es un procedimiento sencillo y eficaz que ocasiona una reducción rápida de la masa trombótica, permitiendo una reducción precoz de los parámetros hemodinámicos, bioquímicos y ecocardiográficos del VD. Constituye, además, una forma de tratamiento segura para aquellos pacientes con alto riesgo hemorrágico y/o contraindicación para la TLS.

2.2. Objetivos

- Determinar la eficacia del tratamiento percutáneo en el TEP agudo en aquellos pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto, sobre parámetros hemodinámicos, bioquímicos y ecocardiográficos de VD.
- Determinar la seguridad del tratamiento percutáneo en el TEP agudo en aquellos pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto y con un alto riesgo hemorrágicos y/o contraindicación para la TLS.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño y población de estudio

Se trata de una investigación clínica consistente en la realización de un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en el que se incluyeron de forma consecutiva una cohorte de 23 pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto que fueron sometidos a IP en el Hospital General Universitario de Valencia y en el Hospital Clínico Universitario de Valencia desde febrero de 2018 hasta febrero de 2021.

Se estableció el diagnóstico de TEP de riesgo intermedio-alto en aquellos pacientes con estabilidad hemodinámica pero que presentaban elevación de biomarcadores (NT-proBNP y/o troponina I) y presencia de disfunción de VD.

Se consideró como contraindicación absoluta de la TLS por presentar un alto riesgo hemorrágico haber sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico previo, un ACV isquémico en los 6 meses anteriores, presentar daño o neoplasia en el sistema nervioso central, haber sufrido un traumatismo mayor, cirugía o lesión cerebral en las 3 semanas anteriores, haber presentado un sangrado gastrointestinal en el último mes o presentar un riesgo de sangrado conocido en el momento del procedimiento. Se consideraron contraindicaciones relativas para la TLS haber sufrido un ataque isquémico transitorio en los 6 meses anteriores, el tratamiento con anticoagulantes orales, el embarazo o la primera semana posparto, las punciones no compresibles (biopsia hepática o punción lumbar), la hipertensión arterial refractaria (presión arterial sistólica > 180 mmHg), la insuficiencia hepática avanzada, la úlcera péptica activa y edades avanzadas (> 75 años).

Se excluyeron a aquellos pacientes candidatos a recibir TLS por no presentar un alto riesgo hemorrágico ni contraindicación para la misma.

3.2. Procedimiento

Los procedimientos se llevaron a cabo en las Unidades de Hemodinámica del Hospital General Universitario de Valencia y Hospital Clínico Universitario de Valencia. Durante todo el procedimiento el paciente se encuentra bajo monitorización electrocardiográfica, saturación de oxígeno y medición invasiva de la tensión arterial. Se realiza acceso venoso antecubital o femoral mediante introductor 7F o superior. Con un catéter Swan-Ganz se toman presiones progresivamente de aurícula derecha (AD), ventrículo derecho (VD) y arteria pulmonar (AP). Con

el mismo catéter Swan-Ganz o empleando un catéter Pigtail, se realizan un mínimo de 2 angiografías pulmonares diagnósticas en proyecciones anteroposterior (0º, 0º), oblicua anterior derecha 30-45º (para ver la AP derecha y sus ramas) y/o oblicua anterior izquierda 30º-45º (para ver la AP izquierda y sus ramas) y así identificar y confirmar la localización y extensión del TEP.

⇒ Cuando el TEP sea central, es decir, cuando las ramas afectas son la AP común, AP derecha y/o AP izquierda, se procede a la fragmentación mecánica con catéter Pigtail (6F), y si es necesario con ayuda de guía larga de intercambio 0,035mm para obtener mayor soporte, atravesando el trombo y posteriormente girando el catéter 360º de forma repetida para fragmentarlo. Una vez fragmentado el trombo e iniciándose la recuperación del flujo arterial pulmonar, podemos reducir más rápidamente la carga trombótica, realizando tromboaspiraciones manuales con catéteres de angioplastia (JR4, Multipurpose...) 7F o superiores. A continuación, se realiza un nuevo control angiográfico en las mismas proyecciones realizadas durante el diagnóstico y se determinan de nuevo las presiones en la AP. El éxito clínico del procedimiento se define como la estabilización de los parámetros hemodinámicos del paciente ($TAS \geq 90$ mmHg) y la resolución de la hipoxemia. Posteriormente se valorará la necesidad de llevar a cabo la trombolisis dirigida por catéter (TLC), consistiendo en la colocación de uno o dos catéteres Pigtail (según afectación de uno o ambos pulmones) enclavados en las zonas de mayor carga trombótica y conectados a una infusión de trombolítico (r-TPA) administrando hasta un 25% de la dosis total de la TLS (habitualmente, 12,5-25 mg) a una velocidad de 0,5-1 mg/h. El catéter se debe alojar dejando los agujeros laterales intratrombo, para así asegurarse de que el trombolítico llega directamente a las ramas afectas.

⇒ Si el TEP no es central (afecta a ramas lobares o segmentarias), se procede habitualmente a la realización del TLC, mediante la colocación de uno o dos catéteres Pigtail (según afectación de uno o ambos pulmones) en la AP afecta. En estos casos no se recomienda la realización de fragmentación mecánica ni tromboaspiración manual previa por el potencial riesgo de perforación, al ser las ramas afectadas de mucho menor calibre que las arterias pulmonares principales.

3.3. Variables de estudio

Como variables de estudio, se incluyeron características demográficas (edad y sexo), ecocardiográficas (TAPSE, diámetro basal del VD) y hemodinámicas (frecuencia cardiaca, tensión arterial, presión parcial de oxígeno, presión media de la arteria pulmonar) así como antecedentes patológicos y causas de contraindicación absoluta de la TLS (ACV hemorrágico previo, trauma o cirugía reciente, sangrado activo; entre otras).

Se registraron los valores de NT-proBNP y Troponina I basales, previas a la realización del procedimiento y a las 24 y 48 horas posteriores a su realización. Así mismo, se realizó una ecocardiografía transtorácica basal y a las 24, 48 y 72 horas tras en procedimiento.

Se evaluaron eventos adversos durante el seguimiento: eventos hemorrágicos, empleando la clasificación TMI (*Thrombolysis in myocardial infarction*, *TIMI bleeding score*; **Anexo 3**), reingresos por TEP, muerte por cualquier causa, así como muerte de causa cardíaca.

Todas las variables se registraron en una base de datos específicamente creada para este estudio.

3.4. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron en forma de mediana (rango intercuartílico, RIQ) o media \pm 1 desviación estándar, según corresponda. Las variables cualitativas, mediante valores absolutos (porcentajes). Para la comparación de los parámetros hemodinámicos, bioquímicos y ecocardiográficos basales y tras la trombolisis dirigida por catéter se utilizó la prueba de la t de Student para muestras relacionadas o la prueba de la χ^2 según procediera.

Se consideró que las diferencias entre las variables eran estadísticamente significativas cuando el valor de la p en la variable estudiada era $< 0,05$, aceptando así la hipótesis alternativa propuesta. Los datos estadísticos se analizaron con el paquete SPSS 25.0 (SPSS Inc, Estados Unidos).

3.5. Aspectos éticos

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Valencia y del Hospital Clínico de Valencia otorgaron la autorización para la realización de este estudio.

4. RESULTADOS

Se registraron un total de 23 pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto sometidos a IP. La edad media de nuestra cohorte fue de 64 ± 13 años y el 61% fueron hombres. 12 (52,8%) de ellos presentaban antecedentes de HTA, 18 (78,3%) eran fumadores y 4 (17,4%) tenían antecedentes neoplásicos previos. El resto de las características basales se describen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características basales

Variable	n=23
Edad (años)	64 ± 13
Sexo masculino, n (%)	14 (61)
Hipertensión arterial, n (%)	12 (52,8)
Diabetes Mellitus, n (%)	6 (26)
Dislipemia, n (%)	11 (48)
Fumador, n (%)	18 (78,3)
Antecedentes neoplásicos, n (%)	4 (17,4)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	107 (99-126)
Tensión arterial diastólica (mmHg)	74,5 (60-81)
Saturación de Oxígeno (%)	89 ± 6
Frecuencia cardiaca (lpm)	112 ± 12

4.1. Intervencionismo percutáneo

La principal indicación para realizar el tratamiento percutáneo del TEP fue el alto riesgo hemorrágico en el 61% de los pacientes, la contraindicación para TLS en un 30% y el fracaso la TLS previa en un 2%. El acceso venoso se realizó en el 52% por el miembro superior y en el resto de los casos por vena femoral.

Del total de pacientes, 10 (44%) presentaban masa trombótica en ambas arterias pulmonares principales, 2 (9%) en la arteria pulmonar derecha, 1 (4%) en la arteria pulmonar izquierda y 10 (44%) en arterias lobares.

Durante el procedimiento, se realizó trombolisis mecánica en el 65% de los casos, tromboaspirado en el 39% y trombolisis local con r-TPA en el 96%, dejando en todos ellos el catéter alojado intratrombo. En el 61% de los casos se dejaron un total de 2 catéteres.

El procedimiento fue llevado a cabo con éxito en el 100% de los casos.

4.2. Parámetros ecocardiográficos

En la **Tabla 2** se recogen las variables ecocardiográficas tomadas antes del IP y 24 horas después del mismo.

Tabla 2. Parámetros ecocardiográficos

	Pre-IP	24h Post-IP	P
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	60 (45-72)	38 (33-45)	<0,001
TAPSE (mm)	15 (13-16)	18 (17-21)	0,007
Diámetro basal del ventrículo derecho (mm)	50 (45-53)	40 (44-46)	<0,001

En cuanto a la evaluación de la función del VD mediante el análisis del TAPSE se observó una mejoría significativa a las 24 horas después del IP: 15 mm (RIQ 13-16) vs. 18 mm (RIQ 17-21); $p=0,007$. Se observó una reducción significativa de la PSAP) pre y post IP: 60 mmHg (RIQ 45-72) vs. 38 mmHg (RIQ 22-45); $p<0,001$. Así mismo, se constató una reducción significativa en el diámetro basal del VD: 50 mm (RIQ 45-52) vs. 40 mm (RIQ 44-46); $p<0,001$.

4.3. Parámetros hemodinámicos

Observamos una mejoría de los parámetros hemodinámicos de forma precoz tras la finalización del IP (**Tabla 3**), con una reducción significativa en la mediana de la presión invasiva de la arteria pulmonar pre y post IP: 30 mmHg (RIQ 30-45) vs. 20 mmHg (RIQ 18-32), $p<0,001$. Así como, un aumento significativo en la mediana de la tensión arterial sistólica (TAs) invasiva valorada antes y después del procedimiento, 102 mmHg (RIQ 96-112) vs. 124 mmHg (RIQ 111-135); $p=0,02$ y también de la tensión arterial diastólica (TAd) invasiva, 65 mmHg (RIQ 53-72) vs. 75 mmHg (RIQ 66-80); $p<0,001$.

Tabla 3. Parámetros hemodinámicos

	Pre-IP	Post-IP	P
Presión media arteria pulmonar (mmHg)	30 (30-45)	20 (18-32)	<0,001
Presión parcial de oxígeno (mmHg)	55 (46-61)	68 (64-75)	<0,001
Tensión arterial sistólica invasiva (mmHg)	102 (96-112)	124 (111-135)	0,02
Tensión arterial diastólica invasiva (mmHg)	65 (53-72)	75 (66-80)	<0,001

4.4. Parámetros bioquímicos

Se observó una reducción significativa en la mediana de la Troponina pre y a las 48 horas post IP: 154 ng/L (RIQ 70-250) vs. 42 ng/L (RIQ 22-87); $p=0,032$. Así como en la mediana de NT-proBNP: 3551 pg/ml (RIQ 1792-5970) vs. 1396 pg/ml (RIQ 608-2413); $p<0,001$ (**Tabla 4**).

Tabla 4. Parámetros bioquímicos

	Pre-IP	48h Post-IP	P
Troponina (ng/L)	154 (70-250)	42 (22-87)	0,032
NT-proBNP (pg/ml)	3551 (1792-5970)	1396 (608-2413)	<0,001

4.5. Eventos adversos durante el seguimiento

Durante una mediana de seguimiento de 13 meses (RIQ 8-22), ningún paciente sufrió un evento hemorrágico mayor, menor o mínimo. Además, ningún paciente tuvo un reingreso por TEP y sólo 1 paciente (4,3%) falleció de causa no cardíaca.

5. DISCUSIÓN

El presente estudio muestra como el IP sobre el TEP de riesgo intermedio-alto, es una estrategia terapéutica segura y eficaz, consiguiendo una mejoría significativa de los parámetros hemodinámicos, bioquímicos y ecocardiográficos de VD evaluados de forma precoz, hecho que apoya que este procedimiento terapéutico mejora de forma rápida la obstrucción de la circulación pulmonar, aliviando la sobrecarga del VD, aumentando el gasto cardiaco y la oxigenación y consiguiendo así una mayor estabilización hemodinámica del paciente.

Diferentes investigaciones analizan la eficacia del tratamiento percutáneo en el TEP obteniendo resultados similares a los del presente trabajo.

El estudio prospectivo SEATTLE II (39) analiza una cohorte de 150 pacientes, 31 de ellos con TEP de alto riesgo. Para el IP emplearon un dispositivo percutáneo asistido con ultrasonidos y la infusión local de factor activador de plasminógeno. Observaron una reducción en la ratio VD/VI a las 48 horas del IP (1,15mm frente a 1,13mm, diferencia media \pm 0,42; $p < 0,001$) con una reducción de la carga trombótica del 30%. La presión sistólica media de la arteria pulmonar también disminuyó entre el inicio y el final del procedimiento (51,4mmHg frente 36,9mmHg; $p < 0,001$), reducción similar a la obtenida en nuestro trabajo.

El estudio ULTIMA (40) es un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado que compara la trombolisis dirigida por catéter y asistida por ultrasonidos y la anticoagulación sola con HNF en la mejora de la dilatación del VD en pacientes con TEP de riesgo intermedio. Se aleatorizaron 59 pacientes con TEP de riesgo intermedio a HNF y un régimen de 10 a 20 mg de fibrinólisis local con r-TPA durante 15 horas ($n=30$) o HNF sola ($n=29$). La dosis media total de HNF desde la aleatorización hasta las 24 horas del procedimiento fue menor en el grupo sometido a trombolisis local que en el grupo de heparina (29045 ± 7712 vs. 32873 ± 5917 U; $p=0,04$). 26 pacientes (87%) recibieron trombolisis local bilateral con una dosis media de r-TPA de $20,8 \pm 3,0$ mg. 4 pacientes (13%) recibieron trombolisis local unilateral con una dosis media total de r-TPA de $10,5 \pm 0,6$ mg. En el grupo sometido a IP se observó una reducción en la relación VD/VI de media $1,28 \pm 0,19$ mm al inicio del estudio a $0,99 \pm 0,17$ mm a las 24 horas; $p < 0,001$. En el grupo de heparina las relaciones VD/VI medias fueron de $1,20 \pm 0,14$ mm y $1,17 \pm 0,20$ mm, respectivamente; $p=0,31$. La diferencia media en la relación VD/VI desde el inicio hasta las 24 horas fue de $0,30 \pm 0,20$ frente a $0,03 \pm 0,16$ ($p < 0,001$), respectivamente. La estancia media hospitalaria fue de $8,9 \pm 3,4$ días en el grupo tratado mediante intervencionismo percutáneo y $8,6 \pm 3,9$ días en el grupo tratado con heparina ($p=0,80$). Los resultados de seguridad incluyeron las variables muerte, hemorragia mayor y menor, y tromboembolismo venoso recurrente a los

90 días. Durante ese periodo de seguimiento, hubo 1 muerte por cáncer pancreático en un paciente sometido a tratamiento sólo con heparinas. No hubo eventos hemorrágicos mayores y se produjeron 4 episodios de hemorragia menor: 3 (10%) en pacientes del grupo sometido a IP (2 con hemoptisis transitoria sin necesidad de intervención médica, 1 con hematoma inguinal tratado con compresión manual) y 1 (3%) en un paciente del grupo tratado sólo con heparina con un hematoma muscular en el sitio de inyección. Así pues, el estudio muestra como en pacientes con TEP de riesgo intermedio el tratamiento con fibrinólisis local con r-TPA es superior al tratamiento solo con anticoagulación con heparina no fraccionada en la mejora de la dilatación del VD a las 24 horas del evento sin un aumento de las complicaciones hemorrágicas mayores. Cabe destacar también el estudio prospectivo y multicéntrico PERFECT (41), que incluyó 101 pacientes con TEP de alto riesgo (n=28) y de riesgo intermedio-alto (n=73) tratados con trombectomía mecánica o farmacomecánica dirigida por catéter y/o trombolisis dirigida por catéter a través de la infusión de dosis medias de 28 ± 11 mg de r-TPA a 76 pacientes y de $2697,101 \pm 936,287$ U de Urokinasa a 23 pacientes. La presión arterial pulmonar media mejoró de $51,17 \pm 14,06$ mmHg a $37,23 \pm 15,81$ mmHg; $p < 0,0001$. Entre los pacientes monitorizados con ecocardiografía de seguimiento, 57 de 64 (89,1%) mostraron una mejoría significativa en la tensión del corazón derecho. No hubo complicaciones importantes relacionadas con el procedimiento, hemorragias relevantes o accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, lo que apoya la idea de que el tratamiento percutáneo es un procedimiento seguro y eficaz para el tratamiento del TEP de alto riesgo en centros con experiencia.

Numerosos estudios han evaluado el riesgo hemorrágico de la TLS en el tratamiento del TEP de riesgo intermedio-alto. Un metaanálisis (33) que incluyó ocho ensayos clínicos aleatorizados con 1775 pacientes con TEP de riesgo intermedio comparó el tratamiento con TLS más anticoagulación con el tratamiento con anticoagulación sola con HBPM o HNF sobre el riesgo de hemorragias mayores y mortalidad. Se observó una mortalidad del 2,17% en la cohorte tratada con terapia trombolítica sistémica y una mortalidad del 3,89% en la cohorte tratada únicamente con anticoagulantes. La TLS se asoció con un mayor riesgo de hemorragia mayor intracraneal en comparación con la terapia anticoagulante. Hubo una tasa de 9,24% de hemorragia mayor en la cohorte de terapia trombolítica y una tasa de 3,42% en la cohorte de anticoagulación. Cabe destacar también un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (42), que compara el tratamiento mediante TLS más HBPM con un placebo más HBPM en el manejo del TEP de riesgo intermedio sobre resultados de hemorragia extracraneal, accidente cerebrovascular hemorrágico y la muerte los siete días posteriores al procedimiento. Se observó que se produjo muerte o descompensación hemodinámica en 13 de 506 pacientes (2,6%) en el

grupo tratado con TLS y heparina en comparación con 28 de 499 (5,6%) en el grupo placebo (odds ratio, 0,44; IC 95%, 0,23 a 0,87; $p=0,02$). Se produjo hemorragia extracraneal en 32 pacientes (6,3%) en el grupo tratado con fibrinolítico y en 6 pacientes (1,2%) en el grupo tratado con placebo ($p<0,001$). El accidente cerebrovascular ocurrió en 12 pacientes (2,4%) en el grupo sometido a fibrinólisis y fue hemorrágico en 10 pacientes; 1 paciente (0,2%) en el grupo placebo tuvo un accidente cerebrovascular, que fue hemorrágico ($p=0,003$).

Estos estudios muestran como la TLS en el tratamiento del TEP de riesgo intermedio previene la descompensación hemodinámica precoz, pero aumenta de forma significativa el riesgo de hemorragia grave y de accidente cerebrovascular. Sin embargo, ninguno de nuestros pacientes sometidos a IP desarrolló algún evento hemorrágico durante el seguimiento.

El tratamiento percutáneo parece ser, por tanto, más efectivo que el tratamiento solo anticoagulante y tan efectivo como la TLS, pero destacado por una importante reducción de la tasa de hemorragias mayores.

Las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo del TEP (4) establecen que el IP se debería considerar como alternativa a la embolectomía pulmonar quirúrgica en pacientes con contraindicación para la fibrinólisis o cuando ésta no sea efectiva, con clase de recomendación IIa y nivel de evidencia C. Sin embargo, actualmente no existe evidencia de ensayos randomizados sobre esta modalidad terapéutica a pesar de que su uso está en progresión creciente debido a los resultados de registros y series de casos con datos favorables sobre su beneficio y con una escasa tasa de complicaciones; todo ello en el contexto de una patología de elevada mortalidad y sin otras claras mejores opciones de tratamiento.

En la actualidad todavía carecemos de un protocolo uniforme y estandarizado de actuación en estos casos a pesar de que en los últimos años se están desarrollando diversos dispositivos específicos dedicados al tratamiento percutáneo de esta patología con buenos resultados iniciales, aunque su uso no está extendido todavía.

5.1. Limitaciones del estudio

Algunas limitaciones de este estudio deben ser destacadas. En primer lugar, resaltar que se trata de un estudio observacional en el que carecemos de un grupo control. En segundo lugar, el reducido tamaño muestral, factor que puede suponer un límite para ofrecer unos datos realmente representativos de toda la población.

5.2. Conclusiones

El TEP constituye una patología con una elevada morbimortalidad hospitalaria. La TLS se considera el tratamiento de elección en pacientes con riesgo alto, sin embargo, se asocia a un aumento significativo de eventos hemorrágicos. El IP del TEP de riesgo intermedio-alto es una alternativa de tratamiento segura y eficaz, ocasionando una mejoría significativa de parámetros hemodinámicos, bioquímicos, así como, ecocardiográficos de VD, sin ocasionar un aumento de hemorragias durante el seguimiento.

No obstante, estudios randomizados serían necesarios para esclarecer su beneficio sobre la TLS.

6. AGRADECIMIENTOS

A Eva Rumiz González, por ser mi tutora en este proyecto de final de grado, por ayudarme y resolverme todas las dudas y por transmitirme su gran dedicación a la medicina.

A mi familia, en especial a mis padres y mi hermano, por su apoyo, paciencia y sacrificio durante estos seis años. Sin ellos, esta etapa que hoy finaliza no habría sido posible.

A mi compañero, David, por ser mi gran apoyo emocional todo este tiempo.

Por último, a todos los profesores/as y amigos/as que han participado en esta etapa de crecimiento profesional y personal.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. Vol. 103, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2019. p. 549–64.
2. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Mü Nzel T, Konstantinides S V, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany.
3. Jiménez D, De Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism Analysis from the RIETE Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Jan 19;67(2):162–70.
4. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 543–603.
5. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe - The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and Haemostasis*. 2007;98(4):756–64.
6. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Michael O'fallon ; W, Melton ; L Joseph. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism A Population-Based Case-Control Study.
7. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis. *Circulation Research*. 2016 Apr 29;118(9):1340–7.
8. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;26(2):65–71.
9. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulmonary Circulation*. 2011 Jul 1;1(3):365–76.
10. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: The pivotal role of pulmonary vasoconstriction. Vol. 48, *Cardiovascular Research*. *Cardiovasc Res*; 2000. p. 23–33.
11. Gerges C, Skoro-Sajer N, Lang IM. Right ventricle in acute and chronic pulmonary embolism (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2014;4(3):378–86.
12. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart*. 2011 Mar 15;97(6):473–8.
13. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: A prospective validation study. *Circulation*. 2011 Dec 13;124(24):2716–24.
14. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman M V., et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2018 Dec 14;39(47):4186–95.
15. Pollack C V., Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter

- emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Feb 8;57(6):700–6.
16. Penaloza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Annals of Emergency Medicine*. 2013;62(2):117-124.e2.
 17. Qanadli SD, El Hajjam M, Mesurolle B, Barre O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: Prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*. 2000 Nov 1;217(2):447–55.
 18. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: Diagnosis and risk stratification in a single test. *European Heart Journal*. 2011 Jul;32(13):1657–63.
 19. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Czurzyński M, Kurnicka K, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(6):553–60.
 20. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016 Sep 1;29(9):907–13.
 21. Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, et al. Outcome of patients with right heart thrombi: The Right Heart Thrombi European Registry. *European Respiratory Journal*. 2016 Mar 1;47(3):869–75.
 22. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernández S, Zamorano JL, et al. Prognostic Significance of Right Heart Thrombi in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2017 Feb 1;151(2):409–16.
 23. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2014 Mar 19;311(11):1117–24.
 24. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet*. 2017 Jul 15;390(10091):289–97.
 25. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman M V., Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism: A systematic review of management outcome studies. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009 May;101(5):886–92.
 26. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism A Meta-Analysis. 2007;
 27. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *European Respiratory Journal*. 2012 Apr 1;39(4):919–26.
 28. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: The PREP study, a prospective multicenter cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010 Jan 15;181(2):168–73.
 29. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(7):1509–14.

30. Dudzinski DM, Giri J, Rosenfield K. Interventional Treatment of Pulmonary Embolism. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017 Feb 1;10(2).
31. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2014 Apr 10;370(15):1402–11.
32. Schultz J, Andersen A, Kabrhel C, Nielsen-Kudsk JE. Catheter-based therapies in acute pulmonary embolism. Vol. 13, *EuroIntervention*. EuroPCR; 2018. p. 1721–7.
33. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage A Meta-analysis. *JAMA [Internet]*. 2014;311(23):2414–21.
34. Kahn SR, Houweling AH, Granton J, Rudski L, Dennie C, Hirsch A. Long-term outcomes after pulmonary embolism: Current knowledge and future research. Vol. 25, *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 407–15.
35. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: Saves lives but underused. *American Journal of Medicine*. 2012 May 1;125(5):465–70.
36. Pollak JS. Catheter-Based Therapies for Pulmonary Emboli. Vol. 39, *Clinics in Chest Medicine*. W.B. Saunders; 2018. p. 651–8.
37. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann L V. Catheter-directed Therapy for the Treatment of Massive Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis of Modern Techniques. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2009 Nov 1;20(11):1431–40.
38. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: A systematic review. Vol. 35, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2014. p. 758–64.
39. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015 Aug 24;8(10):1382–92.
40. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014 Jan 28;129(4):479–86.
41. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, Demarco FJ, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT) Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. 2015
42. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1402–11.

8. ANEXOS

Anexo 1: Criterios de Wells

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA PROBABILIDAD DE TEP (CRITERIOS DE WELLS)	
FACTOR	PUNTOS
Signos de trombosis venosa profunda	3
Es menos probable un diagnóstico alternativo que el TEP	3
Frecuencia cardíaca > 100 lpm	1,5
Intervención quirúrgica las 4 semanas previas	1,5
Trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar previas	1,5
Hemoptisis	1
Cáncer	1

- Probabilidad alta: > 2 puntos.
- Probabilidad media: 1-2 puntos.
- Probabilidad baja: < 1 punto.

Anexo 2: Índice de Severidad de Embolismo Pulmonar simplificado (sPESI)

sPESI: ÍNDICE DE SEVERIDAD DE EMBOLISMO PULMONAR SIMPLIFICADO	
VARIABLE	PUNTOS
Edad > 80 años	1
Antecedente de cáncer	1
Antecedente de enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca > 110 lpm	1
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	1
Saturación de oxígeno < 90%	1

- TEP de bajo riesgo: sPESI = 0
- TEP de alto riesgo: sPESI \geq 1,

Anexo 3: Clasificación hemorrágica TIMI

TIPO DE HEMORRAGIA	CARACTERÍSTICAS
Mayor	Hemorragia intracraneal o hemorragia clínicamente manifiesta con descenso de la hemoglobina \geq 5 g/dl o descenso del hematocrito \geq 15%
Menor	Hemorragia clínicamente manifiesta con descenso de la hemoglobina de 3 a < 5 g/dl o descenso del hematocrito \geq 10%
Mínimo	Hemorragia clínicamente manifiesta con descenso de la hemoglobina < 3 g/dl o descenso del hematocrito < 9%