

Facultad de Medicina y Enfermería - Campus de Gipuzkoa

## **CÓDIGO** **GiTEP**

# **OPTIMIZACIÓN DE LA ATENCIÓN EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR GRAVE EN EL ÁMBITO DE GIPUZKOA DESDE UNA INTERVENCIÓN MULTIDISCIPLINAR**

Tesis presentada por

**KARLOS REVIEJO JAKA**  
Para optar al grado de Doctor

Donostia, 2018

Facultad de Medicina y Enfermería - Campus de Gipuzkoa

# CÓDIGO **gi**TEP

## **OPTIMIZACIÓN DE LA ATENCIÓN EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR GRAVE EN EL ÁMBITO DE GIPUZKOA DESDE UNA INTERVENCIÓN MULTIDISCIPLINAR**

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Cirugía y Medicina

Departamento de Medicina

Directores:

Felix Zubia Olaskoaga  
Gabriel Txoperena Altzugarai

Donostia, 2018

***A Cristina y Ander***

# AGRADECIMIENTOS

A la Universidad del País Vasco – Euskal Herriko Unibertsitatea, por haber hecho posible la realización de esta tesis.

Al Dr. Felix Zubia, Director de la tesis, por su disponibilidad, interés y colaboración para llevarla a cabo.

Al Dr. Gabriel Txoperena, Codirector, por su docencia, apoyo incondicional y colaboración, tanto en la realización de este trabajo, como en mi formación como médico intensivista.

Al personal médico y de enfermería de los servicios de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Donostia y Policlínica Gipuzkoa, sin los cuales no hubiera sido posible realizar este proyecto.

Al personal médico de los Servicios Cardiología Intervencionista y Cirugía Cardíaca por su colaboración fundamental y necesaria. En especial a Xoan Carlos San Martin por su implicación, asesoramiento y desarrollo de la técnica intervencionista.

Al personal médico de los Servicios de Neumología y Hematología, por su gran trabajo y colaboración en el seguimiento de todos los pacientes.

A todos los servicios médicos e intervencionistas implicados, por hacer realidad este protocolo multidisciplinar.

A la Dras. Marta Iriarte y María Pascal, por creer en el protocolo, colaborar y ser parte fundamental en su desarrollo.

A la Dra. Edurne Laviñeta, compañera de trabajo incansable y amiga, por enseñarme a trabajar con temperamento enérgico y tesón, además de animarme a perseverar en este proyecto.

Al Dr. Iñaki Arcega, por su inestimable ayuda en la lectura y corrección del texto, con críticas constructivas y valiosas sugerencias.

Al Dr. Fermín Alberdi, por su compañerismo, formación y docencia tanto en la metodología de la investigación y estadística, como en el trabajo del día a día.

A la Dra. Cristina Sarasketa, por su tiempo y dedicación.

A Beatriz García y Rosana Barba, por su apoyo logístico tan necesario para poder avanzar en numerosas fases del trabajo.

A mi familia, por entenderme, apoyarme y haberme animado a realizar este trabajo, que ha robado muchas horas de mi tiempo libre.

# ÍNDICE

## INTRODUCCIÓN ..... 22

1. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR.....	23
2. DIAGNÓSTICO - ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN EL TEP AGUDO .....	27
3. TRATAMIENTO DEL TEP AGUDO.....	37
4. EQUIPOS DE RESPUESTA EN EL TEP AGUDO - PERT.....	45
5. PROBLEMÁTICA Y EVOLUCIÓN EN LA ATENCIÓN A LOS PACIENTES CON TEP GRAVE EN GIPUZKOA.....	47
6. DESARROLLO DEL PROCESO PARA UN ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR EN LA ATENCIÓN DEL TEP EN GIPUZKOA: CÓDIGO GiTEP .....	55
7. CERTIFICACIÓN EN EL PROCESO DE ASISTENCIA HOSPITALARIA DEL TEP POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA - SEPAR.....	67

## OBJETIVOS ..... 70

HIPÓTESIS.....	71
OBJETIVOS .....	71

## MATERIAL Y MÉTODO ..... 73

1. DISEÑO.....	74
2. PACIENTES.....	74
3. PERIODO DE ESTUDIO.....	75
4. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	75
5. ÁMBITO .....	75
6. VARIABLES.....	76
7. DEFINICIONES.....	86
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	90
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	92

## **RESULTADOS..... 93**

<b>1. CARACTERÍSTICAS GENERALES .....</b>	<b>94</b>
<b>2. ESTRATIFICACIÓN, TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES .....</b>	<b>100</b>
2.1. ESTRATIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD.....	100
2.2. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE SANGRADO .....	102
2.3. TRATAMIENTO DE LOS TEP EN LA UCI .....	106
2.4. COMPLICACIONES Y RESULTADOS HOSPITALARIOS .....	110
<b>3. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD .....</b>	<b>115</b>
3.1. DIAGNÓSTICO ESTRATIFICADO DEL TEP SEGÚN EL MODELO DE LA ESC 2014.....	115
3.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MORTALIDAD HOSPITALARIA.....	117
3.3. RESUMEN DE FACTORES PRONÓSTICOS Y CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO.....	125
<b>4. COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES INGRESADOS POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR GRAVE ANTES DEL 2012 CON EL PROTOCOLO – CÓDIGO GITEP ....</b>	<b>127</b>
4.1. OBJETIVOS DE EFICACIA.....	129
4.2. OBJETIVOS DE SEGURIDAD .....	133
<b>5. SEGUIMIENTO A LOS SEIS MESES .....</b>	<b>135</b>
5.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA .....	136
5.2. COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS VENOSAS.....	141
5.3. SITUACIÓN CLÍNICA .....	142
5.4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS .....	143
5.5. ANTICOAGULACIÓN TRAS EL EPISODIO DE TEP .....	147
<b>6. ESTÁNDARES DE CALIDAD DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR) PARA EL MANEJO DEL TEP .....</b>	<b>148</b>

## **DISCUSIÓN..... 150**

<b>1. CARACTERÍSTICAS GENERALES .....</b>	<b>152</b>
<b>2. DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO .....</b>	<b>159</b>
<b>3. TRATAMIENTO .....</b>	<b>163</b>
<b>4. SEGUIMIENTO .....</b>	<b>166</b>
<b>5. EQUIPOS DE RESPUESTA AL EMBOLISMO PULMONAR: PERT O CÓDIGO TEP ...</b>	<b>171</b>

## **CONCLUSIONES..... 173**

<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES .....</b>	<b>174</b>
<b>FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD HOSPITALARIA .....</b>	<b>175</b>
<b>INFLUENCIA DEL NUEVO PROTOCOLO GiTEP INICIADO EN 2012: EFICACIA Y SEGURIDAD .....</b>	<b>176</b>
<b>SUPERVIVENCIA. SEGUIMIENTO A 6 MESES .....</b>	<b>177</b>
<b>ANÁLISIS DE LOS INDICADORES DE CALIDAD DE LA SEPAR ANTES Y DESPUÉS DEL NUEVO PROTOCOLO GiTEP .....</b>	<b>178</b>

## **BIBLIOGRAFÍA ..... 179**



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> Escala PESI.....	28
<b>TABLA 2.</b> Escala PESI simplificada .....	29
<b>TABLA 3.</b> Contraindicaciones para la Fibrinólisis: Absolutas y relativas .....	33
<b>TABLA 4.</b> Escala de Riesgo de Sangrado RIETE.....	34
<b>TABLA 5.</b> Escala de Riesgo Hemorrágico CRUSADE.....	35
<b>TABLA 6.</b> Criterios Certificación en el Proceso de Asistencia del TEP de la SEPAR.....	68
<b>TABLA 7.</b> Variables Independientes: Epidemiológicas y Administrativas.....	77
<b>TABLA 8.</b> Variables Independientes: Antecedentes personales.....	78
<b>TABLA 9.</b> Variables Independientes: Clínica Pre-tratamiento.....	79
<b>TABLA 10.</b> Variables Independientes: E. Complementarias Pre-tratamiento.....	80
<b>TABLA 11.</b> Variables Independientes: Escalas de Riesgo .....	80
<b>TABLA 12.</b> Variables Independientes: Relacionadas con el tratamiento .....	81
<b>TABLA 13.</b> Variables Independientes: Clínico-analíticas post-tratamiento en la UCI .....	82
<b>TABLA 14.</b> Variables Independientes: Seguimiento .....	83
<b>TABLA 15.</b> Variables Dependientes: Hospitalarias y Seguimiento .....	85
<b>TABLA 16.</b> Antecedentes Personales y Factores de Riesgo relacionados con la ETV .....	95
<b>TABLA 17.</b> Signos y Síntomas al ingreso hospitalario relacionados con la ETV.....	97
<b>TABLA 18.</b> Datos Clínicos de severidad al ingreso relacionados con la ETV .....	98
<b>TABLA 19.</b> Marcadores de Gravedad y Distribución de los TEP ingresados en la UCI .....	101
<b>TABLA 20.</b> Diferencias en la Contraindicación para la Fibrinólisis Sistémica por grupos de tratamiento del TEP: Reperusión 1ª (FS, IQ-CEC o TFI) frente a Anticoagulación sola....	102
<b>TABLA 21.</b> Escala de Riesgo de sangrado RIETE: distribución de los pacientes ingresados en la UCI con TEP por Niveles de Riesgo, sangrado esperado y observado .....	103
<b>TABLA 22.</b> Escala RIETE con puntuación mayor 2,5: Riesgo de Hemorragia con amenaza vital, Sensibilidad, Especificidad, curva ROC y valores predictivos para los TEP graves de Gipuzkoa.....	104
<b>TABLA 23.</b> Escala de Riesgo de sangrado CRUSADE: distribución de los pacientes ingresados en la UCI con TEP por Niveles de Riesgo, sangrado esperado y observado.....	104
<b>TABLA 24.</b> Escala CRUSADE con puntuación mayor 40: Riesgo de Hemorragia con amenaza vital, Sensibilidad, Especificidad, curva ROC y valores predictivos para los TEP graves de Gipuzkoa .....	105

<b>TABLA 25.</b> Resumen de Características, Estratificación de Riesgo, Signos y Síntomas de los pacientes con TEP al ingreso en la UCI .....	108
<b>TABLA 26.</b> Resumen de Complicaciones, Estancia Media y Mortalidad de los TEP ingresados en la UCI distribuidas según el Tipo de Tratamiento Realizado .....	112
<b>TABLA 27.</b> Asociación de las Variables Epidemiológicas y Antecedentes Personales con la Mortalidad .....	117
<b>TABLA 28.</b> Asociación de los Síntomas, Signos y Datos de Severidad en el diagnóstico del TEP al ingreso con la Mortalidad.....	118
<b>TABLA 29.</b> Asociación de los Marcadores de Gravedad y Carga Trombótica con la Mortalidad .....	119
<b>TABLA 30.</b> Asociación del Tratamiento y las Complicaciones en UCI con la Mortalidad .	120
<b>TABLA 31.</b> Factores de Riesgo asociados con la Mortalidad - Cuantificación del Riesgo.	126
<b>TABLA 32.</b> Distribución de las variables analizadas en los pacientes ingresados en la UCI por TEP, según la distribución antes o después del protocolo GiTEP 2012.....	128
<b>TABLA 33.</b> Mortalidad Hospitalaria pre y post 2012: porcentaje y estimación de riesgo sin ajustar y ajustado con regresión múltiple .....	130
<b>TABLA 34.</b> Variables seleccionadas como posibles confundidoras tras el análisis univariante .....	131
<b>TABLA 35.</b> Modelos utilizados para el ajuste de la OR en la mortalidad en relación a la puesta en marcha del protocolo GiTEP 2012.....	132
<b>TABLA 36.</b> Fracaso Renal Agudo observado pre y post 2012: porcentaje y estimación de riesgo sin ajustar y ajustado con regresión múltiple .....	133
<b>TABLA 37.</b> Modelos de variables utilizados para el ajuste de la OR del FRA en relación a la puesta en marcha del protocolo GiTEP 2012.....	134
<b>TABLA 38.</b> Diferencias en la supervivencia a los 6 meses de seguimiento tras el TEP entre los grupos pre y post 2012: porcentaje y estimación de riesgo ajustado y sin ajustar con regresión múltiple .....	140
<b>TABLA 39.</b> Pruebas complementarias realizadas durante el seguimiento en los primeros 6 meses a los pacientes ingresados en la UCI por un TEP .....	143
<b>TABLA 40.</b> Criterios para la certificación en el manejo de pacientes con TEP de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) .....	149

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Tratamiento Individualizado .....	56
<b>Figura 2.</b> Protocolo de Actuación: CÓDIGO GiTEP .....	57
<b>Figura 3.</b> Diagrama de Flujo del Proceso GiTEP .....	63
<b>Figura 4.</b> Nº de Casos ingresados en la UCI por TEP y su Procedencia/año .....	94
<b>Figura 5.</b> Edad media y distribución por décadas de edad .....	96
<b>Figura 6.</b> Pruebas complementarias .....	99
<b>Figura 7.</b> Nº de Casos y Diagnóstico según el Modelo de la ESC 2014.....	100
<b>Figura 8.</b> Contraindicaciones para la Fibrinólisis .....	102
<b>Figura 9.</b> Distribución de las Escalas de Riesgo de Sangrado .....	105
<b>Figura 10.</b> Tratamiento realizado en la UCI en diferentes etapas .....	106
<b>Figura 11.</b> Mortalidad Hospitalaria, Causas y Lugar de fallecimiento .....	113
<b>Figura 12.</b> Destino al Alta de la UCI .....	114
<b>Figura 13.</b> Mortalidad Hospitalaria: Grupos de Riesgo Vital .....	115
<b>Figura 14.</b> Mortalidad Hospitalaria: Tratamiento realizado en la UCI .....	121
<b>Figura 15.</b> Mortalidad Hospitalaria: Revascularización Primaria en TEP de AR.....	122
<b>Figura 16.</b> Mortalidad Hospitalaria: Tratamiento realizado en la UCI en AR .....	123
<b>Figura 17.</b> Mortalidad Hospitalaria: Tratamiento realizado en la UCI en RIA .....	124
<b>Figura 18.</b> Curva de supervivencia KM a los 6 meses .....	136
<b>Figura 19.</b> Curvas de supervivencia KM a los 6 meses: Enfermedad Oncológica .....	137
<b>Figura 20.</b> Curvas de supervivencia KM a los 6 meses: Modelos ESC 2014 .....	138
<b>Figura 21.</b> Curvas de supervivencia KM a los 6 meses: Protocolo Código GiTEP .....	139
<b>Figura 22.</b> Grado Funcional de Disnea a los 6 meses: según el Código GiTEP .....	142
<b>Figura 23.</b> Grado de Disfunción del VD a los 6 meses: según el Código GiTEP .....	144
<b>Figura 24.</b> Distribución de la PSAP $\geq$ 40 mm Hg a los 6 meses: según los diferentes Grupos de Riesgo según el Modelo ESC 2014 .....	145

## SIGLAS Y ACRÓNIMOS

<b>ACV</b>	Accidente Cerebro Vascular
<b>ACCP</b>	American College of Chest Physicians
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>BCRI</b>	Bloqueo Completo de Rama Izquierda
<b>BCRD</b>	Bloqueo Completo de Rama Derecha
<b>BIRI</b>	Bloqueo Incompleto de Rama Izquierda
<b>BNP</b>	Péptido Natriurético Cerebral
<b>BOE</b>	Boletín Oficial del Estado
<b>CCEE</b>	Consultas Externas
<b>CEC</b>	Circulación Extracorpórea
<b>CEIC</b>	Comité de Ética e Investigación Clínica
<b>CRD</b>	Centre for Reviews and Dissemination – Registro de datos
<b>DEM</b>	Disociación Electro-Mecánica
<b>ECA</b>	Ensayo Clínico Aleatorizado
<b>ECMO</b>	Oxigenador de Membrana Extracorpórea
<b>EPOC</b>	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ETT</b>	Ecocardiografía Transtorácica
<b>ETV</b>	Enfermedad Tromboembólica Venosa
<b>FMO</b>	Fracaso Multiorgánico
<b>FS</b>	Fibrinólisis Sistémica
<b>GiTEP</b>	Equipo de Respuesta al Tromboembolismo Pulmonar en Gipuzkoa
<b>GF-NYHA</b>	Grado Funcional condicionado por la disnea según la NYHA
<b>HBPM</b>	Heparina de Bajo Peso Molecular
<b>HTP</b>	Hipertensión Pulmonar
<b>HTPC</b>	Hipertensión Pulmonar Crónica
<b>IAMSEST</b>	Infarto Agudo de Miocardio Sin Elevación del ST
<b>ICC</b>	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
<b>ICD</b>	Insuficiencia Cardíaca Derecha
<b>IQ-CEC</b>	Embolectomía Pulmonar Quirúrgica con Circulación Extracorpórea
<b>NNH</b>	Número necesario de pacientes a tratar para que se produzca un evento adverso – Number Needed to Harm

<b>NNT</b>	Número necesario de pacientes a tratar para que se produzca un evento beneficioso – Number Needed to Treat
<b>NYHA</b>	Asociación del Corazón de Nueva York
<b>OSI</b>	Organización Sanitaria Integrada por un hospital y su comarca de referencia.
<b>OSID</b>	Organización Sanitaria Integrada Donostialdea
<b>PAP</b>	Presión en la Arteria Pulmonar
<b>PERT</b>	Equipo de Respuesta al Embolismo Pulmonar
<b>PESI</b>	Índice de Severidad del Embolismo Pulmonar
<b>PG</b>	Policlínica Gipuzkoa
<b>PSAP</b>	Presión Sistólica en la Arteria Pulmonar
<b>RD</b>	Real Decreto
<b>RIETE</b>	Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica
<b>RIQ</b>	Rango Intercuartil
<b>RR</b>	Riesgo Relativo
<b>rtPA</b>	Alteplasa
<b>SI</b>	Shock Índice
<b>TA</b>	Tensión Arterial
<b>TAC</b>	Tiempo de Coagulación Activado con Caolín
<b>TAPSE</b>	Desplazamiento Sistólico del Anillo Tricúspideo
<b>TC</b>	Tomografía Computerizada
<b>TEP</b>	Tromboembolismo Pulmonar BR – Bajo Riesgo RIB – Riesgo Intermedio-bajo RIA – Riesgo Intermedio-alto AR – Alto Riesgo
<b>TFI</b>	Terapia Fármaco-Invasiva guiada por catéter
<b>TNK</b>	Tecneteplasa
<b>TVP</b>	Trombosis Venosa Profunda
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>VCI</b>	Vena Cava Inferior
<b>VD</b>	Ventrículo Derecho

## RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa y más concretamente el tromboembolismo pulmonar (TEP), representa una grave amenaza para la salud. Este estudio se ha desarrollado a lo largo de 13 años, describiendo los cambios producidos en nuestro entorno en la gestión de pacientes con TEP graves, tratando de determinar si la puesta en marcha de un protocolo de actuación multidisciplinar “Código GiTEP” está asociado con mejores resultados.

*Objetivo:* Conocer las características generales; investigar factores asociados con la mortalidad; verificar la eficacia y seguridad del nuevo protocolo desde 2012; analizar la supervivencia y seguimiento durante 6 meses y evaluar el cumplimiento de los indicadores de calidad descritos por la SEPAR.

*Método:* Estudio cuasiexperimental, con grupo control no equivalente, de los pacientes ingresados en las UCIs de Gipuzkoa entre 2004 y 2016. Seguimiento durante 6 meses, valorando la aparición de complicaciones y la supervivencia.

*Resultados:* 272 pacientes han ingresado en la UCI, la mayoría procedentes de Urgencias del H. U. Donostia. El número de casos de Alto Riesgo se ha mantenido similar (30%), aumentando los de Riesgo Intermedio desde 2012 (44%). La incidencia ligeramente superior en hombres, con edad media de 66 años. Al ingreso un 85% refiere disnea y el 25% debuta con síncope, acudiendo habitualmente en las primeras 48 horas. Como signos de gravedad, un 30% se encuentra en shock, un 7% presenta una P.C.R. y un 11% precisa intubación y ventilación mecánica invasiva. El diagnóstico se ha confirmado mediante angio-TC pulmonar con trombos centrales en el 80%, acompañado de disfunción del VD en 76% y biomarcadores positivos en más del 60%. El 57% presentan TVP concomitante. El 98,5% ha sido tratado con anticoagulación y un 38% con alguna terapia de reperfusión primaria. Ha habido un 2,9% de hemorragias con amenaza vital, siendo las complicaciones respiratorias y renales poco frecuentes y transitorias. La mediana de estancia ha sido de 3 días en UCI, 10 días en planta habitualmente Neumología y posterior seguimiento en CCEE. Una mortalidad hospitalaria del 11,4% que ha ocurrido habitualmente en los primeros días debido a una P.C.R. (61%) o a un fracaso multiorgánico (19%). Se ha podido asociar con la mortalidad: el grupo de Alto Riesgo (modelo ESC 2014) RR

14,9 (2,1-106,8), sexo masculino RR 2,2 (1,1-4,7), edad mayor de 70 años RR 2,8 (1,3-5,8), necesidad intubación RR 13,3 (7,2-24,5) , shock RR 12 (4,8-30,3), shock índice >1 RR 4,9 (2,4-9,7) , P.C.R. RR 15 (9-25,2), FRA AKIN  $\geq$  2 RR 11,2 (5,8-21,5), PESI > 3 (p= 0,0004), y la no revascularización primaria en el subgrupo Alto Riesgo OR 2,1 (8-7,2). El Código GiTEP se ha asociado con un incremento de la revascularización primaria entre los más graves (siendo la técnica de elección la Terapia Fármaco-Invasiva) y una disminución de la mortalidad a 30 días RR 4,3 (1,2-15,7). No se ha acompañado de un incremento de eventos adversos, con ausencia de hemorragias con riesgo vital. Se ha realizado seguimiento al 91,7%, la mayoría en las CCEE de Neumología. La supervivencia a los 6 meses ha sido del 86,4%, con seis fallecidos durante el seguimiento, todos por enfermedad oncológica activa. No ha habido diferencias entre los que tienen la enfermedad en remisión completa y los que no tienen cáncer. Los de Alto Riesgo presentan menor supervivencia (66%) frente a los de Riesgo Intermedio y Bajo Riesgo (mayor del 95%), aunque esta diferencia se explica con la mortalidad de la fase hospitalaria. La supervivencia ha sido significativamente mayor con el Código GiTEP. No ha habido recurrencias de TEP en 6 meses y se han diagnosticado 5,9% de TVP “de novo” la mayoría tras la suspensión de la anticoagulación oral. El 27% refieren disnea (la mayoría de G.F. II), un 10% presentan disfunción ligera del VD (moderada-severa un 2%) y un 9% tienen una PSAP > 40 mm Hg. El Código GiTEP se ha asociado con una reducción significativa de esta PSAP, destacando que solo se ha realizado ETT a un 63% de los seguimientos (70% de los sintomáticos). Un 17% presentan trombos persistentes en la Angio-TC pulmonar y el 11% mantienen el Dímero D elevado de forma persistente. Desde 2012 el número de pruebas complementarias se ha incrementado. La anticoagulación oral se ha realizado con Sintrom® en la mayoría de los casos y a los 6 meses la mitad de los pacientes siguen anticoagulados.

*Conclusiones:* Los factores asociados con la mortalidad han sido el grupo de Alto Riesgo, sexo masculino, edad mayor de 70 años, necesidad intubación, shock, shock índice >1, P.C.R., FRA AKIN  $\geq$  2, PESI > 3 y la no revascularización primaria en el subgrupo Alto Riesgo. El Código GiTEP se ha asociado con un tratamiento más proactivo y una menor mortalidad, sin aumento de los eventos adversos. También ha habido una mejoría en los indicadores de calidad de la SEPAR pasando a una certificación con Grado de Excelencia.

# INTRODUCCIÓN

---



## 1. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), representa una grave amenaza para la salud, el bienestar y la vida de un gran número de pacientes en todo el mundo. La tasa de incidencia oscila entre 75 y 269 casos por cada 100.000 habitantes/año. Este riesgo se duplica aproximadamente con cada década, a partir de los 40 años, por lo que en sujetos de 70 puede llegar a ser de 700 por 100.000 habitantes/año [1]. Dado el envejecimiento de las sociedades de todo el mundo, se espera un número creciente de personas diagnosticadas de ETV y de TEP, su complicación más grave, que precisarán hospitalización pudiendo fallecer por esta causa [2].

A pesar de la importancia epidemiológica y de su alta mortalidad a corto plazo (hasta un 10% de los pacientes con TEP agudo fallecen en los 3 primeros meses tras el diagnóstico [3]), parece existir cierta falta de conciencia pública y un nivel de conocimiento inferior en relación a otras enfermedades cardiovasculares [4].

Si añadimos la dificultad diagnóstica que entraña, por lo inespecífico de sus síntomas, hace que muchos casos pasen desapercibidos, fallezcan sin ser tratados o sean diagnosticados tardíamente ya con secuelas establecidas. Aún con la mejoría en las técnicas diagnósticas, se considera que puede haber hasta un 70% de casos infradiagnosticados. Consecuencia de ello es la gran variabilidad descrita en los estudios epidemiológicos sobre la ETV, dependiendo tanto del área geográfica como del tipo de estudio.

En nuestro ámbito, la Revista Española de Cardiología publicaba en 2001 una guía práctica en TEP e hipertensión pulmonar (HTP) [5] concluyendo que el TEP era frecuente en pacientes hospitalizados, presentando elevadas tasas de mortalidad (el 30% en pacientes no tratados). El diagnóstico se consideró como difícil, ya que se podía acompañar o simular otras enfermedades cardiopulmonares. Las pruebas diagnósticas no invasivas tenían una baja sensibilidad y especificidad. Nuevas alternativas como la determinación de dímero D o la tomografía computerizada (TC) helicoidal incrementaban la precisión diagnóstica. El tratamiento de elección

consistía en la administración de heparina durante 5-10 días y posteriormente anticoagulantes orales durante 3-6 meses. La prevención con heparinas en los pacientes de alto riesgo demostraba claros beneficios. Otros estudios valorando el tratamiento anticoagulante, demostraban una disminución de la mortalidad por recurrencia de TEP del 30 al 8% (nivel de evidencia A) [6-9].

Actualmente seguimos sin datos reales sobre su incidencia y distribución. En 2008 Ricardo Guijarro Merino y colaboradores [10] realizaron un análisis de las altas hospitalarias codificadas por el Sistema Nacional de Salud. Según este estudio, en España, entre 1999 y 2005, la ETV representó el 0,82% (0,69%-0,92%) del total de altas hospitalarias. La tasa calculada de diagnósticos para el total de altas hospitalarias en 2005 fue 103/100.000 habitantes, con una estimación de diagnósticos totales en España (hospitalizados o no) de 154/100.000. El 53% (82/100.000) fueron TEP, con una tendencia ascendente, y el 47%, trombosis venosa profunda (TVP), con una tendencia descendente. La conclusión a la que llegaron fue que la ETV representaba, también en España, un serio problema de salud con una alta morbi-mortalidad que parecía estar aumentando a pesar del mejor diagnóstico y las evidencias acumuladas en tromboprofilaxis.

En 2002, se publicó en Estados Unidos un artículo especial sobre la embolia pulmonar [11], haciendo un repaso de la evolución de la enfermedad desde el estudio realizado por el Laboratorio de Dexter en 1975 [12], en el que se estimó una incidencia de 630.000 casos/año con TEP, considerando que la embolia pulmonar era la causa principal de 100.000 muertes, y contribuía a otros 100.000 fallecimientos en los pacientes con enfermedades coexistentes graves, fundamentalmente cardiopatías y cáncer. Detectó que el 11% fallecían en la primera hora, lo que podría considerarse como una mortalidad inevitable. El problema residía en que sólo el 29% de los que superaban esta hora eran diagnosticados correctamente y recibían tratamiento, si bien presentaban una baja mortalidad (8%). Se concluía que, superada esa primera hora crítica, los pacientes que morían de una embolia pulmonar lo hacían fundamentalmente más por un fallo en el diagnóstico que no por la falta de respuesta al tratamiento.

J. E. Dalen evaluaba estas estimaciones 25 años después, observando que la tasa de mortalidad en pacientes diagnosticados y tratados por embolia pulmonar parecía haberse reducido de un 8% [9] a menos de un 5% [13,14]. Lamentablemente, no se hallaron estudios que indicasen que la tasa de diagnóstico hubiera variado, y tampoco consideraban que el porcentaje de pacientes que fallecían en la primera hora por un cuadro masivo hubiera cambiado. Su conclusión principal [11] volvía a ser que la mayoría de las muertes por embolia pulmonar (más del 90 %) seguía produciéndose en los pacientes que no recibían tratamiento dirigido, mientras que los diagnosticados y tratados con anticoagulación, presentaban una alta supervivencia.

En la primera década del siglo XXI estas resoluciones parecen mantenerse y expertos de diferentes Sociedades Médicas coinciden en que el TEP sigue siendo un problema de salud de primer orden, menos frecuente que la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, pero de igual gravedad.

Es justo decir que recientemente se han producido importantes avances en la estratificación del riesgo de fallecimiento de estos pacientes. Los estudios y guías de práctica clínica Europeas [15,16] y Americanas [17] han servido para identificar a los de mayor riesgo (Alto Riesgo y Riesgo Intermedio-alto con una mortalidad esperada > 15% y entre 3-15% respectivamente), en los que recomiendan tratamientos más agresivos aunque, no exentos de riesgo, como la fibrinólisis sistémica.

Resulta de gran interés analizar las consecuencias derivadas del episodio agudo en su globalidad, valorando no solo la morbi-mortalidad y recurrencia en la fase hospitalaria, sino también las posibles limitaciones y secuelas derivadas del mismo. Esto último es lo que se está definiendo como el “Síndrome post-TEP” [18,19], no explicable solo por el desarrollo de una hipertensión pulmonar crónica (HTPC) secundaria, poco frecuente (1-4%) en comparación con el número de pacientes que persisten sintomáticos durante el seguimiento. Resulta muy difícil establecer una relación causa – efecto entre el TEP y la HTPC, aunque hay autores que consideran que el papel de embolia pulmonar en el desarrollo de esta complicación podría estar infraestimado.

El aumento exponencial de publicaciones relacionadas con la atención a los pacientes con TEP que podemos encontrar en los últimos 2 años, abarcando campos como los avances en el diagnóstico, la estratificación del riesgo y nuevos enfoques terapéuticos, indican que las cosas están cambiando.

## 2. DIAGNÓSTICO - ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN EL TEP AGUDO

### 2.1. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO VITAL A PRIORI

La embolia pulmonar ha sido considerada históricamente una enfermedad poco conocida y mal entendida. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, existen grandes discrepancias en las tasas de mortalidad y recidiva comunicadas. Comienzan entonces a publicarse análisis de mortalidad, buscando detectar factores pronósticos que ayuden a explicar la evolución de la enfermedad.

El Registro Cooperativo Internacional de Embolia Pulmonar (ICOPER) [20] podría considerarse el primer gran estudio prospectivo que se estableció con la intención de identificar los factores asociados con la muerte en el TEP. En sus conclusiones, hace más de 25 años, ya alertaba sobre la importancia de esta enfermedad y su elevada mortalidad (11,4 % en las primeras 2 semanas y 15,3 % a los 3 meses). Mediante un modelo de regresión múltiple identificaban 7 factores que se asociaban significativamente con un aumento de la misma:

- **Inestabilidad hemodinámica o shock** (tensión arterial (TA) < 90 mm Hg durante 15 minutos o la necesidad de soporte inotrópico) con independencia del tratamiento
- **Disfunción del ventrículo derecho** (VD) tanto en pacientes inestables como estables [21–24]. (La asociación también se mantiene entre la disfunción del VD y un aumento de eventos tromboembólicos recurrentes [25])
- Taquipnea (más de 20 respiraciones por minuto)
- Edad mayor de 70 años
- Presencia de cáncer
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC)
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

La escala más validada para valoración pronóstica de enfermos con TEP agudo, basada en parámetros clínicos, es el Índice de Severidad del Embolismo Pulmonar – PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) [26][27]. Mediante regresión logística identificaron once variables (dos demográficas, tres de comorbilidad, y otras seis del cuadro clínico), que permiten clasificar a los enfermos en cinco clases pronósticas, con diferentes niveles de mortalidad en los primeros 30 días del episodio agudo (Tabla 1). Concebida como un instrumento de evaluación rápida en Servicios de Urgencias y Emergencias, su fin principal es poder seleccionar aquellos pacientes de bajo riesgo [28].

**TABLA 1.** Escala PESI

Escala PESI (variables)	Puntos
Edad	1/año
Sexo masculino	10
Cáncer	30
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
Frecuencia cardíaca $\geq$ 110 l.p.m.	20
Tensión arterial sistólica $<$ 100 mm Hg	30
Frecuencia respiratoria $\geq$ 30 r.p.m.	20
Temperatura $<$ 36 °C	20
Estado mental alterado	60
Saturación O <sub>2</sub> $<$ 90%	20

Fallecimiento a los 30 días		
Total Puntos	Clase	Nivel de Riesgo
$<$ 65	I	<b>Muy bajo</b>
66 - 85	II	<b>Bajo</b>
86 - 105	III	<b>Intermedio</b>
106 - 125	IV	<b>Alto</b>
$>$ 125	V	<b>Muy alto</b>

*Variables, puntuación, clase y nivel de riesgo de muerte en los primeros 30 días*

Los propios autores consideraron que el número de variables era demasiado elevado para un Servicio de Urgencias, habitualmente con una gran carga asistencial y lo modificaron para simplificarlo. Mediante un estudio de evaluación se han comparado ambas escalas observando que el PESI simplificado no es inferior en su capacidad de predicción de los TEP agudos de bajo riesgo [29] (Tabla 2).

TABLA 2. Escala PESI simplificada

Edad > 80 años	1
Cáncer	1
Enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca $\geq$ 110 l.p.m.	1
Tensión arterial sistólica < 100 mm Hg	1
Saturación O <sub>2</sub> < 90%	1

Fallecimiento a 30 días	
Total Puntos	Riesgo
0	Bajo
$\geq$ 1	Alto

Variables, puntuación y nivel de riesgo de muerte en los primeros 30 días

La integración de los parámetros clínicos, tanto con las pruebas de imagen (nuevas generaciones de angio-TC y Ecocardiografía fundamentalmente), como con los marcadores analíticos de afectación cardiopulmonar, suponen un salto de calidad en la estratificación y tratamiento.

Entre las publicaciones que han contribuido de manera significativa a la mejora en el manejo integral de la ETV en los últimos años, destacan la declaración científica publicada en 2011 por la Asociación Americana de Corazón (AHA) [17], y más recientemente la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda (ESC) [16] en 2014. Gracias a ellas, se han unificado criterios diagnósticos y factores de riesgo, estratificando a los pacientes según el riesgo de muerte en 3 grupos:

#### A. DECLARACIÓN CIENTÍFICA DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE CORAZÓN

**A.1. Masivo:** definido por la existencia de inestabilidad hemodinámica persistente (más de 15 minutos) con hipotensión (TA sistólica < 90 mm Hg o necesidad de soporte inotrópico), no debida a una causa distinta de la embolia pulmonar, como arritmia, hipovolemia, sepsis, disfunción del ventrículo izquierdo, falta de pulso o bradicardia profunda persistente (frecuencia cardíaca de 40 l.p.m. con signos o síntomas de shock).

La mortalidad esperada se estima superior al 25%, y en caso de resucitación tras parada circulatoria, mayor del 65% [30].

**A.2. Submasivo:** pacientes con signos de TEP agudo, sin hipotensión (TA sistólica  $\geq 90$  mm Hg) pero con disfunción VD y/o necrosis miocárdica.

- La disfunción de VD se considera significativa si se cumple al menos una de las siguientes condiciones:
  - Dilatación del VD (diámetro VD/VI  $> 0,9$  en la ventana de 4 cámaras apical) o disfunción sistólica del VD (Presión teslesistólica VD  $> 40$  mm Hg) por ecocardiografía transtorácica (ETT).
  - Dilatación del VD (diámetro VD/VI  $> 0,9$  en la ventana de 4 cámaras apical) por angio-TC torácica.
  - Elevación del Péptido natriurético cerebral en plasma (BNP)  $> 100$  pg/mL o del pro-BNP  $> 500$  pg/mL
  - Alteraciones en el ECG: BIRD o BCRD de nueva aparición, elevación del ST o inversión de la onda T anteroseptal.
- La necrosis miocárdica vendría definida como:
  - Elevación de la troponina I ( $> 0,4$  ng/mL) o de la troponina T ( $> 0,1$  ng/mL)

La mortalidad esperada se estima en torno a un 3%.

Recomiendan evaluar la evidencia de un aumento de la gravedad en situaciones como:

- Episodios de hipotensión
- Shock Índex (Frecuencia cardíaca en l.p.m. / TA sistólica en mm Hg)  $> 1$
- Datos de insuficiencia respiratoria (saturación basal de oxígeno  $< 95\%$ , trabajo respiratorio, alteración mental, Borg score  $> 8$ ).

**A.3 Bajo Riesgo:** hemodinámica estable, sin deterioro a nivel cardíaco ni elevación de biomarcadores. Mortalidad esperada en torno al 1%.



**B. GUÍA DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA (ESC 2014)**

**B.1. Alto Riesgo:** con una mortalidad esperada a corto plazo, mayor del 15%. Pacientes hemodinámicamente inestables con shock o hipotensión y signos de disfunción del VD en las pruebas de imagen. No se considera necesario calcular el índice de gravedad de la EP (PESI original III-IV o simplificado > I) ni solicitar biomarcadores (troponina o BNP).

**B.2. Riesgo Intermedio:**

**B.2.1. Intermedio-alto:** caracterizado por la posibilidad de descompensación cardiopulmonar, con una mortalidad esperada de un 3-15%. Pacientes normotensos pero que presentan un perfil de riesgo alto determinado por:

- La disfunción de VD por criterios ETT y angio-TC
  - ETT: cociente de diámetros VD/VI al final de la diástole (0,9 o 1,0), hipocinesia de la pared libre del VD, aumento en la velocidad del chorro de regurgitación tricuspídea o combinaciones de ellos.
  - Angio-TC: aumento del VD/VI al final de la diástole (0,9 o 1,0).
- Aumento de ambos biomarcadores cardíacos circulantes:
  - Troponina I o T
  - BNP o pro-BNP
- PESI III-V o PESI simplificado  $\geq 1$

**B.2.2. Riesgo Intermedio-bajo:** pacientes normotensos con disfunción del VD pero con al menos uno de los dos biomarcadores negativos y con una mortalidad esperada de un 1-3%. Inicialmente se consideraba necesario un PESI III-V o PESI simplificado  $\geq 1$ , pero los datos de registros y estudios de cohortes indican que también habría que etiquetarlos en este grupo en caso de PESI < III o PESI simplificado 0, si presentan disfunción de VD y/o biomarcadores positivos.

**B.3. Riesgo bajo:** con una mortalidad esperada muy baja (< 1%). Pacientes normotensos con PESI I-II o PESI simplificado 0.

No se considera necesario realizar sistemáticamente pruebas de imagen o de laboratorio.

Al margen de las recomendaciones de la Guías Clínicas, y buscando identificar a los sujetos de mayor riesgo, fundamentalmente en el grupo de riesgo Intermedio, se han publicado diferentes Scores de Riesgo y Revisiones de factores pronósticos como:

**Boba Score Ampliado** [31–34]: Riesgo Intermedio-alto si **Clase III**

- Clase I (0-2 puntos); Clase II (3-5 puntos); Clase III (> 5 puntos)
- Variables:
  - TA sistólica 90-100 mm Hg (2 puntos)
  - Elevación de la Troponina (2 puntos)
  - Disfunción VD por ecocardiografía (2 puntos)
  - Frecuencia cardíaca > 100 l.p.m. (1 punto)
  - Elevación del lactato plasmático (2 puntos)

**TELOS Score** [35]: Riesgo Intermedio Alto si cumple los **3 criterios**:

- Disfunción de VD
- Elevación de Troponina
- Elevación de lactato plasmático

**UpToDate 2016** en pacientes con TEP hemodinámicamente **estables** [36]:

- Recomendación de reperfusión primaria a poder ser con técnicas guiadas por catéter en arteria pulmonar si:
  - Disfunción de VD o deterioro del mismo
  - Extensa carga trombótica: detección en la TC de abundantes coágulos en arterias pulmonares
  - Trombos en cavidades cardíacas derechas

Aunque estos documentos hacen recomendaciones, las decisiones médicas deberían incorporar otros factores como la calidad y esperanza de vida basados en la edad, las comorbilidades y los deseos del paciente. En esta valoración individualizada, la opinión del médico referente (como pudiera ser en caso de coexistir una enfermedad oncológica), debería resultar igualmente fundamental.

## 2.2. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE SANGRADO

Además de adoptar e integrar en los protocolos de tratamiento las contraindicaciones sobre la fibrinólisis sistémica (Tabla 3) derivadas de otras patologías como la cardiopatía isquémica, resulta igualmente novedosa la recomendación de realizar una valoración individualizada del riesgo de sangrado siguiendo la Guía de la AHA, que debería condicionar la elección de la terapia avanzada de reperfusión de la arteria pulmonar, en base a un equilibrio entre riesgo y beneficio.

**TABLA 3.** Contraindicaciones para la Fibrinólisis: Absolutas y relativas.

CONTRAINDICACIONES FIBRINOLISIS	
Absolutas	Relativas
Ictus en los 2 meses previos	Accidente isquémico cerebral transitorio < 6 meses
Neoplasia o aneurisma SNC	Tratamiento ocular con láser
Cirugía cerebral < 2 meses	Retinopatía hemorrágica
Cirugía o trauma mayor < 21 días	RCP > 20 minutos
Biopsia de órganos < 21 días	TA sistólica > 180 mm Hg y refractaria a tto.
Hemorragia digestiva activa < 1 mes	Antecedente de hemorragia gastrointestinal
Coagulopatía previa	Embarazo o período puerperal < 15 días
Diseccción de aorta	Extracción dentaria < 15 días
Endocarditis	Anticoagulación crónica

SNC: Sistema Nervioso Central. RCP: Resucitación Cardio Pulmonar. TA: Tensión Arterial. Tto: Tratamiento.

Lamentablemente no hay un consenso en las guías sobre cómo debería realizarse esta valoración, aunque encontramos propuestas realizadas por diferentes colectivos de especialistas como:

- **RIETE Registry Bleeding Score:**

Los investigadores del RIETE (Registro Internacional para la Enfermedad Tromboembólica venosa), propusieron esta escala de predicción del riesgo de hemorragia mayor en los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante tras el diagnóstico de un TEP o TVP (19.274 pacientes registrados de los cuales 13.057 fueron incluidos en la muestra de derivación del score, y el resto como grupo de verificación). Finalmente, mediante análisis de regresión múltiple, seleccionaron 6 variables que pudieran identificar el riesgo (Tabla 4) [37].

**TABLA 4.** Escala de Riesgo de Sangrado RIETE

Escala RIETE (variables)	Puntos	Total Puntos	Sangrado Mayor (%)	Nivel de Riesgo
Hemorragia mayor reciente (< 15 días previos a la ETV)	2,0	0	0,1	<b>Bajo</b>
Creatinina > 1,2 mg/dL	1,5	1	1,4	<b>Moderado</b>
Anemia (<13 g/dl en hombres y < 12 g/dl en mujeres)	1,5	1,5 - 2	2,2	
Cáncer	1	2,5 - 3	4,2	
Presentación clínica como TEP (vs. TVP)	1	3,5 - 4	4,4	<b>Alto</b>
Edad > 75 años	1	4,5 - 5	4,9	
<b>TOTAL PUNTOS</b>		5,5 - 6	11	
		> 6	20	

Variables y puntuación para calcular el Riesgo de Sangrado RIETE. Puntuación, Sangrado esperado (%) y Nivel Riesgo.

- **Escala ACCP** (American College of Chest Physicians) **de Riesgo Hemorrágico**

Propuesta en la 9ª edición de su guía de clínica práctica para terapia antitrombótica en la ETV [38], dirigida a pacientes anticoagulados más de 3 meses por embolia pulmonar, con una serie de variables asociadas a sangrado extraídas de la literatura, pero que no han sido validadas en una cohorte externa de pacientes con ETV.

Así, y basándonos en los estudios previamente referidos y en la experiencia clínica de los diferentes especialistas que se enfrentan a ésta y otras patologías agudas, con importante riesgo de sangrado como los síndromes coronarios agudos, decidimos que debíamos registrar y analizar en nuestra muestra 2 escalas diferentes:

-El **RIETE Bleeding Score**, diseñado para el TEP y previamente comentado.

-El **CRUSADE Bleeding Score**, que aunque desarrollado para cardiopatía isquémica, fue ideado y validado en más de 80.000 pacientes reclutados entre 2001 y 2006 en más de 400 hospitales de Estados Unidos, y que está totalmente integrado en la actividad habitual de la UCI.

Los investigadores del registro CRUSADE describen una escala de riesgo, basada en un modelo logístico predictor que, a partir de 8 variables basales (Tabla 5), proporciona la probabilidad de presentar un sangrado mayor en pacientes hospitalizados por infarto de miocardio sin elevación del ST (IAM-SEST) [39].

**TABLA 5.** Escala de Riesgo Hemorrágico CRUSADE

Escala CRUSADE (variables)	Puntos
Hematocrito basal (%)	
< 31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥ 40	0
Filtrado Glomerular Cockcroft-Gault (mg/dL)	
≤ 15	39
16-30	35
31-60	28
61-90	17
91-120	7
> 120	0
Frecuencia Cardíaca (l.p.m.)	
< 71	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
> 120	11
Tensión Arterial (mm Hg)	
< 91	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
> 200	5
Enfermedad Vasculiar Previa	
No	0
Sí	6
Diabetes Mellitus	
No	0
Sí	7
Presentación con Signos de Fallo Cardíaco	
No	0
Sí	7
Sexo	
Hombre	0
Mujer	8

Puntuación CRUSADE	Riesgo	%
0 a 20 puntos	<b>Riesgo muy bajo</b>	3,1
21 a 30 puntos	<b>Riesgo bajo</b>	5,5
31 a 40 puntos	<b>Riesgo moderado</b>	8,6
41 a 50 puntos	<b>Alto riesgo</b>	11,9
> 50 puntos	<b>Muy alto riesgo</b>	19,5

Variables y puntuación para calcular el Riesgo Hemorrágico CRUSADE. Puntuación, Riesgo y Sangrado esperado (%)

En el TEP la estratificación del riesgo de sangrado estaría dirigida a los pacientes de Alto Riesgo y a los de Riesgo Intermedio Alto seleccionados, ya que son los que a priori más se beneficiarían de una estrategia proactiva de reperfusión. Fundamentalmente en los de Riesgo Intermedio-alto, ya que tienen una mortalidad precoz significativamente más baja, y en los que el beneficio esperado por la reperfusión no debería verse penalizado por el riesgo de sangrado. Por lo tanto, un protocolo terapéutico consensuado multidisciplinar e integral, debería contemplar este aspecto a la hora de diseñar la terapia a seguir, pudiendo aumentar así la adherencia al mismo.

### 3. TRATAMIENTO DEL TEP AGUDO:

Probablemente la optimización del tratamiento, junto con la dificultad diagnóstica, sean los principales problemas a los que nos seguimos enfrentando en la actualidad. Podemos dividirlo en médico, fármaco-invasivo guiado por catéter y quirúrgico.

**LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO** consiste en la anticoagulación, que se recomienda para prevenir, tanto la muerte precoz, como la ETV sintomática recurrente. Hay evidencia de que es beneficiosa, útil y efectiva, y está indicada en cualquiera de los estratos de riesgo. Estudios de los años 60 y 70 ya demostraban una reducción de la mortalidad por recurrencia desde un 25-30% a un 2-8% [6-8]. Inicialmente se utiliza heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea con dosis de 1 mg / Kg /12 h, con posterior transición a tratamiento oral (habitualmente con acenocumarol o los nuevos anticoagulantes, según la cartera de prestaciones de cada centro hospitalario).

**LA SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO** estaría compuesta por las estrategias dirigidas a mejorar la perfusión de las arterias pulmonares: Fibrinolisis Sistémica (FS), Terapias Fármaco-Invasivas guiadas por catéter (TFI) o Técnicas Quirúrgicas con Circulación Extracorpórea (CEC), con los OBJETIVOS comunes de:

- Resolución más rápida de los síntomas (dolor torácico, disnea...)
- Estabilización cardiovascular y pulmonar
- Reducción de la postcarga VD / Presión pulmonar
- Mejora en la tolerancia al ejercicio
- Prevención de recurrencias
- Mejora en la supervivencia

Esta segunda línea es más agresiva lo que conlleva asociado RIESGOS propios de cada TÉCNICA:

### **3.1. Fibrinólisis Sistémica (FS):**

- Técnica:

Administrar 100 mg de Alteplasa (rtPA) por una vía endovenosa en infusión continua durante 2 horas. También se ha utilizado Tecneteplasa (TNK) utilizando dosis plena [40] o la mitad de la recomendada para el peso del paciente [41].

- Riesgos:

- Hemorragias graves hasta un 20%, intracraneales 3-5% [42].
- Hemorragia menor

- Limitaciones:

- Las contraindicaciones para el uso de trombolíticos y el riesgo de sangrado.

### **3.2. TFI Guiada por Catéter en la Arteria Pulmonar:**

Aunque existen múltiples procedimientos y diferentes catéteres [43], actualmente se está realizando fundamentalmente con 2 técnicas (catéteres convencionales y catéteres con ultrasonidos-USAT), sin que ninguna haya mostrado superioridad [44].

#### **Técnica 1 - CATÉTERES CONVENCIONALES:**

Puncionar una arteria radial para la monitorización de TA invasiva. Puncionar y canalizar una vena femoral. Colocar un introductor venoso con válvula hemostática de 6 Fr Introducir y subir una guía 0,35 mm. Heparinización con Heparina Sódica (para un Tiempo Activado de Caolín - TAC > 250 segundos). Introducir un Pig Tail 6 Fr regular en arteria pulmonar (medición de datos hemodinámicos y presión en AP; realización de una arteriografía pulmonar selectiva). FRAGMENTACIÓN de trombos (Pig Tail); TROMBOLISIS LOCAL (1/3 de la dosis sistémica recomendada y esperar 20 min); cambio de catéter por un Pronto 10 Fr en arteria pulmonar y ASPIRAR



manualmente los trombos con jeringa (Luer Lock Tips de 20 ml). Finalizado el procedimiento se retiran los catéteres e introductor. Punto en cruz en la vena, compresión manual y posterior vendaje compresivo [44].

- Técnica 2 - USAT (Trombolisis Asistida por Ultrasonidos):

El procedimiento es similar al anterior. Se implanta Sistema Endovascular EkoSonic® con 3 componentes: un catéter para la administración de fármacos, un dispositivo MicroSonic extraíble y una unidad de control EkoSonic® reutilizable. Una vez implantado en una o ambas arterias pulmonares, se inicia una perfusión a dosis bajas de rtPA (si es unilateral 1 mg/h durante 24 horas a través del catéter y si es bilateral 1 mg/h por cada uno de los 2 catéteres durante 12 horas; la dosis total de rtPA es la misma en ambos casos, 24 mg) a la vez que se activa el ultrasonido para facilitar la lisis del trombo. Finalizado el procedimiento se retiran los catéteres e introductor. Punto en cruz en la vena, compresión manual y posterior vendaje compresivo [45].
- Riesgos:
  - Perforación o disección vascular
  - Hemorragia principalmente pulmonar
  - Arritmias
  - Nefropatía por contraste
  - Complicaciones vasculares locales en la zona de punción
  - Mayor recurrencia que en la embolectomía abierta
- Limitaciones:
  - Necesidad de un equipo de Cardiología Intervencionista experimentado en la técnica y disponible las 24 horas / 365 días.

### 3.3. **Embolectomía Pulmonar Quirúrgica con CEC (IQ-CEC):**

- Técnica:

Procedimiento igual a una cirugía cardíaca convencional con necesidad de anestesia general, accesos vasculares, esternotomía media, anticoagulación completa endovenosa, canulación cardíaca y entrada en CEC, aunque sin necesidad de parada cardíaca (salvo foramen oval permeable con trombos en cavidades izquierdas). A corazón batiente, apertura de la arteria pulmonar y extracción manual de trombos con pinzas y maniobras de Valsalva. Cierre de arteria pulmonar, reversión de la anticoagulación, salida de bypass cardiopulmonar y cierre de esternotomía según la técnica convencional.
- Riesgos:
  - Anestésicos: accesos vasculares, vía aérea, ventilación mecánica en paciente con disfunción severa de VD, farmacológicos.
  - Relacionadas con la CEC: hemorragias cardíacas, pulmonares y mediastínicas, accidentes cerebrovasculares (ACV), daño miocárdico, vasoplejia, arritmias, fracaso renal, mediastinitis.
  - Hemorragias sistémicas por la anticoagulación completa
- Limitaciones:
  - Necesidad de un equipo de Cirugía Cardíaca experimentado en la técnica y disponible las 24 horas / 365 días.
  - Implica una importante agresión física al paciente.

Siguiendo la última **Guía de la ESC** de 2014 [16] se resumen las **INDICACIONES** de tratamiento para los 3 grupos:

1) **Alto Riesgo:**

Con una mortalidad esperada > 15%, hay consenso en que debe realizarse anticoagulación y reperfusión inmediata habitualmente con fibrinólisis sistémica (recomendación clase I, grado de evidencia B) [30].

Se mantiene la incertidumbre sobre cuál debería ser el riesgo de sangrado “aceptable” con un NNT (Number Needed to Treat) de 56 y NNH (Number Needed to Harm) de 18, cifras aún peores en el subgrupo de  $\geq 65$  años.

La indicación quirúrgica se mantiene para casos con contraindicación para la fibrinólisis o cuando ésta resultara fallida (I, C) con la TFI como alternativa a la quirúrgica, en los mismos supuestos, aunque con menor evidencia (II, B).

2) **Riesgo Intermedio-alto:**

Mortalidad esperada de 3-15%. Se recomienda anticoagulación y el ingreso en la UCI durante 48-72 horas para monitorización y seguimiento estrecho. Se desaconseja el uso rutinario de fibrinólisis sistémica debido al riesgo de sangrado intracraneal (mayor con 75 o más años) [40], realizándose únicamente en caso de descompensación cardiopulmonar (IIa, B).

La TFI (IIb, B) y la embolectomía quirúrgica (IIb, C) podrían considerarse si existiera un alto riesgo (no estandarizado) de sangrado con la fibrinólisis.

3) **Riesgo Intermedio-bajo y Bajo:**

Con una mortalidad esperada menor de 3% y 1% respectivamente, deberían ser tratados manera conservadora con anticoagulación.

Carecemos de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparen las diferentes técnicas (no ECAs comparando la fibrinólisis 1ª vs trombectomía percutánea o quirúrgica, ni trombectomía quirúrgica vs percutánea), basándose la reducción de la mortalidad de la fibrinólisis sistémica frente a la anticoagulación, fundamentalmente en meta-análisis y revisiones, al no disponer casi de ECA en pacientes con TEP.

Los hallazgos del equipo PEHITO [40] han sido la base para no recomendar el uso de fibrinólisis primaria (con la dosis completa) en pacientes sin shock ni hipotensión, ya que las complicaciones hemorrágicas con sangrado intracraneal, eran mayores que el beneficio obtenido en cuanto a la reducción de la mortalidad o de la inestabilización hemodinámica.

Otro aspecto importante, al margen de intentar disminuir la mortalidad precoz, es la necesidad de tratar una elevada presión sistólica del VD, tanto en el momento del diagnóstico, como pasados 6 meses del evento. En un estudio de Jaff M R y colaboradores [17] publicado en 2011, los pacientes tratados con heparina y fibrinólisis, presentaban una disminución de esta presión, mientras que un porcentaje significativo de los tratados solo con heparina, parecían desarrollar una elevación de la presión sistólica del VD, con su correspondiente condicionamiento de la situación clínica basal y tolerancia al esfuerzo.

En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes con indicación de reperfusión precoz (fundamentalmente los de Alto Riesgo) están siendo tratados de manera conservadora, con anticoagulación y medidas de soporte [46][47]. Probablemente el riesgo hemorrágico asociado a la fibrinólisis sistémica [30] podría explicar este “incumplimiento” de las guías clínicas.

Los propios autores de la guía parecen ser conscientes de estos problemas y reconocen la existencia de **INCERTIDUMBRES** fundamentalmente en dos aspectos:

- 1- **La utilización de dosis más bajas de fibrinolíticos** que podría ser eficaz y segura. El MOPPET [41] de 2013 demostraba tanto la seguridad de utilizar la mitad de la dosis habitual de fibrinólisis sistémica con TNK en pacientes con embolia pulmonar de riesgo intermedio (no hubo incidentes hemorrágicos), como la eficacia, al apreciarse una recuperación precoz del VD y una PSAP significativamente más baja (menor a 40 mm Hg) frente a los tratados únicamente con anticoagulación.
- 2- **La TFI guiada por catéter** podría ser una alternativa segura si se lograra una amplia disponibilidad y fuera asequible (coste-eficaz).

En 2015 dos grupos multicéntricos internacionales publicaron los resultados de sus estudios con TFI, el PERFECT [48] y el SEATTLE II [45], con buenos resultados iniciales en cuanto a estabilización hemodinámica, disminución de la presión en la arteria pulmonar y supervivencia, sin detectarse complicaciones hemorrágicas intracraneales. En 2016 también podíamos leer revisiones y metaanálisis, otorgando esos buenos resultados a las técnicas guiadas por catéter, por lo que la TFI parece una opción prometedora para los TEP agudos con indicación de reperfusión y riesgo elevado de sangrado [49].

Las últimas recomendaciones publicadas en el **UpToDate de 2016** siguen la misma tendencia hacia la TFI:

a) **TEP en pacientes Inestables:**

- Recomendación de reperfusión primaria con TFI (con o sin fibrinolíticos) en centros especializados, riesgo alto de sangrado, riesgo de muerte inminente, o como terapia de rescate tras una fibrinólisis sistémica fallida.
- Recomendación de reperfusión primaria con fibrinólisis sistémica si imposibilidad de acceso rápido a la TFI o falta de centro especializado, valorando usar una dosis completa o una más baja en función del riesgo de sangrado.

La indicación de la cirugía con CEC, aunque mantiene papel secundario, debería contemplarse en caso de inestabilidad hemodinámica, con grandes trombos proximales y/o en cavidades cardíacas o cuando hay contraindicación absoluta para la fibrinólisis [50,51].

Más allá de la mortalidad precoz, la posibilidad de presentar un síndrome post-TEP parece abogar a favor de una estrategia más intervencionista, que en un futuro cercano probablemente obligue a un nuevo enfoque en la atención de los pacientes con TEP grave.

En los últimos años ha surgido este nuevo concepto de **síndrome post-TEP**, que agruparía las complicaciones crónicas secundarias a una embolia pulmonar, siendo el causante de la disnea y la limitación al esfuerzo que sufren estos pacientes. En una revisión realizada en 2014, Klock y colaboradores [18] describen que no hay una

resolución completa de los trombos en una tercera o cuarta parte de los casos. Y que, a pesar de una correcta anticoagulación, entre el 10-30% no acaban de normalizar la presión pulmonar y la función ventricular derecha. Entre un 0,5 y un 4% son diagnosticados de hipertensión pulmonar crónica (HTPC), la complicación crónica más grave en el TEP, pero que no explicaría la persistencia de síntomas y secuelas en un número mucho más elevado de pacientes, descrito hasta en un 40%.

Teniendo en cuenta estas limitaciones y la dificultad tanto en el diagnóstico como el manejo de los pacientes con TEP agudo, en algunos centros están surgiendo equipos multidisciplinares de respuesta a la embolia pulmonar (PERT) [49,52,53].

#### 4. EQUIPOS DE RESPUESTA EN EL TEP AGUDO - PERT

A pesar del aumento en la incidencia del TEP y su alta mortalidad en los casos más graves, en la práctica clínica, su tratamiento parece haber cambiado poco en los últimos 50 años y la mayoría de los pacientes con indicación teórica de reperfusión precoz continúan siendo tratados de manera conservadora [46,47]. El riesgo hemorrágico asociado a la fibrinólisis sistémica [30] podría explicar este “incumplimiento” de las guías clínicas.

Ante esta situación, se han propuesto alternativas como la fibrinólisis sistémica con menores dosis, la terapia guiada por catéter en arteria pulmonar (con o sin fragmentación y aspiración), la embolectomía pulmonar quirúrgica (con procedimientos mejorados y asistida con circulación extracorpórea) o la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) [54,55]. Dada la escasez de estudios adecuados que evalúen estas terapias y la dificultad en el manejo de los pacientes con TEP agudo, en algunos centros han surgido equipos multidisciplinares de respuesta a la embolia pulmonar, descritos en la literatura internacional como PERT: Pulmonary Embolism Response Team [49,52,53,56–58]. Suelen estar formados básicamente por médicos de Urgencias, Intensivistas, Neumólogos, Radiólogos (Radiodiagnóstico por imagen), Cardiólogos (Intervencionistas y Ecocardiografistas), Cirujanos Cardíacos, Oncólogos, y Hematólogos, entre otros, aunque varían según las características de cada centro.

Estos PERT se han desarrollado como un modelo de actuación que mejore la calidad y eficacia en la atención de los pacientes con TEP grave. Su activación implica que múltiples especialistas analicen simultáneamente y de forma urgente cada caso, valoren las opciones de tratamiento disponibles y proporcionen asesoramiento inmediato para decidir y coordinar una terapia ajustada [49]. El objetivo final no es otro que reducir la morbi-mortalidad, siendo más proactivos en las estrategias terapéuticas de reperfusión pulmonar con un tratamiento individualizado y “a la carta” según las características de cada paciente, minimizando los riesgos y complicaciones asociadas, sobre todo las hemorrágicas.

Aunque en 2016 y 2017 diferentes autores se han hecho eco de la necesidad de formar este tipo de equipos [49,53,56–58], todavía hay una escasa experiencia, ya que los pocos grupos de los que tenemos constancia son de reciente creación. Un ejemplo significativo podría ser el PERT creado a finales de 2012 en el Hospital General de Massachusetts, del que se tiene la primera referencia a finales de 2013 mediante una carta al editor en *Chest*. En este mismo medio se han publicado recientemente los primeros resultados tras 30 meses de actividad, demostrando que este nuevo enfoque de atención multidisciplinar es capaz de ofrecer una respuesta rápida, eficiente, organizada y basada en la evidencia a los pacientes con TEP grave. También destacan la rapidez con la ha sido adoptada en su hospital, siendo sostenida en el tiempo, y de hecho, consideran que puede representar un nuevo estándar de calidad en la atención de esta patología.

**Un Equipo de Respuesta al Embolismo Pulmonar o PERT ideal debería:**

- Adaptarse a las necesidades y recursos de cada Organización Sanitaria Integrada por un hospital y su comarca de referencia (OSI)
- Ser multidisciplinar
- De fácil acceso
- Tener capacidad para realizar una rápida evaluación y dar una respuesta terapéutica variada según las características de cada TEP
- Contar con un protocolo unificado y con indicaciones definidas para el uso de los diferentes tratamientos
- Ser capaces de ofrecer un seguimiento especializado
- Disponer de una base datos para analizar y poder presentar los resultados en cuanto a efectividad y complicaciones detectadas
- Proponer mejoras continuadas



## **5. PROBLEMÁTICA Y EVOLUCIÓN EN LA ATENCIÓN A LOS PACIENTES CON TEP GRAVE EN GIPUZKOA**

Entre los médicos intensivistas en Gipuzkoa existía la sensación extendida de que se desconocía su incidencia y mortalidad, que no se manejaban criterios unificados ni de ingreso ni para la estratificación del riesgo y que el tratamiento básicamente consistía en la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Los profesionales de las diferentes especialidades involucradas coincidían en la necesidad obtener datos descriptivos en nuestro ámbito para poder evaluar las medidas que estábamos realizando y analizar los resultados derivados de las mismas.

Las características territoriales de nuestra provincia que cuenta con el Hospital Universitario Donostia como único hospital terciario y con la Policlínica Gipuzkoa, centro privado pero concertado para intervencionismo y cirugía cardíaca, en cuyas UCIs ingresan el 100% de los pacientes diagnosticados de TEP grave, supone una ventaja por otorgar una representatividad, que permite derivar estimaciones robustas acerca de la prevalencia de la enfermedad y de los niveles de actuación terapéutica realizados en nuestra provincia.

En 2004 iniciamos un estudio de todos los pacientes con TEP ingresados en las UCI del H. U. Donostia y Policlínica Gipuzkoa, junto con una revisión bibliográfica exhaustiva, que se ha ido actualizando anualmente.

## 5.1. PROBLEMAS DETECTADOS EN NUESTRO ÁMBITO:

Creemos que existen 4 problemas fundamentales:

1. **Ausencia de Criterios de Ingreso:** hay consenso pleno entre los intensivistas para ingresar cuando se acompañan de inestabilidad hemodinámica, sustentado en una amplia bibliografía que demuestra un aumento en la mortalidad que se multiplicaría entre 3 y 7 veces, pudiendo llegar hasta un 30-50%. Para el resto, hay una gran heterogenicidad considerando por ejemplo criterios basados en los hallazgos en las pruebas de imagen (angio-TC torácica con grandes trombos centrales) o basados en la enfermedad de base, y hasta fundamentados en la disponibilidad de camas en la UCI.
2. **Ausencia de Estratificación del Riesgo:** no hay una nomenclatura definida y se denomina "TEP masivo" tanto siguiendo criterios clínicos (inestabilidad hemodinámica) como radiológicos (grandes trombos centrales en arterias pulmonares principales) independientemente de la situación clínica. No se establecen otros niveles de riesgo. No está protocolizada la valoración ecocardiográfica ni se solicitan biomarcadores de forma rutinaria.
3. **Ausencia de un Protocolo de Tratamiento:** los pacientes reciben tratamiento anticoagulante y los más graves, medidas de soporte (drogas inotrópicas y ventilación mecánica, si precisan). En caso de mala evolución clínica, y como medida de rescate final, se utiliza la Fibrinólisis sistémica si no existe contraindicación.

Entre los años 2006-2007, se amplía la terapia a la embolectomía pulmonar quirúrgica que se realiza en Policlínica Gipuzkoa. Esta técnica se desarrolla en gran medida gracias a la colaboración y entusiasmo del equipo quirúrgico con experiencia contrastada. Su indicación queda inicialmente limitada a los casos inestables sin respuesta a medidas de soporte, con alto riesgo de sangrado, contraindicación para fibrinólisis o fallo de ésta.

Como los resultados en cuanto a la mortalidad son buenos, ajustados a los scores validados (EuroSCORE) y la respuesta del equipo quirúrgico es rápida, progresivamente se va ampliando esta indicación, que pasa a ser la opción de elección en todos los casos inestables con trombos centrales. La incertidumbre surge cuando empiezan a llegar a quirófano pacientes con disfunción del VD pero hemodinámicamente estables, lo que nos lleva a la necesidad de estratificar el riesgo y reevaluar en profundidad este procedimiento.

Dada la agresividad de la cirugía (apertura esternal, riesgo de infecciones graves tipo mediastinitis, CEC con riesgos de sangrado, ACV...), se hace más evidente la necesidad de protocolizar el tratamiento (médico y/o quirúrgico), ajustando la relación riesgo/beneficio.

No se consigue consensuar un protocolo, en parte por el escaso apoyo bibliográfico, y finalmente la técnica quirúrgica cae en desuso desde 2009.

- 4. Ausencia de seguimiento y datos de morbi-mortalidad:** el alta de la UCI a las unidades de hospitalización no tiene un orden establecido hacia un Servicio Referente (depende más de la etiología o patología de base y puede ser tanto a Medicina Interna como Neumología, Oncología, Hematología, Larga estancia...), y el seguimiento en las distintas plantas no está protocolizado ni coordinado entre los diferentes especialistas. El alta hospitalaria con seguimiento en consultas externas tampoco es uniforme, a pesar de ser conscientes de la importancia que tiene el registro de los datos del seguimiento.

## 5.2. RESPUESTA INICIAL A LOS PROBLEMAS DETECTADOS

Como consecuencia de los hallazgos anteriormente descritos, se implementan las siguientes medidas:

- a) Se inician los primeros seguimientos (telefónicos), por parte de los médicos intensivistas de PG, a los pacientes quirúrgicos, hasta el año siguiente a la IQ.
- b) Se contacta con el Servicio de Neumología para valorar la posibilidad de que todos los pacientes con TEP ingresados en UCI puedan ser estudiados y seguidos en sus consultas externas (CCEE).
- c) Dada la gran morbilidad en los paciente fibrinolizados y posteriormente operados, politransfundidos, con largas estancias en la UCI y hospitalarias, se plantean nuevas posibilidades terapéuticas a desarrollar, como la embolectomía pulmonar percutánea guiada por catéter.
- d) A partir del 2011, se empieza a diseñar un Protocolo para la Estratificación de Riesgo de los pacientes con TEP ingresados en la UCI, actualizado posteriormente tras la publicación de la Guías de la ESC de 2014. Se definen 3 categorías: Alto Riesgo, Riesgo Intermedio Alto y Bajo riesgo.
- e) Se contacta y se realizan los primeros acuerdos con los otros Servicios que podrían implicarse, con intención de poder desarrollar un Protocolo Multidisciplinar de Diagnóstico: Radiología (TC torácica), Cardiología (Ecocardiografía), Neumología (pruebas de función respiratoria y valoración del grado de disnea / tolerancia al esfuerzo); Tratamiento: UCI (fibrinólisis sistémica endovenosa), Cardiología Intervencionista (Embolectomía pulmonar PC) y Cirugía Cardíaca (Embolectomía pulmonar Quirúrgica) y Seguimiento: se protocolizaría el alta de estos pacientes de UCI al Servicio de Neumología para su posterior seguimiento en la Consultas Externas.

- f) En 2012 se diseña, en colaboración con el Servicio de Cardiología Intervencionista, el protocolo de TFI guiada por catéteres convencionales (embolectomía Pulmonar PC con o sin fibrinólisis, fragmentación y aspiración de trombos) para los pacientes con TEP de Alto Riesgo y/o alto riesgo de sangrado. Tras ser aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de Gipuzkoa, las primeras intervenciones comienzan en enero de 2013.
  
- g) Se solicita colaboración al Servicio de Hematología para completar el estudio de trombofilia y para el seguimiento del tratamiento anticoagulante.
  
- h) Se contacta con el Servicio de Oncología para que colaboren como asesores, ya que hasta un 25% de los pacientes presentan antecedentes oncológicos.

### 5.3. ÁREAS DE MEJORA

**Primera Fase:** una vez analizada y estudiada la actividad histórica relacionada con el TEP, la mejora fundamental de cara al futuro pasaría por **desarrollar un modelo integral** desde una perspectiva **interdisciplinar**, con el objetivo en una fase inicial de:

- Realizar una **valoración** de la **situación basal** de cada paciente analizando factores de riesgo y pronósticos del TEP.
- Implementar una correcta estratificación, tanto de **Riesgo de Muerte** siguiendo las recomendaciones de las guías de la AHA de 2011 [17] y de la ESC de 2014 [16], como de **Sangrado**, de especial importancia al condicionar las diferentes opciones terapéuticas recomendadas, con la problemática añadida de no existir un escala de riesgo de sangrado validada.
- **Desarrollar** los **protocolos** para poder disponer de todos los **tratamientos** (médico, intervencionista percutáneo y quirúrgico) **24 horas al día, 7 días a la semana**.
- **Diseñar** el **seguimiento** tras el alta hospitalaria en una **consulta monográfica**, preferiblemente en las CCEE de Neumología (como mínimo hasta los 6 meses).

**Segunda Fase:** debería pasar por una correcta gestión de los recursos, el registro de indicadores del proceso y análisis de los resultados tanto en términos de mortalidad como morbilidad, fundamentales para poder medir la calidad de la asistencia prestada y aplicar medidas de mejora continuadas. Así:

- **Instaurar Protocolos de Actuación consensuados** para los casos más graves, incluyendo criterios diagnósticos unificados y estratificación del riesgo. El objetivo final sería optimizar el tratamiento de manera que se pueda lograr el mejor resultado con el mínimo riesgo posible: Balance Beneficio / Riesgo favorable.
- **Disponer** de un **Equipo Multidisciplinar** destinado a generar un plan específico, favoreciendo así un tratamiento más proactivo, rápido e individualizado, de acuerdo con las características particulares y factores de riesgo de cada paciente.
- **Cumplimentar** el **seguimiento** (al menos los primeros 6 meses) como una parte más del proceso iniciado con el ingreso hospitalario. Conocer las complicaciones, el grado de recuperación de la calidad de vida y las secuelas derivadas del episodio agudo.
- **Diseñar** un **Manual de Procedimiento con Gestión de Calidad**, abarcando todas las fases del proceso: ingreso, fase de hospitalización y alta final desde la CCEE.
- Valorar un **análisis** en base al **Coste / Beneficio** (eficiencia) de las distintas medidas realizadas.

**Tercera y Última Fase:** finalizado y activado todo proceso asistencial global y transversal del TEP a corto-medio plazo, el objetivo sería concluir este proyecto con un estudio de **Calidad de Vida**, valorando la presencia del denominado **Síndrome post-TEP** [18]. Con este fin se empieza a desarrollar un modelo de encuestas tanto telefónicas como presenciales en las Consultas Externas de Neumología, siguiendo modelos validados como el SF-36 y PEmb-QoL.



## 6. DESARROLLO DEL PROCESO PARA UN ABORDAJE INTEGRAL Y MULTIDISCIPLINAR EN LA ATENCIÓN DEL TEP EN GIPUZKOA: CÓDIGO GiTEP

Con el objetivo de identificar a los pacientes con peor pronóstico, susceptibles por tanto de ser tratados de una manera más proactiva y convencidos de la necesidad de una terapia individualizada, se decide dar un paso adelante y desarrollar el proceso de atención integral y multidisciplinar para el TEP en Gipuzkoa.

Así, en 2012 se crea en el Hospital Universitario Donostia y la Policlínica Gipuzkoa el equipo de respuesta al TEP (GiTEP) integrado inicialmente por Intensivistas, Neumólogos, Cardiólogos, Radiólogos, Cardiólogos Intervencionistas y Cirujanos Cardíacos.

El proceso se divide en cuatro partes:

### 6.1. PROTOCOLO DIGNÓSTICO:

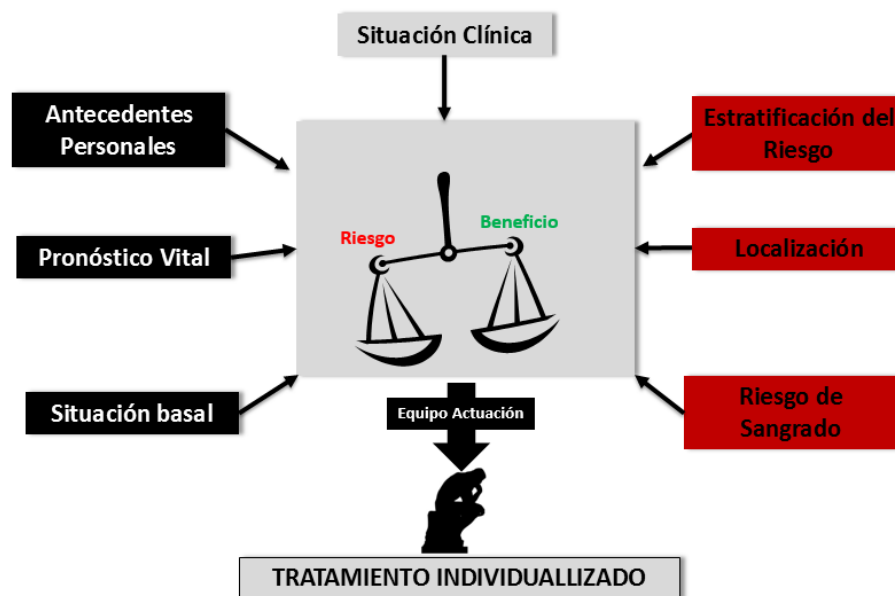
Se tienen en cuenta múltiples aspectos (Fig. 1):

**-Situación basal** (pronóstico vital y antecedentes personales), información accesible a los especialistas de guardia a través de la aplicación informatizada de información sanitaria del Servicio Vasco de Salud – Osakidetza (Osabide Global). Se decide posteriormente incorporar como consultores a los Servicios de Oncología Médica y Hematología, ya que un porcentaje significativo de pacientes tiene o ha tenido antecedentes Onco-Hematológicos, y dado el continuo avance y cambio en los tratamientos que se realizan, se considera necesario su asesoramiento en la toma de decisiones.

**-Situación clínica** al ingreso, con la **estratificación de riesgo** en los grupos: Alto (inicialmente Masivo), Intermedio (Inicialmente Submasivo y a posteriori Intermedio-alto e Intermedio-bajo) y Bajo.

**-Localización** de los trombos en las arterias pulmonares y/o cavidades cardíacas derechas, así como la **carga trombótica** (trombos en otras localizaciones como las extremidades inferiores).

-**Riesgo de sangrado** valorado tanto por el CRUSADE Bleeding Score como por el RIETE Bleeding Score.



*Figura 1. Tratamiento Individualizado*

## 6.2. PROTOCOLO TERAPÉUTICO

Además de la anticoagulación con HBPM, en nuestro protocolo consensuado de tratamiento se contemplan las tres terapias disponibles y validadas en Gipuzkoa para la reperfusión pulmonar aguda desde 2013: la fármaco-invasiva guiada por catéter en arteria pulmonar (TFI), la fibrinólisis sistémica (FS) y la embolectomía pulmonar quirúrgica con CEC (IQ-CEC).

Es el equipo de guardia GiTEP el responsable de valorar cada caso y elegir la mejor estrategia terapéutica, en función del riesgo/beneficio. Más allá de una actitud conservadora con anticoagulación mediante HBPM, la TFI guiada por un catéter en la arteria pulmonar es probablemente la que presenta un balance beneficio / riesgo más favorable, ya que parecer minimizar el riesgo hemorrágico al utilizar una menor dosis de fibrinolítico evitando al mismo tiempo la importante agresión física de la embolectomía pulmonar quirúrgica con CEC.

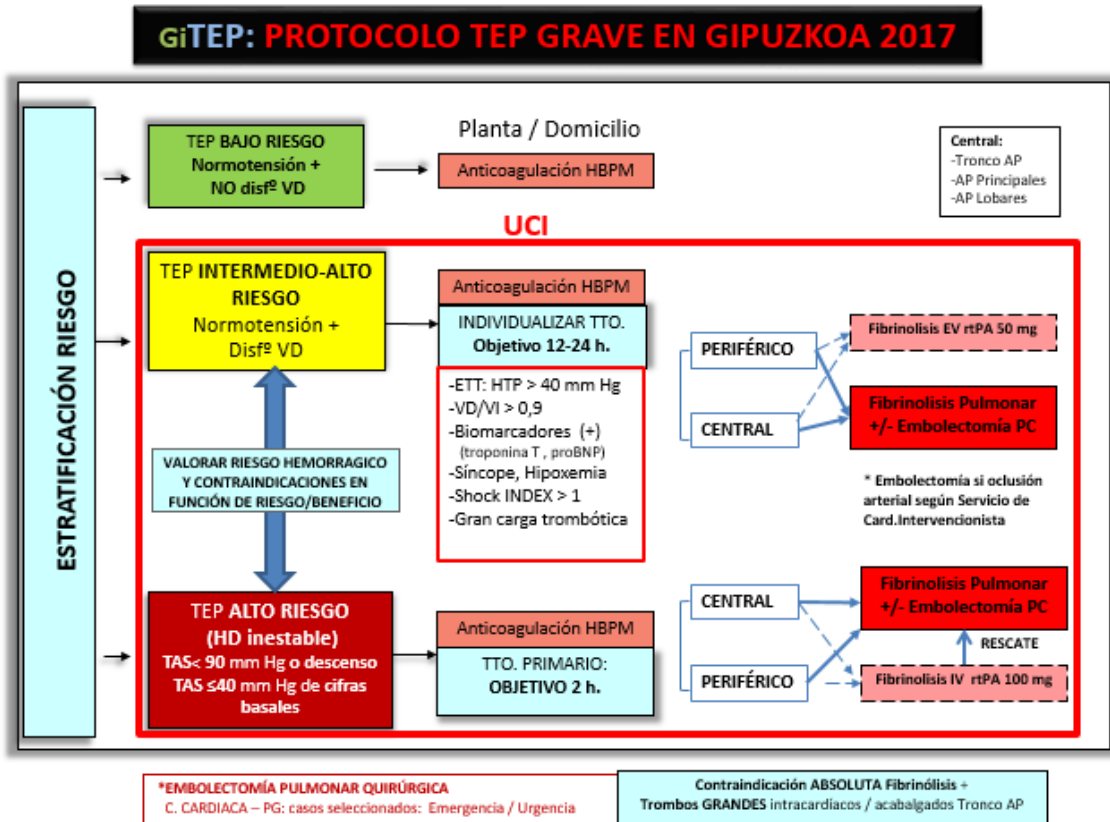


Figura 2. Protocolo de actuación: CÓDIGO GiTEP

Por ello, en **nuestro protocolo** desde 2013, la reperusión primaria se realiza mediante la TFI con catéteres convencionales, tanto en los casos de Alto Riesgo, como de riesgo Intermedio-alto o Submasivo seleccionados, sí se demuestra:

- PESI ≥ 3 o PESI simplificado ≥ 0
- Disfunción severa de VD (VD/VI > 0,9)
- Elevación de Troponina y BNP (ambas)
- Presión arterial pulmonar sistólica > 40-45 mm Hg

La técnica (combinación o no de una fibrinólisis local, fragmentación y aspiración de trombos) se individualiza según los hallazgos de la arteriografía pulmonar.

En todos los casos se valora el riesgo de sangrado (CRUSADE con punto de corte para riesgo intermedio: ≤ 40 puntos).

Se tienen en cuenta otros marcadores que se han relacionado con un peor pronóstico como:

- Lactato plasmático > 2 mmol/L [34,35]
- Alta carga trombótica [36]
- Shock Índice > 1 [17]
- Presencia de una insuficiencia respiratoria aguda (SatO<sub>2</sub> < 90% con aumento del trabajo respiratorio en situación basal) [17]

Si hay imposibilidad de acceso a la sala de Hemodinámica para una TFI o ésta un implica un retraso significativo (traslado desde otros hospitales de más de 2 horas o estar realizándose otro procedimiento urgente), se mantiene la indicación de reperfusión con FS ajustada al riesgo de sangrado.

La IQ-CEC se reserva para los casos inestables, con contraindicación absoluta para la fibrinólisis y grandes trombos proximales o en cavidades cardíacas.

### 6.3. SEGUIMIENTO

Además de analizar el proceso hospitalario, hemos decidido hacer un seguimiento en consultas externas (CCEE), al menos en los primeros 6 meses.

Habitualmente, todos son dados de alta del hospital con una cita en CCEE de Neumología. Previamente quedan planificadas las pruebas complementarias a realizar (ETT, Angio-TC, análisis de rutina con Dímero D) y la cita en CCEE de Hematología para completar el estudio de trombofilia, si fuera necesario.

También se registra la necesidad de reingreso o de realizar nuevos procedimientos o la aparición de complicaciones relacionados con el episodio inicial.

Está proyectado finalizar el proceso con un ESTUDIO DE CALIDAD DE VIDA. Para ello se realizarán 2 encuestas validadas como la SF-36 [59] y PEmb-QoL [60] realizadas tanto vía telefónica (previo envío de una carta explicando por qué y el procedimiento de la misma) o de manera presencial en las CCEE de Neumología, a partir de los 6 meses del episodio. Su objetivo es conocer la situación real en la que se encuentran analizando junto con los datos de las CCEE, la incidencia de un posible síndrome post-TEP [18].

#### 6.4. ANÁLISIS DE DATOS Y PROPUESTAS DE MEJORA CONTINUADAS

- Lo datos son recogidos por personal entrenado del equipo GiTEP, utilizando formularios consensuados para las distintas fases del proceso:
  - *Ingreso hospitalario*: UCI, sala de cardiología intervencionista, cirugía cardíaca, pruebas complementarias (laboratorio, ecocardiografía y radiodiagnóstico) y planta de hospitalización
  - *Consultas Externas*: fundamentalmente Neumología y Hematología.
- La información de los formularios se vuelca posteriormente a una base informatizada para poder realizar el análisis estadístico
- Se programa una REUNIÓN ANUAL MULTIDISCIPLINAR con los diferentes integrantes del equipo GiTEP donde se tratan aspectos como:
  - Revisión bibliográfica de lo publicado en el último año
  - Análisis del proceso y de los resultados.
  - Detección de errores, problemas, defectos o inconformidades
  - Solución de problemas y debate sobre áreas de mejora
  - Aplicación de mejoras
  - Publicación mediante sesiones informativas en los diferentes servicios implicados, para dar a conocer los resultados y las áreas de mejora implementadas

## **6.5. MANUAL DE PROCEDIMIENTO. GESTIÓN DE CALIDAD.**

A continuación se describe al equipo multidisciplinar de respuesta al TEP creado en Gipuzkoa - GiTEP y la manera en que se ha desarrollado el proceso asistencial y su gestión de calidad en nuestro ámbito:

- **Servicios Médicos** implicados
- **Profesionales** responsables de esos Servicios
- **Registros y documentos** del proceso:
  1. Diagrama de Flujo del Proceso (Figura 3)
  2. Descripción y Control del Proceso

 <p><b>Osakidetza</b> DONOSTIALDEA ESI OSI DONOSTIALDEA</p>  <p><b>POLICLINICA GIPUZKOA</b></p>	<b>MANUAL DE PROCEDIMIENTOS GESTIÓN DE CALIDAD</b>	TEP_UCI
	<p><b>SERVICIOS IMPLICADOS:</b>  <b>Medicina Intensiva (UCI), Urgencias, Cardiología, Neumología, Hematología, Radiología, Cirugía Cardíaca, M. Interna, Hematología , Oncología Médica y Emergencias</b></p> <p><b>HOSPITALES IMPLICADOS:</b>  <b>Hospital Universitario Donostia (HUD) – OSI Donostialdea (OSID) y Policlínica Gipuzkoa (PG)</b></p>	

OBJETO Y ALCANCE	RESPONSABILIDADES:
<p><b>Objetivo:</b> Atención Multidisciplinar e Inter-hospitalario de todos los TEP graves ingresados en la UCI en Gipuzkoa</p> <p><b>Servicios implicados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Medicina Intensiva – OSI Donostialdea (UCI-OSID)</li> <li>-Medicina Intensiva - Policlínica Gipuzkoa (UCI-PG)</li> <li>-Urgencias Generales (Urg-OSID y Urg-PG)</li> <li>-Cardiología Intervencionista (Hemo-OSID y Hemo-PG)</li> <li>-Neumología (Ne-OSID)</li> <li>-Cardiología (Card-OSID y Card-PG)</li> <li>-Radiología (Rx-OSID y Rx-PG)</li> <li>-Radiología Intervencionista (Rxl-OSID)</li> <li>-Hematología (He-OSID)</li> <li>-Cirugía Cardíaca (CC-PG)</li> <li>-Medicina Interna (MI-OSID)</li> <li>-Emergencias Gipuzkoa (Emerg-GI)</li> <li>-Oncología Médica (OM-OSID)</li> </ul>	<p><b>RESPONSABLES</b> Karlos Reviejo y Marta Iriarte</p> <p><b>EQUIPO DE PROCESO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Marta Iriarte y Maria Pascal (UCI- OSID)</li> <li>-Karlos Reviejo y Mar Zabalo (UCI-PG)</li> <li>-Miren Telleria, Gari Lasa (Hemo-OSID)</li> <li>-XC Sanmartín, Mariano Larman (Hemo-PG)</li> <li>-Iñaki Royo e Iñaki Salegi (Ne-OSID)</li> <li>-Tomás Echeverría y A. Izaguirre (Card-OSID)</li> <li>-Eduardo Uribe-Echeverría (Card-PG)</li> <li>-Gorka Arenaza Txoperena (Rx-OSID)</li> <li>-Arantxa Moyua (Rx-PG)</li> <li>-Santi Merino (Rxl-OSID)</li> <li>-Carmen Arratibel (He-OSID)</li> <li>-Ignacio Gallo y Alberto Sáenz (CC-PG)</li> <li>-Jose Artetxe (MI-OSID)</li> <li>-Alberto Garcia-Zamalloa, Jose L. Garcés (MI-PG)</li> <li>-Iñaki Ayesa (Urg-PG)</li> <li>-Arantxa Aguillo (Urg-OSID)</li> <li>-Karlos Ibarburen (Emerg-GI)</li> <li>-Ana Paisan y Cristina Churruca (OM-OSID)</li> </ul>

ENTRADAS	RECURSOS	SALIDAS
<p><b>Registros:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hª Clínica</li> <li>-Base de datos (Excel, SPSS 20.0)</li> </ul> <p><b>Criterios de TEP grave:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-TEP ALTO RIESGO (Masivo)</li> <li>-TEP INTERMEDIO ALTO RIESGO (Submasivo Alto Riesgo)</li> </ul> <p><i>2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acutepulmonaryembolism.EHJ. 2014;35: 3033-69</i></p> <p><i>Management of masive and submasive TEP. Circulation. 2011;123:1788-1830.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Protocolo de actuación</li> <li>-Pruebas complementarias (análisis, TC, ETT, angiografía)</li> <li>-Sistema informático – Osabide Global y HIS</li> <li>-Profesionales</li> <li>-Reuniones interdisciplinarias</li> <li>-Seguimiento en CCEE de Neumología</li> <li>-Encuesta de calidad (SF-36 y PEmb-QoL )</li> <li>-Estudio Genético Trombofilias</li> </ul>	<p><b>Registros:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hª Clínica</li> <li>-Informe de Alta de la UCI a Neumología.</li> <li>-Informe de Alta Hospitalaria de Neumología</li> <li>-Seguimiento en CCEE de Neumología (Excel, SPSS)</li> <li>-Seguimiento en CCEE de Hematología si detección de trombofilia.</li> </ul>

REGISTROS	Responsable cumplimentación	R. Archivo	Tiempo de archivo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Informe de Ingreso y seguimiento en Medicina Intensiva</b> (Datos hemodinámicos, datos analíticos, PESI, Riesgo de sangrado...)</li> </ul>	UCI (HUD y PG)	Hª Clínica Informatizada	Estancia en UCI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ecocardiografía - Protocolo TEP</b> (Valoración especial de la disfunción de VD, TAPSE, PSAP)</li> </ul>	UCI / Cardiología	Hª Clínica Informatizada	Estancia UCI, Hospitalaria y CCEE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TC Torácica con contraste - Protocolo TEP</b> (Ocupación trombótica en arteria pulmonar y ramas, datos disfunción VD: ratio diámetro VD/VI, rectificación tabique IV, reflujo cte. a suprahepáticas)</li> </ul>	Radiología	Hª Clínica Informatizada	Estancia UCI, Hospitalaria y CCEE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Angiografía pulmonar</b> (PAP, datos hemodinámicos pre y post intervención)</li> <li>• <b>Trombectomía Pulmonar con/sin TNK - Protocolo TEP</b></li> </ul>	Cardiología Intervencionista	Hª Clínica Informatizada	Estancia en UCI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Protocolo de Traslado Inter-hospitalario</b> (si precisa)</li> </ul>	Emerg-GI	Hª Clínica Informatizada	Estancia UCI y Hospitalaria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Protocolo Quirúrgico del TEP</b> (Datos hemodinámicos, datos analíticos, hallazgos y tto. Quirúrgico...)</li> </ul>	UCI-PG y C. Cardíaca	Hª Clínica Informatizada	Estancia UCI y Hospitalaria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Protocolo Radiología Intervencionista – Filtros removibles en vena cava inferior</b> (Datos del procedimiento, indicación, técnica, material...)</li> </ul>	Radiología Intervencionista	Hª Clínica Informatizada	Estancia UCI y Hospitalaria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Informe de la Planta de Hospitalización de Neumología</b></li> </ul>	Neumología	Hª Clínica Informatizada	Estancia Hospitalaria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Informes de seguimiento en C.C.E.E. de Neumología</b></li> </ul>	Neumología	Hª Clínica Informatizada	A los 6 y 12 meses
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Informes de seguimiento en C.C.E.E. de Hematología</b> (Estudio de Trombofilias con estudio genético, si precisa)</li> </ul>	Hematología	Hª Clínica Informatizada	A los 6 meses

OTROS DOCUMENTOS RELACIONADOS (vinculados)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolo de actuación en el TEP grave ingresado en UCI</li> <li>• Valoración del Riesgo de Sangrado</li> <li>• Formulario de recogida de datos de Hospitalización (UCI y Planta)</li> <li>• Protocolo de Análisis urgentes en el TEP</li> <li>• Protocolo de Embolectomía Pulmonar PC</li> <li>• Formulario de recogida de datos de la Embolectomía Pulmonar PC</li> <li>• Protocolo de Ecocardiografía en el TEP</li> <li>• Protocolo de Angio-TC Torácica en el TEP</li> <li>• Protocolo de Seguimiento en C.C.E.E. de Neumología en el TEP</li> <li>• Formulario de recogida de datos en CCEE de Neumología</li> <li>• Protocolo de Estudio de Trombofilia en CCEE de Hematología</li> <li>• Hoja de Información y Consentimiento Informado para incluir información relativa a pacientes con TEP grave de Gipuzkoa en un Registro Informático (aprobada por el CEIC)</li> </ul>



### 1. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO

#### Pacientes valorados en URGENCIAS y PLANTAS DE HOSPITALIZACIÓN

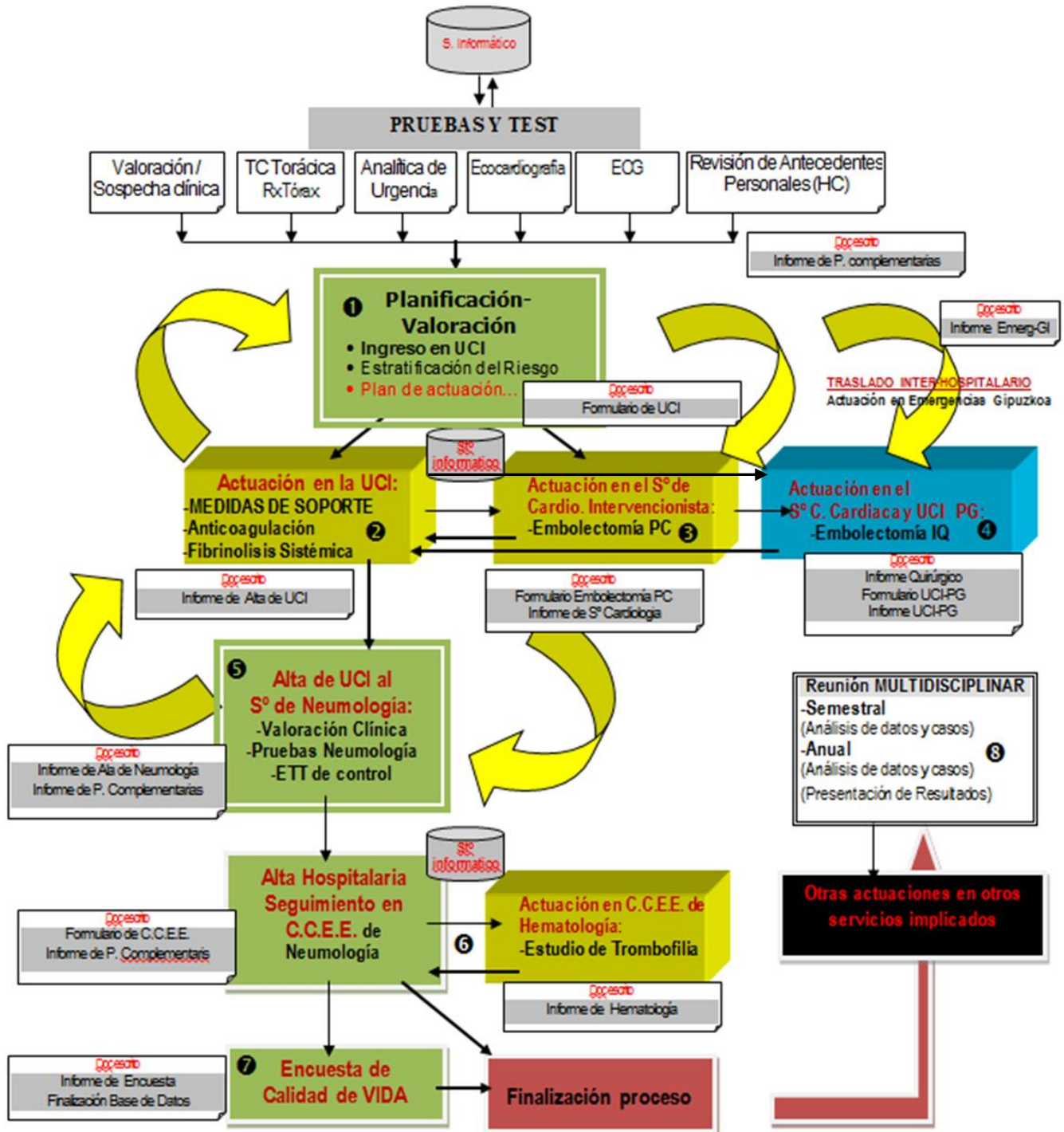


Figura 3. Diagrama de Flujo del Proceso GiTEP

**2. DESCRIPCIÓN Y CONTROL DEL PROCESO**

FASES	Responsables	Forma de proceder	Registros generados	Recursos y otros documentos
<b>1ª DGCO TEP Estratificación del Riesgo y Plan de Actuación (HUD / PG)</b>				
	UCHUD UCHPG	<p>Detección de un TEP agudo en Urgencias o Planta de Hospitalización (Sospecha clínica + TC Torácica), e ingreso en UCI según <b>Criterios de Gravedad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALTO RIESGO/MASIVO:</b> hemodinámicamente inestable</li> <li>• <b>INTERMEDIO-ALTO RIESGO/SUBMASIVO+DISFUNCIÓN VD:</b> estabilización hemodinámica pero ETT con disfunción de VD + PAPs &gt; 45 mm Hg + Troponina T o I (+) + ProBNP/BNP (+) y/o deterioro respiratorio</li> </ul> <p><b>Detalles Clínicos de Interés para el Plan de Actuación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Situación basal - Calidad de Vida</li> <li>• Antecedentes Personales y Pronóstico Vital</li> <li>• Situación Clínica – Criterios de Gravedad</li> <li>• Localización del TEP (Central o Periférico)</li> <li>• Riesgo de Sangrado y Contraindicaciones para fibrinolisis</li> </ul> <p><b>Plan de Actuación: Posible Tratamientos (Según Protocolo UCI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas de Soporte + Anticoagulación con HBPM (todos)</li> <li>• Fibrinolisis Sistémica</li> <li>• Embolectomía Pulmonar PC</li> <li>• Embolectomía Pulmonar Quirúrgica</li> </ul>	<p>Informe de Urgencias o Planta Hospitalización</p> <p>Nota de Ingreso Médico de la UCI</p> <p>Gráfica Informatizada DUE UCI</p> <p>HIS HUD y PG</p>	<p>Hospitalización UCI</p> <p>Análisis, Pruebas complementarias (Rx Tx, ETT, TC ...)</p> <p>Informe Médico de la UCI</p> <p>Informe DUE de la UCI</p>

FASES	Responsables	Forma de proceder	Registros generados	Recursos y otros documentos
<b>2ª TTo. MED FIBRINOLISIS SISTÉMICA (HUD / PG)</b>				
Fibrinolisis ev	UCHUD UCHPG	<p><b>Pauta:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALTEPLASE: 100 mg en infusión durante 2 h.</li> <li>• Dosis alternativa (en función de situación clínica y riesgo de sangrado)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteplase 25 mg durante 6 h. (posibilidad de repetir según evolución)</li> <li>- TNK (1/3 dosis) a través de catéter en arteria pulmonar</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Indicación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NO</b> Central (TAC Torácica)</li> <li>• ALTO RIESGO/MASIVO con Riesgo de sangrado Aceptable</li> <li>• INTERMEDIO-AR/SUBMASIVO+VD con Riesgo de Sangrado Bajo</li> <li>• Alternativa en CENTRAL sin posibilidad de Embolectomía PC</li> </ul>	<p>Nota Evolutiva Médico de la UCI</p> <p>Gráfica Informatizada DUE UCI</p> <p>HIS HUD y PG</p>	<p>Hospitalización UCI</p> <p>Análisis, Pruebas complementarias (Rx Tx, ETT,...)</p> <p>Informe Médico de la UCI</p> <p>Informe DUE de la UCI</p> <p>Hoja de datos de Hospitalización para el estudio del TEP</p>
Post-Fibrinolisis	UCHUD UCHPG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabilización clínica y retirada progresiva de medidas de soporte</li> <li>• Información a Familiares</li> <li>• Alta a planta de Neumología</li> </ul>	<p>Evolución, seguimiento y alta médica</p> <p>Gráfica DUE- HIS HUD</p>	<p>Análisis y Pruebas complementarias (Rx Tx, ETT, ...)</p> <p>Informe Médico de la UCI-</p> <p>Informe DUE de la UCI</p>

FASES	Responsables	Forma de proceder	Registros generados	Recursos y otros documentos
<b>3ª TTo. PC EMBOLECTOMÍA PULMONAR PC: Fragmentación, Embolectomía y Fibrinólisis por Catéter (Card. Intervencionista HUD / PG)</b>				
Pre-Tto. PC	UCHUD UCHPG	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estratificación de Riesgo y Medidas de Soporte</li> <li>Preoperatorio y Pruebas Cruzadas (Consentimiento Informado Transfusión)</li> <li>Aviso al Sº de Cardiología Intervencionista de Guardia (Tfno. XXX)</li> <li>Información al paciente y familiares durante la estancia en UCI (Consentimiento Informado de Embolectomía Pulmonar PC)</li> <li>Consentimiento Informado CEIC</li> <li>Gestión del traslado a la Sala de Hemodinámica</li> </ul>	Nota de Ingreso Médico de la UCI Gráfica DUE UCI HIS HUD y PG	Hospitalización UCI C. I. Transfusión C.I. Datos según CEIC Documento Información a Familiares
Embolectomía Pulmonar Percutánea	HemoHUD HemoPG	<b>Pauta:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ver PROTOCOLO Embolectomía Pulmonar PC.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Catéter: Pronto 10 / Cardiva 11 F a través de vena femoral</li> <li>Fibrinolítico: TNK 1/3 dosis a través de catéter en arteria pulmonar (valorar contraindicaciones para fibrinólisis)</li> </ul> </li> </ul> <b>Indicación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Central (TC Torácica)</li> <li>ALTO RIESGO/MASIVO</li> <li>INTERMEDIO-ALTO RIESGO/SUBMASIVO+VD con Riesgo de Sangrado Bajo/Intermedio</li> <li>Rescate en TEP ALTO RIESGO CENTRAL con FALLO de Fibrinólisis</li> </ul>	Hoja DUE Hemo Hoja de datos de la Embolectomía	Sala de Hemodinámica C.I. Embolectomía PC Informe Médico de la Técnica Informe DUE
Post-Tto. PC	UCHUD UCHPG	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estabilización clínica y retirada progresiva de medidas de soporte</li> <li>Información a Familiares</li> <li>Alta a planta de Neumología</li> </ul>	Evolución, seguimiento y alta médica Gráfica DUE-UCI HIS HUD HIS PG	Análisis y Pruebas complementarias (Rx Tx, ETT, ...) Informe Médico de UCI Informe DUE de la UCI

FASES	Responsables	Forma de proceder	Registros generados	Recursos y otros documentos
<b>4ª TTo. IQ EMBOLECTOMÍA PULMONAR QUIRÚRGICA con CEC (Cirugía Cardíaca PG)</b>				
Pre-IQ	UCHUD UCHPG	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estratificación de Riesgo y Medidas de Soporte</li> <li>Preoperatorio y Pruebas Cruzadas (Consentimiento Informado Transfusión)</li> <li>Aviso al Sº de C. Cardíaca de PG de Guardia (Tfno. XXXXXXX)</li> <li>Información al paciente y familiares durante la estancia en UCI</li> <li>Consentimiento Informado CEIC</li> <li>Gestión del traslado al Quirófano de PG y retorno a UCI</li> </ul>	Nota de Ingreso Médico de la UCI-PG Gráfica DUE UCI-PG HIS HUD y PG	Hospitalización UCI C. I. Transfusión C.I. Datos según CEIC Documento Información a Familiares
	UCHUD	<b>EN CASO DE ESTAR INGRESADO EN LA UCI-HUD</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aviso a la UCI de PG (XXXXXX) para Traslado a la UCI-PG: detalles Clínicos de Interés / Confirmación del traslado</li> <li>Aviso a Emergencias Gipuzkoa (XXXX) para el traslado a la UCI-PG</li> </ul>		
Traslado	EmergGI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traslado del Paciente de UCI-HUD a UCI-PG</li> </ul>	Informe de Transporte	Ambulancia
<b>4ª TTo. IQ (sigue) Embolectomía Pulmonar Quirúrgica con CEC (Cirugía Cardíaca PG)</b>				
IQ	CCPG	<b>Pauta:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ver PROTOCOLO Embolectomía Pulmonar Quirúrgica.</li> <li>Retorno a la UCI-PG (PROTOCOLO Post-CC)</li> </ul> <b>Indicación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Central (TAC Torácica)</li> <li>ALTO RIESGO/MASIVO</li> <li>Contraindicación ABSOLUTA para Fibrinólisis</li> <li>Imposibilidad de Embolectomía PC o Fallida</li> </ul>	Protocolo Quirúrgico Hoja DUE HIS PG	Sala de Hemodinámica C.I. Embolectomía PC Informe Médico de la Técnica Informe DU
Post-IQ	UCIPG	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estabilización clínica y medidas (Protocolo UCI-PG)</li> <li>Retirar de drenaje (si ausencia de DP por ETT)</li> <li>Información a Familiares</li> <li>Alta a planta de Neumología</li> </ul> <b>EN CASO DE ESTAR INGRESADO EN LA UCI-HUD</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aviso telefónico a la UCI-HUD (Telf. XXXXXXX): detalles Clínicos de Interés / Confirmación del traslado</li> <li>Aviso a Emergencias Gipuzkoa (XXXXXX) para el traslado a la UCI-PG</li> </ul>	Evolución, seguimiento y alta médica Gráfica DUE-PG HIS PG	Análisis y Pruebas complementarias (Rx Tx, ETT, ...) Informe Médico de la UCI-PG Informe DUE de la UCI-PG
Retorno	EmergGI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traslado del Paciente de UCI-PG a UCI-HUD</li> </ul>	Informe de Transporte	Ambulancia
Post-IQ	UCHUD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estabilización clínica y retirada progresiva de medidas de soporte</li> <li>Información a Familiares</li> <li>Alta a planta de Neumología</li> </ul>	Evolución, seguimiento y alta médica Gráfica DUE-HUD HIS HUD	Análisis y Pruebas complementarias (Rx Tx, ETT, ...) Informe Médico de la UCI-HUD Informe DUE de la UCI-HUD

FASES	Responsables	Forma de proceder	Registros generados	Recursos y otros documentos
<b>5ª POST-UCI MANEJO EN PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN</b>				
	<b>NeHUD NePG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Completar el estudio</li> <li>• Ajuste de tratamiento médico</li> <li>• Alta Hospitalaria</li> <li>• Cita en CCEE de Neumología a los 6 meses</li> </ul>	Evolución, seguimiento y alta médica  Gráfica DUE  HIS HUD	Análisis y Pruebas complementarias (Rx Tx, ETT, ...)  Informe Médico Neumología
	<b>HeHUD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transición de HBPM a Anticoagulación Oral</li> </ul>	Evolución, seguimiento y alta médica  HIS HUD	Laboratorio Hematología  Informe Médico Hematología

FASES	Responsables	Forma de proceder	Registros generados	Recursos y otros documentos
<b>6ª SEG-CCEE SEGUIMIENTO EN CONSULTAS EXTERNAS (CCEE)</b>				
	<b>NeHUD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración de la situación clínica</li> <li>• Pruebas complementarias</li> <li>• Valoración de la necesidad de seguir con Anticoagulación Permanente</li> <li>• Valoración de <b>ALTA DEFINITIVA</b> o proseguir seguimiento en CCEE</li> </ul>	Informe de CCEE  Hoja de datos de CCEE  HIS HUD	CCEE Neumología
	<b>HeHUD</b>	En caso de indicación de <b>ESTUDIO DE TROMBOFILIA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirada de anticoagulación</li> <li>• Estudio de trombofilia</li> <li>• Valoración de Estudio Genético</li> <li>• Reinicio de tratamiento anticoagulante</li> </ul>	Estudio de Trombofilia  HIS HUD	Laboratorio Hematología  Informe Médico Hematología

FASES	Responsables	Forma de proceder	Registros generados	Recursos y otros documentos
<b>7ª SF-36 ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA</b>				
	<b>UCHUD UCHPG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuestionario de Calidad de Vida validado <b>SF-36</b> mediante:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encuesta telefónica o</li> <li>- Encuesta personal</li> </ul> </li> <li>• Registro de resultados en bases de datos Excel</li> <li>• Análisis estadístico por sintaxis específica SPSS 20.00</li> </ul>	Encuesta SF-36  Base de datos Excel  Syntax SPSS	Encuesta por médico de UCI  Registro de datos (Excel)  Análisis de datos (SPSS)

FASES	Responsables	Forma de proceder	Registros generados	Recursos y otros documentos
<b>8ª ESTUDIO ANÁLISIS DE DATOS DE HOSPITALIZACIÓN Y SEGUIMIENTO</b>				
	<b>UCHUD UCHPG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rellenar cuestionarios de datos del Proceso Hospitalaria</li> <li>• Rellenar cuestionarios de datos Embolectomía PC (si precisa)</li> <li>• Rellenar cuestionarios de datos Embolectomía Quirúrgica (si precisa)</li> <li>• Rellenar cuestionarios de datos del seguimiento en CCEE Hospitalaria</li> <li>• Registro de resultados en bases de datos Excel</li> <li>• Análisis estadístico con SPSS 20.00</li> <li>• Revisión bibliográfica actualizada</li> </ul> <p><b>ANÁLISIS DE RESULTADOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presentación de Novedades Bibliográficas</li> <li>• Presentación de Resultados - Power Point (PP)</li> <li>• Análisis y Valoración de resultados</li> <li>• Propuesta de mejoras y/o cambios en el Proceso</li> <li>• <b>CONCLUSIONES</b></li> </ul>	Base de datos Excel  Sesiones Multidisciplinares  Presentación de Resultados (PP)	Registro de datos (Excel)  Análisis de datos (SPSS)  Revisiones bibliográficas  Sesiones Multidisciplinares (PP)

## **7. CERTIFICACIÓN EN EL PROCESO DE ASISTENCIA HOSPITALARIA DEL TEP POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA - SEPAR**

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) es consciente de la gravedad de la ETV dada su elevada morbi-mortalidad, etiquetándola como un problema de salud pública de primer orden.

En este sentido consideran importante acreditar el proceso de asistencia buscando optimizar el uso de los recursos sanitarios, minimizando los riesgos atribuibles al tratamiento y aumentar la supervivencia.

Han establecido dos niveles de certificación, Básica y Grado de Excelencia, basado en el cumplimiento de una serie de criterios mínimos (estos parámetros vienen descritos en su página web)

- **CERTIFICACIÓN BÁSICA:**

Se consideran únicamente los criterios asistenciales, de recursos técnicos y humanos, no siendo indispensables los parámetros de docencia e investigación.

- **CERTIFICACIÓN CON GRADO DE EXCELENCIA:**

Deberían cumplirse los parámetros asistenciales que aseguren un correcto manejo de los pacientes, con una baja tasa de mortalidad y de complicaciones durante el seguimiento.

Se debería certificar el uso de los diferentes tipos de tratamientos disponibles y asegurar el seguimiento de un porcentaje de pacientes en consultas monográficas, con un manejo multidisciplinar.

Se debería acreditar el valor científico y docente de los profesionales que atienden este proceso.

En la Tabla 6, se resumen los criterios para las acreditaciones.

TABLA 6. Criterios para la Certificación en el Proceso de Asistencia del TEP de la SEPAR

<b>CERTIFICACIÓN EN EL PROCESO DE ASISTENCIA HOSPITALARIA DEL TEP SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y C. TORÁCICA - SEPAR</b>		
<b>ACTIVIDAD ASISTENCIAL</b>	<b>CERTIFICACIÓN BÁSICA</b>	<b>CERTIFICACIÓN GRADO DE EXCELENCIA</b>
Número total de pacientes con TEP atendidos en el año previo	CI > 20	CI > 50
Existencia de protocolos específicos	CI	CI
Porcentaje de pacientes con diagnóstico de TEP en el año previo objetivamente confirmado.	CR > 80%	CR > 90%
Porcentaje de pacientes en los que se realizó estratificación del riesgo de TEP en el año previo.	CR > 80%	CR > 90%
Porcentaje de pacientes con TEP de alto riesgo y sin contraindicaciones en los que se ha realizado algún tratamiento de recanalización en el año previo.	CR > 60%	CR > 75%
Estancia hospitalaria media en pacientes en los que el TEP motivó el ingreso en el año previo.	CI < 10 días	CI < 10 días
Mortalidad intrahospitalaria (porcentaje de pacientes ingresados por TEP que fallecieron por cualquier causa durante el ingreso hospitalario en el año previo).	CI < 10%	CI < 10%
Hemorragias mayores no fatales a 30 días.	CR < 5%	CR < 4%
Recurrencias no fatales a 30 días.	CR < 5%	CR < 4%
Reingresos a 30 días.	CR < 10%	CR < 8%
Mortalidad por TEP a 30 días.	CR < 8%	CR < 5%
Mortalidad por todas las causas a 30 días.	CR < 10%	CR < 10%
<b>RECURSOS TÉCNICOS Y HUMANOS</b>	<b>CERTIFICACIÓN BÁSICA</b>	<b>CERTIFICACIÓN GRADO DE EXCELENCIA</b>
Porcentaje de pacientes seguido en consulta monográfica.	CE > 50%	CI > 75%
<b>FORMACIÓN</b>	<b>CERTIFICACIÓN BÁSICA</b>	<b>CERTIFICACIÓN GRADO DE EXCELENCIA</b>
Nº de cursos relacionados con la TEP realizados en los últimos 3 años.	-	≥ 1
Nº de horas de docencia en cursos relacionados con la TEP en los últimos 3 años.	-	≥ 1

<b>TRABAJO COOPERATIVO</b>	<b>CERTIFICACIÓN BÁSICA</b>	<b>CERTIFICACIÓN GRADO DE EXCELENCIA</b>
Proyectos de investigación propios financiados por entidades públicas o privadas en los últimos 3 años.	-	≥ 1
Participación en proyectos multicéntricos financiados por entidades públicas o privadas en los últimos 3 años.	-	≥ 1
<b>ACTIVIDAD INVESTIGADORA</b>	<b>CERTIFICACIÓN BÁSICA</b>	<b>CERTIFICACIÓN GRADO DE EXCELENCIA</b>
Nº de publicaciones relacionadas con la TEP en los últimos 3 años.	-	≥ 1
Tesis doctorales dirigidas por miembros de la Unidad, leídas o en ejecución en los últimos 3 años.	-	≥ 1

*CI: criterio imprescindible. CR: criterio recomendado. CE: criterio evaluable*

Con el GiTEP se buscaría llegar a certificación con Grado de Excelencia.

Aunque sean indicadores desarrollados para todos los pacientes ingresados en el hospital por un TEP y no solo en los de la UCI, lograr este objetivo en los casos más graves, nos acercaría a un acreditación con Grado de Excelencia y también podría servir para comparar los cambios ocurridos tras la puesta en marcha del nuevo protocolo interdisciplinar GiTEP en Gipuzkoa (sobre todo en lo referido a los Asistenciales y Recursos Técnicos y Humanos).

# OBJETIVOS

---



## **HIPÓTESIS:**

La atención integral de los pacientes ingresados por un TEP grave en Gipuzkoa realizada por un equipo multidisciplinar con una estrategia terapéutica “a la carta”, mejorará la morbi-mortalidad a corto y largo plazo, así como su calidad de vida.

Esta mejoría se verá reflejada en un mejor grado de cumplimiento, tanto de los indicadores calidad referidos a la actividad asistencial, como a los de recursos humanos de la SEPAR.

## **OBJETIVOS:**

1. Conocer el número, características generales, tratamiento realizado, morbi-mortalidad, supervivencia hospitalaria y a los 6 meses, de los pacientes que han ingresado por un TEP en los Servicios de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Donostia y Policlínica Gipuzkoa, desde 2004 hasta finales de 2016.
2. Investigar la existencia de asociación entre la mortalidad y diferentes variables tanto epidemiológicas, como clínicas, bioquímicas, pruebas de imagen, y de estratificación del riesgo.
3. Analizar la influencia de la instauración de un protocolo de actuación integral e interdisciplinar desde 2012, comparándolo con la cohorte histórica. En este apartado hay objetivos tanto de eficacia como de seguridad:
  - 3.1. De Eficacia:
    - Verificar si el nuevo protocolo aumenta el número de tratamientos de revascularización primaria al promover una actitud más proactiva
    - Analizar si la estrategia en equipo – Código GiTEP disminuye el riesgo de muerte hospitalaria (hasta los 30 días tras el alta) por cualquier causa
  - 3.2. De Seguridad:
    - Constatar que la estrategia en equipo – Código GiTEP no aumenta el riesgo de sufrir Hemorragias de Riesgo Vital durante la hospitalización

4. Objetivos de seguimiento a los 6 meses, analizando:

- Supervivencia
- Aparición de recidivas de la Enfermedad tromboembólica venosa: TEP y/o TVP
- Situación clínica de los pacientes: Disnea y Grado Funcional
- Pruebas Complementarias realizadas
- Necesidad de mantener la Anticoagulación Permanente

5. Comprobar los cambios producidos en el grado de cumplimiento de los Indicadores de Calidad de la SEPAR tras la puesta en marcha del Protocolo Código GiTEP:

- Verificar si hay mejoría en los Indicadores de la actividad asistencial
- Evaluar si han mejorado los Recursos Técnicos y Humanos

# **MATERIAL Y MÉTODO**

---

---

## 1. DISEÑO

Estudio cuasiexperimental con grupo control, no equivalente (cohorte histórica como grupo control).

La recogida de datos se ha realizado de manera prospectiva en la UCI de Hospital Universitario Donostia de la OSI Donostialdea (UCI-OSID) y la UCI de Policlínica Gipuzkoa (UCI-PG), desde el año 2004 hasta el 2016, archivando el resumen de la Historia Clínica en los Servicios de Medicina Intensiva de ambos centros. En 2012 se pone en marcha el nuevo protocolo GiTEP y posteriormente se comparan los datos de 2012-2016 con los de 2004-2011 (controles históricos).

## 2. PACIENTES

Todos los casos de Tromboembolismo Pulmonar ingresados en la UCI-OSID y en la UCI-PG durante el periodo de estudio.

A partir de 2011, los pacientes fueron estratificados según el riesgo de fallecer siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association – AHA) [17], que se actualizaron a partir de 2014 con las Guías de la Sociedad Europea de cardiología (ESC) [16].

En 2012 se establecieron las bases y acuerdos interdisciplinarios para la puesta en marcha de un equipo de respuesta integral, llamado GiTEP, que optimizase la atención de los TEP en Gipuzkoa.

Desde 2013 el protocolo de actuación GiTEP fue totalmente operativo desarrollando un plan específico de atención individualizada para cada paciente con TEP ingresado en la UCI.

### 3. PERIODO DE ESTUDIO

Desde enero de 2004 a diciembre de 2016.

### 4. FUENTES DE INFORMACIÓN

La recogida de la información se realizó de manera prospectiva:

-**Al Inicio**, durante su ingreso en la UCI y en las plantas de hospitalización, mediante la revisión de las historias clínicas. Se creó un formulario para la recogida de datos hospitalarios.

-**Durante el seguimiento** fundamentalmente en las consultas externas hospitalarias, principalmente en la Monográfica de Hipertensión Pulmonar del Servicio de Neumología, con la creación de un formulario específico para estos datos.

### 5. ÁMBITO

La OSI Donostialdea cuenta con el Hospital Universitario Donostia (OSID), el único centro terciario de Gipuzkoa, donde se reclutaron la mayor parte de los pacientes a estudio. El resto provino de la UCI de la Policlínica Gipuzkoa (PG), centro concertado con Osakidetza para la Cirugía Cardíaca y Cardiología Intervencionista.

Desde 2011 parte de la Cardiología Intervencionista pasó a ser atendida en la OSID (incluidas todas las urgencias) en vez de en PG, lo que motivó que la mayor parte de las Embolectomías Pulmonares Percutáneas se realizaran allí.

Todas las Embolectomías Pulmonares Quirúrgicas con circulación extracorpórea se realizaron en PG y fueron atendidas posteriormente en la UCI.

Las características territoriales de nuestra área sanitaria de influencia, otorgan una representatividad a la muestra, que permite estimar derivaciones robustas de los niveles de actuación, diagnóstico, terapéutica y seguimiento.

## **6. VARIABLES**

Hemos analizado una serie de variables independientes y otras dependientes.

Las independientes están divididas en diferentes tablas según sean:

- Epidemiológicas y Administrativas del ingreso hospitalario
- Antecedentes Personales
- Clínico-Analíticas Pre-tratamiento
- Exploraciones Complementarias Pre-tratamiento
- Escalas de Riesgo
- Relacionadas con el Tratamiento
- Clínico-Analíticas Post-tratamiento
- Seguimiento tras el Alta Hospitalaria

Las dependientes divididas en:

- Hospitalarias
- Seguimiento

## a. VARIABLES INDEPENDIENTES

TABLA 7. Variables Independientes: Epidemiológicas y Administrativas

Epidemiológicas / Administrativas del Ingreso Hospitalario		
Variable	Tipo	Código / Unidades
Fecha de Nacimiento	Fecha	
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 - Mujer 1 - Hombre
Nº Historia Clínica OSI Donostialdea	Numérica	
Nº Historia Clínica Policlínica Gipuzkoa	Numérica	
Ingreso en UCI	Cualitativa Categórica Nominal	0 - No 1 - UCI OSI Donostialdea (OSID) 2 - UCI Policlínica Gipuzkoa (PG) 3 - Ambas UCIs
Procedencias	Cualitativa Categórica Nominal	1 - UCI OSID 2 - UCI H. Santiago de Vitoria 3 - Onkologikoa 4 - Urgencias OSID 5 - Urgencias PG 6 - Planta PG 7 - Neumología OSID 8 - Cirugía Torácica OSID 9 - Medicina Interna OSID 10 - Cirugía General OSID 11 - Psiquiatría 12 - OSI Bidasoa (H. Bidasoa) 13 - Traumatología OSID 14 - Neurología OSID 15 - Urología OSID 16 - OSI Tolosaldea (Cl. Asunción Tolosa) 17 - OSI Bajo Deba (H. Mendaro) 18 - OSI Alto Urola (H. Zumárraga) 19 - Rehabilitación OSID 20 - OSI Alto Deba 21 - Cardiología OSID 22 - Cirugía Plástica OSID 23 - Nefrología OSID 24 - Cirugía Vasculat OSID 25 - Oncología Médica OSID
Fecha de Ingreso Hospitalario	Fecha	
Fecha de Alta Hospitalaria	Fecha	
Fecha de Ingreso en UCI	Fecha	
Fecha de Alta de UCI	Fecha	
Fecha de IQ Previa	Fecha	
Exclusión del Estudio	Cualitativa Categórica Nominal	0 - No 1 - Adecuación del Esfuerzo Terapéutico -AET 2 - Parada Cardio Respiratoria-PCR no recuperada 3 - TEP dudoso 4 - No ingresa en UCI

TABLA 8. Variables Independientes: Antecedentes personales

Antecedentes Personales		
Variable	Tipo	Código / Unidades
TVP Previa	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Sí 99 - Desconocido
TEP Previo	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Sí 99 - Desconocido
Antecedentes Familiares de TEP	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Sí 99 - Desconocido
TEP previo relacionado con Medicamentos	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Anticonceptivos Orales 2 - Quimioterapia 3 - Ac. Monoclonales (Rituximab®) 4 - Otros 99 - Desconocido
Inmovilización Previa (30 días previos)	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Sí 99 - Desconocido
Enfermedad Oncológica Conocida	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Activa 2 - No activa 99 - Desconocido
Intervención Quirúrgica (IQ) Previa (30 días previos)	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Sí 99 - Desconocido
Fecha de IQ Previa	Fecha	
Profilaxis con Enoxaparina	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Sí 98 - No precisa 99 - Desconocido
Tratamiento Antiagregante Habitual	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Ácido Acetil Salicílico (AAS) 2 - Clopidogrel 3 - Trifusal 4 - Doble antiagregación 99 - Desconocido
Tratamiento Anticoagulante Habitual	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Enoxaparina 2 - Heparina Sódica 3 - Acenocumarol (Sintrom®) 4 - Ribaroxabán (Xarelto®) 5 - Dabigatran (Pradaxa®) 99 - Desconocido



TABLA 9. Variables Independientes: Clínica Pre-tratamiento

Clínica Pre-tratamiento		
Variable	Tipo	Código / Unidades
Disnea	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Sí, no brusca ni con hemoptisis 2 - Sí, brusca 3 - Sí, con tos hemoptóica 99 - Desconocido
Síncope	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Sí, único 2 - Sí, de repetición 3 - Presíncope único 4 - Presíncope de repetición 5 - Hipotensión 6 - Mareo 7 - Parada Cardio-Respiratoria (PCR) 99 - Desconocido
Dolor Torácico	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Sí, sin hemoptisis 2 - Sí, con hemoptisis 99 - Desconocido
Signos / Síntomas en EEII	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Dolor en EII 2 - Dolor en EID 3 - Dolor en Ambas EEII 4 - Edema en EII 5 - Edema en EID 6 - Edema en ambas EEII 99 - Desconocido
Inicio de síntomas	Cuantitativa Numérica Continua	Días (previos al ingreso)
PCR Pre-tratamiento	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 - No 1 - Sí
Tensión Arterial sistólica (TAS)	Cuantitativa Numérica Continua	mm Hg
Frecuencia Cardíaca (FC)	Cuantitativa Numérica Continua	Latidos / min (l.p.m.)
Shock índice (SI)	Cuantitativa Numérica Continua	TAS / FC
Shock Pre-tratamiento	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 - No 1 - Sí
Inotrópicos / Vasoactivos	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Dobutamina 2 - Dobutamina + Noradrenalina 3 - Noradrenalina 4 - Adrenalina 5 - Dopamina
Troponina T ultra sensible	Cuantitativa Numérica Continua	ng/l (99 - No realizada / Desconocida)
Pro-BNP	Cuantitativa Numérica Continua	pg/ml (99 - No realizada / Desconocida)
Saturación arterial de O <sub>2</sub> (SatO <sub>2</sub> )	Cuantitativa Numérica Continua	Porcentaje (%)
Aporte de O <sub>2</sub> (FiO <sub>2</sub> )	Cuantitativa Numérica Continua	Fracción
Intubación Pre-tratamiento	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 - No 1 - Sí

TABLA 10. Variables Independientes: Exploraciones Complementarias Pre-tratamiento

Exploraciones Complementarias Pre-tratamiento		
Variable	Tipo	Código / Unidades
Disfunción del ventrículo Derecho (VD) por Ecocardiografía Transtorácica (ETT)	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Sí 99 - Desconocido
TAPSE en ETT (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo)	Cuantitativa Numérica Continua	mm (99 - Desconocido)
PAP sistólica al ingreso (ETT)	Cuantitativa Numérica Continua	mm Hg $\left( \begin{array}{l} 1 - \text{ETT Fallida} \\ 2 - \text{No se detecta IT pero sin datos de HTP} \\ 3 - \text{No se detecta IT pero datos de HTP} \\ 999 - \text{Desconocido} \end{array} \right)$
Trombosis Venosa Profunda (TVP) (ECO doppler)	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Sí 99 - Desconocido
Riesgo de la TVP (ECO doppler)	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Sí 2 - No realizada estratificación 99 - Desconocido
Localización del TEP Tomografía computerizada (TC)	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No TC 1 - Central 2 - Periférico 99 - Desconocido
Localización de los trombos (en la TC)	Cualitativa Categoría Nominal	0 - Intracardíaco 1 - Acabalgado en AP 2 - AP Principales 3 - AP Lobares 4 - AP Segmentarias 99 - Desconocido

TABLA 11. Variables Independientes: Escalas de Riesgo

Escalas de Riesgo		
Variable	Tipo	Código / Unidades
Diagnóstico Estratificado del TEP (Modelo ESC 2014)	Cualitativa Categoría Ordinal	1 - No estratificable 2 - Bajo Riesgo 3 - Riesgo Intermedio-bajo 4 - Riesgo Intermedio-alto 5 - Alto Riesgo
Escala PESI	Cuantitativa Numérica Discreta	Puntos
Escore de sangrado RIETE	Cuantitativa Numérica Discreta	Puntos
Riesgo de sangrado CRUSADE	Cuantitativa Numérica Discreta	Puntos
Contraindicaciones Fibrinólisis	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Relativa 2 - Absoluta

TABLA 12. Variables Independientes: Relacionadas con el tratamiento

Relacionadas con el Tratamiento		
Variable	Tipo	Código / Unidades
Tratamiento realizado	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No Realizado 1 - Anticoagulación 2 - Fibrinólisis sistémica (FS) 3 - Embolectomía pulmonar quirúrgica (IQ) 4 - Embolectomía pulmonar Percutánea (TFI) 5 - Embolectomía P. IQ de Rescate (fallo FS) 6 - Fibrinólisis local + TFI 7 - TFI de Rescate (fallo FS)
Fibrinolítico	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Alteplasa (rtPA) 2 - Reteplasa (rPA) 3 - Tenecteplasa (TNK) 4 - Urokinasa (UK)
Fecha Fibrinólisis	Fecha	
Embolectomía Pulmonar IQ (IQ-CEC)	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Sí 2 - Rechazada 3 - Rescate 4 - No indicada
Fecha de la IQ-CEC	Fecha	
Arteriografía Pulmonar	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Sí 2 - Rechazada 3 - Rescate 4 - No indicada
Terapia Fármaco invasiva (TFI) Guiada por catéter en arteria pulmonar	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Sí 2 - Rechazada 3 - Rescate
Fecha de TFI	Fecha	
TA sistólica inicio y final de la TFI	Cuantitativa Numérica Continua	mm Hg
TA diastólica inicio y final de la TFI	Cuantitativa Numérica Continua	mm Hg
TA diastólica inicio y final Embolectomía P. PC	Cuantitativa Numérica Continua	mm Hg
PAP sistólica inicio y final de la TFI	Cuantitativa Numérica Continua	mm Hg
PAP diastólica inicio y final de la TFI	Cuantitativa Numérica Continua	mm Hg
FC al inicio y final de la TFI	Cuantitativa Numérica Continua	l.p.m.
Complicaciones relacionadas con la TFI	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Leve 2 - Grave
Complicaciones relacionadas con el acceso vascular para la TFI	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Leve 2 - Grave

TABLA 13. Variables Independientes: Clínico-analíticas post-tratamiento en la UCI

Clínico-analíticas Post-tratamiento (durante su estancia en la UCI)		
Variable	Tipo	Código / Unidades
Tipo de Hemorragia	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Hematoma partes blandas 2 - Hgia. Digestiva alta (HDA) 3 - Hgia. Digestiva baja (HDB) 4 - Hemoptisis 5 - Hemorragia Intracraneal 6 - Hemorragia Peritoneal 7 - Hemorragia. Retroperitoneal 8 - Hemartros 99 - Desconocido
Hemorragia (Riesgo)	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Menor 2 - Mayor 3 - Amenaza vital 99-Desconocido
Implantación de filtros en Vena Cava Inferior (VCI)	Cualitativa Nominal dicotómica	0 - No 1 - Sí
Fecha de implantación de filtro en VCI	Fecha	
TAPSE (ETT) al alta hospitalaria	Cuantitativa Numérica continua	mm
PAP sistólica (ETT) al alta hospitalaria	Cuantitativa Numérica continua	mm Hg
Concentrado Hematíes transfundidos	Cuantitativa Numérica continua	Número
Ventilación Mecánica VM (horas)	Cuantitativa Numérica continua	0 - No Ventilación Mecánica
Necesidad de traqueotomía	Cualitativa Nominal dicotómica	0 - No 1 - Sí
Neumonía asociada a VM	Cualitativa Nominal dicotómica	0 - No 1 - Sí
Fracaso Renal (AKIN) Técnica de depuración extracorpórea (TDE)	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - $\geq$ AKIN 2 2 - AKIN 3 con necesidad de TDE 2 - Crónico reagudizado sin TDE 3 - Crónico reagudizado con TDE
Destino Hospitalario tras el alta desde la UCI	Cualitativa Categoría Nominal	1 - Neumología OSID 2 - Medicina Interna OSID 3 - Cirugía cardíaca PG 4 - UCI H. Santiago de Vitoria 5 - Hospital Zumárraga 6 - Cirugía General OSID 7 - Fallecimiento 8 - Onkologikoa 9 - Oncología Médica OSID 10 - Nefrología OSID 11 - Cardiología PG 12 - Planta PG 13 - Psiquiatría OSID 14 - Hematología OSID 15 - Reumatología OSID 16 - Cardiología OSID 17 - Neurocirugía OSID 18 - Cirugía Vasculat OSID

TABLA 14. Variables Independientes: Seguimiento

Seguimiento (a los 6 meses tras el alta hospitalaria)		
Variable	Tipo	Código / Unidades
Servicio Médico Seguimiento	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No seguimiento 1 - Neumología OSID 2 - Medicina Interna OSID 3 - Cirugía cardíaca PG 4 - UCI H. Santiago de Vitoria 5 - Hospital Zumárraga 6 - Cirugía General OSID 7 - Fallecimiento 8 - Onkologikoa 9 - Oncología Médica OSID 10 - Nefrología OSID 11 - Cardiología PG 12 - Planta PG 13 - Psiquiatría OSID 14 - Hematología OSID 15 - Reumatología OSID 16 - Cardiología OSID 17 - Neurocirugía OSID 18 - Oncología RT OSID 19 - Neurocirugía OSID 20 - Cirugía plástica OSID 99 - No seguimiento
Fecha de seguimiento	Fecha	
Disnea Grado Funcional - NYHA	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - G.F. I / IV 1 - G.F. II / IV 2 - G.F. III / IV 3 - G.F. IV / IV 98 - No seguimiento 99 - Desconocido
Insuficiencia Cardíaca Derecha	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Sí 98 - No seguimiento 99 - Desconocido
Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo - FEVI (ETT)	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - Normal (>50%) 1 - Ligeramente deprimida (45-50%) 2 - Deprimida (35-44%) 3 - Severamente deprimida (<35%) 98 - No seguimiento 99 - Desconocida / No Realizado
Disfunción Ventrículo Derecho (ETT)	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No disfunción 1 - Ligera 2 - Moderada 3 - Severa 98 - No seguimiento 99 - Desconocido / No Realizado
PAP sistólica en el seguimiento (ETT)	Cuantitativa Numérica Continua	mm Hg
TAPSE en el seguimiento (ETT)	Cuantitativa Numérica Continua	mm

Angio-TC Torácico Seguimiento	Cualitativa Categorica Nominal	0 - No realizado 1 - Si, ausencia de trombos 2 - Si, persistencia trombos centrales 3 - Si, persistencia de trombos periféricos 4 - Negativa del Paciente 98 - No Seguimiento 99 - Desconocido
Estudio de Trombofilia	Cualitativa Categorica Nominal	0 - No déficit 1 - Déficit de AT III 2 - Déficit de Proteína C 3 - Déficit de Proteína S 4 - Resistencia a la Prot. C activada (RPCa) 5 - Hipo y displasmogenemia 6 - Disfibrinogenemias 7 - Hiperprotrombinemia 8 - Deficiencia del Factor XII 9 - Hiperhomocisteinemia 10 - Sd. Antifosfolípido_Antic. Lúpico 11 - SdAntifosfolípido_AC antiCardiolipina 12 - Elevación del Factor VIII 13 - Mutación G20210A FII 14 - Mutación Heterocigota F. Leiden 98 - No seguimiento 99 - No realizado / Desconocido
Dímero D en el seguimiento	Cuantitativa Numérica Continua	ng/ml
Tratamiento Anticoagulante (ACO)	Cualitativa Categorica Nominal	0 - No 1 - Enoxaparina 2 - Heparina Sódica 3 - Acenocumarol (Sintrom®) 4 - Ribaroxabán (Xarelto®) 5 - Dabigatran (Pradaxa®) 98 - No seguimiento 99 - Desconocida/ No consta
Actitud Anticoagulación	Cualitativa Categorica Nominal	0 - No 1 - ACO, se suspende 2 - ACO, se mantiene 3 - Mantener sólo con Antiagregación 4 - Anticoagulación + Antiagregación 98 - No seguimiento 99 - Desconocido / No consta
Fecha de Alta de CCEE	Fecha	
Fecha de último seguimiento	Fecha	

## b. VARIABLES DEPENDIENTES

TABLA 15. Variables Dependientes: Hospitalarias y Seguimiento

Variable	Tipo	Código / Unidades
<b>HOSPITALARIAS</b>		
Fallecimiento Hospitalario	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - Muerte en UCI 2 - Muerte en Planta Hospitalización 3 - Muerte en Reingreso-UCI 4 - Muerte en Quirófano 5 - Muerte en Hemodinámica
Fecha de Fallecimiento	Fecha	
Causa de Fallecimiento	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - P.C.R refractaria / D.E.M. 2 - Fracaso Multiorgánico - F.M.O. 3 - A.C.V.A. 4 - Neoplasia terminal 5 - Shock hemorrágico 6 - Insuficiencia Respiratoria-BNCO 99 - Desconocido
Fallecimiento por Hemorragia	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Sí 99 - Desconocido
<b>SEGUIMIENTO</b>		
Fallecimiento último seguimiento	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 - No 1 - Sí
Supervivencia desde el ingreso hasta el último seguimiento	Cuantitativa Numérica Continua	Días
Causa Fallecimiento	Cualitativa Categoría Nominal	0 - No 1 - P.C.R refractaria / D.E.M. 2 - Fracaso Multiorgánico - F.M.O. 3 - Accidente Cerebro Vascular - A.C.V. 4 - Neoplasia terminal 5 - Shock hemorrágico 6 - Insuficiencia Respiratoria-BNCO 99 - Desconocido
Fallecimiento por TEP	Cualitativa Categoría Ordinal	0 - No 1 - Sí 99 - Desconocido

## 7. DEFINICIONES

- **AET** (Adecuación del Esfuerzo Terapéutico), ajuste del tratamiento a la situación clínica del paciente y ha de considerarse en casos en los que hay una escasa posibilidad de respuesta al mismo. Implica la valoración de un cambio en la estrategia terapéutica que puede suponer la retirada o la no instauración de alguna medida [61,62].
- **ACV** (accidente cerebro vascular), según los siguientes criterios diagnósticos [63]: inicio rápido de un déficit neurológico focal o global, con al menos una de las siguientes características: cambio en el nivel de conciencia, hemiplejía, hemiparesia, entumecimiento o pérdida sensorial que afecta a un lado del cuerpo, disfasia o afasia, hemianopsia, amaurosis fugaz u otros signos neurológicos o síntomas consistentes con accidente cerebrovascular. Duración de un déficit neurológico focal o global  $\geq 24$  h.; o  $< 24$  h. si se realiza alguna intervención terapéutica (terapia trombolítica o embolectomía intracraneal); o si las pruebas de neuroimagen disponibles muestran un nuevo infarto; o si el déficit neurológico produce la muerte. Se exige confirmación por un Neurólogo o Neurocirujano mediante un procedimiento de neuroimagen (RM o TC o angiografía cerebral); o por una punción lumbar.
- **Complicaciones relacionadas con el intervencionismo (TFI) y/o con el acceso vascular**, siguiendo las guías de práctica clínica de la Sociedad de Radiología Intervencionista [64], divididas en:
  - *Grave*: cualquier disección de la arteria pulmonar o lesión vascular relacionada con el acceso (disección, estenosis, perforación, ruptura, fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma, hematoma, lesión nerviosa irreversible o síndrome compartimental) que conduce a la muerte, o a la necesidad de transfusiones sanguíneas significativas (4 U), a necesitar intervencionismo percutáneo o quirúrgico no planificado, o que provoca daño irreversible de órganos.
  - *Leve*: cualquier complicación digna de mención que no cumple los criterios de gravedad.



- **Diagnóstico Estratificado del TEP:** siguiendo las recomendaciones de las Guías de la ESC 2014 [16]:
  - *Alto Riesgo*
  - *Riesgo Intermedio-alto*
  - *Riesgo Intermedio-bajo*
  - *Bajo Riesgo*

Si la ausencia de datos imposibilita su clasificación: No Estratificable.

- **Disfunción Cardíaca Derecha:** evaluación de parámetros cualitativos y cuantitativos realizados mediante ecocardiografía transtorácica (ETT), basada en las guías publicadas por la Asociación Europea de Ecocardiografía y la Sociedad Canadiense de Ecocardiografía para la evaluación del corazón derecho en adultos [65]. Los datos disponibles son insuficientes para clasificar las categorías anormales y se ha llegado a un acuerdo con los Cardiólogos para determinar cuatro niveles:

- *Normal; Ligera; Moderada; Severa*

La mejoría en la disfunción ventricular derecha se define como uno o más cambios de nivel hacia la normalidad.

- **Disnea Grado Funcional – New York Heart Association (NYHA):** se definen cuatro clases en base a la valoración subjetiva durante la anamnesis sobre la presencia y severidad de la disnea.
  - *Clase funcional I:* actividad habitual sin síntomas. No hay limitación de la actividad física.
  - *Clase funcional II:* tolera la actividad habitual, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos.
  - *Clase funcional III:* la actividad física que puede realizar es inferior a la habitual, está notablemente limitado por la disnea.
  - *Clase funcional IV:* tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física.
- **Disociación Electro-Mecánica (DEM):** presencia de actividad eléctrica cardíaca organizada sin traducirse en actividad mecánica (ausencia de pulso arterial central) o Tensión Arterial Sistólica menor de 60 mm Hg.

- **Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV):** conjunto de alteraciones que abarcan la trombosis venosa profunda (TVP), la embolia de pulmón (TEP) y el síndrome posttrombótico.
- **Escala PESI:** índice de Severidad del Tromboembolismo Pulmonar Original y Simplificado [66,67].
- **Fracaso multiorgánico (FMO):** fracaso de dos o más órganos o sistemas tras una agresión [68].
- **Fracaso Renal Agudo**, siguiendo la Clasificación AKIN:
  - *Estadio 1:*
    - a) Aumento de la Creatinina (Cr) 1,5-1,9 veces el valor basal, o un incremento de la Cr  $\geq 0,3$  mg/dl.
    - b) Diuresis menor de 0,5 ml/Kg/h durante 6 horas.
  - *Estadio 2:*
    - a) Aumento de la Cr 2-2,9 veces el valor basal.
    - b) Diuresis menor de 0,5 ml/Kg/h durante 12 horas.
  - *Estadio 3:*
    - a) Aumento de Cr 3 veces el valor basal, o una Cr  $> 4$ , o la indicación de una terapia de reemplazo (TDE).
    - b) Diuresis inferior de 0,3 ml/Kg/h durante más de 24 horas o anuria por más de 12.
- **Hemorragia (Riesgo):**
  - *Amenaza vital:*
    - a) Sangrado potencialmente mortal, o el ocasionado en un área u órgano crítico tal como intracraneal, intraespinal, intraocular, pericárdico que requiera pericardiocentesis, intramuscular con síndrome compartimental.
    - b) Sangrado que causa shock hipovolémico o hipotensión grave que requiera vasopresores o cirugía.
    - c) Fuente oculta de hemorragia con caída de la hemoglobina de 5 g / dl o transfusión de 4 unidades de concentrados de hematíes (C.H.).

- *Mayor*: hemorragia asociada con una caída en el nivel de hemoglobina de al menos 3 g / dl o que requiera la transfusión de dos o tres unidades de C.H; pero no cumple con los criterios de amenaza vital.
- *Menor*: cualquier sangrado digno de mención clínica (por ejemplo, hematoma del lugar de acceso) pero que no cumpla los criterios anteriores [63,64].
- **Inmovilización Previa**: pacientes encamados o con movilidad muy reducida los 30 días previos al episodio de TEP.
- **Hipertensión Pulmonar Crónica (HTPC)**: elevación de la presión sistólica de arteria pulmonar (PAPS) > 36 mm Hg con cavidades derechas dilatadas por ETT, dentro de un contexto clínico compatible. Estudio confirmatorio hemodinámico invasivo de aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq$  25 mm Hg, con una presión capilar pulmonar (PCP)  $\leq$  15 mm Hg.
- **Integral**: que comprende todos los aspectos o todas las partes necesarias para estar completo.
- **Multidisciplinario**: que se compone de varias disciplinas científicas o culturales o está relacionado con ellas, o que se produce entre varias disciplinas científicas o culturales.
- **Shock**: síndrome clínico que resulta de una incorrecta perfusión tisular aguda asociada con la utilización inadecuada de oxígeno por las células. Independientemente de la causa, es un estado en el que la circulación es incapaz de suministrar suficiente oxígeno para satisfacer las demandas de los tejidos, resultando en disfunción celular. Se define como una tensión arterial < 90 mm Hg, o para pacientes hipertensos 40 mm Hg menor de lo habitual mantenida durante al menos 15 minutos o la necesidad de soporte inotrópico / vasoactivo.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos se han realizado con el programa SPSS® Statistics 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows. IBM®, 2010.

Las variables cualitativas se expresan como número y proporciones absolutas o relativas. Las cuantitativas se presentan como media y desviación estándar, y en caso necesario como mediana y rango intercuartil (RIQ), a menos que se indique lo contrario [69].

Las diferencias entre proporciones se han analizado por el método de  $\chi^2$  o con el test exacto de Fisher cuando ha sido necesario. En el caso de variables cualitativas con numerosas categorías se ha procedido a un proceso de agregación que permitiese analizarlas en tablas de 2x2 para calcular medidas de riesgo, siempre que hubiese una evidencia clínica o bibliográfica razonable [69].

Para la comparación de medias se ha utilizado la *t* de Student o el análisis de la varianza ANOVA. Con muestras pequeñas y que no cumplieran el supuesto de normalidad (analizada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov modificada por Lilliefors), se han utilizado las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis. La igualdad de variancias se ha comprobado con el test de Levene [69].

Como medida de riesgo se ha calculado el Riesgo Relativo (RR) y la Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza del 95% [69,70].

Se han considerado como posibles confundidoras, variables que presenten desajustes bien por valores  $p \leq 0,20$  siguiendo la recomendación de los estudios de simulación de Maldonado-Greenland y Mickey-Greenland [71,72], bien por cambios importantes en la asociación con OR ( $0,67 < OR > 1,5$ ); para variables con más de una categoría se considera que cumple el criterio si una de las OR lo hace [73].

Para el ajuste se ha tomado como referencia un Modelo Máximo (con todas las variables seleccionadas como posibles confundidoras) y posteriormente se ha elegido el mejor Modelo Reducido teniendo en cuenta:

- El principio de parsimonia
- La ausencia de un cambio importante en la OR (<10%)
- La precisión de la OR: menor amplitud del IC 95% de Exp [B] respecto a la estimada en el modelo máximo
- La bondad de ajuste con el test de Hosmer and Lemeshow

Se ha utilizado el comando de extensión UAB\_ConfoudReg v0.0.6 para SPSS® Statistics [74].

Las curvas de supervivencia se han realizado por el método Kaplan Meyer, utilizando para su comparación el test log-rank [75].

La significación estadística de ha definido como un valor de  $p < 0,05$ .

## **8.1. Análisis global por objetivos:**

### **8.1.1. Objetivos de eficacia:**

A) Comprobar mediante una prueba de  $\chi^2$  bilateral si se ha producido un aumento en el porcentaje de las terapias de revascularización tras la puesta en marcha del Código GiTEP.

B) Verificar mediante una prueba de  $\chi^2$  bilateral los fallecimientos hospitalarios entre ambos grupos, y ver si hay un descenso significativo tras el protocolo GiTEP. El OR resultante será presentado con su IC 95%.

C) Comparar la supervivencia a los 30 días y 6 meses de seguimiento mediante curvas de Kaplan Meier y las diferencias entre los grupos de tratamiento se compararán mediante test log-rank.

### **8.1.2. Objetivos de seguridad:**

A) Comparar mediante la prueba de  $\chi^2$  bilateral los ACV y hemorragias con riesgo vital entre ambos grupos, y contrastar si hay un aumento significativo en los tratados con el protocolo del GiTEP. El OR resultante será presentado con su IC 95%.

## 9. ASPECTOS ÉTICOS

Declaro no tener ningún conflicto de interés.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de Gipuzkoa.

Antes de realizar cualquier terapia, el paciente (o su familiar / tutor legal) es informado sobre el procedimiento y debe firmar el correspondiente consentimiento informado.

Así mismo se solicita, mediante un segundo consentimiento informado, la autorización para incorporar sus datos a un registro informático avalado por el CEIC del hospital.

La no aceptación de dichos consentimientos imposibilita la inclusión o la continuidad del paciente en el estudio.

Se han de cumplir todas las normas éticas de investigación y requerimientos legales que establece la legislación correspondiente, así como los principios éticos de investigación que se recogen en la Declaración de Helsinki patrocinada por de la Asamblea Médica Mundial (última modificación aprobada en Fortaleza, Brasil 2013) y en el informe Belmont.

Se han de respetar las disposiciones de la legislación vigente sobre la investigación biomédica (Ley de Investigación Biomédica 14/2007, BOE 4-VII-2007) y el desarrollo de ensayos clínicos (RD 223/2004), así como la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre (BOE-A-1999-23750), respetando los principios fundamentales establecidos en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, y en la Declaración Universal de la Unesco sobre el genoma humano y los derechos humanos.

Todos los datos obtenidos del análisis de las pruebas realizadas, así como los datos de seguridad, efectos adversos, etc. son introducidos en los CRDs y en la base de datos diseñadas para tal efecto; su gestión seguirá las normas propuestas por la Agencia Europea del Medicamento (Committee Proprietary Medical Products).

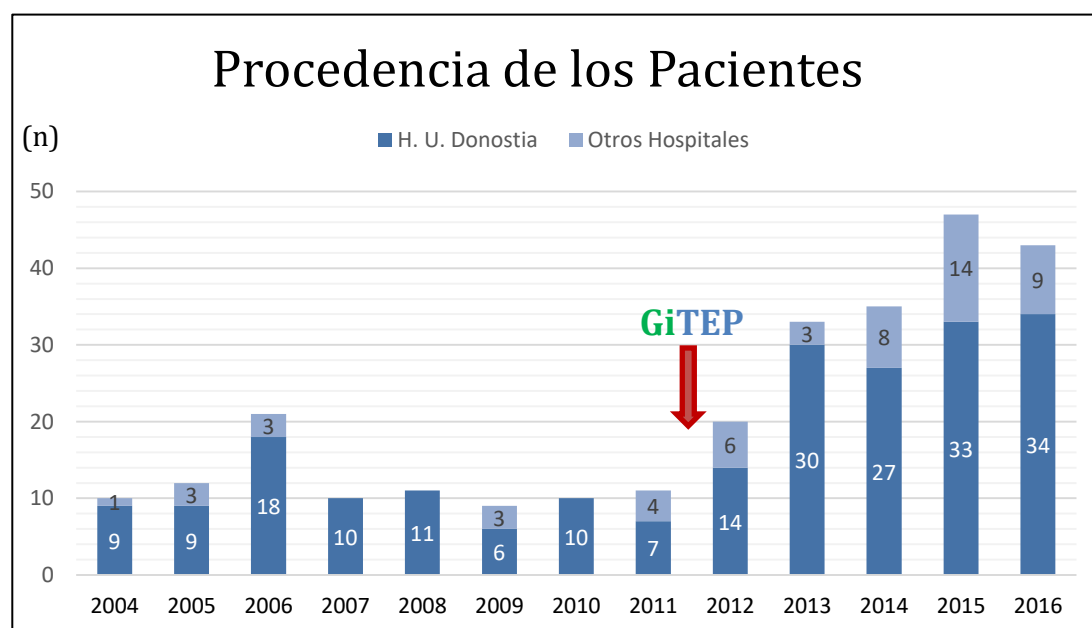
# RESULTADOS

---

## 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

### 1.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

En estos 13 años han ingresado en la UCI 272 pacientes con el diagnóstico de TEP y como se aprecia en la Figura 4, su número ha incrementado significativamente tras la puesta en marcha del Grupo Gi-TEP en 2012.



**Figura 4.** Número de Casos ingresados en la UCI por TEP y su Procedencia / año. Flecha roja GiTEP indicando el inicio del Protocolo Código GiTEP.

La mayoría procede del H. U Donostia, tanto del Servicio Urgencias (64,3%) como de las Plantas de Hospitalización (15,4%). Fuera de la OSID destacan los traslados desde los Hospitales Comarcales (14,0%), y de los centros Privados, la Policlínica Gipuzkoa – Quirón Salud (4,8%).



En la Tabla 16 se describen los antecedentes personales y factores de riesgo analizados.

Es llamativa la presencia de una ETV previa en un 19,5%, así como una historia oncológica en el 17,6%, siendo baja la relacionada con tratamientos como anticonceptivos orales.

Entre los factores de riesgo, destaca un alto porcentaje de pacientes inmovilizados los días previos al TEP (29%), casi el doble de los intervenidos quirúrgicamente.

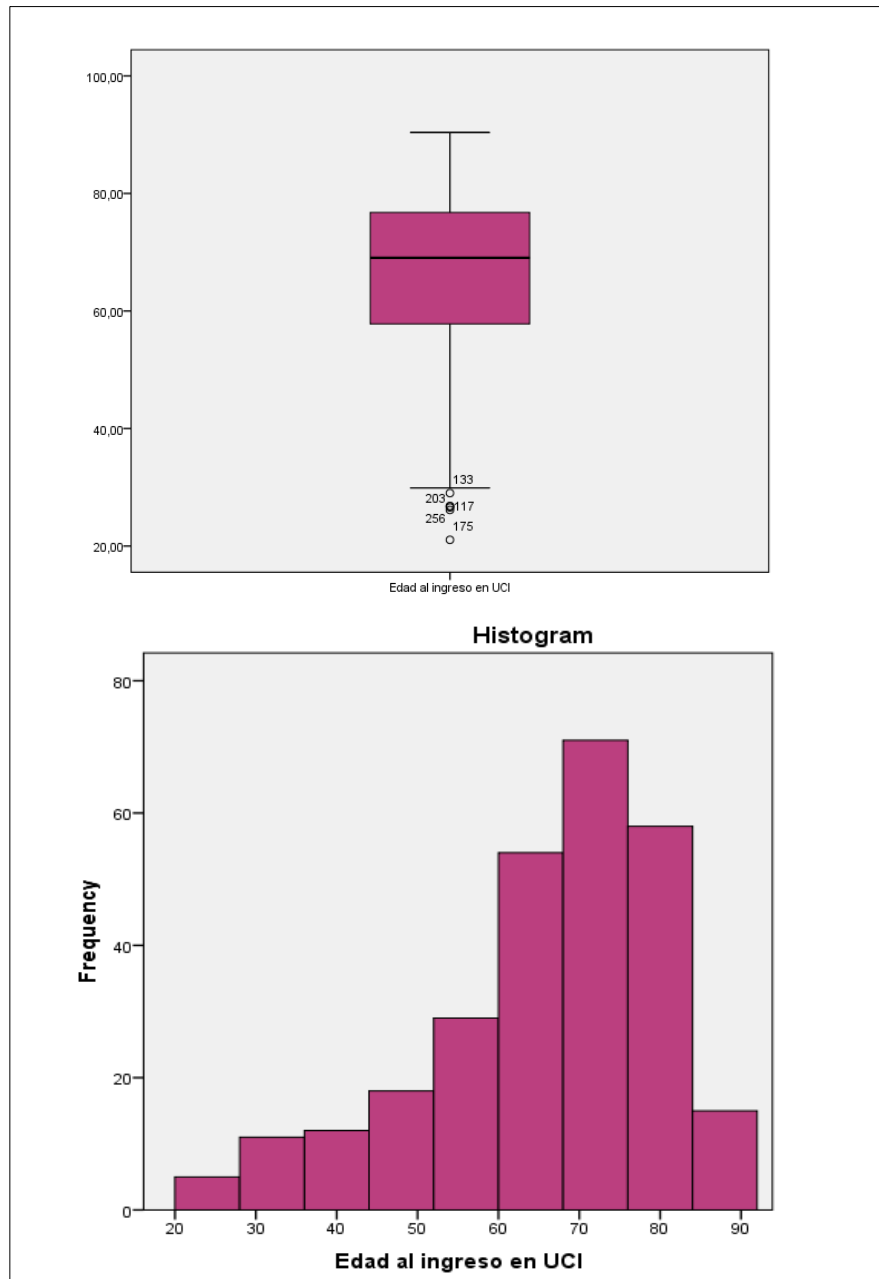
**TABLA 16.** Antecedentes Personales y Factores de Riesgo relacionados con la ETV

		Nº	%
<b>Tratamiento Habitual</b>	Antiagregante	49	18,0
	Anticoagulante	8	2,9
<b>Antecedentes de ETV</b>	Antecedentes Personales de TVP	36	13,2
	Antecedentes Personales de TEP	17	6,3
	Antecedentes Familiares de TEP	9	3,3
<b>ETV Relacionada con Tratamientos</b>	Anticonceptivos Orales	5	1,8
	Quimioterapia	2	0,7
	AC. Monoclonales (Rituximab)	2	0,7
<b>Enfermedad Oncológica</b>	Activa	39	14,3
	No activa	9	3,3
<b>Inmovilización Previa</b>		79	29,0
<b>IQ previa</b>	Intervenidos	41	15,1
	Profilaxis con H.B.P.M peri-IQ	31	70,7 de los IQ

Número (Nº) y Porcentaje (%) del total ingresados en la UCI. La inmovilización previa y la intervención quirúrgica se han definido como las realizadas en los 30 días previos al ingreso. Como enfermedad oncológica activa se considera aquella que está en tratamiento.

La edad media ha sido de 65,8 años (RIQ: 57,8-76,9), con un rango entre 21 y 90 años. El 52,2% han sido hombres.

Como se aprecia en la Figura 5, el número de casos aumenta casi exponencialmente desde la década de los 20 hasta los 70 años, siendo también importante el número de octogenarios.



**Figura 5.** Edad media de los pacientes ingresados en la UCI por TEP y su distribución por décadas de edad

## 1.2. SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS

La disnea, aunque no de aparición brusca, ha sido el síntoma predominante y el motivo principal por el que acuden a Urgencias habitualmente en las primeras 24-48 horas. Se acompaña de dolor torácico o clínica en las EEII en casi una cuarta parte de los casos, siendo esta combinación de alta sospecha para el diagnóstico.

Casi la mitad ha sufrido un síncope o presíncope, siendo infrecuente la hemoptisis (2,6%).

En cuanto a los datos de severidad al ingreso, algo menos del 10% debutan con una muerte súbita recuperada y casi la tercera parte está en situación de shock. Generalmente requieren oxigenoterapia, pero solo un 10% son intubados, casi siempre en relación a una reanimación cardio-pulmonar avanzada tras una parada cardio-respiratoria recuperada.

La Tabla 17 recoge las características clínicas en cuanto a la sintomatología de inicio, y la Tabla 18, los datos de gravedad a su ingreso.

**TABLA 17.** Signos y Síntomas al ingreso hospitalario relacionados con la ETV

		Nº	% / (RIQ)
<b>Días con clínica</b>	Previos al ingreso (mediana / RIC)	1	(0-3)
<b>Disnea</b>	Sí	232	85,3
	Brusca	45	16,5
	Con Hemoptisis	4	1,5
<b>Dolor Torácico</b>	Sí	65	23,8
	Con Hemoptisis	3	1,1
<b>Clínica en E.E.I.I.</b>	Sí	75	27,5
	Dolor	46	16,8
	Edema	29	10,6
<b>Síncope</b>	Síncope / de repetición	66 /12	24,6 / 4,4
	Presíncope	65	23,9

La variable continua (días con clínica) presentada como Mediana y Rango Intercuartil (RIQ). Las variables discretas como número (Nº) y porcentaje (%), referidas a todos los casos ingresados en la UCI.

TABLA 18. Datos clínicos de severidad al ingreso relacionados con la ETV

		Nº	% / (RIQ)
<b>P.C.R.</b>	Parada Cardio Respiratoria	18	6,6
<b>Shock Index &gt; 1</b>	FC (l.p.m.) / TAS (mm Hg)	74	27,2
<b>Shock</b>	Sí	82	30,1
	Dobutamina	35	12,9
	Dobutamina + Noradrenalina	29	10,7
	Noradrenalina	11	4,0
	Adrenalina	6	2,2
	Dopamina	1	0,4
<b>SatO2</b>	Saturación arterial de oxígeno (%)	95	(89-98)
<b>Oxigenoterapia</b>	Sí	211	77,6
	Intubados con Ventilación Mecánica	29	10,7

La variable continua (SatO2 %) presentada como Mediana y Rango Intercuartil (RIQ). Las variables discretas como número (Nº) y porcentaje (%), referidas a todos los casos ingresados en la UCI.

### 1.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

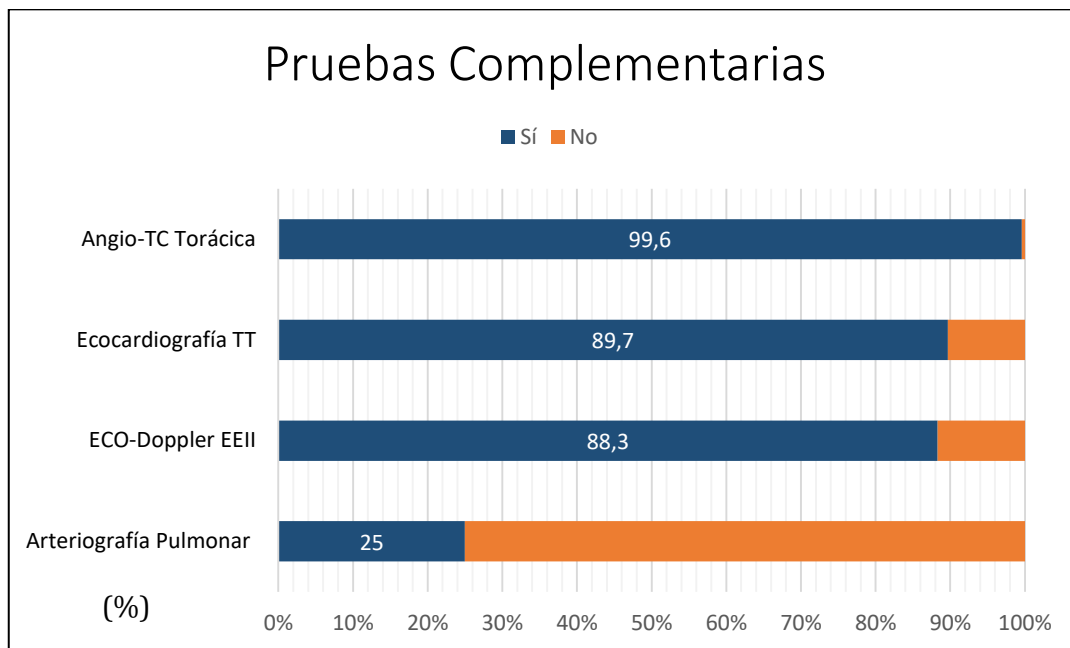
Como se muestra en la Figura 6, las técnicas habitualmente utilizadas para el diagnóstico han sido la TC Torácica, la ETT y la ECO-Doppler de EEII.

En todos se confirma la existencia de TEP y la localización de los trombos mediante la TC torácica, con la excepción de uno que ingresa en la UCI en preparación para parada cardio-respiratoria y es diagnosticado mediante Ecocardiografía a pie de cama.

La Ecocardiografía también se ha utilizado en un alto porcentaje, y tras la implantación del protocolo Código-GiTEP a partir de 2012, se ha conseguido aumentar su realización de un 73,4% a un 98,9%.

Mediante la Ecografía doppler de EEII se ha diagnosticado una TVP en el 56,6% de los pacientes, de los cuales una tercera parte cumple criterios de riesgo elevado para embolización (ver Tabla 19, pág. 101).

La arteriografía pulmonar ha sido realizada habitualmente como prueba complementaria una vez diagnosticado el TEP (25%), buscado una mejor estratificación del riesgo de cara a un posible tratamiento de reperfusión.



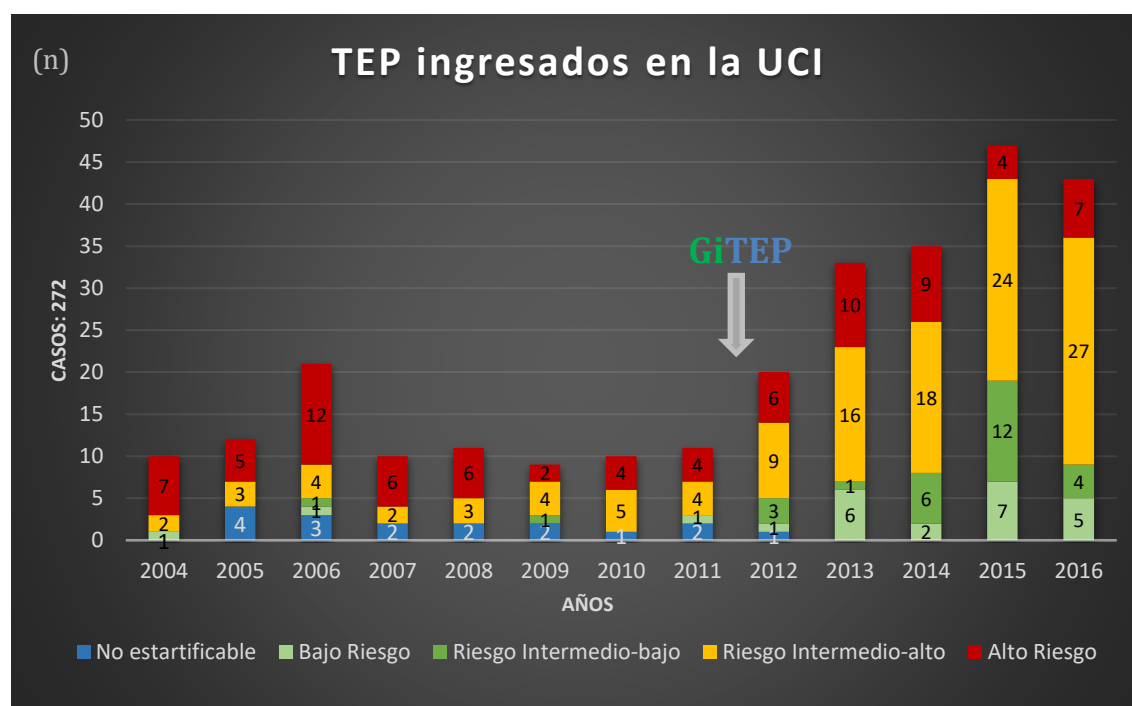
**Figura 6.** Pruebas complementarias (porcentajes sobre el total de casos) utilizadas en el diagnóstico de pacientes con TEP, referidos a todos los casos ingresados en la UCI

## 2. ESTRATIFICACIÓN, TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES

### 2.1. ESTRATIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL TEP

Siguiendo los criterios de diagnóstico estratificado de la ESC 2014, los casos más frecuentemente admitidos en la UCI han sido los de Riesgo Intermedio-alto (45,6%) seguidos de los de Alto Riesgo (30,1%). Destacar que sólo el 6,3% no han podido ser estratificados (cumpliendo así el indicador con Grado de Excelencia de la SEPAR al clasificarse correctamente >90% de los casos; ver Tabla 40 en la pág. 149).

La Figura 7 muestra como desde el inicio del protocolo Código-GiTEP (2012) se ha producido un aumento de ingresos, fundamentalmente de Riesgo Intermedio-alto. Por otro lado, los casos no estratificables han desaparecido en los últimos 4 años.



**Figura 7.** Número de Casos y Diagnóstico Estratificado del TEP siguiendo el modelo ESC 2014, al ingreso en UCI / año. Flecha gris GiTEP indicando el inicio del Protocolo Código GiTEP

La carga trombótica en general ha sido alta, demostrándose en un 80% de pacientes trombos centrales, ya sea en las arterias pulmonares principales o intracardíacos, acompañados en más de la mitad de TVP.

En la Tabla 19 se describen los diferentes marcadores de gravedad, destacando un alto porcentaje (> 40%) de mediciones no realizadas o fallidas de PSAP y TAPSE al ingreso.

**TABLA 19.** Marcadores de Gravedad y Distribución de los TEP ingresados en la UCI

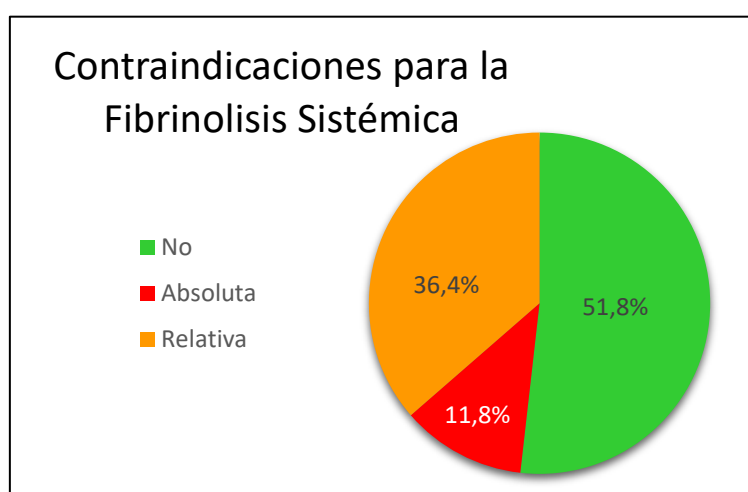
		Nº	% / DS-RIQ
<b>Diagnóstico Estratificado del TEP</b> (Modelo ESC 2014)	No Estratificables	17	6,3
	Bajo Riesgo (BR)	24	8,8
	Riesgo Intermedio-bajo (RIB)	28	10,3
	Riesgo Intermedio-alto (RIA)	121	44,5
	Alto riesgo (AR)	82	30,1
<b>PESI</b> Pulmonary Embolism Severity Index	Clase I: Riesgo Muy Bajo	28	10,3
	Clase II: Riesgo Bajo	50	18,4
	Clase III: Riesgo Intermedio	73	26,9
	Clase IV: Riesgo Alto	45	16,5
	Clase V: Riesgo Muy Alto	76	27,9
<b>Disfunción del VD</b>	Sí	206	75,7
	Desconocido	27	9,9
	VD/VI ≥ 0,9	142	52,2
	Desconocido	76	27,9
<b>TAPSE al ingreso</b>	Media (mm)	17,3	4,5
	Fallida	84	30,9
	Desconocida	99	36,4
<b>PSAP al ingreso</b> (ETT)	Media (mm Hg)	51,4	14,6
	Fallida	28	10,3
	Desconocida	85	31,3
<b>PSAP al ingreso</b> (Arteriografía Pulmonar)	Mediana (mm Hg)	56,5	(46-65)
	Realizada	66	24,3
	Desconocida	2	0,7
<b>Troponina (+)</b> (T o I > límite inferior)	Sí	174	64,0
	Desconocido	27	9,9
<b>Pro-BNP (+)</b> (≥ 500 pg/mL)	Sí	162	59,6
	Desconocido	67	24,6
<b>Localización</b>	Central	219	80,5
	Intracardíaco	2	0,7
	Acabalgado en el Tronco de la AP	15	5,5
	Arterias pulmonares Principales	202	74,3
	Periféricos	53	19,5
	Lobares	41	15,1
	Segmentarios	12	4,4
<b>TVP al ingreso</b>	Total	154	56,6
	Riesgo Elevado Embolización	42	27,3
	Desconocido	31	11,4

Las variables continuas presentadas como Media y DS o Mediana y RIQ. Las variables discretas como número (Nº) y porcentaje (%), referidas a todos los casos ingresados en la UCI. Relación VD/VI por ETT o por TC Torácica. Shock Index: FC (l.p.m.)/TA (mm Hg). TVP (Trombosis Venosa Profunda) de Alto Riesgo si trombos en 2/3 proximal de la vena femoral y/o sifón de la Vena Safena. Resultado Desconocido sí no registrado o realizado, Fallida si se hace pero el registro no es válido o es de mala calidad.

## 2.2. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE SANGRADO

### 2.1.1. Contraindicaciones para la Fibrinólisis Sistémica

Como se aprecia en la Figura 8, casi la mitad (48,2%) presentan alguna contraindicación para la fibrinólisis sistémica, bien relativa (36,4%), bien absoluta (11,8%).



**Figura 8.** Contraindicaciones para la Fibrinólisis en porcentaje (%) de los pacientes con TEP ingresados en la UCI

Si comparamos los sometidos a terapia de reperfusión primaria (FS, IQ-CEC o TFI) frente a los tratados sólo con anticoagulación, no hay diferencias significativas, como se aprecia en la Tabla 20.

**TABLA 20.** Diferencias en la Contraindicación para la Fibrinólisis Sistémica por grupos de tratamiento del TEP: Reperfusión 1ª (FS, IQ-CEC o TFI) frente a Anticoagulación sola

CONTRAINDICACIÓN para la FS	REPERFUSIÓN PRIMARIA	Solo ACO	OR (IC 95%)	p
Relativa o Absoluta	44,7%	50,3%	0,80 (0,5 – 1,3)	N.S.
Absoluta	11,7%	11,8%	0,98 (0,5 – 2,1)	N.S.

FS: Fibrinólisis Sistémica. ACO: Anticoagulación. OR: Odds Ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. N.S.: No Significativo.

El 61,3% de los TEP de Alto Riesgo tratados solo con anticoagulación tienen alguna contraindicación para la fibrinólisis sistémica.



### 2.1.2. Escala predictiva de riesgo de sangrado RIETE

La escala RIETE, dirigida a estratificar el riesgo de sangrado en pacientes con TEP anticoagulados con warfarina, ha clasificado a la mayoría de nuestros pacientes como de Nivel Intermedio (91,9%).

El mayor porcentaje de hemorragias con amenaza vital (75%) ha ocurrido entre las puntuaciones RIETE que van desde 2,5 a 5 (englobando tanto el nivel Intermedio como de Alto Riesgo), y ha sido algo más alto de lo previsto por esta escala.

En la Tabla 21 se muestra como se han distribuido los pacientes en los diferentes niveles, así como el riesgo de sangrado a priori y observado por cada nivel.

**TABLA 21.** Escala de Riesgo de sangrado RIETE: distribución de los pacientes ingresados en la UCI con TEP por Niveles de Riesgo, sangrado esperado y observado

RIETE		Casos con TEP (%)		Sangrado con Amenaza Vital	
Nivel	Puntos	UCI-Gipuzkoa		% A Priori	% Observado (n)
Bajo	0	1,1		0,1	0
Intermedio	1	91,9	37,9	1,4	1 (1)
	1,5-2		16,5	2,2	2,2 (1)
	2,5-3		19,9	4,2	6,4 (3)
	3,5-4		17,6	4,4	11,1 (2)
Alto	4,5-5	7	6,3	4,9	8,3 (1)
	5,5-6		0,7	11	0
	>6		0	20	-

Escala RIETE descrita según el nivel de riesgo (Bajo, Intermedio o Alto) con su puntuación correspondiente. Casos TEP en UCI-Guipúzcoa como la distribución en porcentaje (%) por cada grupo de riesgo. Sangrado con Amenaza vital: el esperado a priori y observado en %, por grupos de riesgo.

Estos resultados otorgarían a una puntuación igual o mayor de 2,5 en esta escala, una sensibilidad (Se) del 75%, una especificidad (Sp) del 56%, un área bajo la curva (ROC) 0,66 y un valor predictivo negativo (VP -) del 98% (ver Tabla 22).

**TABLA 22.** Escala RIETE con puntuación mayor 2,5: Riesgo de Hemorragia con amenaza vital, Sensibilidad, Especificidad, curva ROC y valores predictivos para los TEP graves de Gipuzkoa

RIETE $\geq 2,5$	Hemorragia AV Riesgo (%) (IC 95%)	Se (%) (IC 95%)	Sp (%) (IC 95%)	ROC (%) (IC 95%)	VP + (%) (IC 95%)	VP - (%) (IC 95%)
<b>Global</b>	5,0 (2,3 - 10,4)	75 (40,9 - 92,8)	56,4 (50,4 - 62,3)	0,66 (0,6 - 0,71)	5 (2,3 - 10,4)	98,7 (95,3-99,6)
<b>Solo ACO</b>	1,4 (0,2 - 7,5)	100 (20,7 - 100)	57,7 (50,2 - 65)	0,79 (0,72 - 0,85)	1,4 (0,2 - 7,5)	100 (96,2 - 100)
<b>Reperusión Primaria</b>	10,2 (4,4 - 21,8)	71,4 (35,9 - 91,8)	54,2 (44,2 - 63,8)	0,63 (0,53 - 0,72)	10,2 (4,4 - 21,8)	96,3 (87,5 - 99)

Global: todos los pacientes ingresados por TEP en la UCI. Solo ACO: pacientes tratados solo con anticoagulación. Reperusión Primaria: tratados con anticoagulación más alguna técnica de reperusión (FS, IQ-CEC o TFI). Hemorragia AV: hemorragia con amenaza vital. Se: sensibilidad. Sp: especificidad. VP +: valor predictivo positivo. VP -: valor predictivo negativo. IC-95%: Intervalo de Confianza del 95%,i.

### 2.1.3. Escala predictiva de riesgo de sangrado CRUSADE

La escala **CRUSADE**, aunque no ha sido validada en el TEP, se ha utilizado siguiendo los criterios de la cardiopatía isquémica.

En la Tabla 23 se muestra como se han distribuido los casos en los diferentes niveles, así como el riesgo de sangrado a priori y observado por cada nivel. Todas las hemorragias observadas (n=8) corresponden a los niveles de riesgo Alto o Muy Alto (puntuación > 40) y no superan las esperadas por la escala.

**TABLA 23.** Escala de Riesgo de sangrado CRUSADE: distribución de los pacientes ingresados en la UCI con TEP por Niveles de Riesgo, sangrado esperado y observado

CRUSADE		Casos con TEP (%) UCI-Gipuzkoa	Sangrado con Amenaza Vital	
Nivel	Puntos		% A Priori	% Observado (n)
Muy Bajo	0-20	14	3,1	0
Bajo	21-30	20,2	5,5	0
Moderado	31-40	21	8,6	0
Alto	41-50	19,5	11,9	1,9 (1)
Muy Alto	> 50	25,4	19,5	10,1 (7)

Escala CRUSADE descrita según el nivel de riesgo (Muy Bajo, Bajo, Moderado, Alto o Muy Alto) con su puntuación correspondiente. Casos TEP en UCI-Guipúzcoa como la distribución en porcentaje (%) por cada grupo de riesgo. Sangrado con Amenaza Vital: el esperado a priori y observado en %, por grupos de riesgo.

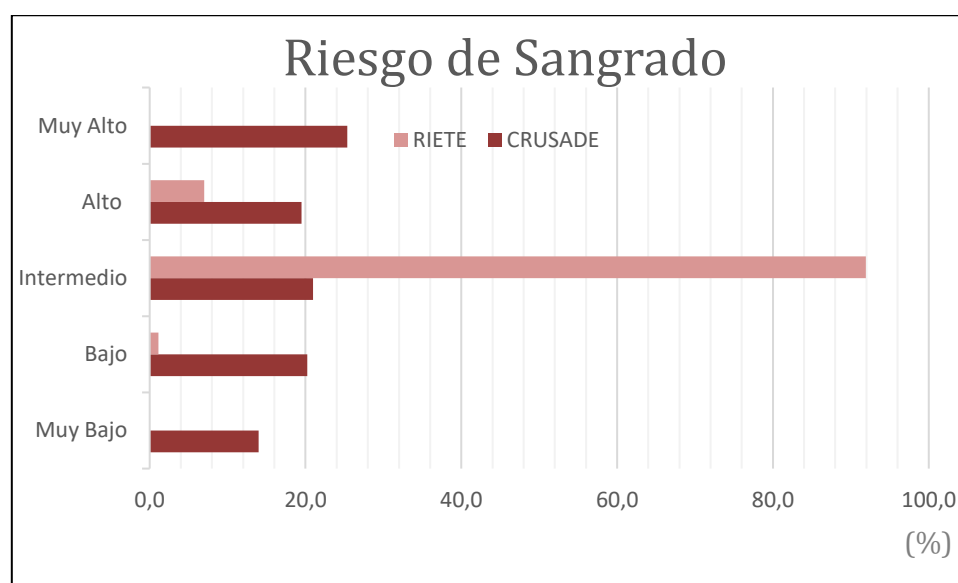
Estos resultados otorgarían a una puntuación mayor de 40 en esta escala, una sensibilidad (Se) del 100%, una especificidad (Sp) del 59%, un área bajo la curva (ROC) 0,78 y un valor predictivo negativo (VP -) del 100% (ver Tabla 24).

**TABLA 24.** Escala CRUSADE con puntuación mayor 40: Riesgo de Hemorragia con amenaza vital, Sensibilidad, Especificidad, curva ROC y valores predictivos para los TEP graves de Gipuzkoa

CRUSADE > 40	Hemorragia AV Riesgo (%) (IC 95%)	Se (%) (IC 95%)	Sp (%) (IC 95%)	ROC (%) (IC 95%)	VP + (%) (IC 95%)	VP - (%) (IC 95%)
<b>Global</b>	6,6 (3,4 - 12,4)	100 (67,6 - 100)	56,8 (50,8 - 62,7)	0,78 (0,7 - 0,8)	6,6 (3,4 - 12,4)	100 (97,5 - 100)
<b>Solo ACO</b>	1,5 (0,3 - 8)	100 (20,7 - 100)	60,7 (53,2 - 67,8)	0,80 (0,7 - 0,9)	1,5 (0,3 - 8)	100 (96,4 - 100)
<b>Reperusión Primaria</b>	12,7 (6,3 - 24)	100 (64,6 - 100)	50,0 (40,2 - 59,8)	0,75 (0,7 - 0,8)	12,7 (6,3 - 24)	100 (92,6 - 100)

*Global: todos los pacientes ingresados por TEP en la UCI. Solo ACO: pacientes tratados solo con anticoagulación. Reperusión Primaria: tratados con anticoagulación más alguna técnica de reperusión (FS, IQ-CEC o TFI). Hemorragia AV: hemorragia con amenaza vital. Se: sensibilidad. Sp: especificidad. VP +: valor predictivo positivo. VP -: valor predictivo negativo. IC-95%: Intervalo de Confianza del 95%.*

Mientras en la escala RIETE solo el 7% de los pacientes son identificados como de Alto Riesgo de sangrado, para la CRUSADE un 44,9% presentan un riesgo de nivel Alto o Muy Alto. En la Figura 9 se representa la distribución del riesgo de sangrado.



**Figura 9.** Distribución de las Escalas de Riesgo de Sangrado (porcentajes sobre el total) en pacientes con TEP ingresados en la UCI

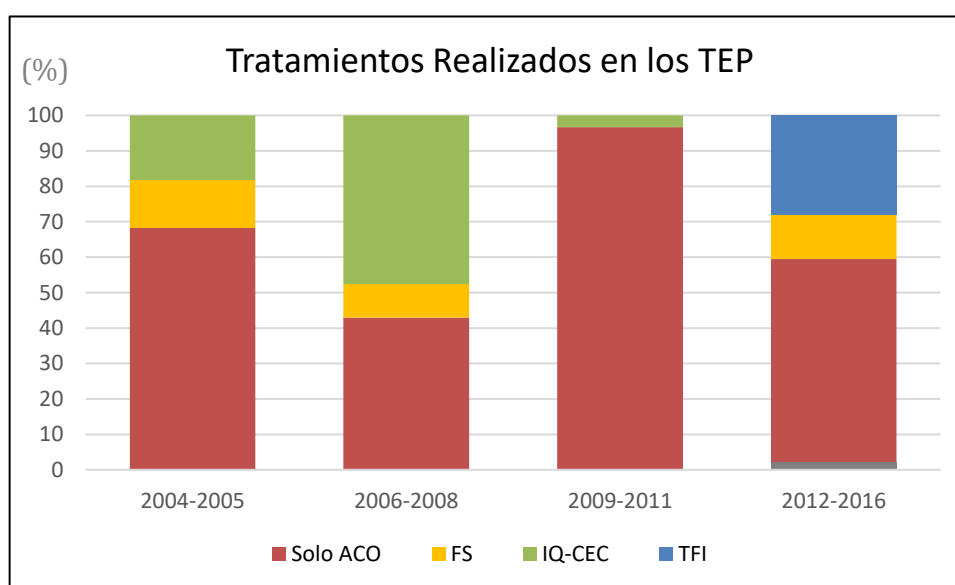
### 2.3. TRATAMIENTO DE LOS TEP EN LA UCI

El tratamiento más frecuentemente empleado ha sido únicamente anticoagulación en 164 (60,3%).

Se ha realizado reperfusión primaria junto con anticoagulación en 104, siendo la TFI guiada por catéter en la arteria pulmonar la más utilizada (48,1%) a pesar de ser una técnica de reciente implantación (2013), seguida de la fibrinólisis sistémica (27,9%) y la embolectomía pulmonar quirúrgica con CEC (24,0%). Tres de las cirugías han sido como rescate tras FS fallida.

Ha habido cuatro (1,5%) que no han recibido ninguna terapia, bien por estar contraindicada la anticoagulación, o por decidirse la adecuación del esfuerzo terapéutico en la UCI.

Como puede apreciarse en la Figura 10, aunque la proporción de pacientes tratados solo con anticoagulación y Fibrinólisis Sistémica ha variado algo a lo largo de los años, no ha sido de forma significativa (p trend para ambos N.S.). La modalidad quirúrgica, en cambio, ha quedado relegada a indicaciones muy específicas (dentro del código Gi-TEP) desde 2012, convirtiéndose la TFI en la técnica de elección (p trend para ambos < 0,05).



**Figura 10.** Tratamientos realizados (porcentaje) en los TEP ingresados en la UCI en diferentes etapas distribuidas en años. ACO: Anticoagulación. FS: Fibrinólisis Sistémica. IQ-CEC: Intervención Quirúrgica con Circulación Extracorpórea. TFI: Terapia Fármaco-Invasiva.

Se ha realizado reperfusión primaria (FS, IQ-CEC o TFI) en el 60,0% de los de TEP de Alto Riesgo, y desde la puesta en marcha del Código GiTEP en 2012 ésta se ha incrementado hasta el 75,9%, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa (RR: 1,26 [0,92-1,73];  $p < 0,16$ ). Esta cifra cumple el indicador con Grado de Excelencia de la SEPAR al ser  $> 75\%$  desde 2012 (ver Tabla 40 en la pág. 149).

Comparando los tratados con anticoagulación versus reperfusión primaria, tienen una edad media similar ( $64,8 \pm 14,8$  años vs  $67,5 \pm 14,0$  años) con una proporción de mayores 70 años similar ( $n=99$  [44,38%] vs  $n=70$  [68,0%];  $p=N.S.$ ), y la mayoría son varones ( $n=75$  [52,1%] vs  $n=52$  [50,49%];  $p=N.S.$ ).

Tampoco hay diferencias significativas en cuanto a la presencia de enfermedad maligna ( $n=26$  [15,4%] vs  $n=22$  [21,4%];  $p=N.S.$ ), los tratamientos anticoagulantes /antiagregantes previos ( $n=39$  [23,1%] vs  $n=18$  [17,5%];  $p=N.S.$ ) ni en los antecedentes familiares de TEP ( $n=4$  [2,4%] vs  $n=5$  [4,9%];  $p=N.S.$ ).

El antecedente de TVP previa ha sido menos frecuente entre los reperfundidos ( $n=6$  [5,8%] vs  $n=30$  [17,8%]; RR= 0,33 (0,14-0,76).  $P=0,009$ ).

No ha habido diferencias significativas en cuanto a los antecedentes de TEP ( $n=6$  [5,8%] vs  $n=11$  [6,5%]), inmovilización ( $n=24$  [23,3%] vs  $n=55$  [32,4%]) y cirugía previa ( $n=12$  [11,7%] vs  $n=29$  [17,1%]).

Se han implantado 24 filtros en la vena cava inferior (8,8%) siendo la mayoría de ellos definitivos (79,2%).

En la Tabla 25 se recogen los distintos antecedentes, la estratificación de riesgo y los signos y síntomas de los pacientes al ingreso en la UCI, distribuidos según el tratamiento realizado.

**TABLA 25.** Resumen de Características, Estratificación de Riesgo, Signos y Síntomas de los pacientes con TEP al ingreso en la UCI

Tratamiento (268/272)		ACO sola (n=164)	FS (n=29)	IQ-CEC (n=25)	TFI (n=50)	p Trend	
Edad (años)		67 (55-77)	73 (65-76)	70 (60-76)	69 (58-78)	N.S.	
Sexo (varón)		84 (51,2)	14 (48,3)	13 (52,0)	27 (54,0)	N.S.	
Enfermedad Oncológica		23 (14,0)	5 (17,2)	8 (32,0)	9 (18,0)	N.S.	
IQ Previa Reciente		27 (16,5)	2 (6,9)	7 (28,0)	3 (6,0)	N.S.	
Diagnóstico del TEP (Modelo ESC 2014)	No Estratificables	17 (10,4)	0	0	0	0,001	
	BR	24 (14,6)	0	0	0		
	RIB	28 (17,0)	0	0	0		
	RIA	68 (41,5)	10 (34,5)	5 (20,0)	38 (76,0)		
	AR	27 (16,5)	19 (65,5)	20 (80,0)	12 (24,0)		
PESI ≥ 3 Pulmonary Embolism Severity Index		164 (62,2)	25 (86,2)	23 (92,0)	40 (80,0)	0,001	
Disfunción del VD	Sí	101 (61,6)	26 (89,7)	25 (100)	50 (100)	0,001	
	No	39 (23,8)	0	0	0	0,001	
	No Registrado	24 (14,6)	3 (10,3)	0	0		
	VD/VI ≥ 0,9 No Registrado	52 (31,7) 58 (35,4)	22 (75,9) 7 (24,1)	24 (96,0) 1 (4,0)	41 (82,0) 9 (18,0)		
TAPSE al ingreso (mm)		18,5 (16-22)	14 (12-18)	-	14 (13-18)	N.S.	
PSAP al ingreso (mm Hg)		45,5 (36-51)	54,5 (45-55)	60 (59-70)	60 (50-70)	N.S.	
Troponina (+)	Sí	94 (57,3)	20 (69,0)	8 (32,0)	50 (100)	0,001	
Pro-BNP (+)	Sí	88 (53,7)	21 (72,4)	3 (12,0)	50 (100)	0,001	
Shock al Ingreso		28 (17,1)	18 (62,1)	20 (80,0)	12 (24,0)	0,002	
P.C.R.		5 (3,0)	3 (10,3)	3 (12,0)	3 (6,0)	N.S.	
Respiratorio	SatO2 (%)	96 (89-98)	94 (89-97)	93 (88-97)	94 (88-97)	N.S.	
	Necesidad de O2	125 (76,2)	24 (82,8)	19 (76,0)	39 (78,0)	N.S.	
Localización		Central	119 (72,6)	24 (82,8)	24 (96,0)	49 (98,0)	N.S.
TVP al ingreso	Total	91 (55,5)	17 (58,6)	14 (56,0)	31 (62,0)	N.S.	
	Alto Riesgo	27 (29,7)	1 (5,9)	9 (64,3)	4 (19,2)		

Variables continuas presentadas como Mediana y Rango intercuartil (25-75%). Variables discretas como N° y (%). ACO: anticoagulación. FS: fibrinólisis sistémica. IQ-CEC: intervención quirúrgica con circulación extracorpórea. TFI: terapia farmacológica guiada por catéter. P Trend: valor de P en la prueba de tendencia de Mantel-Haenszel.

Los 4 grupos (ACO sola, FS, IQ-CEC y TFI) tienen una edad media muy similar así como un porcentaje ligeramente mayor de varones.

Todos los pacientes de Riesgo Intermedio-bajo y Bajo Riesgo, tanto siguiendo el modelo de la ESC 2014, como por PESI han sido tratados únicamente con anticoagulación (aunque existen algunos casos con PESI < 3 entre los tratados FS, IQ-CEC o TFI, todos tienen un PESI simplificado ≥ 1).

La FS y la IQ-CEC se han utilizado más frecuentemente en pacientes de Alto Riesgo, bien con inestabilidad hemodinámica y/o tras P.C.R. recuperada, mientras que la TFI ha sido el método preferido para los casos de Riesgo Intermedio-alto con disfunción severa del VD, biomarcadores positivos e hipertensión pulmonar.

La mayoría de los pacientes en los cuatro grupos de tratamiento ingresan con un TEP central, y en los casos de Alto Riesgo en los que la carga trombótica era predominantemente periférica, la terapia ha sido la fibrinólisis sistémica.

La prevalencia de TVP concomitante ha sido alta (> 55%), destacando un elevado número de trombosis en EEII consideradas de alto riesgo (tanto por localización como por carga trombótica) sometidos a IQ-CEC, en los que ha sido más habitual la implantación de dispositivos tipo filtro en VCI (fijos o removibles) por la dificultad añadida de lograr adecuados niveles de anticoagulación tras la cirugía extracorpórea.

## 2.4. COMPLICACIONES Y RESULTADOS HOSPITALARIOS

### COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS:

37 (13,6%) pacientes han presentado alguna complicación hemorrágica, siendo: Menor el 67,6%, Mayor el 10,8% y con Amenaza Vital el 21,6% (n=8).

Los sangrados graves con amenaza vital han requerido una media de transfusión de 6 Concentrados de Hematíes y han sido significativamente mayores entre los sometidos a terapia de reperfusión primaria (0,6% vs 6,8%; RR: 11,5 [1,4-92,0];  $P < 0,01$ ). Están relacionados fundamentalmente con la intervención quirúrgica (n=5, de los cuales 2 han sido rescates tras una FS fallida) y con la FS (n=2), pero no con la TFI. El otro ha sido un TEP de riesgo Intermedio Alto tratado sólo con anticoagulación, que presenta un sangrado retroperitoneal refractario a la transfusión de hemoderivados y medidas de soporte, falleciendo por shock hemorrágico.

En cuanto a la localización, lo más frecuente han sido hematomas de partes blandas (4,4%), leves por definición, seguidos de hemorragia mediastínica (2,6%), habitualmente relacionada con la IQ-CEC y las abdominales (1,5%) siendo dos peritoneales y dos retroperitoneales.

### COMPLICACIONES RESPIRATORIAS:

Ingresan intubados en la UCI el 10,7%. Posteriormente un 7,7% más precisan ventilación mecánica invasiva durante su estancia, aunque estos son fundamentalmente los pacientes sometidos a cirugía cardíaca (IQ-CEC) con anestesia general (85,7%).

El tiempo medio con el respirador ha sido de  $14 \pm 66,5$  horas, si bien un 15,2% ha sido prolongado (mayor de 7 días) y el 8,7% (n=4) han necesitado una traqueostomía.

La incidencia de neumonía relacionada con la ventilación mecánica ha sido baja, (4,1%) considerando además que los TEP habitualmente cursan con infartos pulmonares secundarios. Los microorganismos aislados han sido *Staphilococcus aureus* meticilin sensible y *Pseudomonas aeruginosa*.

La hemoptisis ha sido una complicación rara (1,1%) a pesar de los tratamientos de reperfusión y el mantenimiento de la anticoagulación.



FRACASO RENAL:

Se ha detectado FRA en un 14,0% (estadio  $\geq 2$  de la clasificación AKIN) aunque solo tres (1,1%) han precisado técnicas de remplazo renal continuo.

Su incidencia ha sido similar, tanto en los tratados de forma conservadora como en los tratados con terapias de reperfusión primaria (n=18 [11,0%] vs n=16 [15,5%];  $P=N.S.$ ). Los cuatro que no recibieron ningún tratamiento también presentaron FRA.

ESTANCIA MEDIA:

La estancia media (EM) en la UCI ha sido de  $4,1 \pm 4,5$  días, con una mediana de 3 (RIQ 2-4), y la Hospitalaria de  $12,6 \pm 10,7$  días, con una mediana de 10 (RIQ 8-14).

No hay diferencias significativas dependiendo del tratamiento realizado:

-La Estancia en UCI es ligeramente menor en los tratados solo con anticoagulación (media 3,7; mediana 3 días) frente a los que reciben reperfusión primaria (FS, IQ-CEC o TFI) (media 3,8; mediana 3 días). Diferencia de -1,01 días (IC 95%: -2,28-0,27; U de Mann-Whitney=8080,5;  $p=0,31$ )

- La Estancia Hospitalaria también es algo menor en los únicamente anticoagulados (media 12,0; mediana 10 días) frente a los que reciben reperfusión primaria (media 13,7; mediana 10 días). Diferencia de -1,65 días (IC 95%: -4,35-1,05; U de Mann-Whitney=8080,5;  $p=0,31$ )

Analizándola en función de la estratificación del riesgo según el diagnóstico al ingreso (modelo ESC 2014), no hay diferencias significativas, pero se aprecia un tendencia a una estancia hospitalaria más prolongada asociada a la severidad del TEP (mediana: Bajo Riesgo 8 días vs Riesgo Intermedio-alto 9 días vs Alto Riesgo 11 días;  $p$  trend N.S]), aunque no intra-UCI (mediana de 3 días en los tres grupos;  $p$  trend N.S.)

**TABLA 26.** Resumen de Complicaciones, Estancia Media y Mortalidad de los TEP ingresados en la UCI distribuidas según el Tipo de Tratamiento Realizado

Tratamiento (268/272)		ACO sola (n=164)	FS (n=29)	IQ-CEC (n=25)	TFI (n=50)	p Trend
Hemorragia Grave	Amenaza Vital	1 (0,6)	2 (6,9)	5 (20,0)	0	N.S.
Intubados al Ingreso		12 (7,3)	5 (17,2)	5 (20,0)	3 (6,0)	N.S.
Fracaso Renal Agudo	≥ AKIN 2	18 (11,0)	6 (20,7)	7 (28,0)	3 (6,0)	N.S.
Estancia media (días)	UCI	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-6)	3 (2-4)	N.S.
	Hospitalaria	10 (8-13,5)	10 (7-16)	16 (10-26)	9 (8-12)	N.S.
Mortalidad Hospitalaria		15 (9,1)	4 (13,8)	5 (20,0)	3 (6,0)	N.S.

Variables continuas presentadas como Mediana y Rango intercuartil (25-75%). Variables discretas como N° y (%). AET: Adecuación del Esfuerzo Terapéutico. AKIN: clasificación de la Insuficiencia Renal por la escala AKIN (Acute Kidney Injury Network). ACO: anticoagulación. FS: fibrinólisis sistémica. IQ-CEC: intervención quirúrgica con circulación extracorpórea. TFI: terapia fármaco-invasiva guiada por catéter. P Trend: valor de P en la prueba de tendencia de Mantel-Haenszel.

En la Tabla 26 se resumen las complicaciones, EM y mortalidad según los diferentes tratamientos (el análisis de la mortalidad se ha realizado más adelante; ver Figuras 14-17 en páginas 121-124)

Destaca la baja incidencia de FRA en los pacientes tratados con TFI guiada por catéter, en los que habitualmente se utiliza contraste yodado.

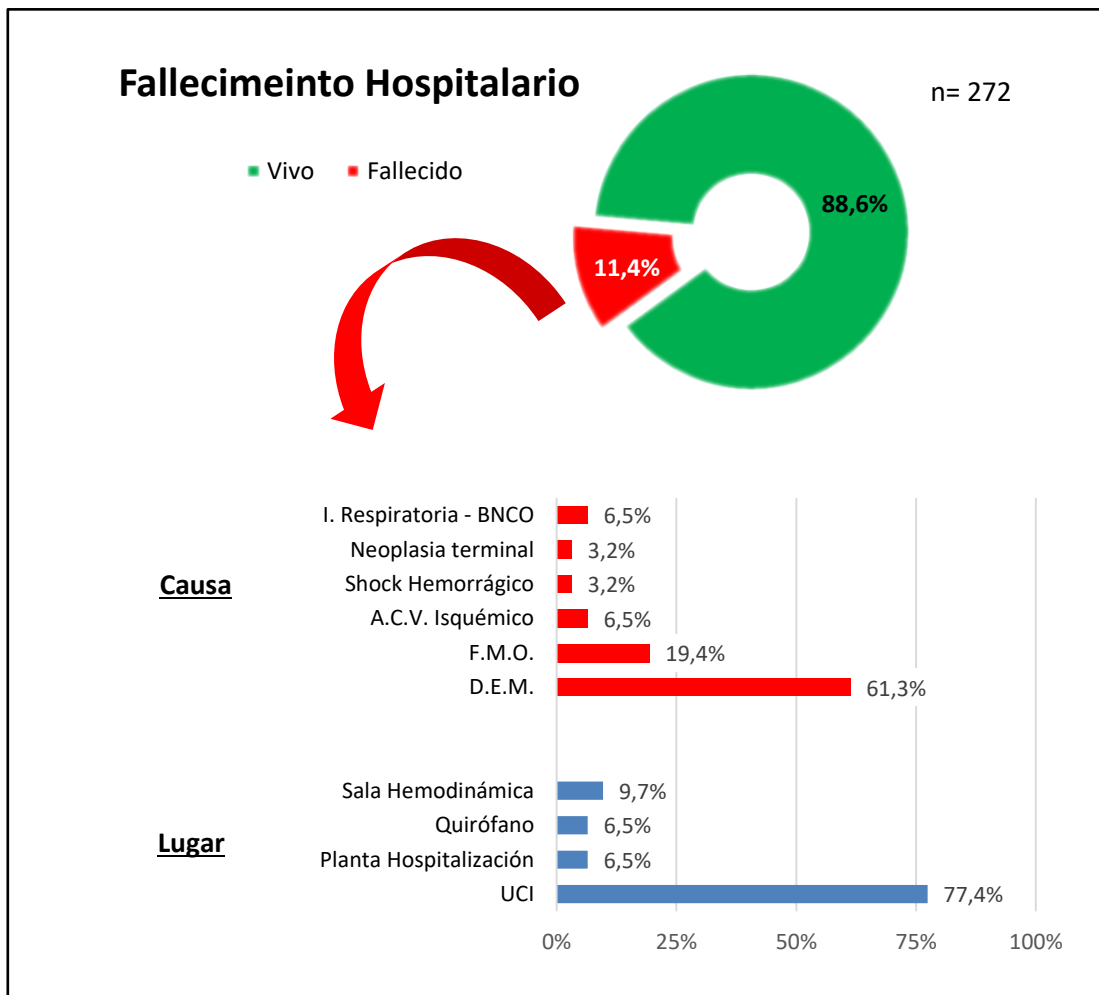
En la cirugía con circulación extracorpórea las hemorragias y el FRA son más frecuentes, así como la estancia hospitalaria algo más prolongada, aunque la estancia en UCI no es significativamente mayor.

#### MORTALIDAD GLOBAL:

La mortalidad hospitalaria ha sido del 11,4%, la mayoría en la UCI (77,4%). Tres pacientes fallecieron en la Sala de Hemodinámica aunque dos llegaron en situación de P.C.R., y otros dos no consiguieron abandonar la C.E.C. en quirófano (Figura 11, Pág. 113).

Las causas más frecuentes han sido la P.C.R. no recuperable en un 61,3%, seguida de Fracaso Multiorgánico (FMO) 19,4% y Accidente Cerebrovascular Isquémico 6,5%. Sólo uno ha fallecido por shock hemorrágico y paradójicamente había sido tratado de forma conservadora (Figura 11, Pág. 113).

La mortalidad es llamativamente más baja en el grupo de TFI, aunque como se aprecia en la Tabla 25 (pág. 108), el porcentaje de casos de TEP de Alto Riesgo de este grupo es también significativamente menor respecto a la FS y la IQ-CEC.



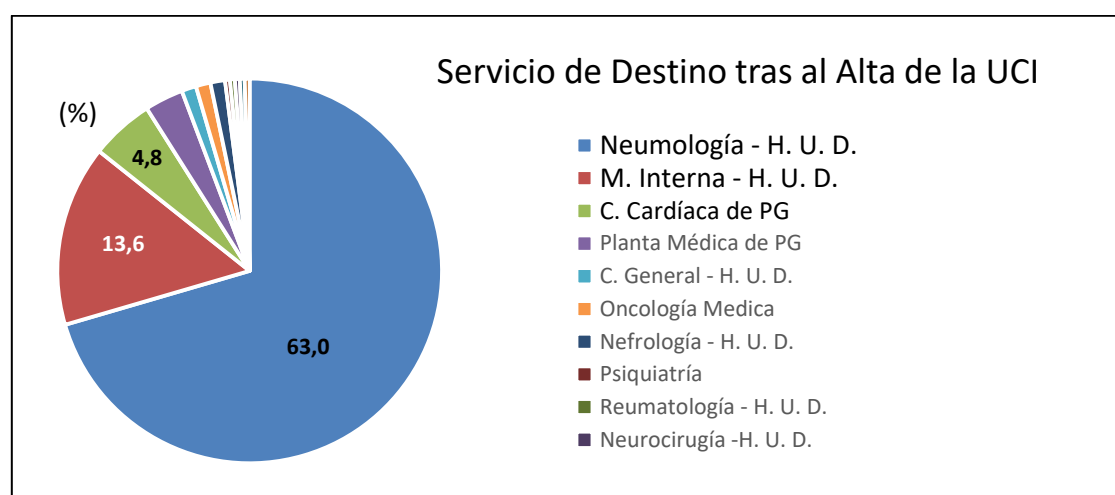
**Figura 11.** Mortalidad Hospitalaria, Causa y Lugar de fallecimiento en porcentajes. BNCO: Broncopatía crónica. A.C.V.: Accidente Cerebro Vascular. F.M.O.: Fracaso Multiorgánico. D.E.M.: Disociación Electro Mecánica.

ALTA DESDE LA UCI:

Los pacientes son dados de alta prioritariamente a Neumología (63,2%) y Medicina Interna (12,9%). Los que tienen enfermedad oncológica conocida prosiguen habitualmente con sus controles en el Servicio de Oncología, con la colaboración de Neumología si fuera necesario.

En la Figura 12 se aprecia la gran variedad de destinos fundamentalmente correspondientes al periodo 2004-2011.

Son una salvedad los sometidos a cirugía cardíaca en Policlínica Gipuzkoa, ya que finalizan su periodo de hospitalización como otra cirugía cardíaca convencional y, previa al alta, se solicita una cita en CCEE de Neumología para el seguimiento posterior.



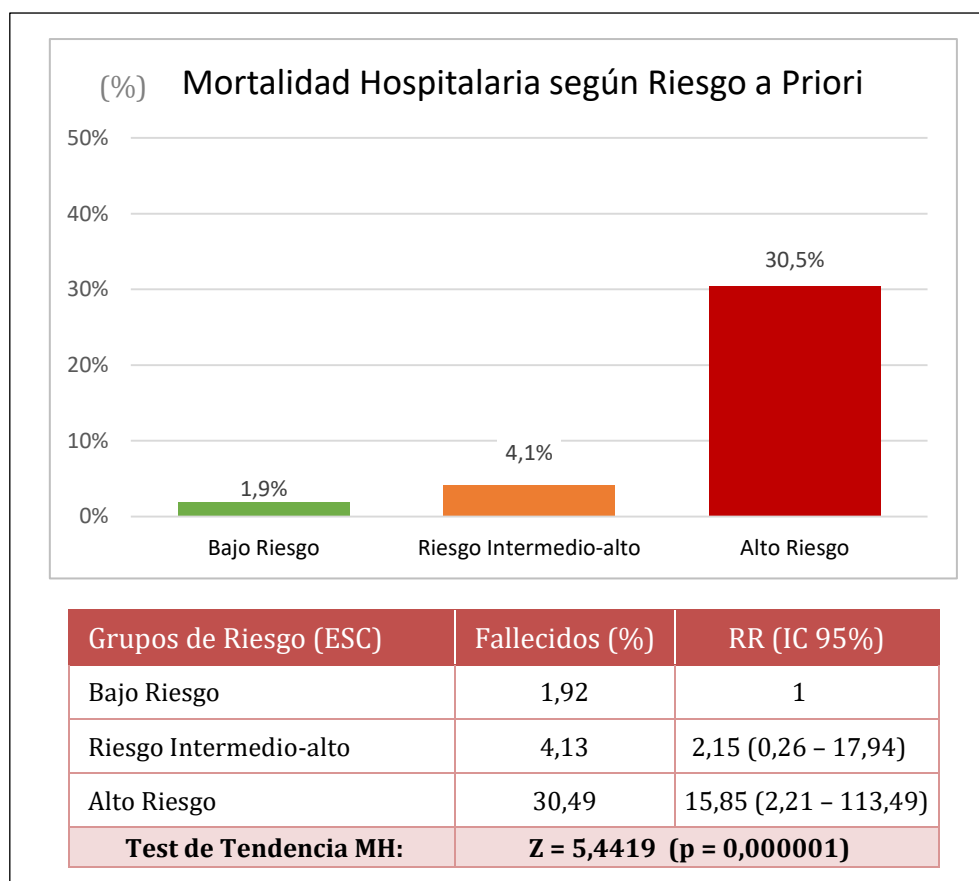
**Figura 12.** Destino de los pacientes con TEP al alta de la UCI

Hay un pequeño grupo que ingresa desde servicios tan diversos como Cirugía General, Nefrología, Psiquiatría, Reumatología o Neurocirugía, que habitualmente debido a sus patologías basales específicas, vuelven al Servicio referente tras el alta de la UCI, aunque cuentan para el seguimiento con el apoyo del Servicio de Neumología.

### 3. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD

#### 3.1. DIAGNÓSTICO ESTRATIFICADO DEL TEP SEGÚN EL MODELO DE LA ESC 2014. GRUPOS DE RIESGO VITAL A PRIORI

Como era de esperar, los pacientes de Bajo Riesgo (agrupando los de Bajo Riesgo e Intermedio-bajo según el modelo de ESC 2014) han tenido una mortalidad significativamente menor que los de Riesgo Intermedio-alto o los de Alto Riesgo ( $P$  trend <0001). La Figura 13 muestra la mortalidad en relación a la severidad del TEP.



**Figura 13.** Mortalidad Hospitalaria de los pacientes ingresados en la UCI por TEP en función de los grupos de riesgo vital. ESC: European Society of Cardiology. Bajo Riesgo e Intermedio-bajo se han agrupado en la categoría de Bajo Riesgo. RR: Riesgo Relativo. IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%. MH: Mantel-Haenszel.

- **Grupo de ALTO RIESGO** (mortalidad esperada > 15%):

En este grupo ha habido 25 fallecidos (30,5%), por dos causas fundamentalmente:

- **Parada Cardio-Respiratoria habitualmente por D.E.M.:** 68% (n=17)
- **Fracaso Multiorgánico:** 24% (n=6).
- ACV Isquémico con evolución a muerte encefálica post-CEC: 4% (n=1)
- Neoplasia terminal con adecuación de las medidas de soporte vital: 4% (n=1).

- **Grupo de RIESGO INTERMEDIO-ALTO** (mortalidad esperada 3-15%):

Cinco fallecidos (4,1%), todos tratados de forma conservadora únicamente con anticoagulación. Las causas han sido:

- Descompensación hemodinámica con rápida evolución a **P.C.R.** no recuperable: 40%
- Shock hemorrágico: 20%
- Hemorragia con Riesgo Vital (ACV hemorrágico): 20%
- Insuficiencia respiratoria tras la reagudización de su broncopatía crónica: 20%

- **Grupo de RIESGO INTERMEDIO-BAJO Y BAJO** (mortalidad esperada 1%):

Un único fallecido (1,9%), con una broncopatía muy evolucionada reagudizada, en cuya descompensación se detecta un TEP (incidental o no). Valorado conjuntamente en sesión médica y de acuerdo con la familia, se decide adecuar el esfuerzo terapéutico y aplicar medidas de confort.

**Analizando la mortalidad entre los diferentes grupos de riesgo**, y agrupando los pacientes de Riesgo Intermedio-bajo y Bajo Riesgo en BR, vemos que la diferencia es significativa entre los de Bajo Riesgo (BR) y Alto Riesgo (AR), y entre los de Riesgo Intermedio-alto (RIA) y Alto Riesgo (AR):

- BR 2% vs AR 31%; OR = 22,4 (IC95 2,9 - 171,0); p = 0,0001.
- RIA 4% vs AR 31%; OR = 10,2 (IC95 3,7 - 28,0); p < 0,0001.
- BR 2% vs RIA 4%; OR = 2,2 (IC95 0,3 - 19,3); p = N.S.

### 3.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MORTALIDAD HOSPITALARIA

#### VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS Y ANTECEDENTES PERSONALES

De las variables analizadas que se resumen en la Tabla 27, los fallecidos son más frecuentemente varones y mayores de 70 años.

La ETV previa (tanto la TVP como TEP), los antecedentes familiares de TEP, la toma habitual de antiagregantes o anticoagulantes, la presencia de enfermedad maligna y la inmovilización o intervención quirúrgica reciente, se distribuyen de manera similar.

**TABLA 27.** Asociación de las Variables Epidemiológicas y Antecedentes Personales con la Mortalidad

Variables	Sí No	Fallecidos (%)	RR (IC 95%)	p
Sexo	Hombre	15,49	2,24 (1,07 – 4,68)	0,03
	Mujer	6,92		
Edad > 70 años	Sí	17,32	2,79 (1,33 – 5,84)	0,004
	No	6,21		
TVP previa	Sí	5,71	0,47 (0,12 – 1,87)	N.S.
	No	12,24		
TEP previo	Sí	0	-	N.S.
	No	12,11		
TEP familiar	Sí	12,50	1,10 (0,17 – 7,109)	N.S.
	No	11,36		
TEP relacionado con Tratamientos	Sí	11,11	0,97 (0,15 – 6,37)	N.S.
	No	11,41		
Inmovilización	Sí	11,39	1,00 (0,48 – 2,079)	N.S.
	No	11,40		
IQ reciente	Sí	9,76	0,83 (0,31 – 2,26)	N.S.
	No	11,69		
Enfermedad Oncológica	Sí	11,11	0,97 (0,39 – 2,39)	N.S.
	No	11,45		
Tratamiento Antiagregante	Sí	14,29	1,33 (0,61 – 2,90)	N.S.
	No	10,76		
Tratamiento Anticoagulante	Sí	12,50	1,10 (0,17 – 7,09)	N.S.
	No	11,36		

Presencia / ausencia de la variable estudiada y % de fallecidos. RR: Riesgo Relativo. IC95%: Intervalo de Confianza del 95% del RR. N.S.: no significativo. TVP: Trombosis Venosa Profunda. TEP Tromboembolismo Pulmonar. IQ: Intervención Quirúrgica. Relacionado con Tratamientos (anticonceptivos orales, Quimioterapia o Ac Monoclonales).

SÍNTOMAS, SIGNOS Y DATOS DE SEVERIDAD AL INGRESO

No ha habido diferencias significativas respecto a la clínica (síncope, disnea, dolor torácico o molestia en EEII) con la que debuta el episodio y el fallecimiento.

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre una mayor mortalidad y un fracaso respiratorio con necesidad de oxigenoterapia y/o intubación al ingreso, un deterioro hemodinámico en situación de shock o con un shock índice > 1 y la presencia de P.C.R., como se muestra en la Tabla 28.

**TABLA 28.** Asociación de los Síntomas, Signos y Datos de Severidad en el diagnóstico del TEP al ingreso con la Mortalidad

Variables	Sí No	Fallecidos (%)	RR (IC 95%)	p
Síncope	Sí	15,38	1,52 (0,75 - 3,05)	N.S.
	No	10,14		
Disnea	Sí	11,30	0,95 (0,39 - 2,33)	N.S.
	No	11,90		
Dolor Torácico	Sí	6,15	0,47 (0,17 - 1,23)	N.S.
	No	13,04		
Clínica en las E.E.I.I.	Sí	8,11	0,64 (0,27 - 1,50)	N.S.
	No	12,63		
Necesidad de Oxígeno	Sí	14,69	-	0,001
	No	0		
Intubado al Ingreso	Sí	65,52	13,27 (7,20 - 24,46)	0,0001
	No	4,94		
Shock Índice > 1	Sí	27,03	4,86 (2,45 - 9,66)	0,0001
	No	5,56		
Shock Cardiogénico	Sí	31,71	12,05 (4,79 - 30,28)	0,0001
	No	2,63		
P.C.R.	Sí	88,89	15,05 (8,97 - 25,25)	0,0001
	No	5,90		

Presencia / ausencia de la variable estudiada y % de fallecidos. RR: Riesgo Relativo. IC95%: Intervalo de Confianza del 95% del RR. N.S.: no significativo. E.E.I.I.: Extremidades Inferiores. P.C.R.: parada cardio-respiratoria.



MARCADORES DE GRAVEDAD

El único que se ha asociado significativamente con una mayor mortalidad, ha sido una puntuación  $\geq 3$  en la Escala PESI, ya que todos los fallecidos se encuentran en este rango. Los datos se resumen en la Tabla 29.

Aunque los fallecidos también presentan una mayor disfunción ventricular derecha y una PAP sistólica más elevada, las diferencias no han sido significativas. Si la disfunción del VD es severa (relación VD/VI  $> 0,9$ ) se encuentra en el límite con una  $p= 0,06$ . Tampoco la carga trombótica ha mostrado diferencias significativas.

**TABLA 29.** Asociación de los Marcadores de Gravedad y Carga Trombótica con la Mortalidad

Variables	Sí No	Fallecidos (%)	RR (IC 95%)	p
PESI > 3 puntos	Sí	15,98	-	0,0004
	No	0		
Disfunción VD	Sí	11,16	4,35 (0,61 - 31,31)	N.S.
	No	2,56		
Relación VD/VI $\geq 0,9$	Sí	11,97	6,47 (0,88 - 47,40)	0,06
	No	1,85		
PSAP ingreso > 40 mm Hg	Sí	5,38	1,56 (0,20 - 12,21)	N.S.
	No	3,45		
Troponina (+)	Sí	10,34	1,05 (0,46 - 2,40)	N.S.
	No	9,86		
Pro-BNP (+)	Sí	8,02	1,73 (0,40 - 7,36)	N.S.
	No	4,65		
TEP Central	Sí	11,06	0,88 (0,42 - 1,88)	N.S.
	No	12,5		
TVP al ingreso	Sí	2,60	0,56 (0,15 - 2,20)	N.S.
	No	4,60		

Presencia / ausencia de la variable estudiada y % de fallecidos. RR: Riesgo Relativo. IC95%: Intervalo de Confianza del 95% del RR. N.S.: no significativo. PESI: índice de severidad del embolismo pulmonar. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo. PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar. TEP: tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda.

TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES EN UCI

Como se aprecia en la Tabla 30, el fracaso renal agudo (codificado según la escala AKIN como  $\geq 2$ ) ha sido significativamente mayor entre los fallecidos.

Una cuarta parte de los pacientes con una hemorragia con riesgo vital han fallecido, más del doble que los que no la han tenido, aunque esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa.

Tampoco ha habido diferencias por haber utilizado o no terapias de revascularización primaria (FS, TFI o IQ-CEC).

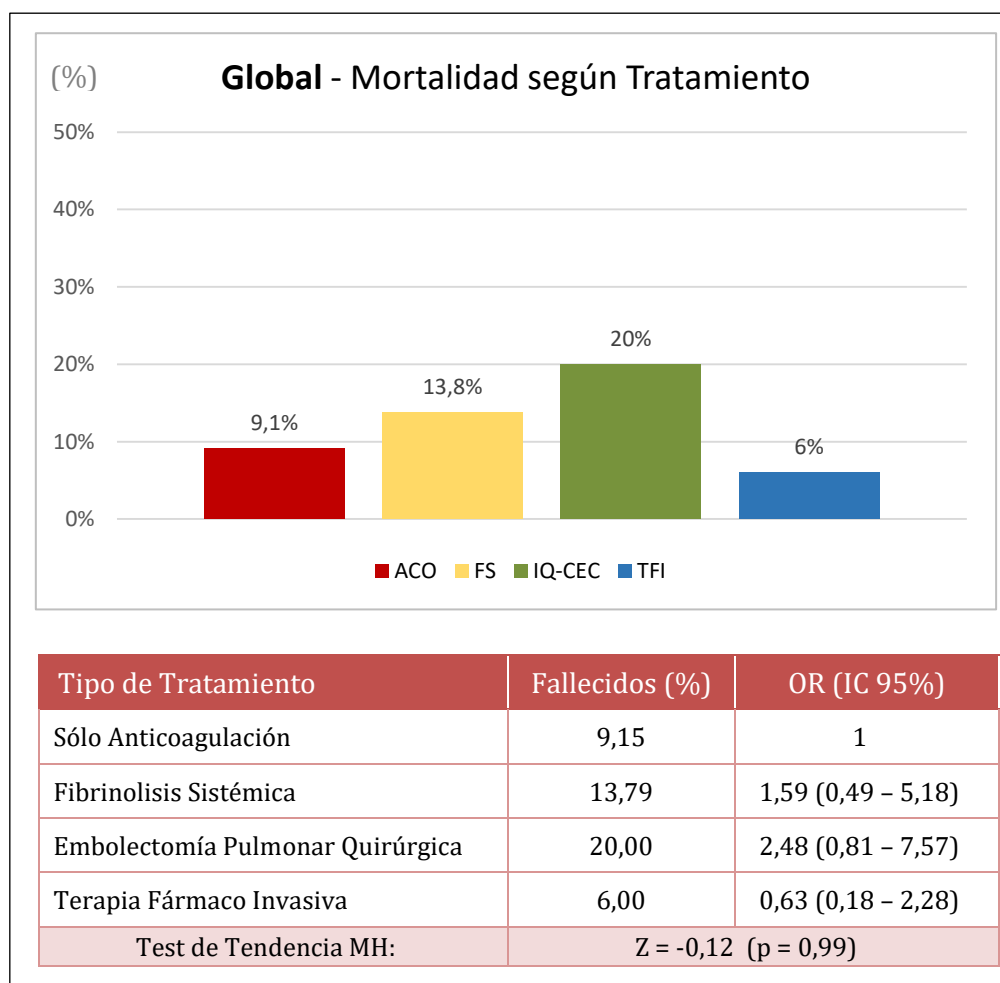
**TABLA 30.** Asociación del Tratamiento y las Complicaciones en UCI con la Mortalidad

Variables	Sí No	Fallecidos (%)	RR (IC 95%)	p
<b>Complicaciones</b>				
FRA ( $\geq$ AKIN 2)	Sí	52,63	11,20 (5,84 - 21,47)	0,0001
	No	4,70		
<b>Complicaciones</b>				
Hemorragia Amenaza Vital	Sí	25,00	2,28 (0,65 - 7,93)	N.S.
	No	10,98		
Ventilación Mecánica Prolongada (>7 días)	Sí	28,57	2,61 (0,77 - 8,85)	N.S.
	No	10,94		
<b>Tratamiento</b>				
Revascularización Primaria	Sí	10,68	0,90 (0,45 - 1,81)	N.S.
	No	11,83		

Presencia / ausencia de la variable estudiada y % de fallecidos. RR: Riesgo Relativo. IC95%: Intervalo de Confianza del 95% del RR. N.S.: no significativo. FRA: fracaso renal agudo. AKIN: Acute Kidney Injury Network. Revascularización primaria: fibrinólisis sistémica, intervención quirúrgica o terapia farmacológica guiada por catéter.

### TRATAMIENTO POR GRUPO DE RIESGO

En lo que respecta a las diferentes estrategias terapéuticas (Figura 14), la TFI guiada por catéter es la de menor mortalidad, aunque no se demuestra ninguna tendencia significativa entre las diferentes técnicas de reperfusión primaria, al compararlas con la anticoagulación sola (terapia más frecuentemente empleada).



**Figura 14.** Mortalidad Hospitalaria de los pacientes ingresados en la UCI por TEP en función del tratamiento realizado: ACO - sólo anticoagulación; FS - Fibrinólisis sistémica; IQ-CEC: embolectomía pulmonar quirúrgica; TFI - terapia fármaco-invasiva guiada por catéter. OR: Odds Ratio. IC95%: Intervalo de Confianza del 95%. MH: Mantel-Haenszel.

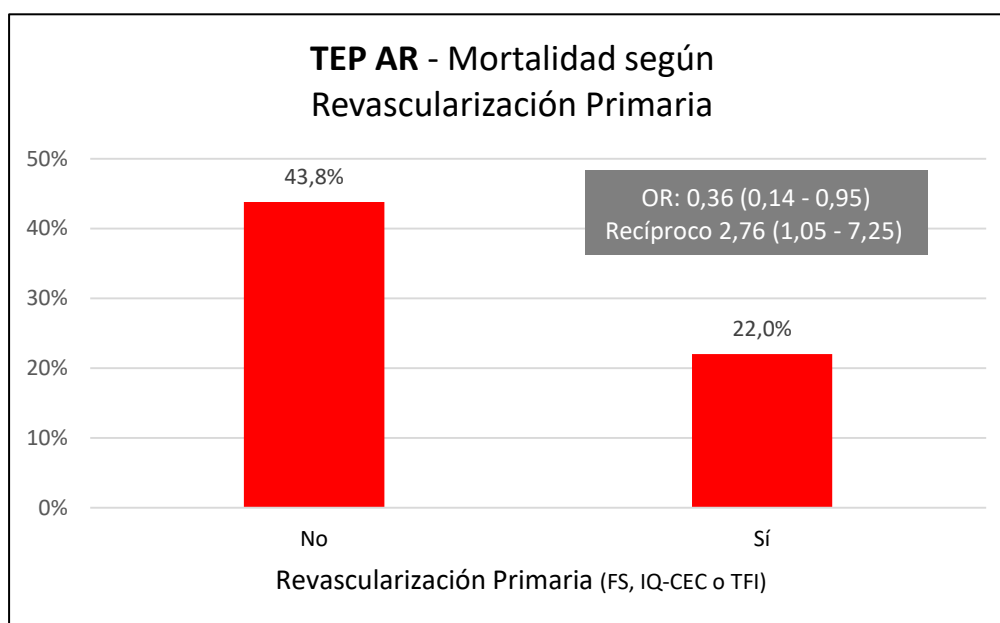
Analizando los diferentes tratamientos en los grupos Alto Riesgo y Riesgo Intermedio-alto (según el modelo de la ESC 2014):

- PACIENTES DE ALTO RIESGO:

Al tratarse de pacientes graves con inestabilidad hemodinámica y habitualmente compromiso respiratorio, el número de reperfusiones primarias (FS, IQ-CEC o TFI) ha sido superior (65%) a los tratados únicamente con anticoagulación. En cinco casos se ha adecuado el esfuerzo terapéutico a su situación basal.

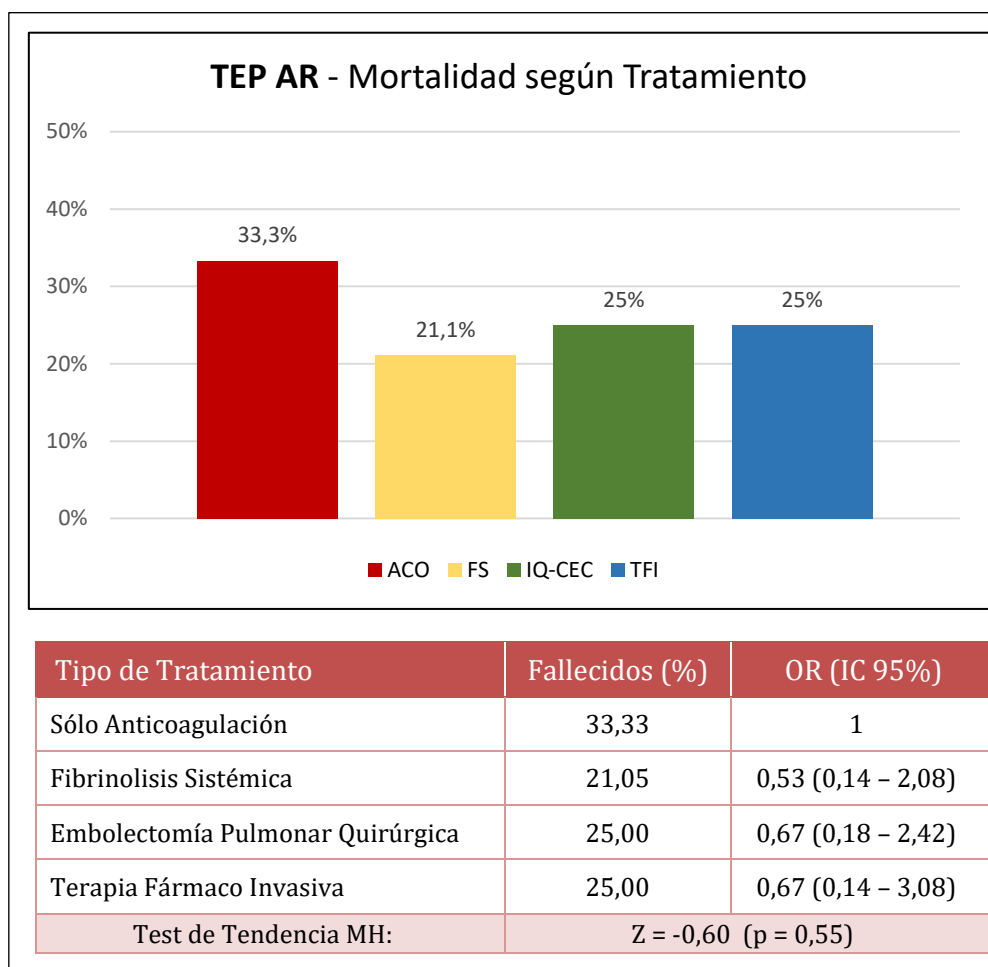
La mortalidad ha sido significativamente inferior entre los tratados con revascularización primaria (Figura 15):

- Revascularización primaria (FS, IQ-CEC o TFI) 22,0% vs no realizada 43,8%(No tratados o solo con ACO).
- OR: 0,36 (IC 95%: 0,14 - 0,95); Recíproco: 2,76 (1,05 - 7,25);  $P < 0,04$ .



**Figura 15.** Mortalidad Hospitalaria de los pacientes ingresados en la UCI por TEP de Alto Riesgo en función de la realización de Reperusión Primaria. FS: Fibrinólisis Sistémica; IQ-CEC: Embolectomía Pulmonar Quirúrgica; TFI: Terapia Fármaco-Invasiva guiada por catéter. OR: Odds Ratio. IC95%: Intervalo de Confianza del 95%.

No ha habido ninguna aleatorización en la selección del tipo revascularización primaria (FS, IQ-CEC o TFI) y como se muestra en la Figura 16, no se demuestra ninguna tendencia significativa.



**Figura 16.** Mortalidad Hospitalaria de los pacientes ingresados en la UCI por TEP de Alto Riesgo en función del tratamiento realizado: ACO - sólo anticoagulación; FS - Fibrinólisis Sistémica; IQ-CEC: embolectomía pulmonar quirúrgica; TFI - Terapia Fármaco-Invasiva guiada por catéter. OR: Odds Ratio. IC95%: Intervalo de Confianza del 95%. MH: Mantel-Haenszel.

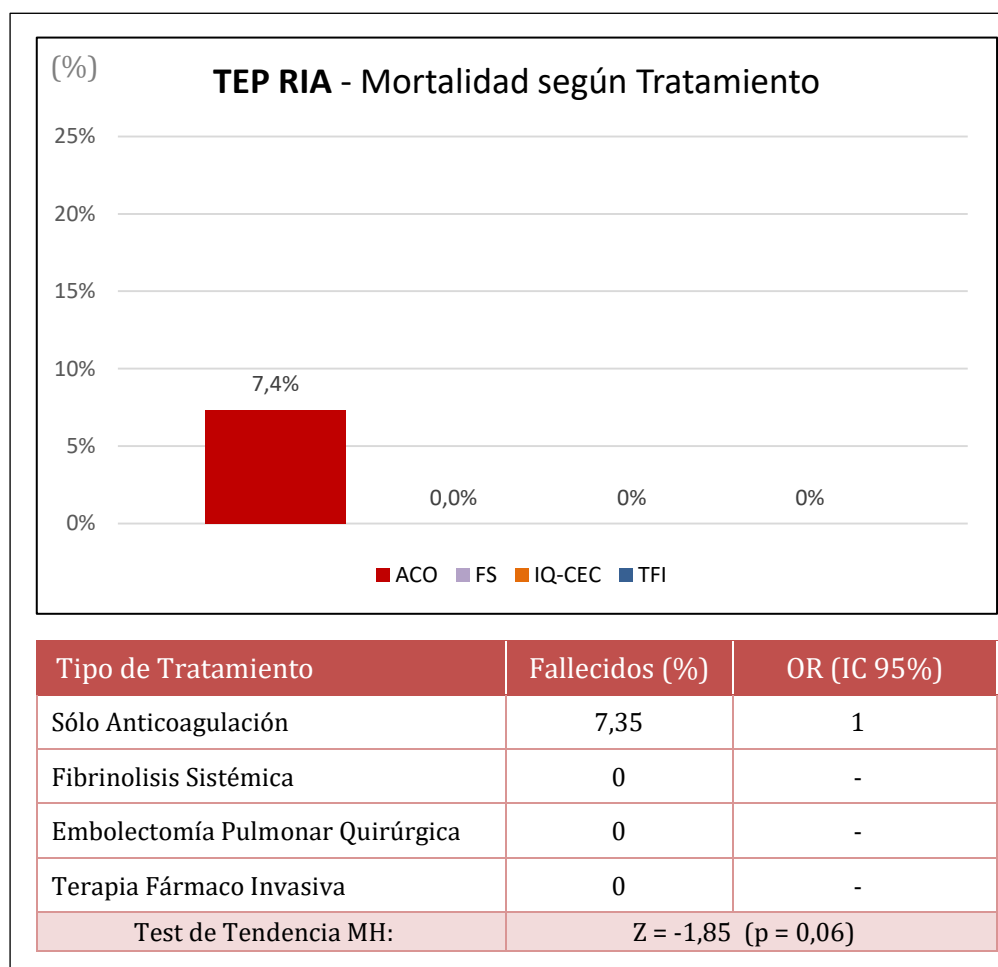
La TFI guiada por catéter es actualmente la técnica de elección, pero todavía es poco representativa (un 50% inferior a cualquiera de las otras) dada su reciente incorporación. Aunque comparativamente la mortalidad es similar, solo han fallecido tres de cincuenta, dos de los cuales llegan a la sala de Hemodinámica desde Urgencias en situación de P.C.R. no recuperada y se intenta una TFI como apoyo a la R.C.P. avanzada; descontando estos dos casos, la mortalidad relacionada a la técnica como tal se reduciría al 10%.

- PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO-ALTO:

La mortalidad en este grupo ha sido relativamente baja (4,1%) y se ha concentrado en los tratados solo con anticoagulación (tratamiento más utilizado, en un 56%), entre los que han fallecido 5 de los 68 tratados (7,35%) como se aprecia en la Figura 17. Entre los 53 en los que se ha utilizado alguna de las técnicas de reperfusión primaria (FS: 10; IQ-CEC: 5; TFI: 38) no hay fallecidos, pero hay que tener presente que se trata de un grupo seleccionado y tratado fundamentalmente con TFI guiada por catéter (72%).

## Mortalidad:

- Revascularizados (FS, IQ-CEC o TFI) 0% vs Anticoagulación 7,35% P=<0,01.



**Figura 17.** Mortalidad Hospitalaria de los pacientes ingresados en la UCI por TEP de Riesgo Intermedio-alto en función del tratamiento realizado: ACO - sólo anticoagulación; FS - Fibrinólisis sistémica; IQ-CEC: embolectomía pulmonar quirúrgica; TFI - terapia fármaco-invasiva guiada por catéter. RR: Riesgo Relativo. IC95%: Intervalo de Confianza del 95%. MH: Mantel-Haenszel.

### 3.3. RESUMEN DE FACTORES PRONÓSTICOS Y CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO

En la Tabla 31 se resumen los factores asociados con una mayor mortalidad y la cuantificación del riesgo.

En nuestra muestra el TEP de Alto Riesgo presenta un riesgo de fallecimiento 14,94 veces superior a los de menor riesgo (Riesgo Intermedio-bajo o Bajo Riesgo).

Ser hombre y mayor de 70 años incrementa el riesgo en 2,24 y 2,79 veces respectivamente.

La presencia de compromiso respiratorio con necesidad de oxigenoterapia e intubación oro-traqueal, lo eleva en 13,27 veces.

El deterioro hemodinámico al ingreso, con un Shock Índice mayor de 1, shock cardiogénico o una muerte súbita por parada cardio respiratoria, multiplica el riesgo por 4,86; 12,05 y 15,05 respectivamente.

Entre los eventos ocurridos durante la hospitalización, solo el FRA (AKIN  $\geq$  2) supone un mayor riesgo de fallecimiento en 11,20 veces.

Todos los fallecidos presentan una puntuación PESI mayor de 3.

Entre los de Alto Riesgo, la no revascularización primaria se asocia a un incremento en la mortalidad de 2,76 veces.

La disfunción severa del VD (con una relación VD/VI  $>$  0,9) aumenta el riesgo 6,46 veces, pero sin llegar al grado de significación estadística con una  $p=0,06$ .

TABLA 31. Factores de Riesgo asociados con la Mortalidad y la Cuantificación del Riesgo

VARIABLES	RR	IC 95%
<b>Diagnóstico del TEP - ALTO RIESGO</b>	<b>14,94</b>	<b>2,09 - 106,82</b>
<b>Sexo - Hombre</b>	<b>2,24</b>	<b>1,07 - 4,68</b>
<b>Edad - Mayor de 70 años</b>	<b>2,79</b>	<b>1,33 - 5,84</b>
<b>Intubado al Ingreso</b>	<b>13,27</b>	<b>7,20 - 24,46</b>
<b>Shock Índice &gt; 1</b>	<b>4,86</b>	<b>2,45 - 9,66</b>
<b>Shock Cardiogénico</b>	<b>12,05</b>	<b>4,79 - 30,28</b>
<b>Muerte Súbita - P.C.R.</b>	<b>15,05</b>	<b>8,98 - 25,25</b>
<b>Disfunción Severa del VD</b>	<b>6,46</b>	<b>0,88 - 47,40</b>
<b>FRA (AKIN ≥ 2)</b>	<b>11,20</b>	<b>5,84 - 21,47</b>
VARIABLES	p	
<b>PESI &gt; 3 puntos: en todos los fallecidos</b>	<b>0,0004</b>	
VARIABLES	OR	IC 95%
<b>Subgrupo de ALTO RIESGO NO Revascularización Primaria</b>	<b>2,76</b>	<b>1,05 - 7,25</b>

P.C.R.: parada cardio-respiratoria. VD: ventrículo derecho. PESI: índice de severidad del embolismo pulmonar. FRA: fracaso renal agudo. AKIN: Acute Kidney Injury Network. Revascularización primaria: FS, IQ-CEC o TFI. RR: Riesgo Relativo. OR: Odds Ratio. IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%.



#### **4. COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES INGRESADOS POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR GRAVE ANTES DEL 2012 CON EL PROTOCOLO – CÓDIGO GiTEP**

De cara a analizar la mortalidad en la UCI tras la instauración de un nuevo protocolo en 2012 con el Código GiTEP, se han excluido los pacientes que llegan en situación de P.C.R. no recuperada (1,1%) y aquellos en los se decide adecuar el esfuerzo terapéutico (2,9%) por consenso médico y de acuerdo con sus familias.

La Tabla 32 muestra la distribución de las características de los 261 restantes de ambos grupos, pre y post protocolo 2012.

No se han encontrado diferencias significativas en la edad media, sexo, antecedentes personales, medicación habitual ni en la clínica con la que debuta el episodio.

Destaca un mejor diagnóstico estratificado de los TEP al ingreso, al disponer desde el 2012 de casi todos los datos bioquímicos y ecocardiográficos, lo que ha motivado la práctica desaparición de los casos no estratificables (previamente mayor del 17%).

Coincidiendo con el nuevo protocolo, se ha producido un aumento significativo de ingresos por TEP de Riesgo Intermedio-alto, mientras que los de Alto Riesgo se han mantenido en un número similar por año (ver Figura 7, pág. 100), provocando así que la proporción de pacientes inestables sea menor en el periodo 2012-2016 que en el previo al 2012.

Se aprecia un cambio en las terapias realizadas, con un incremento de la revascularización primaria, fundamentalmente tras la incorporación de la TFI guiada por catéter, mientras que la cirugía cardio-pulmonar con circulación extracorpórea ha dejado de utilizarse.

**TABLA 32.** Distribución de las variables analizadas en los pacientes ingresados en la UCI por TEP, según la distribución antes o después del protocolo GiTEP 2012

Variables		Previo 2012 (n=92)	GiTEP (n=169)	Valor p diferencia
<b>Edad</b> (años) n (%)	Global	66,7 (59,7-76,4)	64,7 (56,4-76,1)	0,288
	> 70 años	45 (48,9)	73 (43,2)	0,376
<b>Sexo</b> (varón)		50 (54,3)	84 (49,7)	0,558
<b>Antecedentes</b>	TVP Previa	8 (8,7)	26 (15,4)	0,181
	TEP Previo	2 (2,2)	14 (8,3)	0,091
	TEP Familiar	3 (3,3)	5 (3,0)	1,000
	TEP Fármacos	2 (2,2)	6 (3,6)	0,810
	Inmovilización	30 (32,6)	44 (26,0)	0,327
	IQ Reciente	18 (19,6)	21 (12,4)	0,173
	Enf. Oncológica	14 (15,2)	28 (16,6)	0,915
<b>Medicación Habitual</b>	Antiagregante	13 (14,1)	32 (18,9)	0,419
	Anticoagulante	4 (4,3)	4 (2,4)	0,610
<b>Clínica</b>	Disnea	74 (80,4)	146 (83,4)	0,279
	Síncope	25 (27,2)	38 (22,5)	0,488
	Días con Clínica	0 (0-1)	1 (0-3)	0,015
<b>Diagnóstico Estratificado del TEP (Modelo ESC 2014)</b>	No Estratificables	16 (17,4)	1 (0,6)	0,0001
	Bajo	3 (3,3)	21 (12,4)	
	Intermedio-bajo	2 (2,2)	25 (14,8)	MH Trend
	Intermedio-alto	26 (28,3)	93 (55,0)	0,0001
	Alto	45 (48,9)	29 (17,2)	
<b>PESI</b>	> Clase III	69 (75,0)	114 (67,5)	0,204
<b>Disfunción del VD</b>	Sí	61 (88,4)	138 (82,1)	0,234
	VD/VI $\geq$ 0,9	40 (72,7)	97 (71,9)	1,000
<b>TAPSE al ingreso</b>	mm	20 (17-21)	17 (14-20,5)	0,606
<b>PSAP al ingreso</b>	mm Hg	59 (49-65)	50 (40-60)	0,113
	> 40 mm Hg	25 (92,6)	101 (79,6)	0,187
<b>Troponina (+)</b>		34 (48,9)	132 (80,0)	0,0001
<b>Pro-BNP (+)</b>		23 (76,7)	133 (79,2)	0,947
<b>Shock Índice &gt; 1</b>		34 (37,0)	33 (19,5)	0,003
<b>Shock al ingreso</b>		45 (48,9)	28 (16,6)	0,000
<b>P.C.R.</b>		9 (9,8)	3 (1,8)	0,008
<b>Respiratorio</b>	SatO2 (%)	95 (88-98)	95 (89-97)	0,269
	Necesidad de O2	78 (57,6)	122 (72,2)	0,032
	Intubado	18 (19,6)	5 (3,0)	0,0001
<b>Localización</b>	Central	75 (84,9)	126 (74,6)	0,262
<b>TVP al ingreso</b>	Ecografía	41 (55,4)	110 (67,5)	0,100
<b>CRUSADE</b>	Muy / Alto Riesgo	52 (56,5)	60 (35,5)	0,002
<b>RIETE</b>	Alto Riesgo	4 (4,3)	11 (6,5)	0,662
<b>Contraindicación FS</b>	Absoluta	16 (17,4)	14 (8,3)	0,046
<b>Revascularizados (FS, IQ-CEC o TFI)</b>		32 (34,8)	70 (41,4)	0,359
<b>Tratamiento</b>	No Tratados	0	1 (0,6)	
	ACO Sola	60 (65,2)	98 (58,0)	MH Trend
	FS	7 (7,6)	22 (13,0)	0,017
	IQ-CEC	25 (27,2)	0	
	TFI	0	48 (28,4)	

Variables continuas presentadas como Mediana y Rango intercuartil (25-75%). Variables discretas como n<sup>o</sup> y (%). Valor de P: significación estadística.

#### 4.1. OBJETIVOS DE EFICACIA

##### AUMENTO DE LA REVASCULARIZACIÓN PRIMARIA

Si bien la anticoagulación sigue siendo el tratamiento más utilizado, se ha producido un aumento en la revascularización primaria coincidiendo con la puesta en marcha del protocolo, aunque no ha sido significativo, pasando de un 34,8% a un 41,4% [OR 1,33 (0,78-2,25); p = N.S.].

Este cambio ha resultado más llamativo en los más graves, pasando de un 60% a un 74,9% en los de TEP de Alto Riesgo, y de 18,5% a un 50,5% en los de Riesgo Intermedio Alto.

Todos los revascularizados en el grupo de Riesgo Intermedio-alto a partir de 2012 son casos seleccionados en la sesión médica conjunta (Código GiTEP) y presentan ambos biomarcadores (Tn y Pro-BNP) positivos (100%), disfunción severa del VD con VD/VI > 0,9 (100%) con PSAP > 45 mm Hg (100%) y compromiso respiratorio con necesidad de oxígeno (100%).

DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE MUERTE HOSPITALARIO

La puesta en marcha del protocolo GiTEP se ha asociado con una disminución de la mortalidad hospitalaria global de un 19,6% a un 2,4%.

Como se aprecia en la Tabla 33, tras ajustar el modelo con regresión multivariante, el riesgo de fallecer es 4,32 veces menor y es estadísticamente significativo.

**TABLA 33.** Mortalidad Hospitalaria pre y post 2012: porcentaje y estimación de riesgo sin ajustar y ajustado con regresión múltiple

Mortalidad Hospitalaria	Pre-2012	GiTEP
Porcentaje (%)	19,6	<b>2,4</b>
Estimación de Riesgo	OR	IC 95%
Modelo SIN ajustar	0,10	0,03 – 0,30
Recíproco	10,03	3,3 – 30,7
<b>Modelo Ajustado</b>	0,23	0,06 – 0,84
<b>Recíproco</b>	<b>4,32</b>	<b>1,2 – 15,7</b>

OR: Odds Ratio. IC 95: Intervalo de Confianza del 95%.

Así se cumple el indicador de la SEPAR con Grado de Excelencia, al ser la mortalidad por cualquier causa < 10% (ver tabla 40 en la pág. 149).

En los de Alto Riesgo, ha disminuido más de un 50% y en los de Riesgo Intermedio-alto ha desaparecido:

- **Alto Riesgo:** de un **31,1%** (pre-2012) a un **13,8%** (GiTEP) [p = 0,09].
- **Riesgo Intermedio-alto:** de un **15,4%** (pre-2012) a un **0%** (GiTEP) [p = 0,0001.]
- Un único paciente de **Riesgo Intermedio-bajo** ha fallecido durante todo el estudio, con una broncopatía muy evolucionada reagudizada, en cuya descompensación se detecta un TEP (incidental o no). Valorado conjuntamente en sesión médica y de acuerdo con la familia, se decide adecuar el esfuerzo terapéutico.

La tabla 34 muestra las variables consideradas como posibles confundidoras en la estimación del riesgo para la mortalidad, detectadas mediante el análisis univariante.

**TABLA 34.** Variables seleccionadas como posibles confundidoras tras el análisis univariante

VARIABLES GiTEP (Pre /Post)	OR (IC 95%)	p
<b>TVP previa</b>	1,91 (0,83 - 4,41)	0,18
<b>Intervención Quirúrgica Reciente</b>	0,58 (0,29 - 1,16)	0,17
<b>Dolor Torácico</b>	2,15 (1,11 - 4,16)	0,03
<b>Clínica en EEII</b>	1,73 (0,96 - 1,12)	0,09
<b>Shock al ingreso</b>	0,22 (0,12 - 0,38)	0,0001
<b>Shock Índice &gt; 1</b>	0,41 (0,23 - 0,73)	0,003
<b>Intubado al Ingreso</b>	0,13 (0,05 - 0,35)	0,0002
<b>PCR previo</b>	0,17 (0,44 - 0,63)	0,008
<b>Diagnóstico TEP - Modelo ESC 2014:</b>		
• Alto Riesgo (AR)	0,43 (0,32 - 0,58)	0,007
• Riesgo Intermedio Alto (RIA)	0,89 (0,79 - 1,01)	
• Riesgo Intermedio-bajo y Bajo Riesgo (BR)	1	
<b>Tratamiento:</b>		
• Anticoagulación sola (ACO)	1	0,02
• Fibrinólisis Sistémica (FS)	1,22 (0,96 - 1,55)	
• Embolectomía Quirúrgica (IQ-CEC)	0	
• Técnica Fármaco Invasiva (TFI)	1,61 (1,43 - 1,82)	
<b>Contraindicaciones absolutas para FS</b>	0,43 (0,20 - 0,92)	0,05
<b>CRUSADE &gt; 40</b>	0,42 (0,25 - 0,71)	0,02

OR: Odds Ratio. IC 95%: Intervalo de Confianza del 95% de la OR. P: significación estadística

En la Tabla 35, se exponen los diferentes modelos utilizados en el análisis multivariante, tomado como referencia el Modelo Máximo (con todas las posibles variables confundidoras seleccionadas), el Modelo sin Ajustar y el seleccionado o **Ajustado 1**.

**El Modelo Ajustado 1** seleccionado es significativo ( $p = 0,02$ ), explica entre el 20,6 y el 47,0% de la variable dependiente, calificando correctamente el 93,1% de los casos.

**TABLA 35.** Modelos utilizados para el ajuste de la OR en la mortalidad en relación a la puesta en marcha del protocolo GiTEP 2012

MODELOS	Variables Seleccionadas	OR	Cambio OR	Diferencia Rango	Ajuste p HL
<b>Modelo Máximo</b>	Protocolo 2012, TVP previa, IQ reciente, Dolor Torácico, Clínica en EEII, Shock al ingreso, Shock Índice > 1, Intubado al Ingreso, PCR pre, Diagnóstico TEP – Modelo ESC (BR, RIA, AR), Tratamiento (ACO, FS, IQ-CEC, TFI), Riesgo Alto o Muy Alto de Sangrado CRUSADE Contraindicaciones absolutas para FS				
<b>Máximo</b>	Todas	0,25	0,0%	0,000	0,696
<b>Ajustado 1</b>	Protocolo 2012, Intubado al ingreso, Shock Índice > 1 y Diagnóstico TEP -ESC	0,23	7,2%	- 0,835	0,535
<b>Sin Ajustar</b>	Protocolo 12 (GiTEP)	0,10	60,0%	-1,340	-

OR: Odds Ratio. Diferencia de Rango: diferencia respecto al modelo máximo en el rango del IC 95% de la OR. HL: Hosmer and Lemeshow

### Estancia Media en UCI y Hospitalaria

Aunque no se trata específicamente de un objetivo, hemos analizado las diferencias en la estancia media en UCI y Hospitalaria, que también ha disminuido tras la puesta en marcha del nuevo protocolo.

- La Estancia en UCI ha sido algo mayor pre-2012 (media 4,9; mediana 3 días) que con el protocolo GiTEP (media 3,8; mediana 3 días) siendo esta diferencia de 1,1 (IC 95: -0,3-2,4) no significativa (U de Mann-Whitney=7762,5; p=0,98)

- La Estancia Hospitalaria también ha sido mayor pre-2012 (media 15,7; mediana 12 días) vs post-2012 (media 11,4; mediana 9 días). La reducción de la estancia en 4,3 días (IC 95: 1,6-7,0) es estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney=5637,0; p=0,001), aunque representa un tamaño del efecto reducido (r=0,23)

La actual estancia hospitalaria cumple el indicador con Grado de Excelencia de la SEPAR al tener una mediana inferior a 10 días (ver tabla 40 en la pág. 149).

## 4.2. OBJETIVOS DE SEGURIDAD

### NO AUMENTAR EL RIESGO DE HEMORRAGIA CON RIESGO VITAL

En el periodo pre-2012 se han registrado 8 casos de hemorragia grave con amenaza vital, de los cuales el 87,5% (n=7) han sido en pacientes revascularizados con FS y fundamentalmente tras IQ-CEC.

Durante los cinco años que lleva en marcha del GiTEP no se ha producido ninguna hemorragia con riesgo vital, confirmando que, ni el nuevo protocolo, ni el aumento en las terapias de revascularización primaria, se han asociado con un mayor sangrado.

- Hemorragia grave con amenaza vital: **8,7%** (pre-2012), **0%** (GiTEP) [p = 0,0001].

Este porcentaje de 0% (< 10%) cumple el indicador con Grado de Excelencia de la SEPAR (ver tabla 40, pág. 149).

### No Incrementar el Riesgo de FRA

Teniendo en cuenta que la TFI guiada con catéteres, que se ha convertido en la terapia de elección para la revascularización primaria desde 2013, precisa de la administración de contraste yodado intravenoso, se ha analizado si ha habido un incremento en la incidencia de FRA (aunque no es un objetivo específico del estudio).

**TABLA 36.** Fracaso Renal Agudo observado pre y post 2012: porcentaje y estimación de riesgo sin ajustar y ajustado con regresión múltiple

FRA (AKIN $\geq$ 2)	Pre-2012	GiTEP
Porcentaje (%)	23,9	<b>6,5</b>
Estimación de Riesgo	OR	IC 95%
Modelo SIN ajustar	0,22	0,10 – 0,48
Recíproco	4,51	2,08 – 9,81
Modelo Ajustado	0,65	0,25 – 1,68
Recíproco	1,55	0,60 – 4,01

OR: Odds Ratio. IC 95: Intervalo de Confianza del 95%.

El FRA (AKIN > 2) ha sido menor en los tratados siguiendo el protocolo GiTEP como se expone en la Tabla 36, aunque una vez ajustada por las variables de confusión esta diferencia no es significativa. En cualquier caso, el uso de la TFI con contraste iodado no parece aumentar el riesgo de FRA.

Al igual de lo expuesto previamente para el análisis multivariante, en la Tabla 37 se describen los diferentes modelos y las variables utilizadas para este ajuste.

**TABLA 37.** Modelos de variables utilizados para el ajuste de la OR del FRA en relación a la puesta en marcha del protocolo GiTEP 2012

Modelo	Protocolo 2012, Anticoagulación previa, Dolor Torácico, Clínica en EEII, Shock al ingreso, Shock Índice > 1, Intubado al Ingreso, PCR pre, Diagnóstico TEP – ESC (BR, RIA, AR), Tratamiento (ACO, FS, IQ-CEC, TFI), Contraindicaciones absolutas para FS, Riesgo Alto o Muy Alto de Sangrado CRUSADE, Hemorragia con Riesgo Vital				
MODELOS	Variables Seleccionadas	OR	Cambio OR	Diferencia Rango	Ajuste p HL
<b>Máximo</b>	Todas	0,71	0,0%	0,000	0,809
<b>Ajustado 1</b>	Protocolo 2012, Anticoagulante previo, Shock Índice > 1, Shock al ingreso, Intubado al ingreso y Hemorragia con Riesgo Vital	0,65	9,4%	- 1,032	0,912
<b>Sin Ajustar</b>	Protocolo 12 (GiTEP)	0,10	68,9%	-2,079	-

OR: Odds Ratio. Diferencia de Rango: diferencia respecto al modelo máximo en el rango del IC 95% de la OR.  
HL: Hosmer and Lemeshow.

El **modelo ajustado seleccionado** no es significativo ( $p = 0,37$ ), explica entre el 22,0 y 41,3% de la variable dependiente, calificando correctamente el 90,4% de los casos.



## **5. SEGUIMIENTO A LOS SEIS MESES**

De los 272 pacientes incluidos, 31 (11,4%) han fallecido durante el periodo de hospitalización, realizándose un seguimiento en consultas externas (CCEE) durante al menos 6 meses al 91,7% de los restantes. Previo al 2012 este seguimiento se cumplimentaba en un 79,7%, sin que existiera una consulta específica, siendo los Servicios más involucrados Neumología (29,7%) y Medicina Interna (28,4%). Tras el protocolo GiTEP se ha incrementado hasta un 97% y la inmensa mayoría (88,6%) se realiza en una consulta de Neumología, cumpliéndose así el indicador con Grado de Excelencia de la SEPAR con un porcentaje de pacientes seguidos en una consulta monográfica mayor 75% (ver Tabla 40, pág. 149).

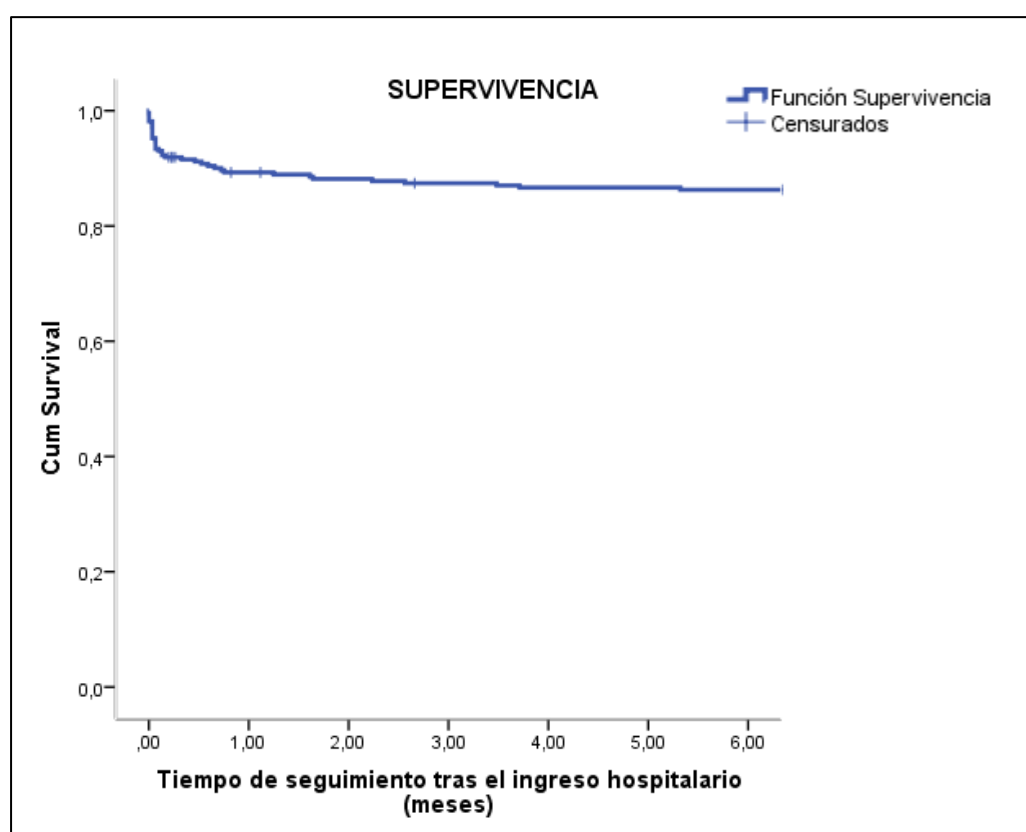
Antes de 2012 se desconocía el motivo de la pérdida de seguimiento hasta en un 46,7%. Desde la puesta en marcha del Código GiTEP se conoce, siendo fundamentalmente extranjeros que han vuelto su país de origen (66,6%) y pacientes ingresados en centros de larga estancia por problemas neuro-degenerativos (33,3%).

## 5.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Durante el primer mes de seguimiento tras el alta hospitalaria, no ha habido ningún fallecimiento ni complicaciones relacionadas con el episodio de TEP o su tratamiento, ratificando así los indicadores hospitalarios con Grado de Excelencia de la SEPAR respecto a mortalidad y complicaciones a 30 días (ver Tabla 40, pág. 149).

Seis han fallecido en los primeros 6 meses, 5 en la fase terminal de su enfermedad oncológica y 1 por un fracaso multiorgánico secundario a una sepsis grave. Todos tenían cáncer conocido previo al episodio del TEP.

Como se aprecia en la Figura 18, la supervivencia global a los seis meses ha sido del **86,4%** (mortalidad hospitalaria por cualquier causa 11,4% + seguimiento 2,2%).



**Figura 18.** Curva de Supervivencia Kaplan-Meier de los pacientes ingresados en la UCI por TEP tras 6 meses de evolución

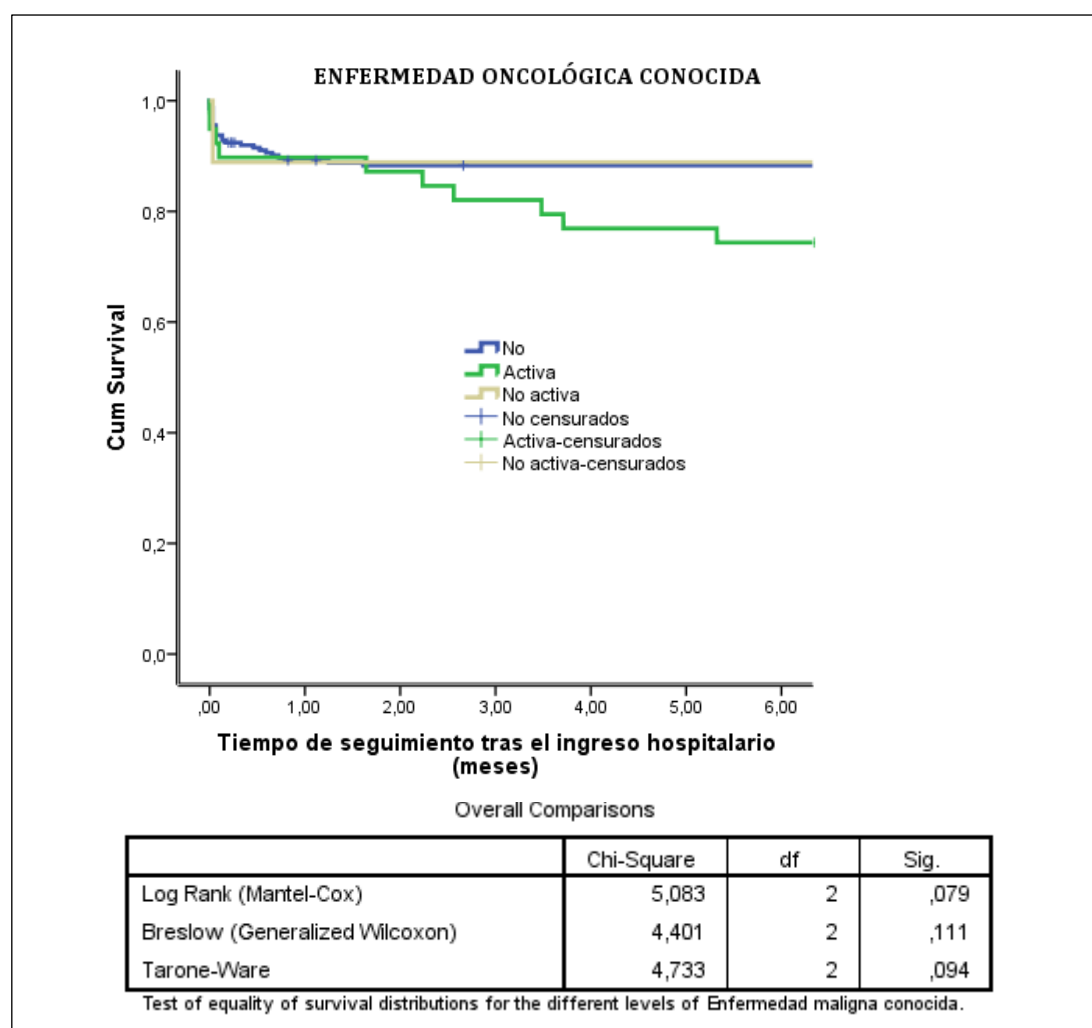
### SUPERVIVENCIA SEGÚN EL ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD ONCOLÓGICA

Los 6 fallecidos durante el seguimiento a 6 meses estaban diagnosticados de una enfermedad oncológica activa como ya se ha indicado.

El 50% había sido tratado durante la fase inicial con anticoagulación, y cada uno de los tres restantes con una técnica de reperfusión distinta: FS, IQ-CEC y TFI.

La Figura 19 muestra la separación en las curvas de supervivencia a los 6 meses dependiendo de si hay enfermedad oncológica activa (74,7%) frente a los no oncológicos o con la enfermedad en remisión completa (88%).

No hay diferencias significativas en la supervivencia a los 6 meses entre los que no tienen una enfermedad oncológica conocida y los que están en remisión completa.



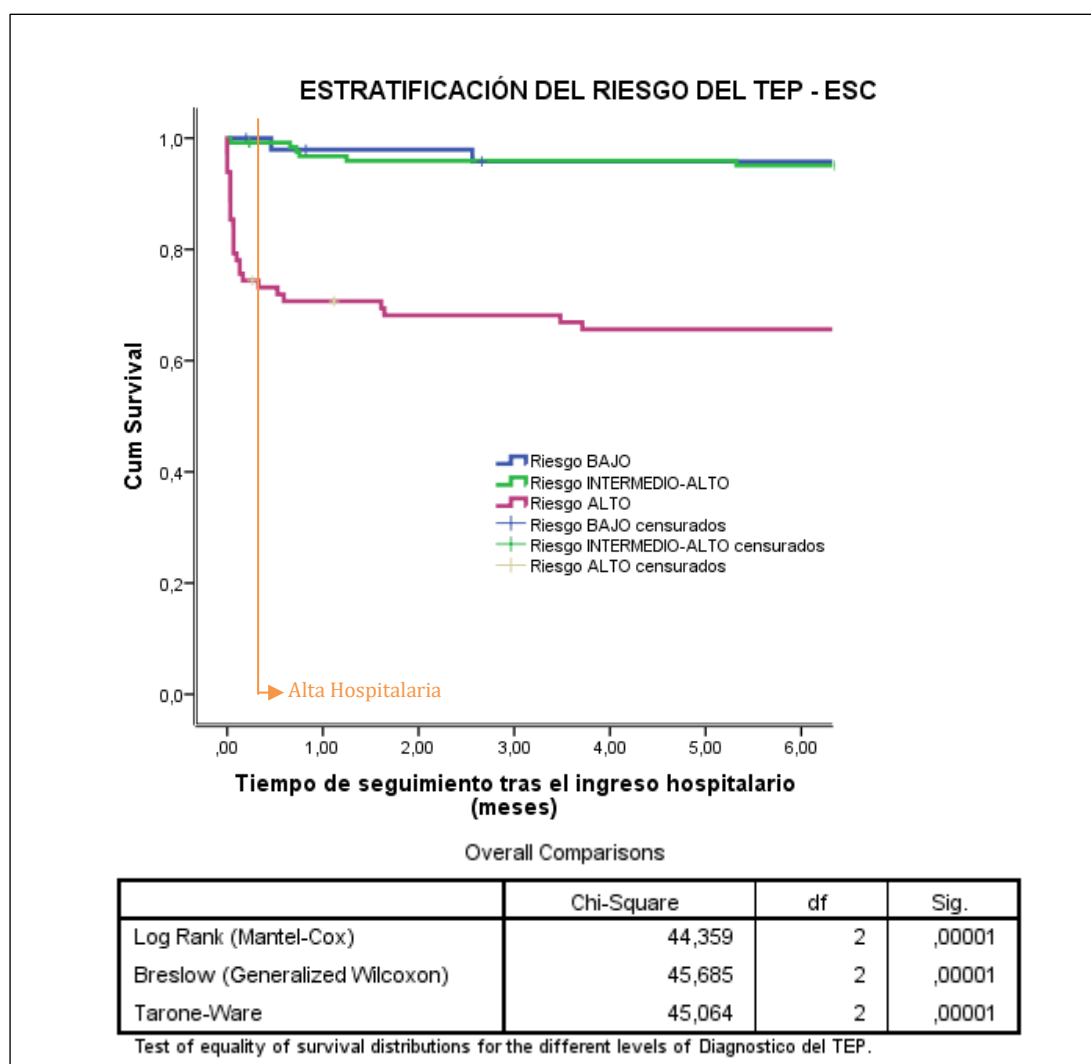
**Figura 19.** Curvas de Supervivencia Kaplan-Meier de los pacientes ingresados en la UCI por TEP tras 6 meses de evolución, según el antecedente de enfermedad oncológica

### SUPERVIVENCIA SEGÚN DIAGNÓSTICO ESTRATIFICADO DEL TEP – ESC 2014

La supervivencia del grupo de Alto Riesgo ha sido del 65,9%, frente a un 95,2% en el de Riesgo Intermedio-alto y un 95,9% en el de Bajo Riesgo.

Aunque ésta diferencia es significativa respecto al grupo de Alto Riesgo, como se aprecia en la Figura 20, está en relación a la mortalidad durante la fase hospitalaria, igualándose posteriormente las curvas.

De los 6 fallecidos en el seguimiento, todos ellos con cáncer activo, el 50% pertenecen al grupo de alto riesgo, y los otros tres se distribuyen en No Estratificados, Bajo Riesgo y Riesgo Intermedio-alto.

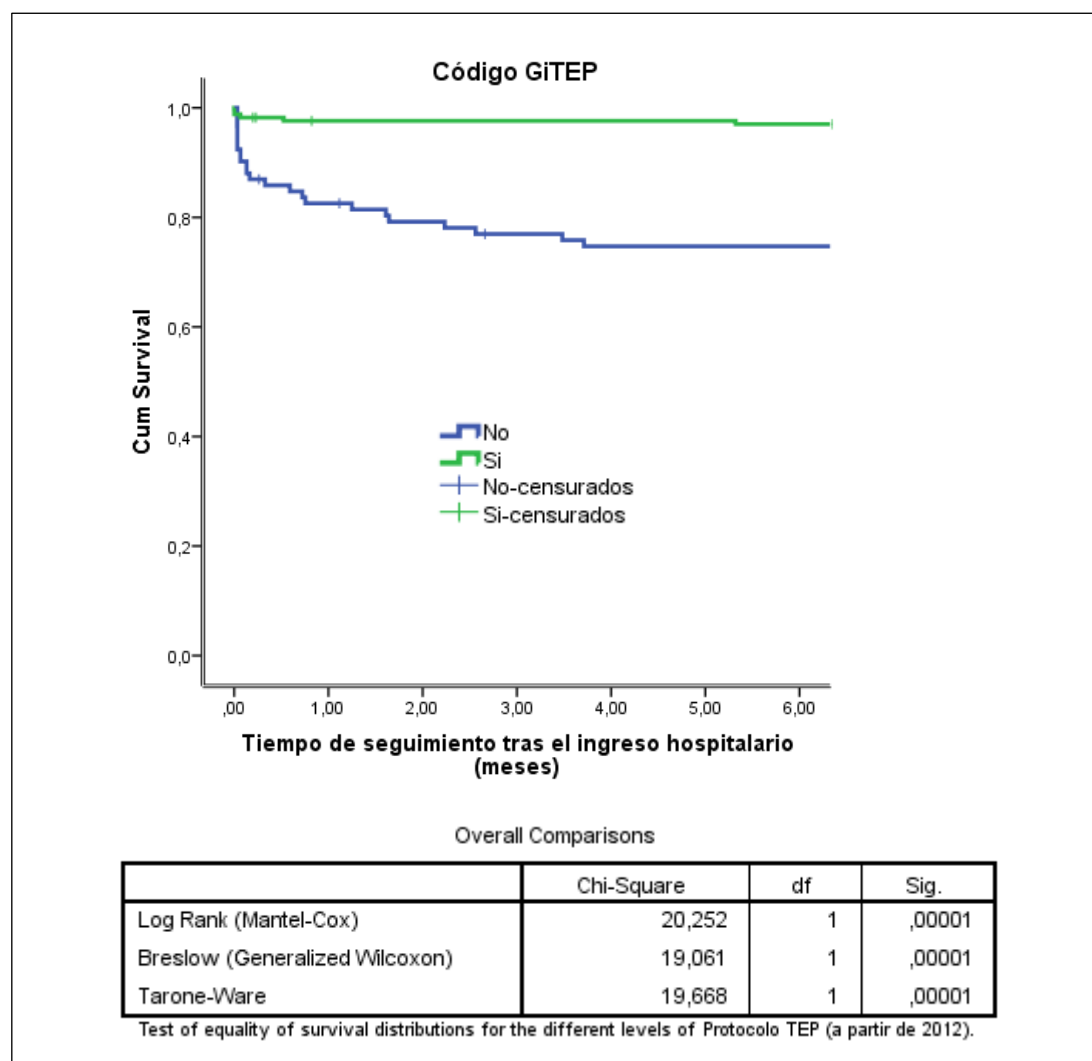


**Figura 20.** Curvas de Supervivencia Kaplan-Meier de los pacientes ingresados en la UCI por TEP tras 6 meses de evolución, estratificados según el Modelo de Riesgo de la ESC - 2014.

## SUPERVIVENCIA PRE-POST GiTEP 2012

La supervivencia a los 6 meses del ingreso en la UCI en el grupo previo al 2012 ha sido del 75%, incrementándose hasta el 97% tras la implantación del GiTEP. Como se aprecia en la Figura 21, esta diferencia es estadísticamente significativa.

Solo uno de los pacientes fallecidos en el seguimiento pertenece al grupo GiTEP.



**Figura 21.** Curvas de Supervivencia Kaplan-Meier de los pacientes ingresados en la UCI por TEP tras 6 meses de evolución, según el protocolo de actuación pre-post 2012

Analizando los datos de supervivencia con un modelo de regresión de riesgos proporcionales de COX, el riesgo estimado de fallecimiento previo al 2012 es 3,9 veces superior al de los del GiTEP. En la Tabla 38 se resumen los datos con los resultados sin ajustar y ajustados por las variables de confusión.

**TABLA 38.** Diferencias en la supervivencia a los 6 meses de seguimiento tras el TEP entre los grupos pre y post 2012: porcentaje y estimación de riesgo ajustado y sin ajustar con regresión múltiple

Supervivencia 6 meses	Pre-2012	GiTEP
Porcentaje (%)	75	97
Estimación de Riesgo	HR	IC 95%
Modelo SIN ajustar	0,11	0,04 – 0,28
Recíproco	9,41	3,6 – 24,8
<b>Modelo Ajustado</b>	0,26	0,08 – 0,81
<b>Recíproco</b>	<b>3,90</b>	<b>1,24 – 12,23</b>

HR: Hazard Ratio. IC 95: Intervalo de Confianza del 95%.

El modelo ajustado seleccionado es significativo ( $p = 0,02$ ).

## 5.2. COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS VENOSAS

### RECIDIVA DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Durante los primeros 30 días no ha habido ninguna recidiva de TEP, cumpliendo por tanto el indicador con Grado de Excelencia de la SEPAR con una recurrencia no fatal a 30 días < 5% (ver Tabla 40 en la pág. 149).

Entre el primero y sexto mes tampoco se han detectado recidivas, aunque en seguimientos a más largo plazo hay registradas 13 (5,9%), ninguna fatal. La mayoría (92,3%) han sido en mujeres y todas excepto una han ocurrido tras haberse suspendido el tratamiento anticoagulante.

### RECIDIVA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Durante los 6 meses de seguimiento se ha detectado 9 casos de TVP (4,1%) que han recidivado una vez suspendida la anticoagulación.

También han aparecido otros cuatro casos “de novo”.

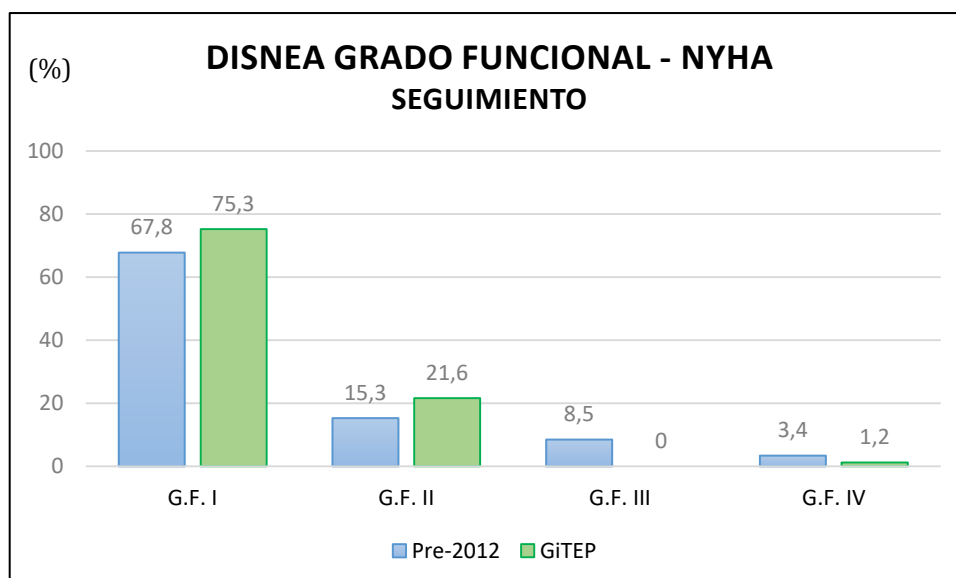
No se ha realizado una Ecografía de EEII de seguimiento al 39,4%, aunque todos estaban asintomáticos y sin signos de flebitis.

### 5.3. SITUACIÓN CLÍNICA

#### GRADO FUNCIONAL CONDICIONADO POR LA DISNEA - NYHA

Siguiendo la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), el 73,3% se encuentran sin disnea, un 19,9% están en grado funcional (G.F.) II, el 2,3% en G.F. III y el 1,8% con disnea de reposo en G.F. IV. En seis se carece de este dato.

La Figura 22 se representa la distribución de frecuencias de los distintos grados funcionales de disnea pre-post 2012. Los pacientes asintomáticos se han incrementado pasando de un 67,8% a un 75,3%, aunque este cambio no es estadísticamente significativo.



**Figura 22.** Distribución del Grado de Funcional de Disnea en el seguimiento (en porcentajes), en relación a la puesta en marcha del Código GiTEP

#### SIGNOS CLÍNICOS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA DERECHA

La mayoría (95%) no tiene signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha (como edemas en EEII, ingurgitación yugular o hepatomegalia).

Todavía no disponemos de los resultados de las encuestas de calidad de vida (SF-36 y PEmb-QoL).



#### 5.4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se ha constatado un incremento global de la realización de pruebas complementarias durante el seguimiento, siendo significativo salvo en la ecocardiografía. La Tabla 39 muestra un resumen y el cambio producido tras la implantación del nuevo protocolo.

**TABLA 39.** Pruebas complementarias realizadas durante el seguimiento en los primeros 6 meses a los pacientes ingresados en la UCI por un TEP

PRUEBA	TOTAL	Pre-2012	GiTEP	Diferencia (IC 95%)	p
ETT - CCDD	63,3%	59,3%	64,8%	5,5% (-8,7 - 20,0)	N.S
ECO-EEII	60,6%	44,1%	66,7%	22,6% (7,9 - 36,6)	0,02
AngioTC-Tórax	65,6%	49,2%	71,6%	22,5% (8,0 - 36,3)	0,02
Dímero D	52,5%	27,1%	61,7%	34,6% (20,0 - 46,6)	0,00001

ETT-CCDD: Ecocardiografía de cavidades derechas. ECO-EEII: ecografía doppler de extremidades inferiores. Angio-TC: angio-tomografía computerizada. IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%. P= N.S.: estadísticamente No Significativo.

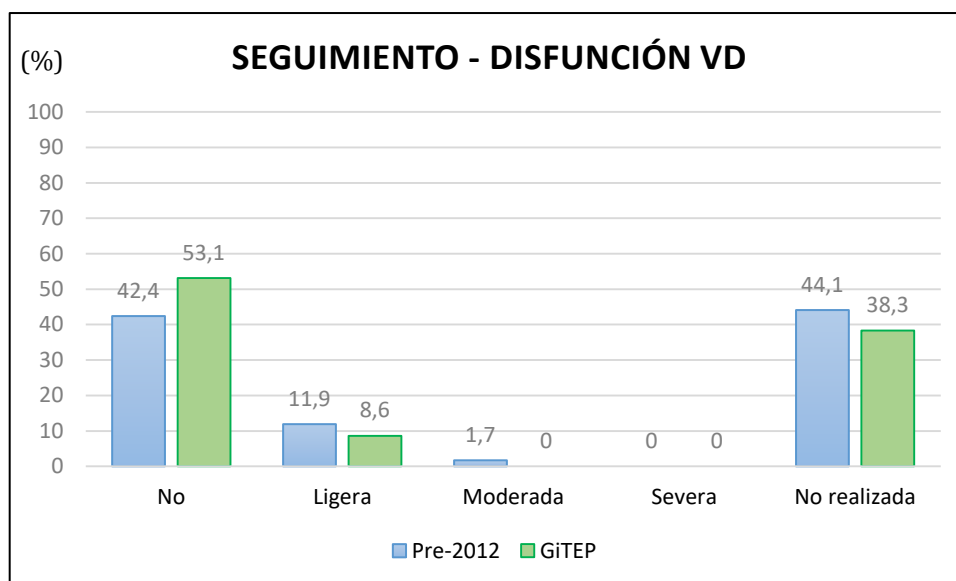
##### a) ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA (ETT)

Aunque la ETT aporta datos valiosos tanto sobre la función del VD como sobre los valores de PSAP, sólo se ha realizado en un 63,3%. Con el Código Gi-TEP ha aumentado algo el grado de cumplimiento, aunque no de manera significativa (Tabla 39).

Los pacientes asintomáticos tras el TEP son los que menos registros de ETT tienen (60,5%), ya que se les presupone una función de VD conservada y ausencia de HTP, ascendiendo hasta el 77,4% en los que refieren disnea o presentan signos de insuficiencia cardíaca derecha.

- **Disfunción del Ventrículo Derecho:**

Como se aprecia en la en la Figura 23, los pacientes sin disfunción del VD han aumentado más de un 10% coincidiendo con la activación del código GiTEP, no existiendo casos con de disfunción moderada o severa (ésta es anecdótica en la muestra) aunque este cambio no es estadísticamente significativo.

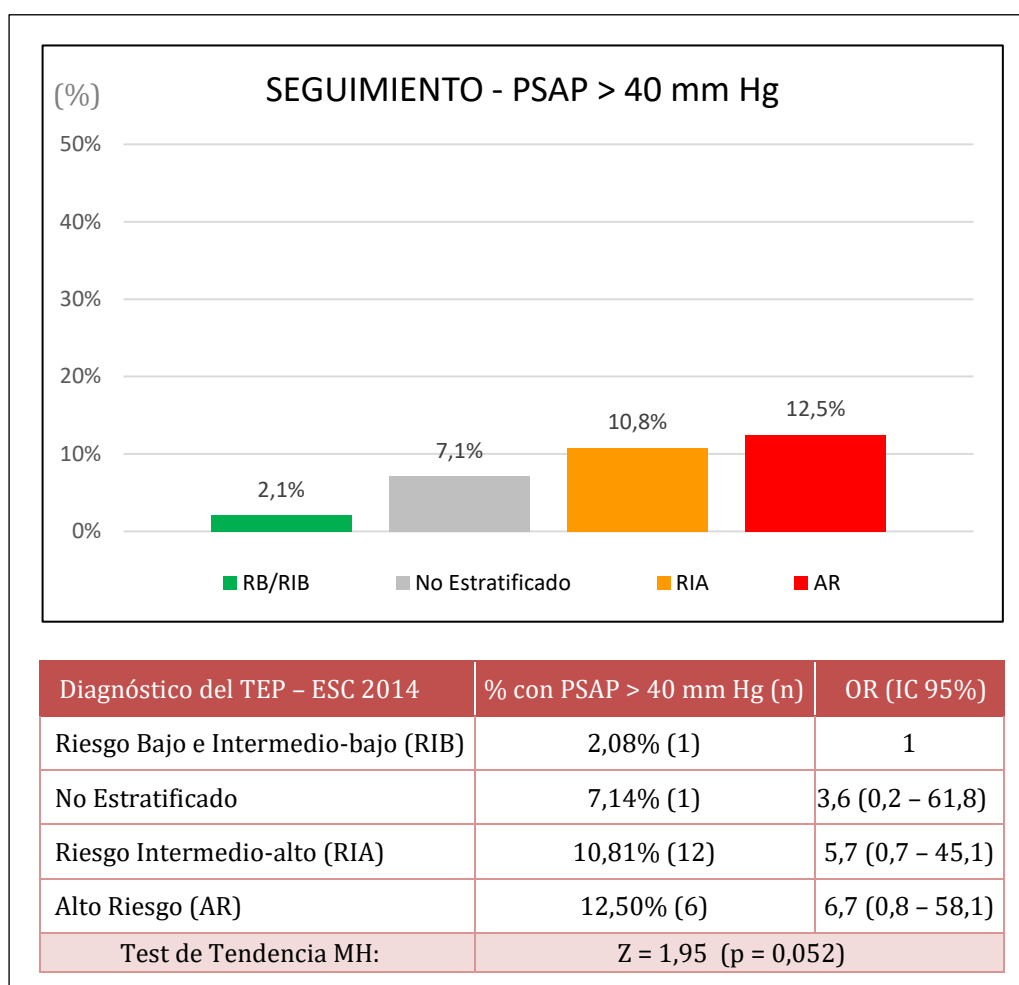


**Figura 23.** Distribución (en porcentajes) del Grado de Disfunción del VD en el seguimiento, en relación a la puesta en marcha del Código GiTEP

- **Hipertensión Pulmonar (> 40 mm Hg):**

La PSAP se ha podido evaluar en un 57,9% de seguimientos.

Se ha detectado una PSAP > 40 mm Hg en 20 casos (un 9,05% del total de seguimientos), aumentando proporcionalmente de menor a mayor riesgo, según el modelo de diagnóstico estratificado de la ESC-2014, aunque con una tendencia lineal en el límite de la significación estadística ( $p=0,052$ ; ver Figura 24).



**Figura 24.** Presión Sistólica en Arteria Pulmonar (PSAP) en el seguimiento en Consultas externas. RB: Riesgo Bajo. RIB: Riesgo Intermedio-bajo. RIA: Riesgo Intermedio-alto. AR: Alto Riesgo. OR: Odds Ratio. IC95%: Intervalo de Confianza del 95%. MH: Mantel-Haenszel.

La puesta en marcha del Código-GiTEP se ha asociado a la disminución de la HTP (PSAP > 40 mm Hg) en 6,3 veces, pasando del 22,0% (n=13) al 4,3% (n=7). OR= 0,16 (IC 95%: 0,06 – 0,42); p= 0,0001.

Este descenso se aprecia en los 2 subgrupos de mayor riesgo, aunque de manera significativa únicamente en los de Riesgo Intermedio-alto:

- AR: descenso de un 21,7% a un 4,0%. OR= 0,15 (IC 95%: 0,02 – 1,40); p= 0,16.
- RIA: descenso de un 31,6% a un 6,5%. OR= 0,15 (IC 95%: 0,04 – 0,5); p= 0,005.

**b) ECOGRAFÍA DOPPLER DE EEII (ECO-EEII)**

Se realiza seguimiento ecográfico a un 60,6% (casi al 70% de los que presentaban una TVP al ingreso en la UCI y en torno al 50% de los que no) incrementándose de forma significativa en más un 20% desde 2012 (ver Tabla 39 en la pág. 143).

De los que presentaban una TVP al ingreso en la UCI, casi la mitad han resuelto la trombosis, un 12,8% mantienen cambios crónicos venosos y en un 30% no se ha realizado ninguna ecografía de control tras el alta hospitalaria. Se ha diagnosticado una TVP de novo un 5,9%.

**c) ANGIO-TC PULMONAR**

Se ha realizado en el 65,6% (destacar la negativa de un paciente asintomático por miedo a la radiación).

No se han hallado trombos residuales en el 82,1%, un 17,2% presentaban trombos periféricos persistentes y solo uno (0,7%) centrales.

**d) DETERMINACIÓN DEL DÍMERO D**

Se dispone de datos en poco más de la mitad duplicándose, sin embargo, desde 2012. El 10,9% presentaban una elevación patológica persistente.

Tanto la ECO de EEII, la Angio-TC Pulmonar y el análisis el Dímero D han aumentado significativamente desde 2012 (ver Tabla 39 en la pág. 143) sirviendo de apoyo a la hora de tomar la decisión de mantener o no la anticoagulación.

**e) ESTUDIO DE TROMBOFILIA**

Se ha indicado estudio de trombofilia al 28,1%, no habiendo variación tras el nuevo protocolo (Pre-2012: 30,5% vs Código GiTEP 28,1%).

Conviene destacar la importante mejoría de estos informes, ya que además de los resultados, incluyen la interpretación y las recomendaciones por parte del Servicio de Hematología.

El 58,1% han sido normales, siendo las alteraciones más frecuentemente detectadas: Resistencia a la Proteína C activada 9,7% (n=6), Hiperhomocisteinemia 8,1% (n=5), Síndrome Anti Fosfolípidos-Anti Coagulante Lúpico 6,5% (n=4) y la Mutación del Factor Leiden 4,8% (n=3).

### **5.5. ANTICOAGULACIÓN TRAS EL EPISODIO DE TEP**

La mayoría de los pacientes han sido dados de alta del hospital con la transición a anticoagulación oral realizada, el 94,1% con antagonistas de la Vitamina K como el acenocumarol (Sintrom®) y el 5,9% con un inhibidor del Factor X de la coagulación como el rivaroxabán (Xarelto®) o un inhibidor directo de la trombina como el dabigatrán (Pradaxa®).

En los primeros 6 meses se ha suspendido la anticoagulación al 48%.

Tras la puesta en marcha del Código GiTEP, el número de pacientes a los que se suspende la anticoagulación durante el seguimiento ha aumentado aunque no de manera significativa, pasando de un 40,7% pre-2012 a un 50,7% (p= N.S.).

## **6. ESTÁNDARES DE CALIDAD DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR) PARA EL MANEJO DEL TEP**

Siguiendo los criterios publicados por la SEPAR para la certificación en el proceso de asistencia hospitalaria de la tromboembolia pulmonar, la puesta en marcha en Hospital Universitario Donostia del Código TEP en 2012 ha supuesto una mejora en los estándares de calidad hacia una certificación con grado de excelencia en los dos apartados incluidos en el estudio: Actividad Asistencial y Recursos Técnicos y Humanos.

La Tabla 40, recoge los indicadores calidad referidos, con el grado de cumplimiento necesario para los diferentes grados de certificación, así como el cumplimiento pre-post 2012.

Esta certificación, sirve como resumen de los resultados de este trabajo, ya que incluye la existencia de protocolo, el correcto diagnóstico (estratificación), tratamientos de revascularización, estancia hospitalaria, mortalidad intrahospitalaria, complicaciones hemorrágicas, recurrencias y supervivencia a 30 días y seguimiento en consulta monográfica.

**TABLA 40.** Criterios para la certificación en el manejo de pacientes con TEP de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica)

<b>TABLA DE CRITERIOS PARA LA CERTIFICACIÓN</b>			<b>Previo 2012</b>	<b>GiTEP</b>
<b>ACTIVIDAD ASISTENCIAL</b>	<b>CERTIFICACIÓN BÁSICA</b>	<b>CERTIFICACIÓN GRADO DE EXCELENCIA</b>		
Número total de pacientes con TEP atendidos en el año previo	CI > 20	CI > 50	Media en UCI: 12	Media en UCI: 35
Existencia de protocolos específicos	CI	CI	No	<b>Sí</b>
Porcentaje de pacientes con diagnóstico de TEP en el año previo objetivamente confirmado.	CR > 80%	CR > 90%	<b>100%</b>	<b>100%</b>
Porcentaje de pacientes en los que se realizó estratificación del riesgo de TEP en el año previo.	CR > 80%	CR > 90%	78%	<b>99%</b>
Porcentaje de pacientes con TEP de alto riesgo y sin contraindicaciones en los que se ha realizado algún tratamiento de recanalización en el año previo.	CR > 60%	CR > 75%	60%	<b>76%</b>
Estancia hospitalaria media en pacientes en los que el TEP motivó el ingreso en el año previo.	CI < 10 días	CI < 10 días	Mediana 12	<b>Mediana 9</b>
Mortalidad intrahospitalaria (porcentaje de pacientes ingresados por TEP que fallecieron por cualquier causa durante el ingreso hospitalario en el año previo).	CI < 10%	CI < 10%	19,6%	<b>2,4%</b>
Hemorragias mayores no fatales a 30 días.	CR < 5%	CR < 4%	10,9	<b>1,2</b>
Recurrencias no fatales a 30 días.	CR < 5%	CR < 4%	<b>0%</b>	<b>0%</b>
Reingresos a 30 días.	CR < 10%	CR < 8%	Desconocido	<b>0%</b>
Mortalidad por TEP a 30 días.	CR < 8%	CR < 5%	<b>0%</b>	<b>0%</b>
Mortalidad por todas las causas a 30 días.	CR < 10%	CR < 10%	<b>7%</b>	<b>1%</b>
<b>RECURSOS TÉCNICOS Y HUMANOS</b>	<b>CERTIFICACIÓN BÁSICA</b>	<b>CERTIFICACIÓN GRADO DE EXCELENCIA</b>		
Porcentaje de pacientes seguido en consulta monográfica.	CE > 50%	CI > 75%	30%	<b>90%</b>

CI: criterio imprescindible. CR: criterio recomendado. CE: criterio evaluable

# DISCUSIÓN

---

---



La manera de afrontar la enfermedad tromboembólica, y más concretamente el tromboembolismo pulmonar, ha presentado una importante evolución en diferentes aspectos durante los últimos años, tales como:

- Investigar nuevas y mejores terapias trombolíticas que puedan llegar hasta los coágulos en las arterias pulmonares de manera más eficaz, mejorando así, tanto la supervivencia, como la calidad de vida a medio-largo plazo, además de reducir recidivas.
- Buscar la dosis ideal del fibrinolítico, que minimice el riesgo de sangrado mayor, principal barrera a la hora de aplicar estas terapias.
- Prevenir el tromboembolismo venoso, lo que llevaría a una reducción de la incidencia del TEP.

A pesar de ello, persisten problemas básicos, como la falta de consenso entre las diferentes Sociedades Médicas Internacionales a la hora de clasificar los TEP con una nomenclatura común en sus distintos grupos de riesgo, fundamentalmente los de Riesgo Intermedio-alto o Submasivo. La estandarización de los pacientes es fundamental para su inclusión dentro de los diferentes grupos, permitiendo así realizar estudios que ayuden a concretar las indicaciones terapéuticas en cada uno [76].

La creación de los equipos de respuesta (como el Código TEP o PERT en EEUU) es una alternativa a esa falta de consenso actual, buscando el acuerdo entre los diferentes especialistas implicados, tanto para una mejor evaluación y estratificación del riesgo, como para la gestión y optimización de los recursos disponibles, posibilitando una mejor atención tanto a corto como a largo plazo a los pacientes con embolia pulmonar.

## 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las características socio-sanitarias de nuestra provincia han permitido la detección de todos los pacientes con TEP ingresados en las UCIs, lo que otorga una representatividad a la muestra que permite realizar estimaciones robustas de los niveles de actuación, diagnóstico, terapéutica y seguimiento, aunque conviene recordar que son casos seleccionados por su mayor gravedad.

Este estudio se ha desarrollado a lo largo de 13 años (2004-2016), describiendo los cambios producidos en nuestro entorno, de forma casi paralela al trabajo publicado por Jiménez et al. [77] sobre las tendencias en la gestión y resultados de pacientes con embolia pulmonar aguda entre 2001 y 2013, realizado a través del registro RIETE (registro prospectivo, multicéntrico e internacional). Los datos del RIETE son una importante referencia al analizar una muestra muy amplia (25.456 pacientes) con la salvedad que no seleccionan los ingresados en la UCI, intentando determinar en qué medida se aplica la evidencia en la práctica clínica, si ha habido cambios a lo largo del tiempo y si éstos están asociados con mejores resultados.

Los avances en el conocimiento, detección de factores de riesgo y desarrollo de nuevos tratamientos, han motivado un cambio en las indicaciones de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos. Tras la puesta en marcha del Código GiTEP en 2012, ha habido un incremento de entre 10-35 casos al año respecto al periodo de 2004-2011. Esto ha sido especialmente llamativo en los 2 primeros años, manteniéndose posteriormente una ligera tendencia al alta. Resultados similares parecen reproducirse en otros hospitales tras la creación de equipos multidisciplinares o PERT [78].

En el área sanitaria a la que atendemos, con una población en torno a los 800.000 habitantes y que está envejeciendo al igual que en el resto de países occidentales, la tasa de ETV esperada debería estar cercana a 1.000-1200 casos por año. Si se considera que un tercio de las ETV sintomáticas pueden desarrollar una embolia pulmonar [72,73], lo que supondría unos 300 casos al año, podríamos deducir que en la UCI de su Hospital terciario están ingresando actualmente un 10%.

Si tomamos como referencia otro hospital terciario de la red pública de Euskadi-Osakidetza, similar en número de camas al H. Universitario Donostia como el H. Universitario de Cruces, en el estudio que realizaron en 2009 [79] el número de ingresos en la UCI por TEP fue de 10, equivalente a lo ocurrido en Donostia entre 2004 y 2011.

La ETV parece producirse como consecuencia de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente (habitualmente permanentes), con otros relacionados con el entorno (normalmente temporales), aunque también puede presentarse en ausencia de cualquier factor de riesgo conocido [16].

Respecto a los **relacionados con el paciente**, el hallazgo de una TVP previa en casi un 15% y antecedentes familiares de TEP en un 6%, son datos similares a los descritos tanto en el H. de Cruces como a los del equipo multidisciplinar de respuesta al TEP del H. General de Massachusetts (PERT-MGH) [78], mientras que la presencia de un TEP previo es casi el doble en la serie Americana. El registro RIETE engloba estos antecedentes (TVP y TEP previo) como historia de ETV, con incidencia media mantenida también en un 15%. Su presencia es importante, ya que suele afectar a la decisión sobre la duración de la terapia anticoagulante y a la necesidad de realizar estudios hematológicos complementarios tras el episodio embólico. El porcentaje de pacientes tratados previamente con ACO (3%) y antiagregación (18%), podría relacionarse con la presencia de enfermedades cardiovasculares concomitantes, de las cuales el ETV es la tercera en frecuencia tras la cardiopatía isquémica y el ictus, compartiendo por tanto factores de riesgo comunes.

Numerosas publicaciones describen la asociación de la edad con el desarrollo de una enfermedad tromboembólica, considerando que su prevalencia se duplica aproximadamente con cada década, a partir de los 40 años [1,16]. En este estudio la edad media ha sido de 65,8 años, similar a otros publicados y ligeramente superior al PERT-MGH, observándose un incremento casi exponencial de casos hasta un máximo en la década de los 70 (con un 33%), seguida por la de los 80 que representa casi un 15% de los ingresos en la UCI. En el registro RIETE la edad media es de 67-68 años, sin un aumento a los largo de los años, y con un porcentaje de mayores de

80 años superior al 22% (y con tendencia a aumentar aunque no de manera significativa). Tanto el incremento de la edad, como la presencia de comorbilidades, se han asociado a un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas [16].

En cuanto al sexo, coincidiendo con otras series publicadas, ha sido ligeramente superior en varones. Sin embargo, en el estudio de tendencias del RIETE las mujeres han sido más frecuentemente afectadas en todos los periodos estudiados (54%) aunque, al igual de lo que ocurre en éste, el sexo femenino parece ser un factor protector.

La enfermedad oncológica, es tanto un factor predisponente, como un factor de riesgo de muerte tras una embolia pulmonar [80]. El RIETE registra un 25% de casos con tendencia a ir incrementándose, y su análisis multivariante lo selecciona (activa o en tratamiento durante el último año) como una variable asociada a la mortalidad. Nuestra incidencia ha estado 10 puntos por debajo, probablemente por tratarse de casos seleccionados cuyo ingreso actualmente se consensua con el Servicio de Oncología, aunque durante el seguimiento realizado en los primeros 6 meses tras el alta hospitalaria todos los fallecidos tenían cáncer.

Los factores **relacionados con el entorno** como la inmovilización, una intervención quirúrgica en los tres meses previos o el uso de anticonceptivos orales, se encuentran presentes en porcentajes similares a los publicados. En mujeres jóvenes, los anticonceptivos orales y la gestación parecen ser predisponentes, y en esta serie se han detectado cinco casos relacionados con contraceptivos con una única gestante ingresada en la UCI por un TEP. Entre los politraumatizados, de los que disponemos de una amplia base de datos dentro del Proyecto POLIGUITANIA [81] realizado en Gipuzkoa y Aquitania, la incidencia de TVP y TEP ha sido baja.

En lo que a la mortalidad oculta se refiere, no disponemos de datos autópsicos para saber cuántos fallecidos de forma súbita corresponderían a un TEP, pero teniendo presente que dos terceras partes de los casos fatales ocurren en la primera hora [82], probablemente los estemos infraestimando. De hecho, todos los años los médicos de guardia de la UCI tenemos avisos por pacientes en situación de P.C.R. refractaria con alta sospecha de TEP. Algunos incluso llegan a ingresar con el

diagnóstico realizado por angio-TC, pero fallecen en las primeras horas al resultar ineficaces las medidas de soporte y tratamiento. Algo similar ocurre en Hospitales Comarcales o en el Servicio de Urgencias. Sigue siendo una tarea pendiente de mejora, tanto la sospecha y detección precoz, como dar una respuesta rápida y coordinada a estos pacientes inestables, que permita evitar la aparición de una muerte súbita.

No siempre es fácil realizar un diagnóstico temprano por lo inespecífico de los síntomas y signos clínicos [83]. Los tradicionalmente considerados sugestivos de embolia pulmonar como son la disnea, el dolor torácico y el síncope acompañados o no de clínica en las EEII, han estado presentes incluso en porcentajes más elevados que los habitualmente publicados [84], aunque similares al PERT-MGH, probablemente por tratarse de casos seleccionados que ingresan en la UCI.

La hemoptisis ha sido infrecuente, quizá porque el ingreso en la UCI ha sido precoz, con una mediana de 1 día de clínica previa.

Es reseñable la presencia llamativamente alta de síncope o presíncope en casi la mitad de los pacientes estudiados. Tal y como describen Keller et al [85,86], el mecanismo fisiopatológico parece estar relacionado con una caída de la presión arterial, con aumento de la frecuencia cardíaca y disfunción del VD, cuya consecuencia final sería la disminución del gasto cardíaco y un reflejo vasovagal. Por tanto, no es de extrañar, que la presencia de este síntoma junto con una alta carga trombótica, aún sin inestabilidad hemodinámica ni compromiso respiratorio significativo, haya sido el motivo de ingreso en la UCI a la espera de completar el estudio y estratificar el riesgo. Si posteriormente entran en el grupo de Riesgo Intermedio-bajo o Bajo son dados de alta a la Planta de Neumología precozmente (en las primeras 24 horas), pero en caso de tratarse de Riesgo Intermedio-alto, el síncope, sobre todo si es de repetición, se toma en consideración a la hora de indicar una terapia de reperfusión primaria.

Los datos clínicos de severidad al ingreso relacionados con la mortalidad como son la P.C.R., la necesidad de intubación y ventilación mecánica y el Shock, se han mantenido estables a lo largo de todo el estudio. Aunque el incremento en ingresos desde el 2012 ha sido básicamente a expensas de los de Riesgo Intermedio, el

porcentaje de pacientes inestables se mantiene en torno a un 25-30%. Este dato es fundamental a la hora de establecer comparaciones, dado su peso en la evolución y mortalidad hospitalaria. En la serie publicada por el Weill Cornell Medical College (WCMC) de Nueva York [87] solo un 10% de pacientes están en shock, cifra muy inferior a la nuestra o la del PERT-MGH [78].

El tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta el ingreso en la UCI ha sido breve, lo que probablemente está en relación con la importancia otorgada a síntomas y signos clínicos frecuentes como disnea (sobre todo la súbita 16%), síncope, hipotensión, taquicardia, así como a la percepción de gravedad por parte de los pacientes, motivo por el que consultarían precozmente [88].

Para el diagnóstico, la angiografía mediante tomografía computerizada (TC) sigue siendo la prueba de referencia y se realiza prácticamente a todos antes de ingresar en la UCI. Los radiólogos han mejorado notablemente en los últimos años sus informes con referencias mucho más concretas hacia la carga trombótica y su localización, así como a los signos de disfunción ventricular derecha que han sido introducidos en los algoritmos para la estratificación del riesgo [89]. En esta serie, el hallazgo en la TC pulmonar de una importante carga trombótica central con trombos fundamentalmente en arterias pulmonares principales, ha sido alto, (80,5%) probablemente asociado con ser pacientes seleccionados por su gravedad. Kabrhel et al [78] presentan 314 casos confirmados de los cuales 159 ingresan en la UCI del Massachusetts General Hospital tras la activación de su PERT, presentando trombos centrales en casi un 70%.

La realización de una ETT también se ha hecho imprescindible para poder valorar tanto la función ventricular derecha (al menos una medida del tamaño del VD y AD, relación VD/VI, TAPSE y/o la onda S tricuspídea con doppler tisular) como la PSAP (con estimación de la presión de la AD en función del tamaño de la VCI y su porcentaje de colapso), e integrar estos hallazgos en la clasificación de riesgo, y por tanto, en la toma de decisiones [84–86]. Si bien desde el 2012 se realiza prácticamente al 100%, la cuantificación de los datos no siempre es posible. En el protocolo actual se valora la realización de una arteriografía pulmonar, obteniendo valores de presión en VD y AP que ayuden a la toma de decisiones en caso de duda.

La ETT no solo se considera necesaria para el diagnóstico, sino también como parte de la monitorización durante la estancia en UCI, y en el seguimiento tanto hospitalario como ambulatorio. El hallazgo de una disfunción del VD (hipoquinesia y TAPSE  $\leq 15$ ) ha sido elevada (74%) siendo ésta severa (VD/VI  $> 0,9$ ) en el 52%. Datos similares al PERT-MGH (65%) y que además parecen mantenerse en el tiempo ya que Wolde et al. en su estudio de 2004 [93] ya describían una prevalencia de entre el 40% y el 70%.

La ECO-Doppler de EEII ha sido la tercera técnica diagnóstica y casi tan utilizada como la ETT. Desde la instauración del nuevo protocolo se hace a todos los pacientes para la estratificación del riesgo [94], valorando la carga trombótica, el riesgo de reembolia pulmonar y la indicación para implantar un filtro en VCI. La presencia de una TVP concomitante con el TEP ligeramente superior al 50%, es similar tanto en la serie del MGH, como en la publicada por el H. U. Cruces en 2013. Sin embargo estudios anteriores [11,95] la situaban en torno a un 70 %.

La implantación de filtros en la vena cava inferior (VCI), tradicionalmente permanentes, se estima en un 15%, aunque con la introducción en los últimos años de filtros removibles parecía que iba a incrementarse [96]. En este estudio ha estado por debajo con un 8%, habitualmente asociada con la IQ-CEC, con dificultad para lograr niveles óptimos de anticoagulación en el post-operatorio inmediato y por la presencia de TVP persistente. Desde el 2012 ha bajado a un 2,8%, siendo similar al registro RIETE, mientras que los PERT norteamericanos [78,87] llegan a un 23% y 25%, debido quizá a un sistema sanitario y legislación diferentes a la nuestra. En la revisión que realizan Girad et al. [96] sobre la evidencia de la eficacia de estos dispositivos, la única indicación en la que coinciden las más importantes Sociedades Médicas, es en caso de TEP agudo con contraindicación para la anticoagulación, no descartándose su uso perioperatorio en pacientes con embolia pulmonar reciente (menor de 1 mes) que deban interrumpir la anticoagulación para someterse a una cirugía, o en casos de TVP proximal y reserva cardiopulmonar pobre. El ensayo clínico más reciente, el PREPIC2 [97], no demuestra diferencias en la recurrencia de TEP sintomáticos en los primeros tres meses al implantar filtros en VCI concomitantemente con la anticoagulación. Las últimas revisiones sistemáticas y

meta-análisis tampoco encuentran una asociación con una menor mortalidad, aunque insisten en la falta de datos suficientes [98,99].

En la práctica clínica habitual de la UCI, no es extraño encontrarnos con pacientes con embolia pulmonar y trombos en el tercio proximal de la vena femoral o cayado de la vena safena, que dado su tamaño y movilidad, crean dudas sobre su manejo. Dado que se trata de una técnica no exenta de complicaciones [100,101], se ha llegado a un acuerdo con los Radiólogos Intervencionistas (consensuado en el GiTEP del que forman parte) para implantarlos si existe una contraindicación a largo plazo para anticoagulación. En casos de dificultad para alcanzar niveles adecuados de anticoagulación o ante el hallazgo de trombos móviles proximales y pobre reserva cardiopulmonar, se valorará de forma individualizada la implantación de filtros removibles (con intención de retirarlos en los primero tres meses, salvo contraindicación).



## 2. DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Probablemente es hora de cambiar la perspectiva de la ETV y pasar a contemplarla como una enfermedad más a medio-largo plazo, enfocando las estrategias diagnósticas y terapéuticas, tanto a sobrevivir a un evento agudo como el TEP, como a evitar complicaciones y síntomas crónicos [102,103] que puedan deteriorar la calidad de vida [98,99].

En lo que al diagnóstico se refiere, se recomienda el uso de algoritmos de estratificación de riesgo que incorporen la presentación clínica, biomarcadores cardíacos, angio-TC torácica y ecocardiografía para guiar las decisiones terapéuticas, añadiendo en nuestro caso una valoración de la situación basal y una escala de medida del riesgo de sangrado. No hay unanimidad entre las Sociedades Médicas Internacionales en la manera de clasificar los diferentes grupos de riesgo, fundamentalmente los de riesgo intermedio, lo que se traduce en diferencias a la hora de seleccionar pacientes para los estudios, dificultando su comparación o la generalización de las recomendaciones en base a las conclusiones obtenidas.

Todos somos capaces de identificar los TEP Masivos o de Alto Riesgo, cuya alta mortalidad ha motivado la mayoría de los estudios en el pasado, y sobre los que hay consenso, tanto en el diagnóstico basado en la presencia de inestabilidad hemodinámica, como en la recomendación de realizar una reperfusión primaria, habitualmente con Fibrinólisis Sistémica. Son los que tradicionalmente han ingresado en las UCIs tanto para aplicación de la fibrinólisis, como por la frecuente necesidad de medidas de soporte. En estos casos, a pesar de lo que indican las guías, la edad, la presencia de comorbilidades o contraindicaciones, un alto riesgo de sangrado o el temor a provocar una hemorragia mayor, hacen que en muchas ocasiones no se sigan las recomendaciones y no se administre el fibrinolítico.

En el otro extremo se sitúan los de Bajo Riesgo, en cuya identificación el PESI < 3 o PESI simplificado=0 ha demostrado una alta sensibilidad y valor predictivo negativo del 99% [26,27,67]. Aunque en este grupo no sería necesaria la realización de Ecocardiografía ni biomarcadores, ambos se han convertido en herramienta habitual en el diagnóstico y en este estudio se ha comprobado que un 20,8%

presentan una disfunción de VD, un 25% un ProBNP elevado y un 29,2% una elevación de troponina.

El problema se centra así en el en el grupo de Riesgo Intermedio o Submasivo, en el que sigue sin existir una definición consensuada. El estudio PEITHO [40], el más importante y de mayor peso realizado en este grupo, valoraba el papel de la FS con TNK en pacientes con TEP “Submasivo” (reclutados si presentaban disfunción del VD y Troponina positiva). No se hacía referencia a ninguna escala para evaluar el riesgo hemorrágico más allá de una contraindicación para la fibrinólisis, alteraciones de la coagulación, estar tomando antagonistas de la Vitamina K o presentar trombopenia. El beneficio obtenido (estadísticamente significativo) a favor de la FS, debido principalmente a la reducción en la descompensación hemodinámica, se veía contrapuesto por un aumento, también significativo, de ACV hemorrágico y eventos hemorrágicos no intracraneales, lo que llevó a la recomendación de realizar una estrecha monitorización y tratar solo con FS en caso de descompensación.

Con el GiTEP este grupo se ha subdividido en Riesgo Intermedio-alto y Riesgo Intermedio-bajo (siguiendo el modelo de la ESC 2014), por lo que además de la disfunción del VD y la elevación de biomarcadores (troponina, proBNP o ninguno), todos los pacientes deben tener un PESI  $\geq 3$  o un PESI simplificado  $> 0$ .

Aunque al inicio del registro se codificaban como Submasivos (basado en la bibliografía existente), se insistió en la necesidad de registrar las variables anteriormente mencionadas con la intención de identificar a los de mayor gravedad dentro de este grupo tan amplio y heterogéneo, lo que posteriormente ha posibilitado la recodificación actual en la mayoría de los casos. Los criterios de selección de los investigadores del estudio PEITHO incluían solo la presencia de disfunción de VD y Troponina positiva, lo que correspondería a todos nuestros casos de Riesgo Intermedio-alto y al 18% de los de Riesgo Intermedio-bajo.

Al margen de las diferencias que puedan implicar las definiciones, un porcentaje de este grupo intermedio sufrirá una descompensación hemodinámica con evolución a shock (5-10%) y algunos fallecerán, pese a ello, la controversia sobre cómo tratarlos persiste, más aún tras los resultados del estudio PEITHO [40,106].

En nuestro estudio entre los años 2004-2011 fallecen cuatro pacientes de este grupo, dos (7,4%) durante el ingreso en la UCI por descompensación y P.C.R. por D.E.M. y otros dos por complicaciones hemorrágicas (uno por A.C.V. con transformación hemorrágica y uno por shock hemorrágico), habiendo sido tratados solo con anticoagulación.

Uno de los objetivos con el que nace el Código GiTEP es llegar a un consenso para seleccionar qué casos (además de los de Alto Riesgo) podrían beneficiarse de una reperusión primaria precoz y cómo realizarla de la manera más segura posible, diseñando una estrategia terapéutica individualizada o “a la carta” y un seguimiento posterior de al menos 6 meses.

- **Activación del Código Gi-TEP:**

Los pacientes de **ALTO RIESGO** son fácilmente detectables ya que ingresan precozmente en la UCI debido al colapso hemodinámico y/o severo compromiso respiratorio, activándose automáticamente el Código Gi-TEP para decidir la estrategia a seguir, asumiendo riesgos de sangrado más elevados en función de la gravedad de cada caso.

Sigue sin haber criterios unánimes para estratificar a los pacientes de riesgo intermedio y tampoco está claro cuáles deberían ser tratado de forma más activa, tanto para mejorar la mortalidad como las secuelas a largo plazo.

El modelo de la ESC 2014 no ha solucionado el debate ya que con sus cuatro categorías acaba resultando algo confuso. Deberíamos ser capaces de diferenciar entre Bajo Riesgo y Alto Riesgo (estables o inestables hemodinámicamente). Los investigadores del estudio PEHITO seleccionan los pacientes de Riesgo Intermedio si presentan disfunción de VD y Troponina elevada, lo que podría marcar en punto de corte entre Alto y Bajo Riesgo.

La mayor dificultad reside en el amplio y heterogéneo grupo de **RIESGO INTERMEDIO**, que impide poder generalizar indicaciones de tratamiento. Además de ingresarlos en la UCI para su monitorización, se activa el protocolo y se debate sobre el riesgo/beneficio de una terapia de reperfusión primaria si se cumplen los siguientes criterios:

1. Riesgo Intermedio-alto (según el modelo de la ESC 2014)
2. Disfunción severa del VD (relación VD/VI  $\geq$  0,9).
3. PSAP > 40-45 mm Hg (o presión telediastólica VD > 40 mm Hg).

También se toma muy en consideración a favor de tratar de forma activa:

- Shock Índice > 1 y elevación del lactato (> 2 mmol/L) ya que podrían reflejar una situación de shock oculto y por tanto un Alto Riesgo.
- Insuficiencia respiratoria con hipoxemia (SatO<sub>2</sub> < 90%) y aumento del trabajo respiratorio.

Se desestima, de entrada, la reperfusión primaria por riesgo elevado de sangrado si existe una puntuación CRUSADE > 40, contraindicaciones absolutas para la FS, coagulopatía o trombopenia.

En caso de duda, se ha añadido en el algoritmo de decisiones a favor de tratamiento activo (TFI o FS), la presencia de una alta carga trombótica (trombos centrales amplios y el riesgo de reembolia de trombos en EEII) o los síncope de repetición, y se está trabajando en añadir otro marcador como la Copetina [107].

Desde 2012 han ingresado más pacientes de Riesgo Intermedio que los años previos, con un incremento significativo en la realización de terapias de reperfusión primaria. La explicación quizá se deba a que estamos estratificando mejor el riesgo, al trabajo en grupo y a la TFI guiada por catéteres en la arteria pulmonar, que se ha convertido en el principal tratamiento con un alto porcentaje de éxito y sin complicaciones hemorrágicas mayores.

### 3. TRATAMIENTO

Las estrategias terapéuticas en la Embolia Pulmonar deberían ir enfocadas, además de a reducir la mortalidad y aliviar los síntomas, a prevenir las recurrencias y la aparición de HTP crónica (HTPC), preservando la capacidad funcional.

El tratamiento con heparina no fraccionada data desde hace casi cien años, introduciéndose los estudios con fibrinolíticos en la década de los años 60 y 70, con el objetivo de reducir de forma rápida la carga trombótica, recuperar la estabilidad hemodinámica y reducir la mortalidad. Inicialmente se utilizaron Estreptoquinasa y Urokinasa (UPET y USPET) [108,109], posteriormente a partir de los 80 Alteplasa (rtPA) (PIOPED, los estudios de Goldharber y Konstatinides, o TOPCOAT) [110–113] y desde el 2000 Tenecteplasa (TNK) (MOPETT o PEITHO) [40,41].

Las complicaciones hemorrágicas, sobre todo las fatales o intracraneales, han sido la mayor barrera a la hora de su aplicación. Las tasa de hemorragias graves se ha mantenido estable en los últimos diez años, desde el 9,1% del metaanálisis de Wan et al. de 2004 [114] al 9,9% del de Marti et al. en 2015 [115], con la diferencia de que en éste último, la asociación entre la FS y la hemorragia mayor es significativa y que el subgrupo tratado con TNK presenta un mayor riesgo que el de rtPA. Los investigadores relacionan estas diferencias con la inclusión de más pacientes de edad avanzada, y por tanto con mayor riesgo.

Actualmente su utilización está aceptada de forma unánime (recomendación Clase I, nivel de evidencia B) por las diferentes Sociedades Científicas (AHA, ESC, ACCP) para el tratamiento, tanto en casos de Alto Riesgo en los que la FS se ha asociado con reducción significativa de la mortalidad, como en los de Riesgo Intermedio, en caso de deterioro o descompensación hemodinámica, como “rescate”.

Pese a ello, Stein et al. [116] ya alertaban en 2012 de que solo el 30% de los pacientes inestables la recibían y que su aplicación estaba disminuyendo. Actualmente se buscan dosis más reducidas de FS que sean eficaces y minimicen los riesgos [41] o estrategias fármaco-invasivas (fragmentación-aspiración) con la administración o no de dosis bajas del fibrinolítico por el catéter, con o sin ultrasonidos [45,48], a la vez que se intentan identificar pacientes de Riesgo Intermedio-alto, con una relación riesgo-beneficio potencialmente favorable para la terapia de reperfusión primaria.

En nuestro estudio la FS no ha sido la terapia de reperfusión primaria más utilizada en los pacientes inestables, probablemente por ese temor a las complicaciones hemorrágicas. En algunas épocas se recurrió a la IQ-CEC, aunque dada la agresividad de esta técnica y la ausencia de evidencia científica, entre 2009 y 2011 prácticamente todos nuestros pacientes fueron tratados únicamente con anticoagulación, lo que se acompañó de un incremento significativo de la mortalidad. En los últimos años la TFI ha sido la técnica de elección, con un alto porcentaje de éxito (supervivencia, estabilización y descenso de la PSAP) y sin complicaciones hemorrágicas graves.

El protocolo actual busca la identificación de los casos de Alto-Riesgo y Riesgo Intermedio-alto, activando el Código GiTEP y decidiendo forma conjunta entre diferentes especialistas la estrategia a seguir.

En los de Alto Riesgo y los de Riesgo Intermedio-alto seleccionados, diferenciamos entre los que presentan trombos centrales o periféricos:

-Si son centrales (tronco de la AP y/o AP principales), la primera elección es la TFI con catéteres habituales para la fragmentación-aspiración de los trombo y utilizando TNK si no hay contraindicación (1/3 de la dosis de sistémica que correspondería por peso).

-Si son más periféricos, se ha decidido administrar igualmente el fibrinolítico en las AP a través de catéteres.

No se ha demostrado superioridad de ninguna de las técnicas de TFI (fragmentación, embolectomía y fibrinólisis a través de catéteres convencionales vs fibrinólisis asistida por US -USAT) [44]. Nosotros no hemos utilizado la USAT porque no disponemos de ella, aunque esperamos incorporarla en breve a nuestra cartera de prestaciones.

La FS se mantiene para los casos en los que la Sala de Hemodinámica no esté disponible o sean pacientes de Hospitales Comarcales en situación crítica como para poder ser trasladados. Se debate sobre la dosis de rtPA a utilizar (balance beneficio-riesgo), y se contempla una TFI de rescate en caso de fracaso terapéutico.

La IQ-CEC queda reservada para casos con gran carga trombótica central y/o en cavidades derechas, en los que no haya posibilidad de utilizar fibrinolítico, ya sea

como rescate si fracasa la TFI con fragmentación–aspiración, o como técnica de elección dependiendo de las características del paciente (balance beneficio-riesgo favorable) [51]. Aunque es muy poco habitual, los cirujanos cardíacos siguen siendo parte implicada en la toma de decisiones del GiTEP, y recientemente han tenido que intervenir porque parte de los trombos en tránsito por las cavidades derechas atravesaban el foramen oval y se introducían en cavidades izquierdas.

No tenemos ninguna experiencia con la ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea), al no disponer de ella, aunque su uso parece justificado en casos seleccionados [54,55]. El Gobierno Vasco tras las últimas epidemias de Gripe A con neumonías graves centralizó la ECMO en el H. U. Cruces de Bilbao. Probablemente su uso se irá extendiendo progresivamente y esperamos poder disponer de ella en un futuro próximo, más aún cuando contamos con la colaboración del Servicio de Cirugía Cardíaca en este proyecto.

El protocolo GiTEP se ha acompañado de buenos resultados desde 2012, probablemente por el alto porcentaje de éxito logrado con la TFI, mucho menos agresiva que la cirugía y que minimiza los eventos adversos hemorrágicos de la FS. En espera de nuevas guías o recomendaciones de tratamiento, hemos decidido mantener los restrictivos criterios de selección actuales no ampliando la terapia de reperfusión primaria a todos los casos de Riesgo Intermedio-alto.

En resumen, estamos considerando como pacientes de Alto Riesgo tanto a los inestables, como a los estables que cumplen los criterios para activar el Código GiTEP, y en éstos, debatimos cuál es la mejor estrategia terapéutica en función del balance beneficio-riesgo. El resto son considerados de Bajo riesgo y tratados solo con anticoagulación.

#### 4. SEGUIMIENTO

Una de las primeras conclusiones de nuestro estudio preliminar fue, que previo a 2012, no existía ningún Servicio médico que se responsabilizase del seguimiento sistemático de estos pacientes. La nueva propuesta de equipo multidisciplinar buscaba la colaboración entre diferentes especialistas, claves para la evaluación, gestión, y atención a corto y largo plazo, considerándolo un proceso transversal que comenzaba al ingreso hospitalario y debía finalizar tras el alta desde las consultas externas.

Con la puesta en marcha del nuevo protocolo, el Servicio de Neumología ha sido el responsable, tanto de la estancia hospitalaria en planta, como del seguimiento posterior en las consultas externas, que se ha llegado a cumplimentar en más del 90% de los supervivientes.

Este seguimiento se ha considerado como uno de los pilares fundamentales del proyecto, con el objetivo de poder evaluar sistemáticamente los resultados clínicos reales que se logren tanto a corto ( la mortalidad y recurrencia), como a largo plazo (mortalidad por cualquier causa, estado funcional, HTPC secundaria y calidad de vida), permitiendo realizar los ajustes que se consideren necesarios.

- **Mortalidad:**

La mortalidad precoz (dentro de los primeros 30 días), varía según los estudios y características clínicas, pero se estima en torno al 0,5% en los pacientes de bajo riesgo y por encima del 20% en los inestables. En nuestro caso la mortalidad por cualquier causa ha sido del 11,4%. Diferenciando por grupos, ha sido del 30% entre los de Alto Riesgo, 4% en los de Riesgo Intermedio-alto, 3,6% en los de Riesgo Intermedio-bajo y nula en los de Bajo Riesgo. Becattini et al. [94] analizan 906 casos de 3 cohortes prospectivas siguiendo el modelo de riesgo de la ESC 2014, con resultados similares. En el RIETE [77] se describe una mortalidad global bastante inferior (5,9%) y con tendencia decreciente desde un 6,6% (2001-2005) a un 4,9% (2010-2013), aunque hay tener en cuenta que no son pacientes seleccionados por su gravedad.



Tras la puesta en marcha del Código GiTEP la mortalidad global ha bajado a un 6,2%. Analizando la eficacia de los protocolos de tratamiento, excluyendo los que ingresan tras P.C.R. no recuperada y aquellos a los que se limitan las medidas terapéuticas, el descenso es aún más significativo, pasando de un 19,6% (2004-2011) a un 2,4% (2012-2016).

Los estudios de seguimiento a 2 y 3 años describen mortalidades de hasta el 25%, habitualmente relacionadas con cáncer y cardiopatía crónica. El análisis de supervivencia realizado en Holanda entre 2001-2007 [117] parece confirmar esta tendencia ya que la mortalidad durante su seguimiento (mediana de 3,3 años) sube hasta un 30%, fundamentalmente en relación a las neoplasias, seguido de recurrencias de TEP y enfermedades cardiovasculares. Nuestro seguimiento ha sido solo de 6 meses, durante el que han fallecido 6 pacientes, todos oncológicos, y no ha habido recurrencias. Tras este periodo, tenemos registrados un 5,9% de recurrencias, la mayoría en mujeres y tras suspender la anticoagulación oral, evolucionando todas favorablemente.

- **Hipertensión Pulmonar Crónica (HTPC):**

El análisis de la evolución clínica utilizando datos como la clase funcional de disnea, la limitación del esfuerzo físico, HTPC y calidad de vida, resulta mucho más dificultoso que el estudio de una variable dicotómica como la mortalidad. Además, hay una gran fluctuación en los datos publicados, con escasez de estudios prospectivos o, como en nuestro caso, ausencia significativa en algunos de los registros.

El INFORM [118] alerta de que en muchos pacientes, incluso en los que presentan sintomatología, no se realizan pruebas complementarias que pudieran ayudar en el diagnóstico de hipertensión pulmonar (por ejemplo, una ecocardiografía en el 47% que aumenta al 52% entre los sintomáticos, 20% de AngioTC pulmonar o un 6% de pruebas de ventilación/perfusión). Algo similar a lo ocurrido aquí, con registros de ETT en un 60,5% (77% entre los sintomáticos), aunque se han realizado más AngioTC 66%, con pruebas de perfusión que han sido anecdóticas. A pesar de que un 27% refieren disnea G.F.  $\geq$  II a los 6 meses, la falta de estudios complementarios no permite ser concluyente, aunque la presencia de una disfunción de VD

persistente en un 2,3%, trombosis pulmonar residual en un 18% o HTPC (PSAP > 40 mm Hg) en un 9%, identifican una situación manifiestamente mejorable. Ningún paciente se encuentra en una situación clínica avanzada (disnea G.F. IV) secundaria a HTPC, ni ha precisado técnicas endovasculares o cirugía para su tratamiento.

La incidencia y el desarrollo de una HTPC, probablemente la complicación más grave tras un episodio de embolia pulmonar, siguen sin esclarecerse. Las tasas publicadas son muy dispares, con rangos que van desde un 0,1% hasta un 10%, siendo necesarios datos más precisos para poder disponer de recomendaciones fiables. En el metaanálisis publicado en 2017 [119], tras el seguimiento a lo largo de 2-3 años está presente en un 0,58%, aunque en el subconjunto que incluyen solo a los supervivientes, se eleva hasta el 3,2% (2,8% en ausencia de comorbilidades mayores). Tanto el TEP recurrente como el “no provocado” (sin factores de riesgo conocidos) se asocian significativamente con un mayor riesgo de HTPC [116].

El SCOPE [121] analiza el impacto de la obstrucción pulmonar residual en pacientes sintomáticos, mediante pruebas de perfusión desde los 6 meses hasta los 3 años de seguimiento. Se detecta una obstrucción residual en la mitad de los casos, de los cuales el 10,5% sufre un TEP recurrente y / o HTPC, frente al 4,6% de los que no la tenían (RR ajustada 2,26; IC del 95%: 1,23 - 4,16). El hecho de que esta trombosis residual pueda ser un factor predisponente, añade otra visión a la fisiopatología en el desarrollo de la HTPC.

Un reciente estudio multicéntrico prospectivo Suizo para la detección de la HTPC tras la embolia pulmonar [122], describe una incidencia acumulada a los 2 años de un 0,79%. Utilizan un algoritmo por pasos que incluye una encuesta telefónica estandarizada para detectar disnea en G.F.  $\geq$  II (Se 100% y Sp 82%), una ecocardiografía transtorácica a los pacientes sintomáticos (VPN 100%), y en caso de sospecha de HTPC, cateterización del corazón derecho y técnicas de imagen para su confirmación.

En espera de recomendaciones basadas en la evidencia, la baja incidencia de esta complicación, el riesgo de algunas de las pruebas complementarias (como la radiación) y la relación de coste-eficacia, sugieren que el estudio sobre la hipertensión pulmonar secundaria debería reevaluarse y protocolizarse. Probablemente deberían ser sometidos a una revisión exhaustiva los pacientes

sintomáticos (a modo de algoritmo por pasos), los que ya presentaban una PSAP elevada durante el episodio agudo y los tratados con terapias de reperfusión primaria. La ETT parece una buena prueba de screening, no invasiva, de bajo coste y con un VPN del 100%, aunque hay que tener en cuenta que puede sobreestimar la medición de la presión pulmonar.

- **Posible Síndrome post-TEP**

Considerando todo lo anterior, la baja prevalencia de la HTPC hace poco probable que ésta sea la causa de la limitación de la capacidad cardio-pulmonar persistente presente en el 27% de nuestros pacientes, con síntomas como disnea y mala tolerancia al esfuerzo. En el estudio Suizo ocurre algo similar, aunque hay publicaciones en las que llegan hasta el 50% [18], asociando además ansiedad, trauma psicológico y peor calidad de vida en el 40% de los encuestados a lo largo de 3 años [104].

Este fenómeno fue descrito como un posible síndrome post-TEP [18] y se ha relacionado con el grado de trombosis residual (anomalías en el flujo de la arteria pulmonar), la ventilación pulmonar y la reserva funcional cardíaca tras un evento embólico, aunque su fisiopatología no está del todo aclarada ni hay criterios diagnósticos establecidos. Con intención de dar respuesta a esta falta de conocimiento, se ha diseñado el estudio FOCUS [123] (reclutando pacientes entre 2016 y 2017), cuyos resultados se esperan para este año.

Nosotros no disponemos actualmente de datos de calidad de vida porque las evaluaciones (SF-36 y PEem-QoL) todavía se están llevando a cabo.

- **Estudios de Trombofilia:**

Gracias a la colaboración de Hematología y de forma simultánea al seguimiento por Neumología, se han realizado estudios de trombofilia al 28%, siendo negativos en más de la mitad de los casos. Entre los positivos destacan un 10% de resistencia a la Proteína C activada, un 6,5% diagnosticados de un síndrome Anti Fosfolípidos - Anti Coagulante Lúpico y otro 5% portadores de la mutación del Factor Leiden.

Se realizan solo en pacientes seleccionados, ya que presentan limitaciones y dificultades tanto para interpretar los resultados, como para valorar medidas

terapéuticas, por lo que la implicación de los hematólogos ha sido fundamental [124].

- **Anticoagulación oral:**

La razón por la que se utilizan antagonistas de la Vitamina K (Sintrom®) en casi todos los pacientes, está condicionada a instrucciones del Servicio Vasco de Salud – Osakidetza. Aunque los anticoagulantes orales directos parecen eficaces y seguros en pacientes seleccionados [125], su administración sigue muy limitada. Durante los primeros 6 meses de seguimiento no ha habido hemorragias graves relacionadas con la anticoagulación.

## 5. EQUIPOS DE RESPUESTA AL EMBOLISMO PULMONAR: PERT O CÓDIGO TEP

La creación de equipos multidisciplinares es un paso adelante en la necesidad de dar respuesta a esta enfermedad frecuente, grave y que consume además un importante número de recursos. En nuestro caso surgió tras comprobar el éxito de iniciativas similares en el manejo de las pancreatitis agudas graves y la endocarditis infecciosa. Las características, necesidades y recursos de cada institución hacen, que los equipos tengan sus particularidades, aunque en general deben de ser de fácil acceso, tener capacidad para realizar una rápida evaluación, contar con un protocolo unificado e indicaciones definidas, para dar una respuesta terapéutica ajustada a las características de cada TEP y ser capaces de ofrecer un seguimiento especializado hasta que el proceso haya finalizado, meses o años después de evento inicial.

Siendo la tercera enfermedad cardiovascular en importancia, es razonable pensar que algo debía cambiar en la forma de gestionarla, sobre todo tras el éxito obtenido tanto en la cardiopatía isquémica con Unidades Coronarias y Código Infarto, como las más recientes Unidades de ICTUS.

En nuestro hospital, el triaje y selección de los pacientes más graves comienza habitualmente en el Servicio de Urgencias, y en menor medida en las plantas de hospitalización, por lo que es primordial dar a conocer el protocolo, permitiendo así actuar de manera coordinada y rápida. Se han dado sesiones formativas en los Hospitales Comarcales para poder activar el Código GiTEP poniéndose en contacto con la UCI del H. U. Donostia, coordinando la terapia inicial junto con el transporte al centro de referencia. Dado que en Gipuzkoa existe una infraestructura que se utiliza en el código Infarto (diseñado por la Red Bihotzez para toda Euskadi) [126], organizado y coordinado con los Hospitales Comarcales y Centros de Salud a través del Servicio de Emergencias Gipuzkoa, creemos que la implementación de un “Código TEP” no debería presentar problemas insalvables.

Una vez activado el Código GiTEP, con el paciente ya habitualmente en la UCI, la decisión sobre la estrategia terapéutica recae fundamentalmente en los médicos de guardia de la UCI, Cardiología Intervencionista y Cirugía Cardiovascular, disponibles 24 h los 365 días. Los médicos referentes (Oncología, M. Interna, Hematología,

Radiodiagnóstico, Neumólogos...) así como los coordinadores del proyecto actúan como consultores. Este modelo difiere bastante del Norteamericano, más habituado a la coordinación de los diferentes responsables de los procesos a través de videoconferencia [49,57], aunque compartimos el mismo fin: seleccionar el mejor tratamiento dentro de la relación riesgo-beneficio y coste-eficacia.

Tras la fase aguda, prácticamente todos son dados de alta a Neumología, desde donde se coordinan las pruebas y estudios complementarios, se ajusta el tratamiento y se gestiona el seguimiento en sus consultas externas.

Las actuaciones y registros de todo el proceso se recogen en una base común que se analiza periódicamente, convocando reuniones anuales para discutir los resultados y las novedades publicadas.

Parece razonable crear e integrar herramientas de gestión económica en el proceso, tanto para controlar los costes de la fase hospitalaria, como del seguimiento, más aún si se confirma importancia del Síndrome post-TEP. Conocer los gastos ajustados tanto por riesgos, como por tipos de tratamiento, y calcular de forma individualizada el coste por paciente y proceso, probablemente ayudaría a realizar una gestión más eficiente y eficaz.

# CONCLUSIONES

---

---

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

A lo largo de los 13 años de estudio, el número de ingresos por TEP de Alto Riesgo se mantiene similar produciéndose un importante aumento de los de Riesgo Intermedio desde 2012.

Son pacientes con una edad media avanzada y antecedentes frecuentes de inmovilización, enfermedad tromboembólica o/y oncológica conocida. Casi todos refieren disnea y casi una cuarta parte debuta con síncope, acudiendo a Urgencias habitualmente en las primeras 48 horas de evolución. Los signos de mayor gravedad son el shock, la P.C.R. y la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva.

El diagnóstico se confirma mediante una angio-TC pulmonar, mayoritariamente con presencia de trombos centrales, acompañándose en los más graves de disfunción del VD y biomarcadores positivos. Más de la mitad presentan TVP concomitante.

Prácticamente todos son tratados con anticoagulación y casi la mitad con alguna terapia de reperfusión primaria, siendo actualmente la TFI la técnica de elección. Las hemorragias con amenaza vital son poco frecuentes, no detectándose ninguna tras la implantación de la TFI. Las complicaciones respiratorias y renales son pocas y habitualmente transitorias.

La estancia en UCI es breve, siendo dados de alta habitualmente a Neumología donde permanecen una semana para ser posteriormente seguidos en Consultas Externas. La mortalidad hospitalaria está en torno al 10%, ocurriendo principalmente durante los primeros días debida a P.C.R. o a fracaso multiorgánico.



## **FACTORES ASOCIDOS A LA MORTALIDAD HOSPITALARIA**

- Pertenecer al grupo de Alto Riesgo siguiendo el modelo de la ESC 2014
- El sexo masculino y edad mayor de 70 años
- Necesidad de intubación con ventilación mecánica
- Presencia de shock cardiogénico, shock índice mayor de uno y muerte súbita con P.C.R.
- Índice de Severidad PESI mayor de 3 puntos, presente en todos los fallecidos
- Fracaso renal agudo (FRA AKIN  $\geq$  2) como evento adverso hospitalario
- La NO revascularización primaria en el subgrupo de Alto Riesgo

## **INFLUENCIA DEL NUEVO PROTOCOLO GiTEP INICIADO EN 2012: EFICACIA Y SEGURIDAD**

Desde 2013, los casos “no estratificables” han desaparecido.

- **EFICACIA:**

- Se ha producido un incremento de la revascularización primaria en los pacientes de Alto Riesgo y de Riesgo Intermedio-alto.
- La mortalidad por cualquier causa a 30 días, ha disminuido de manera significativa.

- **SEGURIDAD:**

- El nuevo Protocolo no se ha acompañado de un incremento de eventos adversos, destacando la ausencia de hemorragias con riesgo vital.

**SUPERVIVENCIA. SEGUIMIENTO A 6 MESES**

Se realiza seguimiento a casi todos los TEP. La supervivencia a los 6 meses de seguimiento se acerca al 90%, aunque disminuye significativamente en los casos de Alto Riesgo. Los pocos que fallecen los hacen por enfermedad oncológica activa. La supervivencia es mayor desde la puesta en marcha del protocolo en 2012, aunque esta diferencia se explica por el descenso de la mortalidad de la fase hospitalaria.

No hay recurrencias de TEP en 6 meses, siendo poco frecuentes las TVP habitualmente relacionadas con la suspensión de la anticoagulación oral. Una cuarta parte refiere disnea en G.F. II., aunque la disfunción del VD ligera y la HTPC no es frecuente. Todas tienden a disminuir tras la puesta en marcha del Código GiTEP. Las pruebas complementarias también aumentan desde 2012.

La anticoagulación oral tras el alta hospitalaria se realiza con Sintrom® en la mayoría de los casos, suspendiéndose en la mitad a los 6 meses.

## **ANÁLISIS DE LOS INDICADORES DE CALIDAD DE LA SEPAR ANTES Y DESPUÉS DEL NUEVO PROTOCOLO GiTEP**

- El Código GiTEP se ha asociado a un mayor cumplimiento en los indicadores de calidad propuestos para la certificación del proceso asistencia en el TEP.
- Ha habido una mejoría en todos los indicadores de calidad estudiados, pasando de una certificación básica, a una con grado de excelencia.

# BIBLIOGRAFÍA

---

---

- [1] Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2363–71. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304488.
- [2] Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:19-16. doi:10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
- [3] Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008;117:1711–6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232.
- [4] Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1365–71. doi:10.1111/jth.13031.
- [5] Sáenz de la Calzada C, Sánchez Sánchez V, Velázquez Martín MT, Tello de Meneses R, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Española Cardiol.* 2001;54:194–210.
- [6] BARRITT DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet.* 1960;1:1309–12. doi:10.1016/S0140-6736(60)92299-6.
- [7] Kernohan RJ, Todd C. Heparin therapy in thromboembolic disease. *Lancet (London, England).* 1966;1:621–3. doi:10.1016/S0140-6736(66)90822-1.
- [8] Kanis JA. Heparin in the treatment of pulmonary thromboembolism. *Thromb Diath Haemorrh.* 1974;32:519–27.
- [9] Alpert JS, Smith R, Carlson J, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA.* 1976;236:1477–80. doi:10.1001/jama.1976.03270140029017.
- [10] Merino RG, Santiago JM, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc).* 2008;131:2–9. doi:10.1016/S0025-7753(08)76442-X.
- [11] Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest.* 2002;122:1440–56.
- [12] Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1975;17:259–70. doi:10.1016/S0033-0620(75)80017-X.
- [13] Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1992;326:1240–5. doi:10.1056/NEJM199205073261902.
- [14] Douketis JD. Risk of Fatal Pulmonary Embolism in Patients With Treated Venous Thromboembolism. *Jama.* 1998;279:458. doi:10.1001/jama.279.6.458.
- [15] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2008;29:2276–315. doi:10.1093/eurheartj/ehn310.
- [16] Konstantinides S V, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35:3033–69, 3069a–3069k. doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
- [17] Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:1788–830. doi:10.1161/CIR.0b013e318214914f.
- [18] Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman M V., Konstantinides S. The post-PE syndrome: A new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014;28:221–6. doi:10.1016/j.blre.2014.07.003.

- [19] den Exter PL, van der Hulle T, Lankeit M, Huisman M V, Klok FA. Long-term clinical course of acute pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2013;27:185–92. doi:10.1016/j.blre.2013.06.003.
- [20] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353:1386–9. doi:10.1016/S0140-6736(98)07534-5.
- [21] Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest.* 2004;125:1539–45. doi:10.1378/chest.125.4.1539.
- [22] Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med.* 2005;165:1777–81. doi:10.1001/archinte.165.15.1777.
- [23] Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman M V., Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: A systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29:1569–77. doi:10.1093/eurheartj/ehn208.
- [24] Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15:R103. doi:10.1186/cc10119.
- [25] Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivetto I, Conti A, Zanobetti M, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med.* 2006;166:2151–6. doi:10.1001/archinte.166.19.2151.
- [26] Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1041–6. doi:10.1164/rccm.200506-862OC.
- [27] Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, et al. Prognostic Models for Selecting Patients With Acute Pulmonary Embolism for Initial Outpatient Therapy. *Chest.* 2007;132:24–30. doi:10.1378/chest.06-2921.
- [28] Aujesky D, Perrier A, Roy P-M, Stone RA, Cornuz J, Meyer G, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med.* 2007;261:597–604. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01785.x.
- [29] Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170:1383–9. doi:10.1001/archinternmed.2010.199.
- [30] 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 J Am Med Assoc.* 2014;311:2414–21. doi:10.1001/jama.2014.5990.
- [31] Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014;44:694–703. doi:10.1183/09031936.00006114.
- [32] Fernández C, Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, et al. Validation of a model for identification of patients at intermediate to high risk for complications associated with acute symptomatic pulmonary embolism. *Chest.* 2015;148:211–8. doi:10.1378/chest.14-2551.
- [33] K. Keller, J. Beule, J.O. Balzer WD. Modified Bova score for risk stratification and short-term outcome in acute pulmonary embolism. *Neth J Med.* 2015;73:410–6.
- [34] Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med.* 2016:1–9. doi:10.1007/s11739-016-1487-6.

- [35] Vanni S, Jiménez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015;70:333–8. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206300.
- [36] VF T. Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults. Uptodate, Charles J Lockwood (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016. n.d. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-prognosis-and-follow-up-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults>.
- [37] Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz ÁL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100:26–31. doi:10.1160/TH08-03-0193.
- [38] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S–e496S. doi:10.1378/chest.11-2301.
- [39] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao S V, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress ADverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation*. 2009;119:1873–82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.
- [40] Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402–11. doi:10.1056/NEJMoa1302097.
- [41] Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111:273–7. doi:10.1016/j.amjcard.2012.09.027.
- [42] Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2006;97:127–9. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.117.
- [43] 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. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20:1431–40. doi:10.1016/j.jvir.2009.08.002.
- [44] Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, De Marco FJ, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis (PERFECT): Initial results from a prospective multicenter registry. *Chest*, vol. 148, 2015, p. 667–73. doi:10.1378/chest.15-0119.
- [45] 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. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1382–92. doi:10.1016/j.jcin.2015.04.020.
- [46] Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113:577–82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592592.
- [47] Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: Saves lives but underused. *Am J Med*. 2012;125:465–70. doi:10.1016/j.amjmed.2011.10.015.
- [48] Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK DGM. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest*. 2015;148:667–73. doi:10.1378/chest.15-0119.



- [49] Jaber WA, Fong PP, Weisz G, Lattouf O, Jenkins J, Rosenfield K, et al. Acute Pulmonary Embolism: With an Emphasis on an Interventional Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:991–1002. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.024.
- [50] Neely RC, Byrne JG, Gosev I, Cohn LH, Javed Q, Rawn JD, et al. Surgical Embolectomy for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism in a Series of 115 Patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;100:1245–52. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.03.111.
- [51] Meyer G, Vieillard-Baron A, Planquette B. Recent advances in the management of pulmonary embolism: focus on the critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6:19. doi:10.1186/s13613-016-0122-z.
- [52] Provias T, Dudzinski DM, Jaff MR, Rosenfield K, Channick R, Baker J, et al. The Massachusetts General Hospital Pulmonary Embolism Response Team (MGH PERT): creation of a multidisciplinary program to improve care of patients with massive and submassive pulmonary embolism. *Hosp Pract (1995)*. 2014;42:31–7. doi:10.3810/hp.2014.02.1089.
- [53] Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams. *Circulation*. 2016;133:98–103. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015086.
- [54] Yusuff H, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion*. 2015;30:611–6. doi:10.1177/0267659115583377.
- [55] Corsi F, Lebreton G, Bréchet N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet J-L, et al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2017;21:76. doi:10.1186/s13054-017-1655-8.
- [56] Barnes G, Giri J, Courtney DM, Naydenov S, Wood T, Rosovsky R, et al. Nuts and bolts of running a pulmonary embolism response team: results from an organizational survey of the National PERT™ Consortium members. *Hosp Pract*. 2017:1–5. doi:10.1080/21548331.2017.1309954.
- [57] Rodriguez-lopez J, Channick R. The Pulmonary Embolism Response Team : What Is the Ideal Model ? *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38:51–5. doi:http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0036-1597561. ISSN 1069-3424.
- [58] Kabrhel C. Achieving Multidisciplinary Collaboration for the Creation of a Pulmonary Embolism Response Team: Creating a “Team of Rivals.” *Semin Interv Radiol*. 2017;34:16–24. doi:10.1055/s-0036-1597760.
- [59] Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19:135–50. doi:10.1157/13074369.
- [60] Klok FA, Cohn DM, Middeldorp S, Scharloo M, BüLler HR, van Kralingen KW, et al. Quality of life after pulmonary embolism: Validation of the PEmb-QoL Questionnaire. *J Thromb Haemost*. 2010;8:523–32. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03726.x.
- [61] Pérez Pérez FM. Adecuación del esfuerzo terapéutico, una estrategia al final de la vida. *Semergen*. 2016;42:566–74. doi:10.1016/j.semerg.2015.11.006.
- [62] SEMICYUC. Código ético de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). 2005. doi:10.1016/S0210-5691(06)74471-0.
- [63] Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:253–69. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.005.
- [64] Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guidelines. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14:S199–202. doi:10.1097/01.RVI.0000094584.83406.3e.

- [65] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685–713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
- [66] Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1041–6. doi:10.1164/rccm.200506-862OC.
- [67] Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism for the RIETE Investigators. *Arch Intern Med.* 2010;170:1383–9. doi:10.1001/archinternmed.2010.199.
- [68] Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40:1795–815. doi:10.1007/s00134-014-3525-z.
- [69] Doménech Massons JM, Granero R. *Fundamentos de diseño y estadística.* 17ª ed. Barcelona: Signo; 2016.
- [70] Doménech JM, Navarro Pastor JB. *Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa.* 6ª ed. Sant Boi de Llobregat Barcelona: Signo; 2011.
- [71] Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol.* 1993;138:923–36. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116813.
- [72] Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol.* 1989;129:125–37. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115101.
- [73] Delgado Rodríguez M 1958-, Llorca Díaz J, Doménech Massons JM. *Investigación científica : fundamentos metodológicos y estadísticos.* 5ª ed. Sant Boi de Llobregat Barcelona: Signo; 2017.
- [74] Doménech JM, Navarro Pastor JB. *Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa.* 10ª ed. Sant Boi de Llobregat Barcelona: Signo; 2011.
- [75] Domenech Massons Jose M NPJ. *Análisis de la supervivencia y modelo de riesgos proporcionales de Cox.* 6ª ed. Sant Boi de Llobregat Barcelona: Signo; 2011.
- [76] Merli GJ. Pulmonary Embolism in 2017: How We Got Here and Where Are We Going? *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017;20:128–34. doi:10.1053/j.tvir.2017.07.001.
- [77] 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. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:162–70. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.060.
- [78] Kabrhel C, Rosovsky R, Channick R, Jaff MR, Weinberg I, Sundt T, et al. A Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team: Initial 30-Month Experience With a Novel Approach to Delivery of Care to Patients With Submassive and Massive Pulmonary Embolism. *Chest.* 2016;150:384–93. doi:10.1016/j.chest.2016.03.011.
- [79] Arana-Arri, Eunáte; Lekerika Royo, Natalia; López Roldán, Lorena. *Análisis de Situación, Revisión Sistemática y Validación de un Algoritmo Diagnóstico del Tromboembolismo Pulmonar (TEP) en los Servicios de Urgencias Hospitalarias del Servicio Vasco de Salud. OSTEBA (Evaluación de Tecnología Sanitaria).* Bilbao: IPAR; 2013. ISBN 9788445733110
- [80] Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2013;131:24–30. doi:10.1016/j.thromres.2012.10.007.
- [81] Azaldegui Berroeta F, Alberdi Odriozola F, Txoperena Alzugaray G, Arcega Fernandez I, Romo Jiménez E, Trabanco Morán S, et al. Epidemiological autopsy study of 784 deaths from trauma. The Poliguitania project [Estudio epidemiológico autopsico de 784 fallecimientos por traumatismo. Proyecto POLIGUITANIA]. *Med Intensiva.* 2002;26:491–500.

- [82] Aizman A, Mercado M, Andresen M. Tromboembolismo pulmonar: Estratificación de riesgo y dilemas terapéuticos. *Rev Med Chil.* 2012;140:1482–9. doi:10.4067/S0034-98872012001100016.
- [83] García-Sanz MT, Pena-Álvarez C, González-Barcala FJ. Tromboembolismo pulmonar: Necesitamos sospecha clínica. *An Sist Sanit Navar.* 2012;35:115–20. doi:10.4321/S1137-66272012000100010.
- [84] 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). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:700–6. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.071.
- [85] Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Syncope and collapse in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2016;34:1251–7. doi:10.1016/j.ajem.2016.03.061.
- [86] Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med.* 2016;375:1524–31. doi:10.1056/NEJMoa1602172.
- [87] Sista AK, Friedman OA, Dou E, Denvir B, Askin G, Stern J, et al. A Pulmonary Embolism Response Team's initial 20 month experience treating 87 patients with submassive and massive pulmonary embolism. *Vasc Med.* 2017:1358863X1773043. doi:10.1177/1358863X17730430.
- [88] Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: Results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1165–73. doi:10.1016/S0735-1097(97)00319-7.
- [89] Plasencia-Martínez JM, Carmona-Bayonas A, Calvo-Temprano D, Jiménez-Fonseca P. Valor pronóstico de la tomografía computarizada en la tromboembolia pulmonar aguda. *Radiología.* 2016;58:391–403. doi:10.1016/j.rx.2016.06.011.
- [90] Lawrence G Rudski MD FC, Wyman W Lai MD MPH, Jonathan Afilalo MD M, Lanqi Hua RDCS F, BSc MDH, Krishnaswamy Chandrasekaran MD F, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685–713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
- [91] Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:553–60. doi:10.1016/j.jcmg.2013.11.004.
- [92] Khemasuwan D, Yingchoncharoen T, Tunsupon P, Kusunose K, Moghekar A, Klein A, et al. Right ventricular echocardiographic parameters are associated with mortality after acute pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:355–62. doi:10.1016/j.echo.2014.11.012.
- [93] ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2004;164:1685–9. doi:10.1001/archinte.164.15.1685.
- [94] Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, et al. Acute pulmonary embolism: Mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J.* 2016;48:780–6. doi:10.1183/13993003.00024-2016.
- [95] Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:221–30. doi:10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78.
- [96] Girard P, Meyer G, Parent F, Mismetti P. Medical literature, vena cava filters and evidence of efficacy A descriptive review. *Thromb Haemost.* 2014;111:761–9. doi:10.1160/TH13-07-0601.
- [97] Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat P-V, Couturaud F, Elias A, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Jama.* 2015;313:1627. doi:10.1001/jama.2015.3780.

- [98] Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, et al. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1587–97. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.775.
- [99] Bikdeli B, Jiménez D, Kirtane AJ, Bracken MB, Spencer FA, Monreal M, et al. Systematic review of efficacy and safety of retrievable inferior vena caval filters. *Thromb Res*. 2018;165:79–82. doi:10.1016/j.thromres.2018.03.014.
- [100] Van Ha TG. Complications of inferior vena cava filters. *Semin Interv Radiol*. 2006;1:150–5. doi:10.1055/s-2006-941445.
- [101] Rao B, Duran C, Steigner ML, Rybicki FJ. Inferior vena cava filter-associated abnormalities: MDCT findings. *Am J Roentgenol*. 2012;198:605–10. doi:10.2214/AJR.11.7664.
- [102] Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: Cardiopulmonary outcomes at 3 months: Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12:459–68. doi:10.1111/jth.12521.
- [103] Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:68–80. doi:10.1007/s11239-015-1318-z.
- [104] Klok FA, Van Kralingen KW, Van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest*. 2010;138:1432–40. doi:10.1378/chest.09-2482.
- [105] Stewart LK, Peitz GW, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, et al. Contribution of fibrinolysis to the physical component summary of the SF-36 after acute submassive pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40:161–6. doi:10.1007/s11239-014-1155-5.
- [106] Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101:2817–22. doi:10.1161/01.CIR.101.24.2817.
- [107] Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, Kaeberich A, Wachter R, Hasenfuß G, et al. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J*. 2015;46:1701–10. doi:10.1183/13993003.00857-2015.
- [108] Bell WR, Simon TL, Stengle JM, Sherry S. The Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial (Phase II) Results. *Circulation*. 1974;50:1070–1. doi:10.1161/01.CIR.50.6.1070.
- [109] Kucher N, Goldhaber SZ. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation*. 1973;47:111-108. doi:10.1161/01.cir.96.8.2498.
- [110] Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341:507–11. doi:10.1016/0140-6736(93)90274-K.
- [111] Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus Alteplase Compared with Heparin Alone in Patients with Submassive Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2002;347:1143–50. doi:10.1056/NEJMoa021274.
- [112] Terrio L, Vreim CE, Ph D, Weg JG, Vreim C, Ph D, et al. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest*. 1990;97:528–33. doi:10.1378/chest.97.3.528.
- [113] Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12:459–68. doi:10.1111/jth.12521.

- [114] Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110:744–9. doi:10.1161/01.CIR.0000137826.09715.9C.
- [115] Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36:605–14. doi:10.1093/eurheartj/ehu218.
- [116] Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*. 2012;125:465–70. doi:10.1016/j.amjmed.2011.10.015.
- [117] Klok FA, Zondag W, Van Kralingen KW, Van Dijk APJ, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism: A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:501–6. doi:10.1164/rccm.200907-1141OC.
- [118] Tapson VF, Platt DM, Xia F, Teal SA, De La Orden M, Divers CH, et al. Monitoring for Pulmonary Hypertension Following Pulmonary Embolism: The INFORM Study. *J Med*. 2016;129:978–85. doi:10.1016/j.amjmed.2016.03.006.
- [119] Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: A contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49:1601792. doi:10.1183/13993003.01792-2016.
- [120] Simonneau G, Hoepfer MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: Difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017;49:1602522. doi:10.1183/13993003.02522-2016.
- [121] Pesavento R, Filippi L, Palla A, Visonà A, Bova C, Marzolo M, et al. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017;49:1601980. doi:10.1183/13993003.01980-2016.
- [122] Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath J-M, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2018;51:1702505. doi:10.1183/13993003.02505-2017.
- [123] Konstantinides S V., Barco S, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, Gerhardt F, et al. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42:600–9. doi:10.1007/s11239-016-1415-7.
- [124] Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1177–87. doi:10.1056/NEJMra1700365.
- [125] Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:206–32. doi:10.1007/s11239-015-1310-7.
- [126] Ontecarlo EE a M, Inta DEL, Isiones M, Ejecutora U, Goya J, Sandoval M, et al. Protocolo de Tratamiento del IAM con Elevación del Segmento ST - SCACEST en la Comunidad Autónoma del País vasco 2015:1–47.