

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



ID: FDCI (P000610-FDCI-CS001)

**Factores de Deterioro Clínico Inminente para Tratamiento Avanzado en Tromboembolia
Pulmonar Submasiva: Revisión Sistemática y Metaanálisis**

Presentada por:

Héctor López de la Garza

Tesis para obtener el grado de:

Especialista en Cardiología

Director de tesis:

Dr. Carlos Jerjes Sánchez Díaz

San Pedro Garza García, Nuevo León, México.

05 de Noviembre del 2021



Escuela de Medicina y
Ciencias de la Salud
TecSalud

Los Integrantes del Comité aprueban la tesis de **Héctor López de la Garza**, que presenta para cubrir el requisito parcial de obtención del grado de:

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

Comité de Tesis

Dr. Juan A. Quintanilla Gutiérrez

Director de Comité de Sinodales

Dr. Arturo Manuel Cadena Payton

Sinodal

Dr. Erasmo de la Peña Almaguer

Sinodal

Dr. Carlos Jerjes Sánchez Díaz

Director Académico del programa en Cardiología

Dedicatoria:

“A mi familia, por su amor y apoyo incondicionales para seguir en búsqueda de mis anhelados sueños”.

“A mis maestros, por su respaldo, ejemplo, enseñanzas y cuantiosas e irremplazables vivencias”.

Agradecimientos:

Dra. Adriana Vidimara Ramos Martínez (MPSS), por su invaluable apoyo creativo en la labor ilustrativa de la información contenida en la totalidad de este proyecto.

Glosario

EVC = evento vascular cerebral.

AIT = ataque isquémico transitorio.

AngioTAC = angiotomografía axial computarizada.

DF = diferencia.

DVD = disfunción del ventrículo derecho.

FC = frecuencia cardíaca.

FDCI = factores de deterioro clínico inminente.

HIC = hemorragia intracraneal.

HPTC = hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

IC = intervalo de confianza.

lpm = latidos por minuto.

PESI = índice de severidad en tromboembolia pulmonar.

proPNC-NT = pro-péptido natriurético cerebral tipo B N-Terminal.

PSAP = presión sistólica de la arteria pulmonar.

PNC = péptido natriurético cerebral tipo B.

RM = razón de momios.

rpm = respiraciones por minuto.

rtPA = activador del plasminógeno tisular recombinante.

SatAO₂ = saturación arterial de oxígeno.

SatO₂ = saturación de oxígeno.

SE = error estándar.

SME = diferencia de medias estandarizada.

SK = estreptoquinasa.

sPESI = índice simplificado de severidad en tromboembolia pulmonar.

TAPSE = plano de excursión sistólico del anillo tricuspídeo.

TEP = tromboembolia pulmonar.

TEV = tromboembolismo venoso.

Troponina I (a-s) = troponina I de alta sensibilidad.

Troponina T (a-s) = troponina T de alta sensibilidad.

TDCAU = trombólisis dirigida por catéter asistida por ultrasonido.

UCIA = unidad de cuidados intensivos de adultos.

VD = ventrículo derecho.

VD/VI: relación ventrículo derecho – ventrículo izquierdo.

VI = ventrículo izquierdo.

VO₂ = consumo de oxígeno.

V/Q = gammagrama ventilación/perfusión.

Tabla de Contenidos

HOJA DE FIRMAS	2
DEDICATORIA:	3
AGRADECIMIENTOS:.....	3
GLOSARIO.....	4
TABLA DE CONTENIDOS	6
ÍNDICE DE TABLAS.....	8
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	9
ÍNDICE DE ANEXOS.....	10
RESUMEN.....	11
CAPÍTULO 1 – PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
CAPÍTULO 2 – MARCO TEÓRICO.....	17
INTRODUCCIÓN.....	17
EPIDEMIOLOGÍA	19
FISIOPATOLOGÍA Y DETERMINANTES PRONÓSTICOS EN TEP	21
UTILIDAD CLÍNICA DE LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO Y BIOMARCADORES CARDÍACOS.....	23
ESTUDIOS DE IMAGEN CARDIOVASCULAR EN TEP	24
CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD EN LA TEP AGUDA	26
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE INESTABILIDAD CLÍNICA EN TEP	26
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TEP SUBMASIVA	27
EVALUACIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD TEMPRANA EN TEP DE SUBMASIVA Y FACTORES DE DETERIORO CLÍNICO INMINENTE	28
TRATAMIENTO EN LA FASE AGUDA EN TEP SUBMASIVA.....	34
GENERALIDADES EN EL TRATAMIENTO AVANZADO EN TEP SUBMASIVA	35
TROMBÓLISIS SISTÉMICA EN TEP SUBMASIVA: DOSIS COMPLETA	36
TROMBÓLISIS SISTÉMICA EN TEP SUBMASIVA: DOSIS BAJAS	38
TROMBÓLISIS Y TROMBECTOMÍA DIRIGIDAS POR CATÉTER EN TEP SUBMASIVA	38
RESULTADOS A LARGO PLAZO POSTERIOR A TRATAMIENTO AVANZADO EN TEP SUBMASIVA	41
CAPÍTULO 3 – METODOLOGÍA.....	43
PROTOCOLO Y REGISTRO	43
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	43
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	45
BÚSQUEDA.....	45
ELEMENTOS DE DATOS	52
RIESGO DE SESGO EN ESTUDIOS INDIVIDUALES	76
CRITERIOS DE CALIDAD.....	77
SÍNTESIS DE RESULTADOS	77
ANÁLISIS DE EFECTO	77
ANÁLISIS DE HETEROGENEIDAD	78
RIESGO DE SESGO ENTRE ESTUDIOS	78

CONFLICTO DE INTERÉS	80
ORGANIZACIÓN	80
FINANCIAMIENTO	81
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS	82
SELECCIÓN DE ESTUDIOS	82
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	84
RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	84
RESULTADOS DEL METAANÁLISIS	91
CAPÍTULO 5 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	95
DISCUSIÓN DEL ANÁLISIS.....	95
LIMITACIONES	97
CAPÍTULO 6 – CONCLUSIÓN	99
CAPÍTULO 7 – APÉNDICE.....	100
REFERENCIAS.....	104

Índice de Tablas

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA TEP (1).....	20
TABLA 2: ETIOLOGÍAS DE DESCOMPENSACIÓN HEMODINÁMICA EN PACIENTES CON TEP	23
TABLA 3: ESTUDIOS DE IMAGEN PARA EL DIAGNÓSTICO DE TEP	24
TABLA 4: PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS Y POR ANGIOTAC PULMONAR DE SOBRECARGA DE PRESIÓN DEL VD	25
TABLA 5: FACTORES DE DETERIORO CLÍNICO INMINENTE EN TEP SUBMASIVA	34
TABLA 6: RESUMEN DE LAS PRINCIPALES TERAPIAS AVANZADAS PERCUTÁNEAS EN TEP	40
TABLA 7: DESCRIPCIÓN DE VARIABLES DE IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS Y ESTÁNDARES DE CAPTURA DE DATOS	50
TABLA 8: MATRIZ DE VARIABLES.....	53
TABLA 9: CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON TEP SUBMASIVA CON TRATAMIENTO AVANZADO.....	86
TABLA 10: EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA EN ESTUDIOS DE PACIENTES CON TEP SUBMASIVA CON TRATAMIENTO AVANZADO.....	88
TABLA 11: MODALIDADES DE TRATAMIENTO AVANZADO EN ESTUDIOS DE PACIENTES CON TEP SUBMASIVA	90
TABLA 12: RESULTADOS DE SEGURIDAD Y EFICACIA EN PACIENTES CON TEP SUBMASIVA CON TRATAMIENTO AVANZADO.....	91

Índice de Ilustraciones

ILUSTRACIÓN 1: HERRAMIENTA QUIPS PARA RIESGO DE SESGOS.....	79
ILUSTRACIÓN 2: DIAGRAMA DE EMBUDO “FUNNEL PLOT” PARA SESGOS DE PUBLICACIÓN.....	80
ILUSTRACIÓN 3: DIAGRAMA DE FLUJO PROTOCOLO PRISMA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS.....	83
ILUSTRACIÓN 4: PRUEBAS DE HETEROGENEIDAD Y SESGOS DE PUBLICACIÓN	92
ILUSTRACIÓN 5: FRECUENCIA DE REPORTE DE FDCI EN ESTUDIOS.....	93
ILUSTRACIÓN 6: DIAGRAMA DE BOSQUE "FORREST PLOT" (METAANÁLISIS).....	94

Índice de Anexos

APÉNDICE 1.....	100
APÉNDICE 2.....	100
APÉNDICE 3.....	100
APÉNDICE 4.....	101
APÉNDICE 5.....	101
APÉNDICE 6.....	101
APÉNDICE 7.....	102
APÉNDICE 8.....	102
APÉNDICE 9.....	102
APÉNDICE 10.....	103
APÉNDICE 11.....	103

Resumen

“Factores de Deterioro Clínico Inminente para Tratamiento Avanzado en Tromboembolia Pulmonar Submasiva: Revisión Sistemática y Metaanálisis”

Introducción

La tromboembolia pulmonar (TEP) es responsable de aproximadamente 300,000 muertes anuales en los Estados Unidos de América (1). Se mantiene como la tercera causa de mortalidad cardiovascular más frecuente después del infarto del miocardio y del evento vascular cerebral (1–3). La presentación clínica de una TEP masiva se caracteriza por inestabilidad clínica y una presión arterial sistólica < 90 mmHg. En este grupo todas las recomendaciones aceptan el uso de tratamiento avanzado (1,3). Por otra parte, este abordaje en pacientes con TEP submasiva es controversial y se recomienda solo anticoagulación parenteral, monitorización del paciente y en caso de hipotensión arterial, utilizar trombólisis de rescate (1). El fenotipo de este subgrupo de pacientes con que pudieran beneficiarse con tratamiento avanzado inicial es aún controversial. El presente trabajo pretende analizar si el empleo de terapia avanzada es centrado en una PAS < 90 mmHg (de acuerdo con las directrices de las guías internacionales) o bien, por la existencia de factores de deterioro clínico inminente (FDCI) (4), cuya presencia presagie un mayor beneficio con su empleo en los desenlaces de eficacia y seguridad de la terapia trombolítica.

Material y Métodos

El diseño del estudio es una revisión sistematizada y metaanálisis para describir y analizar si el empleo de terapia avanzada en pacientes con TEP submasiva se apega a las indicaciones de las guías clínicas (PAS < 90 mmHg), o bien por la presencia de FDCI. Se realizó una estrategia de

López-de la Garza, H. Jerjes-Sánchez, C. “Factores de Deterioro Clínico Inminente para Tratamiento Avanzado en Tromboembolia Pulmonar Submasiva: Revisión Sistemática y Metaanálisis”. Versión 6, 24-Oct-21

búsqueda en las bases de datos Pubmed, EBSCO, Wiley, Web of Science, Scopus, OpenGrey y finalmente una búsqueda manual, en el periodo comprendido entre el 01 de enero 2010 al 01 de septiembre 2021. Para la revisión sistemática, incluimos para su análisis estadístico un total de 35 estudios (Grupo 1: 22 estudios aleatorizados controlados y cohortes, Grupo 2: 13 reportes y series de casos). Finalmente, realizamos un metaanálisis de 9 estudios elegibles (2 estudios de cohortes y 7 estudios aleatorizados controlados), para analizar el tamaño del efecto de las determinaciones de presión arterial sistólica en el empleo de terapia avanzada y posteriormente realizamos una descripción de la frecuencia de FDCI en los estudios. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios y fijos para las determinaciones de PAS (IC 95%) de los estudios incluidos en el metaanálisis y se analizó la heterogeneidad a través del estadístico I².

Resultados

Se obtuvieron 6,937 artículos de los cuales 35 (0.5%) fueron incluidos en la revisión sistemática [N = 1,871 pacientes trombolizados; medias de edad Grupo 1: 61.3 años y Grupo 2: 60.6 años; 901 (48.2%) mujeres] y 9 estudios en el metaanálisis [Grupo de intervención (N = 1,134 pacientes) y grupo control (N = 1,099 pacientes)]. En cuanto a las determinaciones de PAS en la revisión sistemática, las medias ponderadas para los Grupos 1 y 2 fueron de 129.2 mmHg y 125.8 mmHg, respectivamente. En los resultados del metaanálisis, no se observó diferencia estadísticamente significativa en las determinaciones de PAS entre los grupos de intervención y control [IC 95% (-0.148 to 0.0178); SME = 0.0652; SE = 0.424; P = 0.121]. Se obtuvieron los límites superiores e inferiores individuales de la PAS para los grupos de intervención y control que no denotaron algún valor de PAS < o = a 90 mmHg (Ver Apéndice 10). Lo anterior objetiva que el empleo de terapias de reperfusión avanzadas en pacientes con TEP submasiva no se basó en la

presencia de hipotensión arterial (PAS < 90 mmHg), sin por la presencia de factores de deterioro clínico inminente (FDCI) de los cuales la presión arterial limítrofe (110-120 mmHg), la DVD por ecocardiografía y la FC (> 120 lpm) fueron los más frecuentemente descritos en los estudios incluidos en el metaanálisis.

Conclusión

El empleo de terapias avanzadas de reperfusión por cualquiera de sus modalidades en pacientes con TEP aguda submasiva no se basó en la determinación de una PAS < 90 mmHg (de acuerdo con lo estipulado en las guías internacionales de práctica clínica), en cambio existen un conjunto de FDCI cuya presencia pudiera redefinir el concepto de inestabilidad hemodinámica en el contexto TEP submasiva y su tratamiento inicial.

Capítulo 1 – Planteamiento del problema

Antecedentes y justificación

El tromboembolismo venoso (TEV) representa globalmente la tercera causa más frecuente entre los síndromes vasculares agudos, siguiendo al infarto agudo al miocardio y al accidente cerebrovascular (1–3). La TEP cobra alrededor de 300,000 muertes anuales en los Estados Unidos de América (1) a consecuencia de la disfunción ventricular derecha (DVD) y la inestabilidad hemodinámica (5,6). Actualmente, se emplea el tratamiento avanzado en presencia de inestabilidad clínica. En general, se ha logrado una disminución de eventos adversos a través de los avances tecnológicos en las distintas modalidades del tratamiento avanzado. Sin embargo, en TEP submasiva independientemente del grado de DVD, todas las recomendaciones nacionales e internacionales ponderan a la anticoagulación como el estándar de tratamiento.

Recientemente en un análisis exploratorio (7) se describió un fenotipo clínico en pacientes de con TEP llevados a trombólisis dirigida por catéter y asistida por ultrasonido, en quienes a pesar de tener estabilidad clínica (tensión arterial ≥ 90 mmHg), la decisión del tratamiento avanzado se basó en la presencia de factores de deterioro clínico inminente. En estos pacientes, la decisión de trombólisis no se basó en el criterio universal de esperar que la tensión arterial fuera menor a 90 mmHg (7). Los resultados sugieren que es posible que en TEP submasiva la decisión del tratamiento avanzado se base en otros elementos clínicos que históricamente se han relacionado con mala evolución hospitalaria y en el seguimiento. Estos resultados generadores de hipótesis sugieren la posibilidad de un fenotipo intermedio entre la TEP masiva y submasiva que pudiera beneficiarse con el tratamiento avanzado. Inicialmente, el estudio PEITHO (8), en el brazo de tratamiento del estudio se documentó que pese a la reducción estadísticamente significativa del

evento primario adverso, se observó incremento significativo en la tasa de complicaciones hemorrágicas mayores. En consecuencia y derivado de la necesidad de incrementar el perfil de seguridad a expensas de una eficacia clínica equiparable en el tratamiento avanzado se han empleado esquemas de trombolíticos con 50 mg (9) y 30 mg (9). Además, en TEP submasiva resultados de los estudios ULTIMA (10), SEATTLE II (11) y OPTALYSE PE (12), sugieren que la trombólisis dirigida por catéter y/o asistida por ultrasonido pueden mejorar la seguridad, manteniendo el mismo rango de efectividad (4).

Pregunta de investigación

“¿Los pacientes con TEP submasiva se llevan a tratamiento avanzado siguiendo las recomendaciones internacionales o la decisión se basa en la presencia de factores de deterioro clínico inminente?”

Objetivo general

Identificar si la decisión de tratamiento avanzado en TEP submasiva se lleva a cabo por la presencia de una presión arterial sistólica < 90 mmHg o por factores de deterioro clínico inminente.

Objetivos específicos

Objetivo primario:

- Identificar si la decisión de tratamiento avanzado en pacientes con TEP submasiva se lleva a cabo por la presencia de una TA < 90 mmHg o por factores de deterioro clínico inminente (FDCI).

Objetivos secundarios de seguridad:

- Conocer las cifras de presión arterial iniciales en los pacientes con TEP submasiva con las cuales fueron llevados a tratamiento avanzado con trombólisis en cualquiera de sus modalidades.
- Conocer la frecuencia de hemorragia mayor, menor clínicamente significativa y hemorragia intracraneal.

Capítulo 2 – Marco teórico

Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV) representa globalmente la tercera causa más frecuente de síndrome cardiovascular agudo, siguiendo al infarto agudo al miocardio y al accidente cerebrovascular (1–3). La TEP cobra alrededor de 300,000 muertes anuales en los Estados Unidos de América (1). La disfunción del ventrículo derecho (DVD) y la inestabilidad hemodinámica representan las causas primarias de muerte secundaria en la TEP aguda de alto riesgo (5,6).

La definición de inestabilidad hemodinámica indicativa de terapias de reperfusión ha sido motivo de debate en la última década. La Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón recomiendan un valor menor a 90 mmHg como indicador de inestabilidad clínica y eventos adversos (1,3,13).

Actualmente, todas las guías internacionales recomiendan la presencia de una presión arterial sistólica < 90 mmHg para iniciar tratamiento avanzado. En pacientes con TEP submasiva la recomendación es monitorizar al paciente y utilizar trombólisis de rescate cuando el paciente tenga una PAS < 90 mmHg (1). Sin embargo, evidencia reciente sugieren que en este grupo cifras de PAS < 110 mmHg (14), < 120 mmHg (15) y PAD < 62-66 mmHg (16) pudieran tener un valor predictivo independiente de mortalidad y efectos adversos cardiovasculares.

Evidencia actual indica que el empleo de terapias de reperfusión en pacientes con TEP submasiva, se realiza tomando en cuenta otros datos clínicos (ajenos a los lineamientos de las sociedades internacionales de Cardiología) relacionados con pronósticos clínicos adversos, acuñados en la

literatura médica actual como FDCI (Tabla 5) (11). Los autores en un análisis exploratorio analizaron las indicaciones para la trombólisis dirigida y asistida por ultrasonido en pacientes muy ancianos con TEP submasiva. Observaron que solo en dos casos se siguió la indicación de tener una PSA < 90 mmHg y en el resto la decisión se basó en FDCI. Estos hallazgos sugieren la necesidad de identificar en una mayor población si este fenotipo de pacientes con TEP submasiva es el que se pudiera beneficiar más con el tratamiento avanzado inicial (7).

El tratamiento avanzado en TEP masiva o submasiva comprenden a la trombólisis sistémica con trombolíticos de primera y segunda generación, la trombólisis y trombectomía dirigida por catéter (Tabla 6) y a la embolectomía quirúrgica con o sin el empleo de oxigenación por membrana extracorpórea (1). Hasta el momento, en todo paciente con TEP submasiva, se recomienda la anticoagulación y monitorización hemodinámica del paciente (6).

Inicialmente, en el estudio PEITHO (8), que evaluó la seguridad y eficacia de la terapia trombolítica (tenecteplasa en comparación con anticoagulación estándar) en pacientes con TEP submasiva (hipoquinesia VD y expresión de troponina cardiaca) documentó que pese a la reducción estadísticamente significativa del evento primario adverso, en el brazo de tratamiento con tenecteplasa el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores, incluyendo a la hemorragia intracraneal fue mayor (3). En los últimos años, se ha hecho énfasis en la implementación de la administración de dosis seguras que incluyen esquemas de media dosis o dosis menores con el fin de demostrar tanto eficacia equiparable a las dosis estándar, como una mayor seguridad en complicaciones hemorrágicas (6). Adicionalmente, resultados prometedores de los estudios ULTIMA (10), SEATTLE II (11) y OPTALYSE PE (12), indicaron que las terapias trombolíticas

dirigidas por catéter pueden mejorar aún más la seguridad, manteniendo una adecuada eficacia en TEP submasiva.

Epidemiología

El TEV incluye a la TEP y/o a la trombosis venosa profunda y representa globalmente la tercera causa más frecuente de síndrome cardiovascular agudo, después del infarto del miocardio y el accidente cerebrovascular (1,2). Se estima que la TEP cobra alrededor de 300,000 muertes anuales en los Estados Unidos de América (1) y aproximadamente el 10% de los pacientes muere dentro de los primeros 3 meses de seguimiento posterior al diagnóstico de TEP (6). La tasa de incidencia anual de la TEP se estima en un rango de 39 a 115 casos por 100,000 personas, dicha incidencia aumenta con la edad, con sus cifras más altas en pacientes de 80 años o más (2).

Estudios recientes en poblaciones de Europa, Asia y Norteamérica, indican una tendencia a la baja en las tasas de mortalidad por TEP aguda (1). Para lo anterior, se desconoce si es debido al manejo efectivo de los pacientes con inestabilidad clínica, o bien a una mayor frecuencia en el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar sub-segmentario de bajo riesgo, derivado del mayor empleo de angiotomografía pulmonar multi-detector o a un menor umbral de sospecha clínica (1,5). Sin embargo, registros recientes de la Organización Mundial de la Salud indican que la tasa de mortalidad en adultos mayores continúa superior a las 80 defunciones por cada 100,000 personas (2).

Factores de Riesgo para TEV y TEP

Existe una amplia lista de factores de riesgo para TEV, los cuales pueden ser clasificados como temporales y permanentes, además poseen implicaciones terapéuticas importantes en la selección, así como la duración de la terapia anticoagulante. Hasta en el 40% de los pacientes con TEP, no se identifican factores de riesgo (1).

Tabla 1: Clasificación de Factores de Riesgo para TEP (1)	
Factores de riesgo fuertes (RM > 10)	
	Fractura de miembros pélvico Hospitalización por falla cardíaca o fibrilación auricular/Flutter auricular en los 3 meses previos Reemplazo de cadera o rodilla Traumatismo mayor IAM en los 3 meses previos TEV previo Lesión de la médula espinal
Factores de riesgo moderados (RM 2-9)	
	Cirugía artroscópica de rodilla Enfermedades autoinmunes Transfusiones sanguíneas Accesos venosos centrales Catéteres intravenosos y cables Quimioterapia Insuficiencia cardíaca congestiva o falla respiratoria Agentes estimulantes de la eritropoyesis Terapia de reemplazo hormonal Fertilización <i>in vitro</i> Anticonceptivos orales Periodo postparto Infecciones Enfermedad inflamatoria intestinal Cáncer Parálisis por accidente cerebrovascular Trombosis venosa superficial Trombofilia
Factores de riesgo débiles (RM < 2)	
	Reposo en cama mayor a 3 días Diabetes mellitus Hipertensión arterial Inmovilidad por sedestación prolongada Edad avanzada Cirugía laparoscópica Obesidad Embarazo Venas varicosas

Fisiopatología y Determinantes Pronósticos en TEP

La DVD y la inestabilidad hemodinámica se describen como las causas primarias de muerte secundaria en la TEP aguda de alto riesgo (5). La presencia de trombo residual y la DVD contribuyen al deterioro de la capacidad funcional posterior a un evento índice de TEP, así como el riesgo de desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (5). Otras etiologías de descompensación hemodinámica en pacientes con TEP aguda, se describen en la tabla 2 (15).

El incremento de la presión arterial pulmonar ocurre si la oclusión trombótica en el lecho pulmonar excede $> 25\%$ del área de sección transversal (1,13). El incremento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) se deben a la obstrucción y la vasoconstricción hipóxica. Como consecuencia del aumento de las RVP, el VD sufre remodelación, incrementa la tensión parietal y la distensión del cardiomiocito, lo que conlleva a una alteración de la contractilidad (mecanismo de Frank-Starling) (1).

Los mecanismos compensatorios descritos para optimizar el flujo sanguíneo pulmonar obstruido son los siguientes (1):

- Aumento del tiempo de contracción del VD.
- Activación neurohormonal (inotrópico y cronotrópico positivo).
- Vasoconstricción sistémica.

Desafortunadamente, dichos mecanismos compensatorios son temporales, ya que un VD no pre-acondicionado es incapaz de generar por medición hemodinámica una presión arterial pulmonar

media superior a los 40 mmHg y por ecocardiograma una presión sistólica pulmonar >60 mmHg (1).

El aumento del tiempo de contracción del VD, favorece el desplazamiento del septum interventricular a la izquierda (más acentuado en presencia de bloqueo de rama derecha del haz de His), por lo que se compromete el llenado protodiastólico ventricular izquierdo con la consecuente reducción del gasto cardiaco que contribuye a su vez a la hipotensión sistémica e inestabilidad hemodinámica (1).

Es de suma importancia señalar que la ausencia de inestabilidad hemodinámica inicial no excluye el inicio y/o progresión de la DVD, por ende, un riesgo elevado temprano de desenlaces adversos (1).

Otros mecanismos fisiopatológicos de deterioro hemodinámico que merecen mención son los siguientes (1):

- Miocarditis del VD inducida por TEP, consecuencia de la activación neurohormonal excesiva, la cual pudiera explicar la descompensación hemodinámica en las primeras 24-48 horas de la TEP aguda.
- Isquemia del VD, consecuencia de un desbalance entre el aporte y demanda de oxígeno, el cual perpetúa el daño a los cardiomiocitos.
- Hipoxemia, secundaria a la discordancia ventilación-perfusión (V/Q).
- Cortocircuito de derecha a izquierda a través de un foramen oval permeable, que conlleva a hipoxemia severa y al embolismo paradójico.

Tabla 2: Etiologías de Descompensación Hemodinámica en Pacientes con TEP

Etiologías de Descompensación Hemodinámica en Pacientes con TEP (Adaptado de Patel et al.) ⁽¹⁵⁾
Hemorragia
Disfunción ventricular derecha relacionado a TEP
Relacionado a medicación
Disfunción ventricular izquierda
Sepsis

Utilidad Clínica de los Estudios de Laboratorio y Biomarcadores Cardíacos

Los principales estudios de laboratorio incluyen al dímero-D y biomarcadores cardíacos (troponina cardíaca de alta sensibilidad I o T y PNC o proPNC-NT) (1). Los biomarcadores cardíacos pueden ser reconocidos como marcadores de lesión miocárdica (troponinas cardíacas) y marcadores de disfunción ventricular derecha (PNC y proPNC-NT). En pacientes normotensos durante la fase aguda, la determinación elevada de las concentraciones séricas de troponinas en conjunción con hallazgos clínicos e imagenológicos se asocia a un peor pronóstico. En cuanto a los ensayos de troponinas de alta sensibilidad, éstas poseen un alto valor predictivo negativo para resultados adversos hospitalarios y en el seguimiento (1).

Por su parte, en TEP el PNC y proPNC-NT reflejan la gravedad de la DVD y el compromiso hemodinámico. Dichos péptidos natriuréticos, poseen baja especificidad y valor predictivo positivo en pacientes normotensos. La exclusión de eventos adversos es factible dado su alto valor predictivo negativo y alta sensibilidad (1). Otros estudios de laboratorio descritos por su asociación a resultados adversos y/o mortalidad incluyen (1):

- Lactato sérico: niveles por ≥ 2 mmol/L, predice complicaciones relacionadas a TEP tanto en pacientes no seleccionados, como en aquellos con cifras normales de presión arterial.
- Niveles elevados de creatinina y tasa de filtración glomerular disminuida: Asociado a mortalidad por cualquier causa en TEP aguda.
- Gelatinasa asociada a lipocalina.
- Cistatina C.
- Hiponatremia: Mortalidad intrahospitalaria.
- Copeptina: niveles ≥ 24 pmol/L se asocian a 5.4 veces más riesgo de resultados adversos.

Estudios de Imagen Cardiovascular en TEP

Representan el eslabón más importante del abordaje diagnóstico para la toma de decisiones una vez confirmada o en su defecto descartada la TEP. Las principales características de los estudios de imagen cardiovascular empleados para la confirmación o descarte del diagnóstico de TEP se resumen en la siguiente tabla 3 (1):

<i>Tabla 3: Estudios de Imagen para el Diagnóstico de TEP</i>			
Modalidad de Imagen	Fortalezas	Limitaciones	Cantidad de Radiación
AngioTAC Pulmonar	Amplia disponibilidad, alta exactitud diagnóstica, validación estadística extensa, baja tasa de resultados no concluyentes (3-5%), tiempo de adquisición reducido y la posibilidad de un diagnóstico alternativo	Exposición a radiación, exposición a medios de contraste, riesgos en pacientes embarazadas o en lactancia, contraindicados en enfermedad renal avanzada, tendencia a sobreuso y se desconoce la implicación clínica	3-10 mSv, exposición significativa a tejido mamario de mujeres jóvenes

		del hallazgo de TEP sub-segmentaria	
Gammagrama V/Q	Pocas contraindicaciones, bajo costo y validación científica fuerte	Poca disponibilidad, variabilidad interobservador, resultados representan probabilidad, alta tasa de resultados no concluyentes (50%) y no puede proveer un diagnóstico alternativo	< 2 mSv
SPECT V/Q	Pocas contraindicaciones, posee la tasa más baja de resultados no diagnósticos (< 3%), alta exactitud diagnóstica y resultados binarios (presencia o no de TEP)	Variabilidad en las técnicas, variabilidad en los criterios diagnósticos, no proveen diagnóstico alternativo y escasa validación en estudios prospectivos	< 2 mSv
Angiografía pulmonar	Previamente considerada el estándar de oro	Procedimiento invasivo, escasa disponibilidad	10-20 mSv, la más alta radiación

Dentro de las modalidades de imagen adjuntas destaca la ecocardiografía, la cual es considerada como fundamental para identificar la remodelación del VD secundario a la sobrecarga sistólica ventricular derecha. La información permite realizar una estratificación objetiva, decidir el tratamiento y estimar el pronóstico. Sin embargo, por si sola posee un bajo valor predictivo negativo (50%) por lo que un resultado normal, no debe considerarse excluyente el diagnóstico de TEP. Hasta en el 25% de los pacientes con TEP aguda se documenta DVD, lo que permite la estratificación de riesgo de la TEP. Actualmente, de acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Cardiología la indicación sistemática de la ecocardiografía se reserva únicamente para los pacientes con TEP de alto riesgo (1). Los parámetros de sobrecarga de presión ventricular derecha se mencionan a continuación en la siguiente tabla 4 (1):

Tabla 4: Parámetros Ecocardiográficos y por AngioTAC Pulmonar de Sobrecarga de Presión del VD

Parámetros ecocardiográficos de sobrecarga de presión del ventrículo derecho
Dilatación ventricular derecha Relación VD/VI > 1.0 Signo de McConell Aplanamiento septal paradójico Dilatación de la vena cava inferior y colapso respiratorio disminuido Signo 60/60: tiempo de aceleración de la arteria pulmonar < 60 ms y muesca mesosistólica con gradiente sistólico pico de regurgitación tricuspídeo < 60 mmHg Trombo en tránsito en cavidades cardíacas derechas Excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE) < 16 mm Velocidad sistólica pico (onda S') del anillo tricuspídeo < 9.5 cm/s por doppler tisular
Parámetros por AngioTAC Pulmonar de Sobrecarga de Presión del ventrículo derecho
Relación VD/VI > 1.0 Reflujo de contraste a la vena cava inferior Análisis volumétrico de las cavidades cardíacas

Clasificación de la Gravedad en la TEP Aguda

La gravedad de un episodio agudo de TEP con DVD representa el punto de partida para las decisiones terapéuticas en la TEP. Por su parte, la Sociedad Europea de Cardiología ofrece la siguiente clasificación de la TEP (1):

1. Alto riesgo.
2. Riesgo intermedio-alto.
3. Riesgo intermedio-bajo.
4. Bajo riesgo.

Definición Operacional de Inestabilidad Clínica en TEP

La tasa de mortalidad es mayor a 15% en pacientes con TEP e hipotensión arterial. Los puntajes de Geneva y PESI, toman como punto corte la medición de PAS menor o igual a 100 mmHg como predictor de desenlaces adversos. La Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón recomiendan un valor menor a 90 mmHg (identificado en el registro ICOPER) como indicador temprano de mal pronóstico (1,13,17).

La Sociedad Europea de Cardiología define inestabilidad hemodinámica como la presencia de alguno de los siguientes hallazgos clínicos (1):

- Paro cardiorrespiratorio.
- Choque obstructivo definido como la determinación de la PAS < 90 mmHg o la necesidad de vasopresores para mantener una PAS \geq 90 mmHg en combinación con hipoperfusión de órgano diana, a pesar de un adecuado estado de volemia.
- Hipotensión persistente (PAS < 90 mmHg o una caída de la PAS \geq 40 mmHg por más de 15 minutos que no sean consecuencia de arritmia de nuevo inicio, hipovolemia o estado séptico).

Definición Operacional de TEP Submasiva

La TEP submasiva representa en la actualidad el subgrupo en donde el uso del tratamiento avanzado es controversial por lo que estudios de investigación pretenden explorar la seguridad y efectividad de su empleo.

De acuerdo con la clasificación de la Sociedad Europea de Cardiología, la TEP aguda de riesgo intermedio-alto, se define por un puntaje PESI clase III – V o sPESI \geq 1 punto, disfunción ventricular derecha (ecocardiografía o angioTAC pulmonar) y elevación de biomarcadores cardíacos (1).

De acuerdo con las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, en caso de DVD (por ecocardiografía o angiotomografía pulmonar) o niveles elevados de biomarcadores cardíacos (PNC, proPNC-NT, troponina T y/o troponina I), a pesar de un puntaje PESI de clase I – II o sPESI de 0 puntos, estos pacientes habrán de clasificarse en la categoría de riesgo intermedio y ser tratados como tal (1). Lo anterior, sugiere que los puntajes clínicos mencionados poseen un poder de clasificación limitado, por lo que se sugiere complementar con la determinación de biomarcadores cardíacos e información imagenológica del VD.

En resumen, la clasificación actual de la severidad de la TEP aguda se fundamenta en el riesgo de mortalidad temprana, la cual está influenciado por factores demográficos, comorbilidades y la función ventricular derecha (16).

Evaluación del Riesgo de Mortalidad Temprana en TEP de Submasiva y Factores de Deterioro Clínico Inminente

En el caso particular de los pacientes con estabilidad hemodinámica, se requiere la evaluación ulterior en búsqueda de DVD (clínica, resultados de laboratorio y biomarcadores cardíacos) y la carga de comorbilidad que afecte adversamente el desenlace (puntajes PESI clase III-IV y sPESI ≥ 1 punto) (1). Otros puntajes combinados que contemplan información clínica, imagenológica y bioquímica, como el de Bova y FAST han sido validados en estudios de cohortes, sin embargo aún carecen de su incorporación formal en los algoritmos clínicos de las sociedades internacionales (1).

La evaluación ecocardiográfica de la morfología y función del VD es de suma utilidad para la evaluación pronóstica de pacientes con TEP aguda con cifras normales de presión arterial. En pacientes con aparente estabilidad hemodinámica inicial, algunas revisiones sistemáticas y metanálisis han documentado la asociación DVD por esta modalidad y un aumento en la mortalidad temprana. Así mismo, en pacientes no seleccionados hemodinámicamente estables, el hallazgo de una relación $VD/VI > 0 = 0.9$ es un predictor independiente para eventos adversos hospitalarios (1). Sin embargo, otro estudio precisó una mejor tasa de reclasificación del riesgo al tomar la relación $VD/VI > 0 = 1.0$ como punto de corte (1).

A la fecha, solo la combinación de datos de DVD por ecocardiografía o angioTAC pulmonar han sido probadas directamente para tomar decisiones terapéuticas en pacientes sin inestabilidad hemodinámica (1).

Existe evidencia actual, en la que se destaca que el valor de corte óptimo de la presión arterial sistémica, aún carece de aceptación uniforme en la práctica clínica, y cada vez más frecuentemente excluida como criterio único de inestabilidad hemodinámica.

En el año 2019 Obi y Packer, describieron un paciente varón de 55 años de edad con diagnóstico de TEP aguda con presión arterial por encima de 90 mmHg al momento de su admisión y durante su estancia hospitalaria (18). El paciente recibió tratamiento solo con anticoagulación parenteral (HNF y HBPM) a pesar de tener varios FDCI tales como: elevación de biomarcadores cardiacos (proPNC-NT 3188 pg/ml, troponina cardiaca en 0.2), taquicardia persistente, DVD por ecocardiografía, imagen compatible con trombo en tránsito en aurícula derecha, presión arterial

limítrofe, hipoxemia, *flutter* auricular, disnea en reposo, dolor torácico persistente y puntajes de severidad por PESI y SPESI de alto riesgo. El paciente falleció alrededor de la primera semana de internamiento y el tratamiento avanzado no se realizó por mantener una PAS > 90 mmHg. Como consecuencia, los autores exhortan a una redefinición de la “inestabilidad hemodinámica” tomando en cuenta tanto los hallazgos clínicos de alto riesgo, como la persistencia de los síntomas en el tiempo (19).

Patel et al., llevaron a cabo un estudio unicéntrico y retrospectivo de 293 pacientes adultos (media de edad de 66 años) normotensos (> 90 mmHg, sin apoyo de vasopresores y ventilación mecánica) con TEP admitidos inicialmente a la unidad de cuidados intensivos (UCIA). La descompensación hemodinámica temprana (en las primeras 48 horas) ocurrió únicamente en el 2.7% de los pacientes, cuyos precipitantes principales fueron la hemorragia aguda y la DVD y no secundario al aumento de carga trombótica pulmonar. De hecho, en pacientes con trombo pulmonar en “silla de montar”, (factor de riesgo mayor para mala evolución) la inestabilidad hemodinámica fue infrecuente. Únicamente, el 9% de los pacientes recibió alguna forma de trombólisis por estado de choque inminente (factores de deterioro clínico inminente). Este estudio, concluyó que en la mayoría de los pacientes normotensos con TEP, se requiere el empleo de parámetros adicionales para identificar aquellos pacientes que se pudieran beneficiar de la admisión inicial a UCIA (15).

Un estudio multinacional de 39,257 pacientes consecutivos (14) (2001 a 2018) con el fin de encontrar un subgrupo de pacientes ante un mayor riesgo de mortalidad que potencialmente se beneficiaría más del tratamiento avanzado, en quienes se realizó la medición de la PAS durante o poco tiempo después del diagnóstico de TEP. Los resultados sugieren una relación lineal inversa

entre las cifras iniciales de presión arterial sistólica con la mortalidad por cualquier causa y mortalidad relacionada a TEP. Estos hallazgos se mantuvieron en el análisis multivariado. La presión arterial media fue de 129.3 mmHg, siendo el grupo de referencia aquellos con presión arterial entre 110-120 mmHg. Este estudio evaluó adecuadamente la asociación entre el rango de determinación de la PAS inicial y la mortalidad en contexto de TEP aguda submasiva, en el que una PAS baja (< 110 mmHg) se asoció a un mayor riesgo de mortalidad (por cualquier causa y la relacionada con TEP). En contraparte, niveles más altos de PAS (> 130 mm Hg) se asociaron a un menor riesgo de mortalidad. Al igual, se documentó que los pacientes con menor PAS fueron también los que presentaban más signos de deterioro clínico inminente como: taquicardia, hipoxemia, puntaje sPESI de alto riesgo, DVD y lesión miocárdica. La tasa más alta de mortalidad se registró en pacientes con PAS < 70 mmHg (14).

Otro estudio retrospectivo de 182 pacientes con TEP aguda, en el que se realizaron modelos de regresión logística para evaluar la asociación estadística entre niveles de PAS y PAD con mortalidad hospitalaria y necrosis miocárdica (definida como elevación de troponina I cardiaca > 0.4 ng/ml), concluyó que las determinaciones de PAS menor o igual a 120 mmHg (RM 22.222, 95% IC 2.370-200.00, $P=0.00660$), así como PAD menor o igual a 65 mmHg se asociaron a un riesgo elevado de mortalidad hospitalaria (RM 5.444, 95% IC 1.052-28.173, $P=0.0433$). Interesantemente, se describió una asociación entre cifras de PAS > 100 mmHg y un incremento en 5.4 veces el riesgo de necrosis miocárdica (RM 5.444, 95% IC 1.052-28.173, $P=0.0433$), para lo cual se planteó la hipótesis de ser consecuencia del descontrol hipertensivo, que culmina con la elevación en las determinaciones séricas de troponina I (13).

Más aún, a través de un análisis retrospectivo en 172 pacientes (media de edad de 72.3 años) con TEP submasiva, se documentó que en todos los pacientes con cifras de presión arterial diastólica bajas, tenían determinaciones positivas de biomarcadores cardiacos. Se identificaron como predictores de mortalidad a 30 días y 1 año, valores de corte de PAD menor a 66 mmHg y menor a 62 mmHg, (AUC 0.62 ± 0.3 [95% IC 0.59–0.66], $p = 0.03$) y (AUC 0.78 ± 0.3 [95% IC 0.72–0.81], $p = 0.001$) respectivamente. Para el primer valor de corte de 66 mmHg, se reportó una sensibilidad del 88.3%, especificidad 98.7%, valor predictivo positivo 71.4% y valor predictivo negativo 99.3%. Así mismo, para el valor de corte de 62 mmHg, se reportó una sensibilidad del 92.3%, especificidad 97.9%, valor predictivo positivo 88.8% y valor predictivo negativo de 97.9%. En el análisis multivariado, el valor de corte de 66 mmHg resultó un predictor independiente de mortalidad cardiovascular a los 30 días (HR 4.02, 95% IC 1.16–9.21, $p = 0.001$) independiente de la expresión de troponina I, disfunción ventricular derecha y depresión del segmento ST en las derivaciones inferiores. Por su parte, un valor de corte de 62 mmHg también fue un predictor independiente de mortalidad CV a 1 año (HR 3.08, 95% IC 1.15–6.29, $p = 0.001$), independiente de la expresión de troponina I, disfunción ventricular derecha y depresión del segmento ST en la cara inferior (20).

Dicho lo anterior, se puede inferir que en la práctica actual, el empleo del tratamiento avanzado en TEP submasiva se lleva a cabo tomando en cuenta otros datos clínicos reiteradamente nombrados en la literatura actual como factores de deterioro clínico inminente. Un ejemplo claro de lo anterior, se ilustra en un análisis exploratorio que conformó una revisión sistemática publicada recientemente por Castillo et al. (7), donde se analizaron las indicaciones para la terapia de reperfusión con TDCAU en pacientes muy ancianos con TEP aguda submasiva, las cuales se basaban en FDCI y únicamente en 2 casos siguiendo las pautas de las guías de práctica clínica López-de la Garza, H. Jerjes-Sánchez, C. **“Factores de Deterioro Clínico Inminente para Tratamiento Avanzado en Tromboembolia Pulmonar Submasiva: Revisión Sistemática y Metaanálisis”**. Versión 6, 24-Oct-21

internacionales, lo cual respalda la necesidad de encontrar el fenotipo de pacientes con TEP submasiva que se beneficiarán con el empleo inicial de terapias avanzadas (7).

Modelos estadísticos novedosos se han publicado en los últimos años en busca de FDCI, como es el caso del estudio PROTECT (21), en el cual se analizó prospectivamente una cohorte de 848 pacientes normotensos con TEP aguda sintomática en un departamento de urgencias, con el fin de crear un modelo pronóstico de múltiples marcadores relacionados a un incremento en la mortalidad por cualquier causa, colapso hemodinámico y/o recurrencia de TEP en los siguientes 30 días. El modelo multi-paramétrico en su versión final, incluyó las siguientes variables (21):

- sPESI
- Troponina I
- PNC
- Ultrasonido doppler venoso de miembros pélvicos

El modelo multivariado objetivó que niveles elevados de troponina cardiaca (RM, 1,96; IC 95%, 1,06–3,63; $p = 0.03$), niveles elevados de PNC (RM, 2,12; IC 95%, 1,13–3,99; $p = 0.02$), trombosis venosa profunda documentada por ultrasonido (RM, 2,08; IC 95%, 1,19-3,65; $p = 0.01$) y un puntaje sPESI de alto riesgo (RM, 5,62; IC 95%, 2,19-14,45; $p = 0.001$) se asociaron independientemente a desenlaces adversos (mortalidad por cualquier causa, colapso hemodinámico y/o recurrencia de TEP en los siguientes 30 días). Finalmente, dicho modelo demostró una adecuada sensibilidad pronóstica del 97% (IC 95%, 88-99%) y un valor predictivo negativo del 99% (IC 95%, 96-100%) (21).

Los factores de deterioro clínico inminente (FDCI) comúnmente descritos en la literatura médica se enlistan en la siguiente tabla 5 (7).

Tabla 5: Factores de Deterioro Clínico Inminente en TEP Submasiva	
Factores de Deterioro Clínico Inminente Relacionados con Mal Pronóstico (7)	
Clínicos	
	Presión arterial limítrofe (PAS 110-120 mmHg)
	Dolor torácico persistente
	Síncope
	Hipoxemia (< 90%)
	Frecuencia cardíaca (> o = 120 lpm)
	Frecuencia respiratoria (> 20 rpm)
Electrocardiográficos	
	Bloqueo de la rama derecha del haz de His
	Fibrilación/Flutter auricular
Imagen	
	Trombo en silla de montar
	Trombo en tránsito
Biomarcadores Cardiacos	
	PNC (> o = a 600 pg/mL)
	proPNC-NT (> o = a 600 pg/mL)
	Troponina cardíaca estándar (> o = 0.05 mcg/mL)
	Troponina I o T de alta sensibilidad (> al percentil 99 del límite superior normal)
Ecocardiograma	
	Hipoquinesia ventricular derecha
	TAPSE (< 13 mm)
Respuesta a Tratamiento Inicial	
	Fallo al tratamiento (deterioro clínico o incremento en las determinaciones de biomarcadores, a pesar de adecuada anticoagulación sistémica)

Tal como se describirá en los apartados subsecuentes, la identificación de alguno de los FDCI relacionados con pronósticos adversos en pacientes con TEP submasiva y presión arterial inicial en rangos de normalidad, se encuentran bajo estudio en espera de demostrar un efecto benéfico (eficacia y seguridad) del empleo de tratamiento avanzado temprano y reconsiderar la definición de estabilidad hemodinámica en TEP submasiva.

Tratamiento en la Fase Aguda en TEP Submasiva

En primer término, debe garantizarse el soporte hemodinámico y respiratorio básicos y avanzados, teniendo en cuenta que en presencia de inestabilidad hemodinámica, la corrección de la hipoxemia y la estabilidad clínica se lograrán con el empleo temprano de terapias de reperfusión (1). La anticoagulación inicial en pacientes con probabilidad inicial intermedia o alta de TEP, habrá de iniciarse durante la espera de los resultados de estudios de laboratorio y/o gabinete, con mayor preferencia del empleo de HBPM sobre HNF. En caso de una carga de trombo importante se sugiere utilizar HNF para evitar el cruce de heparinas si el paciente requiere de tratamiento avanzado (1).

Terapias de reperfusión

Comprenden la trombólisis sistémica (rtPA, uroquinasa y estreptoquinasa), la trombólisis y trombectomía dirigida por catéter (ver tabla 6) y la embolectomía quirúrgica con o sin el empleo de oxigenación por membrana extracorpórea (1). Hasta el momento, pacientes con TEP submasiva, únicamente son considerados para anticoagulación (1,17).

Generalidades en el Tratamiento Avanzado en TEP Submasiva

En términos generales, no está claro si la terapia avanzada en contexto de TEP submasiva tiene un impacto sobre la evolución, la limitación funcional o la aparición de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en el seguimiento a largo plazo. Actualmente, el tratamiento de reperfusión primaria de rutina, en particular dosis completa de trombólisis sistémica, no se recomienda en este subgrupo, ya que el riesgo de las complicaciones hemorrágicas potencialmente mortales superan los beneficios esperados del tratamiento (8). Más aún, se recomienda el empleo

de un esquema de trombólisis de rescate por cualquiera de sus modalidades únicamente en pacientes que experimentan inestabilidad hemodinámica (5).

Como se ha mencionado con anterioridad, las guías internacionales de práctica clínica recomiendan el empleo de terapias de reperfusión en pacientes con TEP de riesgo alto por el inherente aumento de mortalidad temprana. Sin embargo, la trombólisis y la trombectomía dirigidas por catéter, así como los esquemas de trombólisis sistémica en dosis reducidas, están surgiendo como opciones prometedoras y posiblemente más seguras (5).

Trombólisis Sistémica en TEP Submasiva: Dosis Completa

Un metanálisis reciente indicó que la trombólisis sistémica puede en comparación con la anticoagulación estándar, mejorar la supervivencia. Sin embargo, el incremento en dos a tres veces del riesgo de hemorragia mayor limitaría su uso (5).

El estudio PEITHO (8), representa unos de los principales referentes en el campo de la terapia trombolítica en pacientes con TEP submasiva. Se trata de un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado y doble ciego, bajo un análisis de intención a tratar, en el cual se comparó la terapia trombolítica con tenecteplasa ajustada al peso (30-50mg) más HNF frente a placebo más anticoagulación estándar con heparina en 1,005 pacientes (media de edad 70 años). Los pacientes elegibles tenían datos de DVD por ecocardiografía o tomografía axial computarizada y lesión miocárdica definida por la elevación en las determinaciones séricas de troponina I y/o troponina T convencionales (6).

Los resultados de eficacia demostraron una reducción del evento primario (compuesto de muerte por cualquier causa o descompensación hemodinámica a los 7 días de la aleatorización) 2.6% frente a 5.6% en el grupo placebo (RM 0.44; IC 95%, 0.23-0.87; p=0.02), sin diferencia significativa en la mortalidad a 7 días y 30 días (1.2% en el grupo de tenecteplasa, frente 1.8% en grupo placebo; p=0.42 y 2.4% frente 3.2; p=0.42, respectivamente). En los resultados de seguridad se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en favor del grupo placebo en el porcentaje de eventos de sangrado mayor de acuerdo a la definición de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) de 11.5% en el grupo de tenecteplasa frente a 2.4% en el grupo placebo. Los eventos de sangrado mayor extracraneal ocurrieron en el 6.3% frente a 1.2%, nuevamente en favor del grupo placebo ($p < 0.001$). Finalmente, el 2.4% en el grupo de tenecteplase, frente a 1 solo caso en el grupo placebo representando el 0.2% ($p = 0.03$), sufrieron un evento cerebrovascular, en su mayoría hemorrágicos (6). Un análisis *post hoc* reciente del mismo ensayo, identificó el valor de presión arterial sistólica ≤ 110 mmHg, frecuencia respiratoria mayor o igual a 20 rpm e insuficiencia cardiaca previa, como factores asociados a un riesgo mayor de eventos adversos a los 30 días de seguimiento (RR 4.76 IC 95% 2.00-11.33, al menos uno de los anteriores), sugiriendo un efecto positivo con el empleo de tenecteplasa en este subgrupo de pacientes (16).

Otros análisis *post hoc* de ensayos de intervención han indicado una serie de factores de riesgo hemorrágico derivado de la terapia trombolítica que se indican a continuación (5):

- Acceso venoso femoral.
- Sexo femenino.
- Edad avanzada.

- Enfermedad vascular periférica.
- Evento cerebrovascular previo.

Trombólisis Sistémica en TEP Submasiva: Dosis bajas

En los últimos años, se ha hecho énfasis en la implementación de la administración de dosis seguras que incluyen esquemas de media dosis o dosis menores con el fin de demostrar tanto eficacia equiparable a la dosificación estándar, como una alternativa de mayor seguridad en complicaciones hemorrágicas. Tres estudios de intervención que estudiaron el esquema de 50 mg de alteplasa, de los cuales el estudio MOPETT (22) incluyó únicamente a pacientes con TEP submasiva, concluyeron su superioridad frente a anticoagulación estándar y eficacia similar al régimen estándar con 100 mg intravenosos de alteplase. Las tasas absolutas de hemorragia mayor en pacientes receptores de media dosis de trombólisis fueron menores con respecto a la dosificación estándar (5).

Trombólisis y Trombectomía Dirigidas por Catéter en TEP Submasiva

Actualmente, numerosos dispositivos se encuentran disponibles para su empleo en tromboembolia pulmonar, pero su seguridad y efectividad aún se encuentra limitada a estudios observacionales y de cohortes. Por ahora, únicamente el dispositivo de trombólisis por catéter asistida por ultrasonido *EkoSonic®* y el dispositivo de embolectomía mecánica *FlowRetriever®* han sido aprobados para su empleo en TEP (5).

El ensayo aleatorizado ULTIMA (10) comparó la administración de dosis bajas (10 a 20 mg) de rtPA dirigida por catéter asistida por ultrasonido frente al tratamiento anticoagulante estándar en 59 pacientes con TEP submasiva, el cual demostró que dicha técnica por catéter fue superior en

cuanto a la mejoría de la relación de diámetro ventricular derecho-izquierdo (VD/VI) en las primeras 24 horas. Estos resultados ecocardiográficos favorecedores fueron posteriormente respaldados por estudios de intervención con el mismo dispositivo en los cuales probaron diferentes estrategias de dosificación y tiempo de administración, a saber, el estudio SEATTLE II (11) (que incluyó también pacientes con TEP de riesgo alto) y el OPTALYSE PE (5).

En un estudio de revisión sistemática reciente que incluyó un total de 18 pacientes muy ancianos (media de edad 79.2 años, 75.86), de los cuales 2 pacientes sufieron TEP de riesgo alto, se identificaron dos eventos adversos graves relacionados a mortalidad; una hemorragia intracraneal asociada a trombólisis y una ruptura de la arteria pulmonar derecha como complicación secundaria al procedimiento, así como dos eventos de hemorragia gastrointestinal complicados con lesión renal aguda (LRA) transitoria. Adicionalmente, se documentó un solo caso de LRA y lesión hepática isquémica, atribuida a tiempo de infusión prolongado y un estado de hipoperfusión sistémica. En la mayoría de los pacientes sometidos a USCDT se registró una mejoría clínica y por parámetros ecocardiográficos. Dichos hallazgos, sugirieron la ausencia de un riesgo prohibitivo para la práctica de esta modalidad de reperfusión en pacientes muy ancianos con TEP submasiva y de alto riesgo, teniendo en cuenta la limitante del tamaño de muestra de este estudio (7).

Por su parte, el estudio FLARE (*FlowRetriever*®) demostró ser una alternativa eficaz en pacientes con TEP submasiva con resultados similares en cuanto a relación VD/VI por ecocardiografía y mejoría del promedio de la presión arterial pulmonar (5).

En cuanto a riesgo de hemorragia corresponde, un metanálisis de los estudios ULTIMA (10), SEATTLE-II (11) y OPTALYSE (12) estimó una tasa de hemorragia mayor de 1.4% en pacientes con TEP submasiva, porcentaje sustancialmente menor a las tasas de hemorragia reportadas en el estudio PEITHO. Los principales dispositivos de trombólisis y trombectomía dirigidas por catéter se describen en la tabla 6 (5).

Tabla 6: Resumen de las Principales Terapias Avanzadas Percutáneas en TEP			
Técnica	Dispositivo (Compañía)	Descripción	Tipo de Evidencia
Trombólisis dirigida por catéter	Catéter <i>pigtail</i> (Cook), UniFuse (AngioDynamics), Cragg-McNamara (Ev3 Endovascular)	El catéter es insertado directamente en el trombo y el agente trombolítico es liberado posteriormente	Estudios observacionales
Trombólisis por catéter asistida por ultrasonido	EkoSonic (BTG)	Catéter con presencia de un segundo lumen con un filmaneto que a su vez contiene múltiples transductores de ultrasonido de baja energía para la apertura de la ultraestructura del trombo y así facilitar la penetración del trombolítico	Ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados de grupos paralelos (ULTIMA, SEATTLE, OPTALYSE), 4 estudios prospectivos de grupo simple y 2 ensayos prospectivos aleatorizados
Embolectomía por fragmentación dirigida por catéter	Catéter <i>pigtail</i>	El catéter es insertado en la porción distal del trombo y es fragmentado con movimientos hacia adelante y atrás	Estudios observacionales

		durante la retracción proximal	
Embolectomía dirigida por catéter por succión	AngioVac (AngioDynamics), Indigo (Penumbra)	El trombo es aspirado a través de una bomba y el exceso de sangra aspirada es reintroducida vía bypass veno-venoso	Estudios observacionales
Embolectomía dirigida por catéter reolítica	AngioJet (Boston Scientific)	Corrientes de chorro de alta presión destruyen el trombo, el cual luego queda atrapado en una zona de baja presión y finalmente es aspirado por el catéter	Estudios observacionales. La FDA emitió una alerta sobre su uso en TEP por el alto riesgo de hemoptisis, bradiarritmias, hemoglobinuria, lesión renal y muerte
Embolectomía dirigida por catéter rotacional	Aspirex (Straub), Arrow-Trerotola (Teleflex), Cleaner (Argon Medical), Helix Clot Buster (Medtronic)	Elementos rotacionales destruyen y atrapan el trombo en zonas de baja presión	Estudios observacionales
Embolectomía dirigida por catéter por atrapamiento	FlowRetriever (Inari)	Discos autoexpandibles de nitinol se colocan en el trombo que lo entrapan y retraen al catéter	Ensayo fase II de grupo simple (FLARE)

Resultados a Largo Plazo Posterior a Tratamiento Avanzado en TEP Submasiva

El síndrome post-TEP, se define como la combinación de hallazgos clínicos, imagenológicos y hemodinámicos de deterioro funcional en sobrevivientes de un evento agudo de TEP. En los últimos años, está emergiendo como una importante complicación tardía que afecta tanto la calidad de vida, como los gastos sanitarios (5). Desafortunadamente, los hallazgos de los estudios TOPCOAT (23) (seguimiento de 3 meses a partir del evento índice) y el estudio PEITHO

(8), no documentaron mejorías en parámetros funcionales como la clase funcional de la *New York Heart Association*, distancia recorrida en la prueba de caminata de los 6 minutos o puntajes de calidad de vida (5).

Capítulo 3 – Metodología

Protocolo y registro

El diseño del estudio es una revisión sistematizada y metaanálisis de las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con TEP submasiva, quienes fueron tratados con terapia trombolítica en sus modalidades sistémica, dirigida por catéter y dirigida por catéter asistida por ultrasonido. Se aplicaron los elementos del *Informe Preferido para el Enfoque de Revisiones Sistemáticas y Metanálisis* (PRISMA, <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/>) para el reporte de la presente revisión sistemática y metanálisis y será inscrita en el *Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas* (PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>). Se realizó una estrategia de búsqueda en las bases de datos Pubmed, EBSCO, Wiley, Web of Science, Scopus y OpenGrey y finalmente se realizó una búsqueda manual (“snowbowling”). Se describieron y analizaron las características clínicas basales, las mediciones de estudios paraclínicos de interés, parámetros de DVD en estudios de imagen cardiovascular, la necesidad de tratamiento escalado de terapias de soporte vital (resultado de eficacia) y de los eventos hemorrágicos (resultado de seguridad) mayores, menores clínicamente relevantes y hemorragias intracraneales.

Criterios de Elegibilidad

Criterios de Inclusión:

- Pacientes adultos (> 18 años).
- Inicio de los síntomas del evento índice en un periodo no mayor a 14 días.
- Diagnóstico de tromboembolia pulmonar submasiva confirmada por estudios de imagen como AngioTAC pulmonar, gammagrama V/Q y/o angiografía pulmomar invasiva,

presencia de un puntaje PESI clase III – V o sPESI \geq a 1 punto, disfunción ventricular derecha (ecocardiografía o angioTAC pulmonar) y/o elevación de por lo menos alguno de los siguientes biomarcadores cardiacos PNC, proPNC-NT, troponina T o troponina I convencionales o de alta sensibilidad (1).

- Presión arterial sistólica \geq 90 mmHg.
- Presencia y descripción de FDCI que conllevaron a la decisión de tratamiento avanzado en cualquiera de sus modalidades (Tabla 5).
- Registro de la PAS con la cual los pacientes fueron llevados a terapia avanzada.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes menores de edad (< 18 años).
- Tromboembolismo pulmonar cuya severidad sea estratificada como masiva, alto riesgo y/o riesgo bajo.
- Ausencia de la determinación de la PAS con la cual se sometieron los pacientes a terapia avanzada de reperfusión.
- Hipotensión arterial inicial definida como presión arterial sistólica < 90 mmHg o la necesidad del empleo de vasopresores o inotrópicos intravenosos para mantener la presión arterial sistólica por encima de este valor.
- Pacientes que hayan sufrido de paro cardiorespiratorio durante su admisión.
- Pacientes tratados con trombectomía percutánea o quirúrgica.
- Inclusión de pacientes tratados con diferentes modalidades o distintos fármacos trombolíticos en un mismo estudio.
- Escritura del artículo en algún idioma ajeno al Español e Inglés.

- Ausencia de la descripción explícita de variables clínicas o paraclínicas que conllevaron al empleo de terapia avanzada en cualquiera de sus modalidades.
- Ausencia de variables de interés tales como PAS, modalidad de imagen confirmatoria de TEP, hallazgos imagenológicos o biomarcadores cardíacos compatibles con DVD.

Fuentes de información

La revisión sistematizada y metaanálisis se realizó a través de las bases de datos de la biblioteca digital del Tecnológico de Monterrey y otras fuentes de información abiertas: Pubmed, EMBASE, EBSCO, Web of Science, Wiley y Scopus. Se complementó la búsqueda de información con la base de datos de literatura gris OpenGrey. Finalmente, se recurrió a la búsqueda por el método de “*snowbowling*” como búsqueda manual para evitar la pérdida de información.

No se estableció contacto con los autores para obtener información sobre pacientes con información clínica y/o paraclínica incompleta.

Búsqueda

Se identificaron los estudios potencialmente elegibles de las bases de datos mencionadas, mediante el examen de títulos y resúmenes. Posteriormente, se obtuvieron artículos de texto completos para evaluar los criterios de elegibilidad.

Las palabras clave empleadas para la búsqueda fueron las siguientes:

- Tromboembolia pulmonar de riesgo intermedio-alto.
- Tromboembolia pulmonar submasiva.
- Tromboembolia con DVD

- Deterioro.
- Deterioro temprano.
- Trombólisis
- Tratamiento avanzado
- Fibrinólisis.
- Trombólisis por catéter.
- Trombólisis asistida por ultrasonido.
- Trombectomía mecánica

Se emplearon los siguientes términos de Búsqueda (Mesh; “*Medical Subject Headings*”) y se registraron el número total de resultados por base de datos de acuerdo a los distintos criterios de búsqueda como se indica a continuación:

1. (*‘intermediate risk pulmonary embolism’ OR ‘submassive pulmonary embolism’*) AND (*‘thrombolysis’ OR ‘fibrinolysis’*)

Pubmed: 433 resultados

EBSCO: 183 resultados

OpenGrey: 1 resultado

Scopus: 1194 resultados

Web of Science: 534 resultados

Wiley: 108 resultados

2. (*‘intermediate risk pulmonary embolism’*) AND (*‘thrombolysis’*)

Pubmed: 194 resultados

EBSCO: 50 resultados

OpenGrey: 0 resultados

Scopus: 513 resultados

Web of Science: 232 resultados

Wiley: 30 resultados

3. (*intermediate risk pulmonary embolism*) AND (*fibrinolysis*)

Pubmed: 37 resultados

EBSCO: 19 resultados

OpenGrey: 0 resultados

Scopus: 512 resultados

Web of Science: 87 resultados

Wiley: 14 resultados

4. (*intermediate risk pulmonary embolism*) AND (*deterioration*)

Pubmed: 26 resultados

EBSCO: 2 resultados

OpenGrey: 0 resultados

Scopus: 41 resultados

Web of Science: 22 resultados

Wiley: 17 resultados

5. (*intermediate risk pulmonary embolism*) AND (*early deterioration*)

Pubmed: 5 resultados

EBSCO: 0 resultados

OpenGrey: 0 resultados

Scopus: 0 resultados

Web of Science: 4 resultados

Wiley: 0 resultados

6. (*submassive pulmonary embolism*) AND (*thrombolysis*)

Pubmed: 248 resultados

EBSCO: 130 resultados

OpenGrey: 1 resultados

Scopus: 952 resultados

Web of Science: 313 resultados

Wiley: 89 resultados

7. (*submassive pulmonary embolism*) AND (*fibrinolysis*)

Pubmed: 35 resultados

EBSCO: 16 resultados

OpenGrey: 0 resultados

Scopus: 555 resultados

Web of Science: 100 resultados

Wiley: 45 resultados

8. (*submassive pulmonary embolism*) AND (*deterioration*)

Pubmed: 19 resultados

EBSCO: 11 resultados

OpenGrey: 0 resultados

Scopus: 77 resultados

Web of Science: 16 resultados

Wiley: 45 resultados

9. (*submassive pulmonary embolism*) AND (*early deterioration*)

Pubmed: 1 resultado

EBSCO: 0 resultados

OpenGrey: 0 resultados

Scopus: 0 resultados

Web of Science: 0 resultados

Wiley: 2 resultados

Selección de los Estudios

Tras la búsqueda inicial de información en las bases de datos mencionadas, se procedió a la eliminación de resultados duplicados y se filtraron los resultados en función del idioma, tipo de estudio y año de publicación. Finalmente, se dio lectura pareada a los títulos y resúmenes de los artículos de texto completo para evaluar su elegibilidad y se excluyeron aquellos estudios con ausencia de variables de interés, por consiguiente, los artículos restantes se incluyeron en la revisión sistemática y metaanálisis.

Proceso de recolección de datos

La búsqueda inicial de resultados se realizó en tres ocasiones con un mes de diferencia entre éstas por dos sub-investigadores individualmente. Posteriormente, los resultados arrojados de la búsqueda inicial se sometieron a un cotejo pareado para evitar sesgos de selección. En caso de confusión o discrepancia para la inclusión de algún estudio, el investigador principal (C.J.S.)

emitió la decisión final. Finalmente, se realizó una revisión en conjunta entre investigador principal y sub-investigadores para emitir una versión final.

La descripción de variables y estandarización de su captura se realizó de la siguiente manera:

Tabla 7: Descripción de variables de identificación de los estudios y estándares de captura de datos		
Variable	Descripción	Estandarización de Captura de Datos
ID	Identificación	Se capturará número de registro en orden creciente, comenzado por el dígito 1
Título	Título del artículo	Se registrará el título de manera idéntica a la publicación original, sin importar idioma de este. (P. ej. Efficacy and safety of high dose versus low dose streptokinase for treatment of submassive pulmonary embolism)
Autor(es)	Autor(es) del artículo revisado	Recabar de acuerdo con el siguiente sistema: Primer apellido. En caso de 2 o más autores: Primer apellido seguido de et al. (P. ej. Konstantinides et al.)
DOI	Identificador de objeto digital	Copiar y pegar el identificador DOI con hipervínculo de cada artículo individual (P. ej. 10.1055/s-0039-3401003)

Año	Año de publicación	Registrar los 4 dígitos del año de publicación (P. ej. 2021)
Tipo de Estudio	Metodología empleada de cada estudio individual	Capturar número correspondiente a metodología empleada del estudio de acuerdo con lo siguiente: 1 = Reporte de caso 2 = Serie de casos 3 = Revisión Sistemática 4 = Revisión sistemática y metanálisis 5 = Estudio aleatorizado controlado 6 = Cohorte prospectiva 7 = Cohorte retrospectiva
Número de Pacientes	Número de sujetos incluidos en el estudio	Registrar en números enteros
Número de Pacientes Sometidos a Terapia Trombolítica	Número de sujetos en el estudio que recibieron terapia trombolítica en cualquier modalidad	Registrar en número enteros
Modalidad Confirmatoria de TEP	Modalidad diagnóstica de la tromboembolia pulmonar	Indicar el número correspondiente a la modalidad confirmatoria de TEP, de acuerdo con lo siguiente: 1 = AngioTAC pulmonar 2 = Gammagrama V/Q 3 = Angiografía pulmonar invasiva

		En caso de existir más de 1 modalidad diagnóstica en la misma cohorte, indicar el número separado por “,” (P. ej. 1,2,3)
Terapia Trombolítica	Terapia trombolítica empleada y dosis de esta	Registrar el número correspondiente a la modalidad de la terapia trombolítica empleada como se indica a continuación: 1 = Trombólisis sistémica intravenosa 2 = Trombólisis guiada por catéter 3 = Trombólisis por catéter asistida por ultrasonido
Elegibilidad	El artículo cumple o no cumple con las variables de interés para su inclusión	Registrar el número de acuerdo con lo siguiente: 1 = Cumple 2 = No cumple

Elementos de Datos

Previa creación de la matriz de variables a analizar, la recolección de datos se realizó electrónicamente en el programa Microsoft Excel (Anexo 1). Las variables y su recolección de los estudios incluidos en la síntesis cualitativa y cuantitativa fueron las siguientes:

Tabla 8: Matriz de variables

Categoría	Variable	Tipo de Variable	Definición Operacional	Estándar de Captura de Datos
Perfil Clínico	Edad	Cuantitativa; continua; de razón	Edad en años cumplidos de los pacientes	Capturar en números enteros la edad de los pacientes (P. ej. 65). Para estudios distintos a reportes de casos o series de casos que comprendan 4 o más sujetos se reportará la media de edad con o sin el rango seguido del signo “±”. (Pj. 54.4 ± 11.2)
	Sexo	Cualitativa ; nominal	Sexo de los participantes	Únicamente para reportes de casos y series de casos, indicar de acuerdo con el siguiente sistema: 1 = Masculino 2 = Femenino
	Total de pacientes del sexo masculino	Cuantitativa	Número total de pacientes del sexo masculino	# total de pacientes masculinos. Aplica únicamente para estudios distintos

				a reportes de casos o series de casos
	Total de pacientes del sexo femenino	Cuantitativa	Número total de pacientes del sexo femenino	# total de pacientes del sexo femenino. Aplica únicamente para estudios distintos a reportes de casos o series de casos
	Comorbilidades	Cualitativa ; nominal	Enfermedades crónico-degenerativas basales de importancia en pacientes con tromboembolia pulmonar	Indicar el número correspondiente según el siguiente sistema: 1 = Hipertensión arterial 2 = Diabetes Mellitus (de cualquier tipo) 3 = EPOC 4 = Insuficiencia Cardíaca Crónica 5 = Enfermedad Renal Crónica (cualquier estadio) 6 = Otra comorbilidad Variable no mutuamente excluyente En caso de 2 o más comorbilidades presentes, indicar el número correspondiente

				separado por “,” (P. ej. 1,2,3,4)
	Otra(s) Comorbilidad(es)	Cualitativa ; nominal	Enfermedades crónico- degenerativas de base reportadas en pacientes con tromboembolia pulmonar, no listadas en el sistema anterior	Indicar nombre de entidad comórbil, solo si respuesta anterior fuera el número 6
	Factores de Riesgo	Cualitativa ; nominal	Factores comunes predisponentes para TEP	Indicar número de acuerdo con lo siguiente: 0 = No reportado 1 = Cáncer 2 = Cirugía reciente 3 = Inmovilización 4 = Tromboembolism o venoso previo 5 = Tabaquismo 6 = Anticonceptivos orales y/o terapia de sustitución hormonal 7 = Otros
	TEP submasiva	Cualitativa ; nominal	Ausencia de paro cardíaco, choque obstructivo (Definido por PA sistólica < 90 mmHg o vasopresores necesarios para alcanzar una PA > o = 90 mmHg a pesar de un adecuado	Variable dicotómica, de acuerdo con lo siguiente: 1 = Sí 2 = No

			<p>estado de volemia, en combinación con hipoperfusión orgánica), o hipotensión persistente (PA sistólica < 90 mmHg o una caída de la PA sistólica > o = 40 mmHg durante > 15 min, no causada por arritmia, hipovolemia o sepsis de nueva aparición).</p> <p>Además:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puntaje PESI clase III – V o sPESI > o = a 1 punto • Disfunción ventricular derecha (ecocardiografía o angioTAC pulmonar) • Elevación de biomarcadores cardíacos 	
	TEP Submasiva	Cualitativa ; nominal	Ausencia de paro cardíaco, choque obstructivo (Definido por PA sistólica < 90 mmHg o vasopresores necesarios para alcanzar una PA > o	Variable dicotómica, indicar número correspondiente de acuerdo con lo siguiente: 1 = Sí 2 = No

			<p>= 90 mmHg a pesar de un adecuado estado de volemia, en combinación con hipoperfusión orgánica), o hipotensión persistente (PA sistólica < 90 mmHg o una caída de la PA sistólica > o = 40 mmHg durante > 15 min, no causada por arritmia, hipovolemia o sepsis de nueva aparición)</p> <p>Además:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parámetros clínicos de gravedad de la TEP y/o comorbilidad : PESI clase III – V o sPESI ≥ 1 <p>más</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alguno (1 de 2) de los siguientes o ninguno: <ol style="list-style-type: none"> 1. Signos de disfunción del VD en ecocardiogra 	
--	--	--	---	--

			<p>ma (o AngioTAC pulmonar)</p> <p>2. Niveles elevados de cualquiera de los biomarcadores cardíacos como PNC, proPNC-NT, Troponina I o T convencional es y/o Troponina I o T de alta sensibilidad</p>	
	TEP de riesgo intermedio-alto	Cualitativa ; nominal	<p>Ausencia de paro cardíaco, choque obstructivo (Definido por PA sistólica < 90 mmHg o vasopresores necesarios para alcanzar una PA > o = 90 mmHg a pesar de un adecuado estado de volemia, en combinación con hipoperfusión orgánica), o hipotensión persistente (PA sistólica < 90 mmHg o una caída de la PA sistólica > o = 40 mmHg durante > 15 min, no</p>	<p>Variable dicotómica, de acuerdo con el siguiente sistema: 1 = Sí 2 = No</p>

			<p>causada por arritmia, hipovolemia o sepsis de nueva aparición).</p> <p>Además:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parámetros clínicos de gravedad de la TEP y/o comorbilidad : PESI clase III – V o sPESI ≥ 1 • Signos de disfunción del VD en ecocardiograma o AngioTAC pulmonar • Niveles elevados de biomarcadores cardíacos 	
	Disfunción ventricular derecha no especificada	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional que afecte la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, no descrito en alguno de los estudios incluidos en el análisis	Indicar su presencia o ausencia de acuerdo con lo siguiente: 1 = Sí 2 = No

	Disfunción ventricular derecha especificada	Cualitativa; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos y documentados que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, descrito en alguno de los estudios incluidos para el análisis	Indicar su presencia o ausencia de acuerdo con lo siguiente: 1 = Sí 2 = No
	Presión arterial sistólica	Cuantitativa; continua; de razón	Determinación del valor de PAS	Valor numérico, puede expresarse en media con o sin el rango seguido del símbolo “±”, según sea el caso
	Presión arterial diastólica	Cuantitativa; continua; de razón	Determinación del valor de PAD	Valor numérico, puede expresarse en media con o sin el rango seguido del símbolo “±”, según sea el caso
	Frecuencia cardiaca	Cuantitativa; continua; de razón	Determinación del valor de la FC	Valor numérico, puede expresarse en media con o sin el rango seguido del símbolo “±”, según sea el caso
	Frecuencia respiratoria	Cuantitativa; continua; de razón	Determinación del valor de la FR	Valor numérico, puede expresarse en media con o sin el rango seguido del

				símbolo “±”, según sea el caso
	SatO2 (%)	Cuantitativa; continua; de razón	Determinación inicial del valor de SatO2 por pulsioximetría	Se expresará en porcentajes, con o sin el rango, seguido del símbolo “%” (P. ej. 88%)
	Disnea	Cualitativa; nominal	Sensación subjetiva de falta de aire	Variable dicotómica, indicar según el siguiente sistema: 1 = Sí 2 = No Seguido del número total de pacientes que presentaron dicho signo o síntoma entre paréntesis. P. ej. 1 (34 pacientes)
	Síncope	Cualitativa; nominal	Pérdida súbita y temporal del estado de conciencia y del tono postural, de duración breve y con recuperación espontánea	Variable dicotómica, indicar según el siguiente sistema: 1 = Sí 2 = No Seguido del número total de pacientes que presentaron dicho signo o síntoma entre paréntesis. P. ej. 1 (34 pacientes)
	Pre-síncope	Cualitativa; nominal	Alteración súbita del estado de conciencia, sin que se produzca la	Variable dicotómica, indicar según el siguiente sistema:

			pérdida de la misma, de duración breve y recuperación espontánea	1 = Sí 2 = No Seguido del número total de pacientes que presentaron dicho signo o síntoma entre paréntesis. P. ej. 1 (34 pacientes)
	Hemoptisis	Cualitativa ; nominal	Expectoración hemática proveniente de la vía aérea	Variable dicotómica, indicar según el siguiente sistema: 1 = Sí 2 = No Seguido del número total de pacientes que presentaron dicho signo o síntoma entre paréntesis. P. ej. 1 (34 pacientes)
	Dolor torácico	Cualitativa ; nominal	Sensación álgida localizada en la zona situada entre el diafragma y la fosa supraclavicular.	Variable dicotómica, indicar según el siguiente sistema: 1 = Sí 2 = No Seguido del número total de pacientes que presentaron dicho signo o síntoma entre paréntesis. P. ej. 1 (34 pacientes)

Biomarcadores cardiacos y estudios de laboratorio principales	Dímero-D	Cuantitativa; continua; de razón	Producto de la degradación de la fibrina	Valor numérico ND = No disponible Seguido de la unidad de medida empleada para el reporte del resultado de la determinación sérica del estudio de laboratorio (P. ej. Ng/dl)
	PNC	Cuantitativa; continua; de razón	Polipéptido expresado en suero de los pacientes como respuesta al estiramiento de las células miocárdicas	Valor numérico ND = No disponible Seguido de la unidad de medida empleada para el reporte del resultado de la determinación sérica del estudio de laboratorio (P. ej. Ng/dl)
	proPNC-NT	Cuantitativa; continua; de razón	Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B expresado en suero de los pacientes como respuesta al estiramiento de las células miocárdicas	Valor numérico ND = No disponible Seguido de la unidad de medida empleada para el reporte del resultado de la determinación sérica del estudio de laboratorio (P. ej. Ng/dl)
	Troponina I (a-s)	Cuantitativa; continua; de razón	Enzima miocárdica expresada en suero de los pacientes como respuesta a la	Valor numérico ND = No disponible

			lesión miocárdica y/o necrosis	Seguido de la unidad de medida empleada para el reporte del resultado de la determinación sérica del estudio de laboratorio (P. ej. Ng/dl)
	Troponina T (a-s)	Cuantitativa; continua; de razón	Enzima miocárdica expresada en suero de los pacientes como respuesta a la lesión miocárdica y/o necrosis	Valor numérico ND = No disponible Seguido de la unidad de medida empleada para el reporte del resultado de la determinación sérica del estudio de laboratorio (P. ej. ng/dl)
	SatAO2	Cuantitativa; continua; de razón	Determinación en sangre arterial del contenido de oxígeno expresados en milímetros de mercurio (mmHg)	Valor numérico ND = No disponible Seguido de la unidad de medida empleada para el reporte del resultado de la determinación sérica del estudio de laboratorio
Hallazgos electrocardiográficos	EKG	Cualitativa	Hallazgos en electrocardiograma inicial	Indicar hallazgos electrocardiográficos iniciales reportados en el texto del artículo en cuestión (P. ej. "Elevación

				Segmento ST en AVR")
Hallazgos ecocardiográficos	VD/VI	Cuantitativa	Obtener una razón a partir de la división del diámetro del VD en el eje apical de 4 cámaras entre el diámetro del VI en la misma ventana ecocardiográfica (4 cámaras)	Valor numérico ND = No disponible
	PSAP	Cuantitativa; continua; de razón	Presión sistólica de la arteria pulmonar expresado en milímetros de mercurio (mmHg)	Valor numérico ND = No disponible
	TAPSE	Cuantitativa; continua; de razón	Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo expresado en milímetros	Valor numérico ND = No disponible
	Foramen oval permeable (FOP)	Cualitativa; nominal	Persistencia de la abertura del agujero oval interauricular	Variable dicotómica, indicar según lo siguiente: 1 = Sí 2 = No
	Signo de McConell	Cualitativa; nominal	Alteración de la movilidad regional parietal del VD observada en ventana apical de 4 cámaras con aquinesia o hipoquinesia en los segmentos medios y basales de la pared libre y relativa	Variable dicotómica, indicar según lo siguiente: 1 = Sí 2 = No

			preservación de la región apical	
	Fracción de acortamiento del VD	Cuantitativa; continua; de razón	Medida obtenida en la ventana ecocardiográfica apical de 4 cámaras, se traza manualmente el área del VD en diástole y sístole y se realiza la resta del área diastólica menos el área sistólica, se divide entre el área diastólica y posteriormente es multiplicada por 100 para obtener el valor porcentual	Indicar cifra porcentual (P. ej. 44%)
	Disfunción ventricular derecha especificada por ecocardiografía: Ventrículo derecho alargado, vista paraesternal eje largo	Cualitativa; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que haya sido descrito y/o cuantificado en alguno de los estudios incluidos para el análisis estadístico	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No
	Disfunción ventricular derecha especificada por	Cualitativa; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente

	ecocardiografía: VD dilatado con VD/VI basal > 0,9 con o sin signo de McConnell, vista de cuatro cámaras		afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que haya sido descrito y/o cuantificado en alguno de los estudios incluidos para el análisis estadístico	de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No
	Disfunción ventricular derecha especificada por ecocardiografía: Aplanamiento del septum interventricular, vista de eje corto paraesternal	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que haya sido descrito y/o cuantificado en alguno de los estudios incluidos para el análisis estadístico	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No
	Disfunción ventricular derecha especificada por ecocardiografía: Vena cava inferior distendida con colapsabilidad inspiratoria	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que haya sido descrito y/o cuantificado en alguno de los	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No

	disminuida, vista subcostal		estudios incluidos para el análisis estadístico	
	Disfunción ventricular derecha especificada por ecocardiografía: Signo 60/60: coexistencia de tiempo de aceleración de la eyección pulmonar <60 ms y "muesca" mesosistólica con gradiente tricuspídeo Pico levemente elevado (<60 mmHg)	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que haya sido descrito y/o cuantificado en alguno de los estudios incluidos para el análisis estadístico	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No
	Disfunción ventricular derecha especificada por ecocardiografía: Trombo móvil en VD (trombo en tránsito)	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que haya sido descrito y/o cuantificado en alguno de los estudios incluidos para el análisis estadístico	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No

	Disfunción ventricular derecha especificada por ecocardiografía: TAPSE < 16 mm	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que haya sido descrito y/o cuantificado en alguno de los estudios incluidos para el análisis estadístico	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No
	Disfunción ventricular derecha especificada por ecocardiografía: Disminución de la velocidad sistólica pico (S') del anillo tricuspídeo (< 9,5 cm/s)	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que haya sido descrito y/o cuantificado en alguno de los estudios incluidos para el análisis estadístico	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No
	Disfunción ventricular derecha especificada por ecocardiografía: Signo de McConell	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No

			o expulsar sangre, que haya sido descrito y/o cuantificado en alguno de los estudios incluidos para el análisis estadístico	
	Disfunción ventricular derecha especificada por ecocardiografía: Otro	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que haya sido descrito y/o cuantificado en alguno de los estudios incluidos para el análisis estadístico	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No
Hallazgos en AngioTAC pulmonar	Confirmación de TEP	Cualitativa	Presencia de defectos de llenado en arterias pulmonares	Variable dicotómica 1 = Sí 2 = No
	Disfunción ventricular derecha no especificada por angioTAC	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional que afecte la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que no haya sido descrito y/o cuantificado en algún estudio en	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No

			particular incluido para el análisis	
	Disfunción ventricular derecha por angioTAC: Posición anormal del tabique interventricular	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional que afecte la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que no haya sido descrito y/o cuantificado en algún estudio en particular incluido para el análisis	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No
	Disfunción ventricular derecha por angioTAC: Reflujo de contraste de la vena cava inferior	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que haya sido descrita y/o cuantificada en algún estudio en particular incluido para el análisis	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No
	Disfunción ventricular derecha por angioTAC: Relación entre el diámetro del VD y el diámetro del VI en	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre,	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No

	proyección de 4 cámaras > 0.9		que haya sido descrita y/o cuantificada en algún estudio en particular incluido para el análisis	
	Disfunción ventricular derecha por angioTAC: volumen tridimensional del VD a la relación volumen del VI > 1.2	Cualitativa ; nominal	Trastorno cardiovascular estructural o funcional específicos que afecten la capacidad del ventrículo derecho para llenar o expulsar sangre, que haya sido descrita y/o cuantificada en algún estudio en particular incluido para el análisis	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No
Hallazgos gammagrama V/Q	Confirmación de TEP	Cualitativa ; nominal	Presencia de defectos de perfusión pulmonar	Variable dicotómica, indicar número correspondiente de acuerdo con lo siguiente: 1 = Sí 2 = No
Hallazgos angiografía pulmonar invasiva	Confirmación de TEP	Cualitativa ; nominal	Presencia de defectos de llenado de contraste arterial pulmonar	Variable dicotómica, indicar el número correspondiente de acuerdo con el siguiente sistema 1 = Sí 2 = No
Tratamiento trombolítico	Modalidad de tratamiento	Cualitativa ; nominal	Modalidad de la terapia trombolítica empleada en el	Indicar de acuerdo con lo siguiente:

			tratamiento de los pacientes con TEP submasiva	1 = trombólisis sistémica intravenosa 2 = trombólisis por catéter 3 = trombólisis asistida por ultrasonido Mutuamente excluyente
	Nombre del agente trombolítico	Cualitativa ; nominal	Nombre del agente trombolítico empleado en el tratamiento de los pacientes con TEP submasiva	Indicar nombre del agente trombolítico de acuerdo con el siguiente sistema: 1 = alteplase 2= estreptoquinasa 3 = tenecteplasa 4= urokinasa
	Dosis	Cuantitativa	Dosis de trombolítico empleado	Valor numérico, seguido de unidad de medida abreviada (P. ej. 50 mg)
Anticoagulación adjunta	Anticoagulante seleccionado	Cualitativa ; nominal	Medicamento o sustancia empleada para inhibir o retardar al sistema de coagulación	Indicar número de acuerdo con lo siguiente: 0 = No disponible 1 = Heparina no fraccionada 2 = Heparina de bajo peso molecular 3 = Fondaparinux 4 = Rivaroxabán 5 = Apixabán 6 = Dabigatrán

				7 = Edoxabán 8 = Antagonistas de la vitamina K 9 = Argatroban 10 = Dalteparina
	Vía de administración	Cualitativa ; nominal	Ruta de entrada por el cual se introduce un fármaco al organismo para producir sus efectos	Indicar de acuerdo con lo siguiente: 0 = No disponible 1 = Intravenosa 2 = Vía oral 3 = Subcutánea
	Dosis	Cuantitativa	Cantidad medida del medicamento en cuestión	Valor numérico, seguido de unidad de medida abreviada para dicha dosis (P. ej. 60 mg) 0 = No disponible
Efectividad	Escalamiento de tratamiento	Cuantitativa	Pacientes que requirieron trombólisis de rescate, inotrópicos intravenosos, vasopresores intravenosos y/o escalamiento en la modalidad de administración de oxígeno suplementario	Número total de pacientes que requirieron escalamiento del tratamiento de soporte hemodinámico y/o de oxigenoterapia ND = No disponible
Seguridad	Complicaciones hemorrágicas de cualquier tipo	Cuantitativa	Total de pacientes que sufrieron alguna complicación hemorrágica independientemente de su clasificación	# pacientes con complicaciones hemorrágicas de cualquier tipo ND = No disponible

	Sangrado menor clínicamente relevante	Cuantitativa	<p>Presencia de sangrado con ausencia de los siguientes puntos:</p> <p>1. Sangrado sintomático en un área y un órgano crítico como intracraneal, intra-espinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico o intramuscular asociado a síndrome compartimental</p> <p>Sangrado que produzca una caída de la hemoglobina ≥ 20 g/l (1,24 mmol/l) o que precise de la transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes o sangre total</p>	# pacientes que presentaron sangrado menor ND = No disponible
	Pacientes con sangrado mayor	Cuantitativa	Sangrado con la presencia de alguna o ambas de las siguientes características:	# pacientes que presentaron sangrado mayor ND = No disponible

			<p>1. Sangrado sintomático en un área y un órgano crítico como intracraneal, intra-espinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico o intramuscular asociado a síndrome compartimental</p> <p>Sangrado que produzca una caída de la hemoglobina ≥ 20 g/l (1,24 mmol/l) o que precise de la transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes o sangre total</p>	
	Pacientes con hemorragia intracraneal	Cuantitativa	Sangrado focal o difuso desde uno o más vasos sanguíneos hacia el parénquima cerebral	# pacientes con HIC ND = No disponible

Riesgo de Sesgo en Estudios Individuales

Para la reducción del riesgo potencial de sesgos de selección se realizó la extracción pareada de la información. Por otra parte, se analizó la información obtenida de la literatura gris y de la búsqueda manual para la disminución del riesgo de sesgo de reporte.

López-de la Garza, H. Jerjes-Sánchez, C. **“Factores de Deterioro Clínico Inminente para Tratamiento Avanzado en Tromboembolia Pulmonar Submasiva: Revisión Sistemática y Metaanálisis”**. Versión 6, 24-Oct-21

Criterios de Calidad

Ambos sub-investigadores (H.L.G y J.A.G.G.L) realizaron una evaluación de la calidad utilizando la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), que contiene 9 dominios, para los estudios de cohortes y de casos y controles. Para estudios transversales, se utilizó el Instrumento de Evaluación Crítica de Prevalencia (PCAI), que contiene 10 dominios.

Síntesis de resultados

Posterior al término de las etapas de extracción de la información, se optó por describir y analizar la información clínica y paraclínica, objetivos de eficacia y de seguridad de pacientes trombolizados en 35 estudios que conformaron la revisión sistemática a manera de 2 grupos: Grupo 1 estudios aleatorizados controlados y estudios de cohortes y el Grupo 2 de reportes y series de casos. Para el metaanálisis, únicamente 9 estudios fueron elegibles para la evaluación del efecto de las determinaciones de PAS en el empleo de terapias avanzadas de reperfusión.

Softwares empleados para estadística descriptiva de revisión sistemática: Stata 17® y Microsoft Excel®.

Análisis de efecto

Se empleó el modelo de efectos aleatorio y modelo de efectos fijo para variables continuas e intervalos de confianza al 95%, para definir el efecto de la presión arterial sistólica (PAS) sobre la decisión de empleo de terapia de reperfusión avanzada.

Softwares empleados: Cochrane RevMan 5.4® y MedCalc 20.014®.

Análisis de heterogeneidad

A través del estadístico I², se estimó la heterogeneidad cuyo resultado fue del 0%, que denota una adecuada homogeneidad de los datos de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Softwares empleados: Cochrane RevMan 5.4® y MedCalc 20.014®.

Riesgo de sesgo entre estudios

Los estudios incluidos en el metaanálisis fueron evaluados a través de la herramienta QUIPS (24) para la estimación del riesgo de sesgo entre estudios, a través de los siguientes dominios:

1. Participación en el estudio
2. Desgaste del estudio
3. Medidas de factores pronósticos
4. Medidas de desenlaces
5. Confusores en el estudio
6. Análisis estadístico y reporte

El riesgo de sesgo total fue estimado como moderado de acuerdo con esta herramienta (Ver Ilustración).















	Participación en el Estudio	Desgaste del Estudio	Medidas de Factores Pronósticos	Medidas de Desenlaces	Confusores en el Estudio	Análisis Estadístico y Reporte	Riesgo de Sesgo Total
Fasullo et al. (2011)							
Kucher et al. (2013)							
Meyer et al. (2014)							
Krog et al. (2020)							
Konstantinides et al. (2017)							
Sinha et al. (2016)							
Nobre et al. (2024)							
Mi et al. 2013							
Weng et al. (2021)							



Ilustración 1: Herramienta QUIPS para Riesgo de Sesgos.

Finalmente, se empleó la gráfica de embudo “*funnel plots*”, para la evaluación de sesgos de reporte en los estudios incluidos en el metanálisis. Softwares empleados: Cochrane RevMan 5.4 y MedCalc 20.014. (Ver Ilustración).

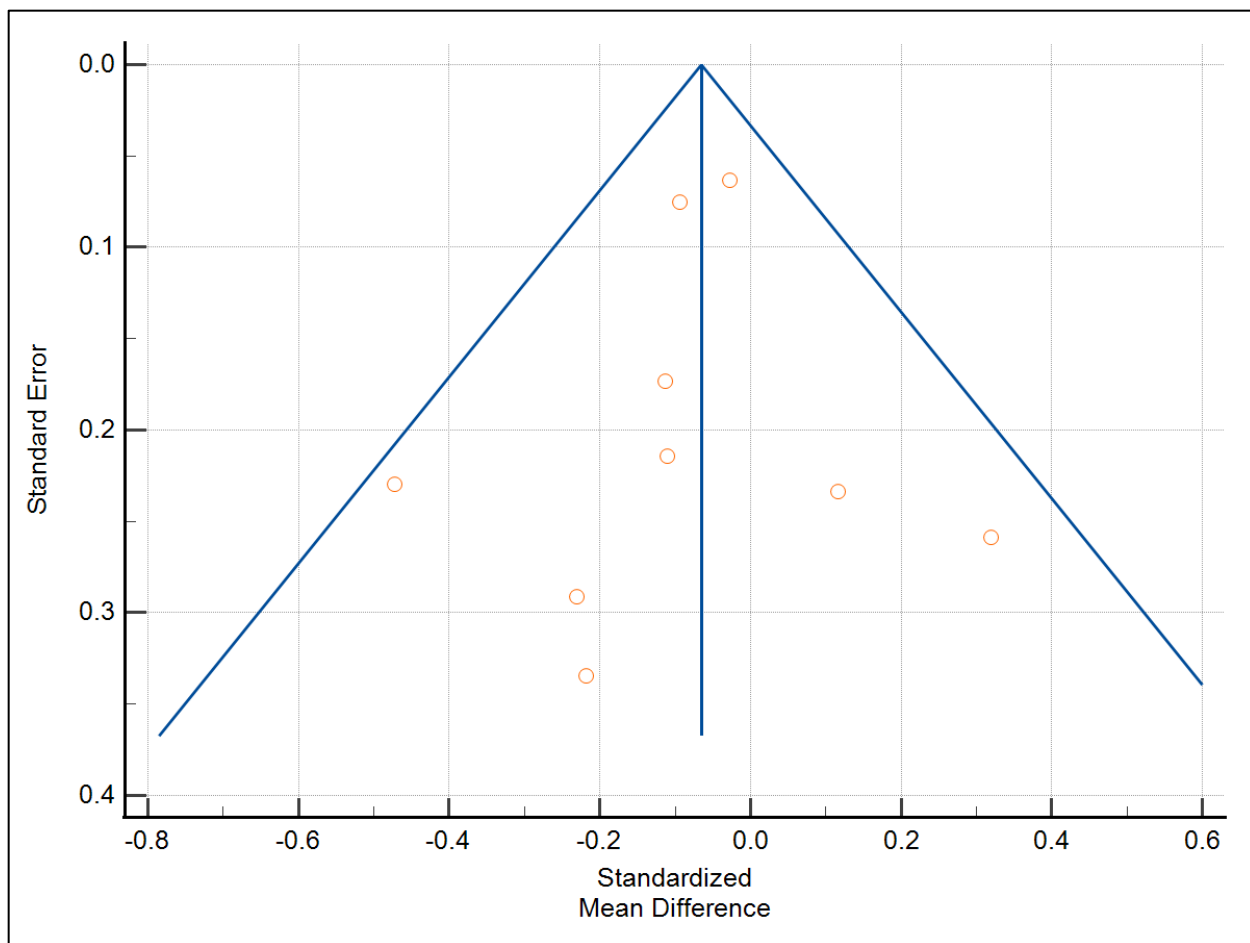


Ilustración 2: Diagrama de Embudo “*Funnel Plot*” para Sesgos de Publicación.

Conflicto de interés

Los autores no presentan conflictos de interés para el presente trabajo.

Organización

- **Carlos Jerjes Sánchez Díaz:** Fungió como el investigador principal, supervisó avances de la extracción de información en las distintas fuentes, la versión final para el sometimiento a comité de ética del Tecnológico de Monterrey, el análisis de resultados y estrategias editoriales.

- ***Héctor López de la Garza***: sub-investigador, llevó a cabo el proceso de sometimiento a comité de ética del Tecnológico de Monterrey, la búsqueda en las bases de datos de la biblioteca digital, literatura gris y la búsqueda manual en 3 ocasiones con diferencia de 1 mes entre cada una. Finalmente, generará los resultados estadísticos, discusión de los resultados, conclusiones del estudio y el escrito final.
- ***Jaime Alberto Guiseppe Guajardo Lozano***: sub-investigador, llevará a cabo la búsqueda individual en las bases de datos de la biblioteca digital, literatura gris y la búsqueda manual en 3 ocasiones con diferencia de 1 mes entre cada una.

Financiamiento

No se requirieron recursos de infraestructura especiales o económicos para la realización del presente estudio.

Capítulo 4 – Resultados

Selección de estudios

En primer término, mediante los *Lineamientos de Informe Preferidos para el Enfoque de Revisiones Sistemáticas y Metanálisis* (PRISMA) se identificaron 6,913 resultados en las bases de datos electrónicas: Pubmed, Scopus, Wiley, Web of Science, Ebsco y OpenGrey durante el periodo comprendido 01 de enero 2010 – 01 de septiembre 2021. Posteriormente, se complementaron los resultados iniciales a través de una búsqueda manual, en el mismo periodo, por el método de snowbowling que añadió 24 resultados.

Al término de la identificación inicial, se eliminaron 4,541 resultados por duplicidad durante la fase de tamizaje y se evaluaron 2,396 resultados para elegibilidad. De estos se excluyeron 1,832 resultados por tipo de artículo, idioma y año de publicación. Posteriormente, se evaluaron 564 artículos de texto completo fueron evaluados para elegibilidad, de los cuales 524 fueron excluidos por la ausencia de variables de interés.

Finalmente, se incluyeron 35 artículos que cumplieron criterios de elegibilidad y variables de interés fueron sometidos a estadística descriptiva como parte de la revisión sistemática y de los cuales 9 estudios (7 estudios aleatorizados controlados y 2 estudios de cohortes) se incluyeron en el metaanálisis (Ver Ilustración 1).

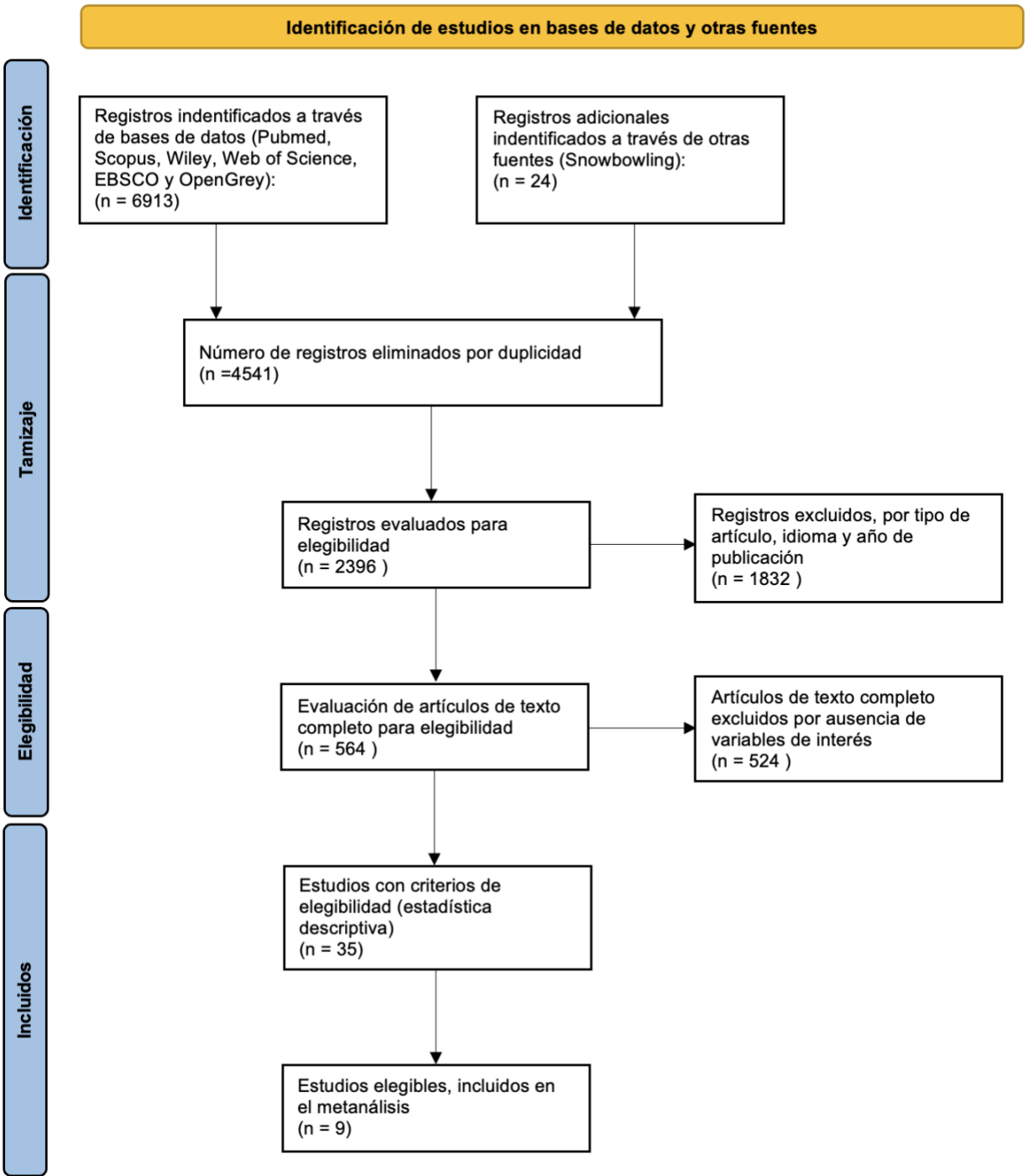


Ilustración 3: Diagrama de Flujo Protocolo PRISMA para la Identificación de Estudios.

Características de los Estudios

Se obtuvieron 6,937 artículos de los cuales 35 (0.5%) se incluyeron en la revisión sistemática [N = 1,871 pacientes trombolizados; Grupo 1: 1,842 pacientes (98.5%) y Grupo 2: 29 pacientes (1.5%); 901 (48.2%) mujeres] y 9 estudios [Grupo de intervención (N = 1,134 pacientes) y grupo control (N = 1,099 pacientes)] fueron incluidos en el metaanálisis.

En cuanto a características de los estudios individuales se obtuvieron los siguientes resultados:

- Estudios aleatorizados controlados: 9 estudios.
- Cohortes prospectivas: 6 estudios.
- Cohortes retrospectivas: 7 estudios.
- Reportes de casos: 9 estudios.
- Series de casos: 4 estudios.

Resultados de la Revisión Sistemática

Un total de 35 artículos fueron incluidos en la revisión sistemática [N = 1,871 pacientes trombolizados; Grupo 1: 1,842 pacientes (98.5%) y Grupo 2: 29 pacientes (1.5%); Medias de edad: Grupo 1: 61.3 años y Grupo 2: 60.6 años; 901 (48.2%) mujeres] fueron incluidos en la revisión sistemática.

Signos Vitales en Pacientes con TEP Submasiva y Tratamiento Avanzado

El 77.1% de los artículos incluidos en la revisión sistemática reportaron una determinación puntual de PAS, en los cuales la media ponderada del total de pacientes contenidos en los

estudios fue de 129.2 mmHg y 125.8 mmHg para los Grupos 1 y 2 respectivamente. La media ponderada de los signos vitales restantes se indica en la Tabla 9.

Antecedentes Médicos de Pacientes con Tratamiento Avanzado

De acuerdo con el número total de estudios contenidos en la revisión sistemática (N = 35 estudios), el 51.4% de los estudios reportaron diabetes mellitus (de cualquier tipo), 37.1% hipertensión arterial, 34.3% EPOC, 20% insuficiencia cardiaca, 11.4% enfermedad renal crónica y 60% reportaron otras entidades comórbiles distintas a las anteriores. Las frecuencias con respecto al número total de pacientes en los Grupos 1 y 2 se muestran en la Tabla 9.

Factores de Riesgo para TEP de Pacientes con Tratamiento Avanzado

El factor de riesgo para TEP reportado con mayor frecuencia con respecto al total de pacientes en ambos grupos fue el tromboembolismo venoso previo (Grupo 1: 343 (18.6%) pacientes y Grupo 2: 6 (20.7%) pacientes). Las frecuencias del resto de factores de riesgo de acuerdo con el total de pacientes entre los grupos se detallan en la Tabla 9.

Presentación Clínica de Pacientes con TEP con Tratamiento Avanzado

El orden decreciente de las frecuencias de presentación clínica en los estudios (N = 35 estudios) fue el siguiente:

- Disnea 57.1%.
- Síncope 45.7%.
- Dolor torácico 31.4%.

- Pre-síncope 5.7%.
- Hemoptisis 2.9%.

Las frecuencias de las presentaciones clínicas de acuerdo con el total pacientes con TEP y tratamiento avanzado se observan en la Tabla 9.

Tabla 9: Características Basales de los Pacientes con TEP Submasiva con Tratamiento Avanzado			
Variables	Información Disponible (%) (No. Total de Estudios: 35)	Grupo 1: Resultados Cohortes y Estudios Controlados Aleatorizados (N = 1842 pacientes)	Grupo 2: Resultados Reportes de Casos y Series de Casos (N = 29 pacientes)
Total de Pacientes No. (%)	3083 (100)	3054 (99.1)	29 (0.9)
Total de Pacientes Trombolizados No. (%)	1871 (100)	1842 (98.5)	29 (1.5)
Características Demográficas de Pacientes con Tratamiento Avanzado			
Edad (años)	35/35 (100)†	61.3*	60.6*
Sexo masculino No. (%)	34/35 (97.1)†	946 (51.6)¶	17 (58.6)¶
Sexo femenino No. (%)	34/35 (97.1)†	889 (48.4)¶	12 (41.4)¶
Signos vitales de Pacientes con Tratamiento Avanzado			
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	27/35 (77.1)†	129.2*	125.8*
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	17/35 (48.6)†	80.8*	77.6*
Frecuencia Cardíaca (lpm)	26/35 (74.3)†	102.0*	107.1*
Frecuencia Respiratoria (rpm)	20/35 (57.1)†	22.1*	22.6*
Saturación de Oxígeno (%)	20/35 (57.1)†	92.4*	83.9*
Antecedentes Médicos de Pacientes con Tratamiento Avanzado			
Hipertensión Arterial No. (%)	13/35 (37.1)†	200 (10.9)§	10 (34.5)§
Diabetes Mellitus No. (%)	18/35 (51.4)†	153 (8.3)§	5 (17.2)§
EPOC No. (%)	12/35 (34.3)†	78 (4.2)§	4 (13.8)§
Insuficiencia Cardíaca No. (%)	7/35 (20)†	67 (3.6)§	0 (0)§

Enfermedad Renal Crónica No. (%)	4/35 (11.4)†	24 (1.3)§	1 (3.4)§
Otros No. (%)	21/35 (60)†	14 (0.8)§	15 (51.7)§
Factores de Riesgo para TEP de Pacientes con Tratamiento Avanzado			
Cáncer No. (%)	17/35 (48.6)†	125 (6.8)§	3 (10.3)§
Cirugía Reciente No. (%)	15/35 (42.9)†	122 (6.6)§	3 (10.3)§
Inmovilización No. (%)	13/35 (37.1)†	167 (9)§	3 (10.3)§
Tromboembolismo venoso previo No. (%)	13/35 (37.1)†	343 (18.6)§	6 (20.7)§
Tabaquismo No. (%)	16/35 (45.7)†	164 (8.9)§	3 (10.3)§
Anticonceptivos orales ó sustitución hormonal No. (%)	9/35 (25.7)†	68 (3.7)§	1 (3.4)§
Presentación Clínica de Pacientes con Tratamiento Avanzado			
Disnea No. (%)	20/35 (57.1)†	353 (19.1)§	23 (79.3)§
Síncope No. (%)	16/35 (45.7)†	75 (4.1)§	8 (27.6)§
Pre-síncope No. (%)	2/35 (5.7)†	1 (0.1)§	1 (3.4)§
Hemoptisis No. (%)	1/35 (2.9)†	1 (0.1)§	0 (0)§
Dolor torácico No. (%)	11/35 (31.4)†	165 (9)§	5 (17.2)§
* Media ponderada. † Total de artículos que aportaron datos sujetos a análisis estadístico. ‡ Total de pacientes reportados en los estudios. § Frecuencia y porcentajes de acuerdo al número total de pacientes reportados en los estudios.			

Modalidad Diagnóstica de TEP Submasiva y Diagnóstico de DVD en Estudios Incluidos

De acuerdo con el total de estudios incluidos en la revisión sistemática el angioTAC pulmonar fue el estudio más frecuentemente utilizado para el diagnóstico de TEP (Grupo 1: 95.5% y Grupo 2: 92.3%). El diagnóstico de DVD se realizó más frecuentemente con ecocardiografía en relación con angioTAC pulmonar [Ecocardiografía (Grupo 1: 91% y Grupo 2: 62%) vs. AngioTAC pulmonar (Grupo 1: 59% y Grupo 2: 46.2%)]. El resto de las frecuencias de parámetros de DVD específicos se detallan en la Tabla 10. Para el caso específico de la PSAP, se analizó como media ponderada cuyos resultados para los Grupos 1 y 2 fue de 57.2 mmHg y 55.4 mmHg respectivamente.

Confirmación Bioquímica de DVD en los Estudios de Pacientes con Tratamiento Avanzado

En orden decreciente de frecuencias de las determinaciones anormales de biomarcadores cardiacos se observaron de la siguiente manera (Ver Tabla 10):

- Troponina I (elevada): 25.8%.
- proPNC-NT (elevado): 20%.
- Troponina T (elevada): 17.1%.
- PNC (elevado): 20%.

Tabla 10: Evaluación Diagnóstica en Estudios de Pacientes con TEP Submasiva con Tratamiento Avanzado			
Variables	Información Disponible (%) (No. Total de Estudios: 35)	Grupo 1: Resultados Cohortes y Estudios Controlados Aleatorizados (No. Estudios: 22; ECA: 9, Cohortes 13)	Grupo 2: Resultados Reportes de Casos y Series de Casos (No. Estudios: 13; Reportes de Caso: 9, Series de Casos: 4)
Modalidad diagnóstica en Estudios de TEP Submasiva en Pacientes con Tratamiento Avanzado			
AngioTAC Pulmonar No. (%)	33/35 (97.1)†	21(95.5)	12 (92.3)
Gammagrama V/Q No. (%)	4/35 (11.4)†	3 (13.6)	1 (7.7)
Angiografía Pulmonar No. (%)	2/35 (5.7)†	2 (9.1)	0 (0.0)
Disfunción Ventricular Derecha por Ecocardiografía en Estudios de Pacientes con Tratamiento Avanzado			
Total de Estudios con DVD por Ecocardiografía No. (%)	29/35(82.9)†	20 (91)	8(62)
Relación VD/VI > 0.9 No. (%)	15/35(42.9)†	17 (77.3)	5 (38.5)
PSAP (mmHg)	15/35(42.9)†	57.2*	55.4*
TAPSE < 16 (mm) No. (%)	2/35(5.7)†	2 (9.1)	0 (0)
Foramen Oval Permeable No. (%)	1/35(2.9)†	0 (0)	1 (7.7)
Trombo en Tránsito No. (%)	3/35(8.6)†	0 (0)	2 (15.4)

Dilatación VD No. (%)	16/35(45.7)†	7 (31.9)	9 (69.2)
Signo de McConnell No. (%)	19/35(54.3)†	7 (31.9)	13(100)
Aplanamiento Septum Interventricular No. (%)	8/35(22.9)†	4 (18.2)	4 (30.8)
Otros No. (%)	8/35(22.9)†	5 (22.8)	3 (23.1)
Disfunción Ventricular Derecha por AngioTAC en Estudios de Pacientes con Tratamiento Avanzado			
Total de Estudios con DVD por AngioTAC No. (%)	19/35(54.3)†	13 (59)	6 (46.2)
Relación VD/VI > 0.9 No. (%)	14/35(40)†	10 (45.5)	4 (30.8)
Posición Anormal Tabique Interventricular No. (%)	3/35(8.6)†	2 (9)	1 (7.7)
Relación por Volumen > 1.2 No. (%)	0/35(0)†	0 (0)	0 (0)
Reflujo de contraste en VCI No. (%)	5/35(14.3)†	4 (18.2)	1 (7.7)
Confirmación de Lesión Miocárdica en Estudios de Pacientes con Tratamiento Avanzado			
Troponina-I elevada No. (%)	9/35(25.8)†	5 (22.7)§	4 (30.8)§
Troponina-T elevada No. (%)	6/35(17.1)†	3 (13.6)§	2 (15.4)§
PNC elevado No. (%)	5/35(14.3)†	2 (9)§	3 (23.1)§
proPNC-NT elevado No. (%)	7/35(20)†	0 (0)§	7 (53.9)§
Otros Biomarcadores Cardiacos en Estudios de Pacientes con Tratamiento Avanzado			
Dímero-D elevado No. (%)	10/35(28.6)†	1 (4.5)§	9 (69.2)§
* PSAP; Media ponderada de los valores reportados en los estudios. † Total de artículos que aportaron datos sujetos a análisis estadístico. § Frecuencia de resultados elevados de acuerdo al total de los estudios que lo reportaron.			

Modalidades de Tratamiento Avanzado en los Estudios de Pacientes con TEP Submasiva

La trombólisis sistémica fue utilizada en el 54.3% de los estudios incluidos, seguido de la trombólisis guiada por catéter y asistida por ultrasonido en el 37.1%. Alteplasa y tenecteplasa fueron los fármacos trombolíticos empleados con mayor frecuencia 74.3% y 17.1%, respectivamente. La heparina no fraccionada (HNF) fue el esquema de anticoagulación adjunta más frecuentemente utilizada (Grupo 1: 68.2% y Grupo 2: 76.9%). Ver Tabla 11.

Tabla 11: Modalidades de Tratamiento Avanzado en Estudios de Pacientes con TEP Submasiva			
Variables	Información Disponible (%) (No. Total de Estudios: 35)	Grupo 1: Resultados Cohortes y Estudios Controlados Aleatorizados (No. Estudios: 22; ECA: 9, Cohortes 13)	Grupo 2: Resultados Reportes de Casos y Series de Casos (No. Estudios: 13; Reportes de Caso: 9, Series de Casos: 4)
Modalidad de Tratamiento Trombolítico en los Estudios			
Trombólisis Sistémica No. (%)	19/35(54.3)‡	12 (54.5)*	7 (53.8)*
Trombólisis por Catéter No. (%)	3/35(8.6)‡	0 (0)*	3 (23.1)*
Trombólisis por Catéter Asistida por Ultrasonido No. (%)	13/35(37.1)‡	9 (40.9)*	4 (30.8)*
Fármaco Trombolítico Empleado en los Estudios			
Alteplasa No. (%)	26/35(74.3)‡	14 (63.6)*	12(92.3)*
Estreptoquinasa No. (%)	2/35(5.7)‡	2 (9)*	0 (0)*
Tenecteplasa No. (%)	6/35(17.1)‡	6 (27.3)*	0 (0)*
Uroquinasa No. (%)	2/35(5.7)‡	1 (4.5)*	1 (7.7)*
Anticoagulación Adjunta a Terapia Trombolítica Empleada en los Estudios			
Heparina No Fraccionada No. (%)	25/35(71.4)‡	15 (68.2)*	10 (76.9)*
Heparina de Bajo Peso Molecular No. (%)	6/35(17.1)‡	3 (13.6)*	3 (23.1)*
Fondaparinux No. (%)	1/35(2.9)‡	0 (0)*	1 (7.7)*
Rivaroxabán No. (%)	5/35(14.3)‡	0 (0) *	5 (38.5)*
Apixabán No. (%)	0/35(0)‡	0 (0) *	0 (0) *
Dabigatrán No. (%)	0/35(0)‡	0 (0) *	0 (0) *
Edoxabán No. (%)	0/35(0)‡	0 (0) *	0 (0) *
Dalteparina No. (%)	1/35(2.9)‡	0 (0) *	1 (7.7) *
Antagonistas Vitamina K No. (%)	3/35(8.6)‡	2 (9)*	1 (7.7)*
* Frecuencia de acuerdo al total de estudios que lo reportaron.			

Resultados de Seguridad y Eficacia en Pacientes con Tratamiento Avanzado

En el rubro de resultados de seguridad, las complicaciones hemorrágicas de cualquier tipo fueron reportadas en 361(19.3%) de 1,871 pacientes trombolizados, de los cuales 231(12.35%)

López-de la Garza, H. Jerjes-Sánchez, C. **“Factores de Deterioro Clínico Inminente para 90 Tratamiento Avanzado en Tromboembolia Pulmonar Submasiva: Revisión Sistemática y Metaanálisis”**. Versión 6, 24-Oct-21

corresponden a eventos de hemorragia menor clínicamente relevante, 73 (3.9%) eventos de hemorragia mayor y 19 eventos de hemorragia intracraneal (1%). Ver Tabla 12.

Tabla 12: Resultados de Seguridad y Eficacia en Pacientes con TEP Submasiva con Tratamiento Avanzado			
Variables	Información Disponible (%) (No. Total de Estudios: 35)	Grupo 1: Resultados Cohortes y Estudios Controlados Aleatorizados (N = 1842 pacientes)	Grupo 2: Resultados Reportes de Casos y Series de Casos (N = 29 pacientes)
Complicaciones Hemorrágicas en Pacientes con Tratamiento Avanzado			
Complicaciones Hemorrágicas de Cualquier tipo No. (%)	15/35(42.9)‡	359 (19.5)♦	2 (6.9)♦
Hemorragia Menor No. (%)	10/35(28.6)‡	231 (12.5)♦	0 (0)♦
Hemorragia Mayor No. (%)	7/35(20)‡	72 (3.9)♦	1 (3.4)♦
Hemorragia Intracraneal No. (%)	7/35(20)‡	18 (1)♦	1 (3.4)♦
Escalamiento de Tratamiento en Pacientes con Tratamiento Avanzado§			
Total de Pacientes con Necesidad de Escalamiento de Tratamiento No. (%)	11/35(31.4)‡	42 (2.3)♦	5 (17.2)♦
§ Resultado de eficacia. ♦ Frecuencia de acuerdo al número total de pacientes reportados en los estudios.			

Resultados del Metaanálisis

El metaanálisis constó de 9 estudios elegibles de los cuales 2 estudios fueron de cohortes y 7 estudios aleatorizados controlados [Grupo de intervención (N = 1,134 pacientes) y Grupo control (N = 1,099 pacientes)], para analizar el tamaño del efecto de las determinaciones de presión arterial sistólica en el empleo de terapia avanzada. Posteriormente, se realizó una descripción de la frecuencia de FDCI en los estudios (Ver Ilustración 5).

Mediante el modelo de efectos aleatorios y fijos de variables continuas para las determinaciones de PAS de ambos grupos, no se observó alguna diferencia estadísticamente significativa en las

determinaciones de PAS entre los grupos de intervención y control [IC 95% (-0.148 to 0.0178); SME = 0.0652; SE = 0.424; P = 0.121]. Así mismo, Se obtuvieron los límites superiores e inferiores individuales de las mediciones de PAS para ambos grupos, las cuales no denotaron algún valor de PAS < o = a 90 mmHg (Ver Anexo). La Ilustración 6 detalla el diagrama del bosque (“*Forrest plot*”) en el cual la tendencia mayoritaria de los estudios se limita a la línea de no efecto tanto para el modelo de efectos fijos, como el modelo de efectos aleatorios.

Las pruebas para heterogeneidad y sesgos de publicación se indican a continuación en la Ilustración 4.

Estudio para Heterogeneidad	
Q	7.1289
DF	8
Significance level	P = 0.5228
I ² (inconsistency)	0.00%
95% CI for I ²	0.00 to 60.78
Sesgos de Publicación	
Egger's test	
Intercept	-0.2795
95% CI	-1.6720 to 1.1130
Significance level	P = 0.6495
Begg's test	
Kendall's Tau	-0.1111
Significance level	P = 0.6767

Ilustración 4: Pruebas de Heterogeneidad y Sesgos de Publicación

Estos resultados demuestran que el empleo de terapias de reperfusión avanzadas en pacientes con TEP submasiva no se basó en la presencia de hipotensión arterial (PAS < 90 mmHg), sin por la presencia de factores de deterioro clínico inminente (FDCI) de los cuales la presión arterial

limítrofe (110-120 mmHg), la DVD por ecocardiografía y la FC (> 120 lpm) fueron los más frecuentemente descritos en los estudios incluidos en el metaanálisis (Ver Ilustración 5).

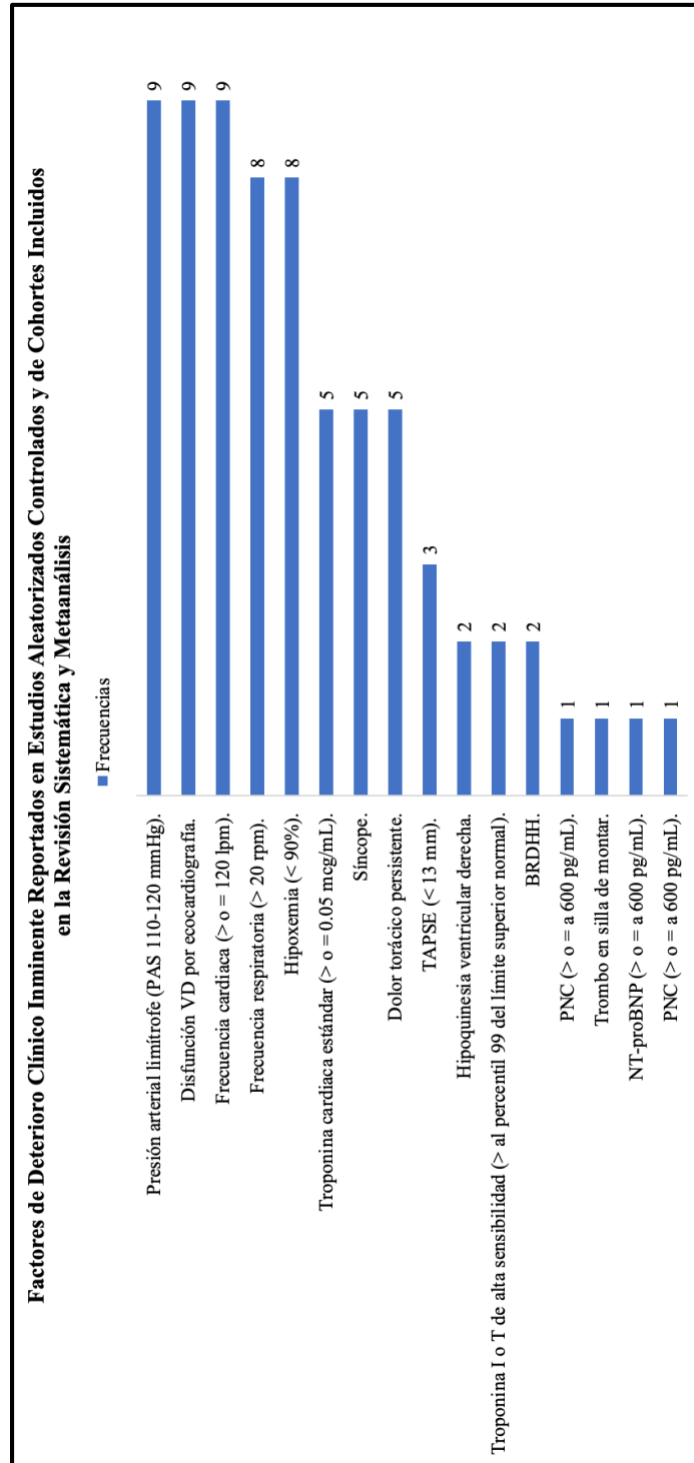
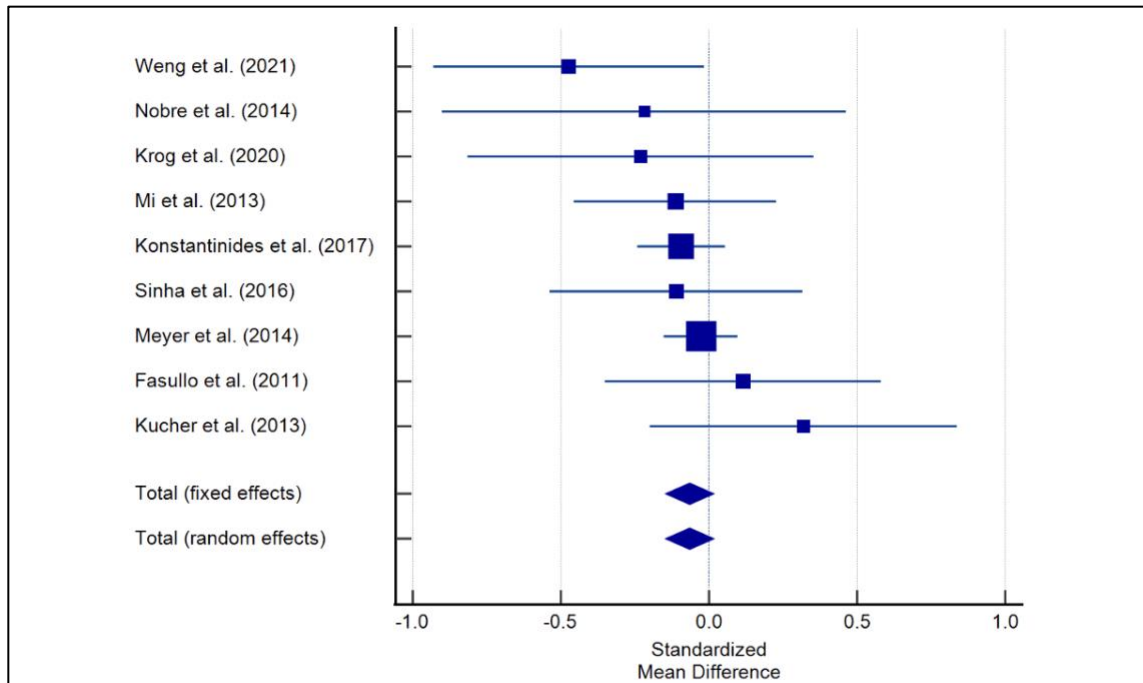


Ilustración 5: Frecuencia de Reporte de FDCI en Estudios.



Estudio	N1	N2	Total	SMD	SE	95% IC	t	P	Weight (%)	
									Fijo	Aleatorio
Weng et al. (2021)	31	50	81	-0.473	0.229	-0.929 to -0.0159			3.41	3.41
Nobre et al. (2014)	15	20	35	-0.218	0.335	-0.899 to 0.463			1.60	1.60
Krog et al. (2020)	32	18	50	-0.230	0.291	-0.815 to 0.355			2.12	2.12
Mi et al. (2013)	79	57	136	-0.113	0.173	-0.455 to 0.229			6.00	6.00
Konstantinides et al. (2017)	359	350	709	-0.0936	0.0751	-0.241 to 0.0538			31.83	31.83
Sinha et al. (2016)	45	41	86	-0.110	0.214	-0.536 to 0.316			3.91	3.91
Meyer et al. (2014)	506	499	1005	-0.0272	0.0630	-0.151 to 0.0966			45.15	45.15
Fasullo et al. (2011)	37	35	72	0.116	0.233	-0.350 to 0.582			3.29	3.29
Kucher et al. (2013)	30	29	59	0.320	0.259	-0.198 to 0.838			2.68	2.68
Total (Efecto Fijo)	1134	1099	2233	-0.0652	0.0424	-0.148 to 0.0178	-1.540	0.124	100.00	100.00
Total (Efecto Aleatorio)	1134	1099	2233	-0.0652	0.0424	-0.148 to 0.0178	-1.540	0.124	100.00	100.00

Ilustración 6: Diagrama de Bosque "Forrest Plot" (Metaanálisis).

Capítulo 5 Análisis y Discusión de Resultados

Discusión del Análisis

Históricamente en el contexto de TEP, la definición de inestabilidad hemodinámica se centra en la presencia de hipotensión arterial sistólica (PAS < 90 mmHg) por disfunción ventricular derecha (DVD). Actualmente, todas las guías internacionales recomiendan para iniciar tratamiento avanzado en TEP submasiva, monitorizar al paciente hasta demostrar inestabilidad hemodinámica (1). Sin embargo, en el estudio PEITHO el cual ingresó a pacientes con TEP submasiva (hipoquinesia del VD y expresión de troponinas), el subgrupo con aumento del trabajo respiratorio que recibió tenecteplasa tuvo la mejor evolución clínica (6). Recientemente los investigadores del estudio PEITHO, en un subestudio demostraron una población de mayor riesgo por la presencia de variables predictivas de mala evolución (PAS < 110 mmHg, frecuencia respiratoria > 20 rpm e insuficiencia cardíaca crónica) (16). Estos resultados sugieren en TEP submasiva la necesidad de identificar un fenotipo de mayor riesgo que pudiera beneficiarse con el tratamiento de reperfusión avanzado. Los resultados de este metanálisis demuestran objetivamente que para iniciar tratamiento avanzado, no se siguen las recomendaciones de las guías internacionales (1) considerando el punto de corte mencionado de la PAS, tanto en la revisión sistematizada (PAS media ponderada Grupo 1: 129.2 mmHg y Grupo 2: 125.8 mmHg), como en el metaanálisis [IC 95% (-0.148 to 0.0178); SME = 0.0652; SE = 0.424; P = 0.121] en el cual se obtuvieron los límites superiores e inferiores (IC 95%) de PAS en los estudios individuales, los cuales no mostraron cifras ≤ 90 mmHg (Ver Apéndice 10).

Recientemente, en una revisión sistemática para evaluar la seguridad y efectividad de la trombólisis dirigida por catéter y asistida por ultrasonido (*EkoSonic®*) en > 75 años con TEP López-de la Garza, H. Jerjes-Sánchez, C. **“Factores de Deterioro Clínico Inminente para Tratamiento Avanzado en Tromboembolia Pulmonar Submasiva: Revisión Sistemática y Metaanálisis”**. Versión 6, 24-Oct-21

submasiva (7), un análisis exploratorio demostró que la decisión del tratamiento avanzado se realizó por la presencia de factores de deterioro clínico inminente (FDCI). Estos factores que incluyen variables clínicas y paraclínicas históricamente relacionadas con mala evolución (Tabla 5), los más frecuentemente encontrados en el metaanálisis fueron: Presión arterial limítrofe, DVD por ecocardiografía, taquicardia (> 120 lpm), taquipnea (> 20 rpm), hipoxemia (SatO₂ $< 90\%$) y elevación sérica de troponina cardiaca (Ver Ilustración 5). Estos resultados sugieren la posibilidad de un fenotipo intermedio entre la TEP masiva y submasiva; TEP submasiva con FDCI. Se requieren ensayos clínicos que evalúen la magnitud del efecto de estos factores en el contexto de TEP submasiva como un subgrupo que pudiera beneficiarse del tratamiento avanzado.

La presentación clínica fue dirigida por la triada de disnea (57.1%), síncope (45.7%) y dolor torácico (31.4%) (N = 35 estudios) (Ver Apéndice 4), de los cuales las dos últimas se consideran como FDCI (4). Por su parte, sorprendentemente las determinaciones séricas de biomarcadores cardiacos fueron infrecuentemente reportadas, por lo que estos resultados deben evaluarse cuidadosamente. Así mismo, pese al mayor tiempo en el mercado de la trombólisis guiada por catéter, menor cantidad de recursos requeridos para la trombólisis guiada por catéter y que comparativamente no existe ninguna diferencia estadística en desenlaces clínicos con la trombólisis guiada por catéter asistida por ultrasonido (*EkoSonic*®) (58), este procedimiento fue el segundo abordaje más utilizado en la revisión sistemática (37.1%), después de la trombólisis sistémica (54.3%).

En términos de seguridad, las frecuencias de eventos hemorrágicos ocurrieron en 361(19.3%) de 1,871 pacientes trombolizados, 231(12.4%) tuvieron eventos de hemorragia menor clínicamente

relevante, 73 (3.9%) eventos de hemorragia mayor y 19 con hemorragia intracraneal (1%). En cuanto al resultado de eficacia, la necesidad de terapia escalada en pacientes sometidos a tratamiento avanzado se documentó únicamente en 47 (2.5%) pacientes.

Finalmente, es necesario remarcar que las fortalezas del estudio son una descripción detallada de variables clínicas, paraclínicas, modalidades diagnósticas (diagnóstico de TEP y DVD), aspectos metodológicos como el reporte de frecuencias de los estudios incluidos para variables de interés con escasos datos, ausencia de heterogeneidad (I² 0%) y la medición de la magnitud del efecto de las determinaciones de PAS en el empleo de terapias avanzadas de reperfusión, para las cuales se corroboraron sus límites superiores e inferiores individualmente (mmHg; IC 95%) y finalmente, se detallaron las frecuencias de reporte de FDCI, los cuales tienen como objetivo la reconsideración del concepto de inestabilidad clínica y el tratamiento inicial, indicados actualmente por las guías clínicas internacionales.

Limitaciones

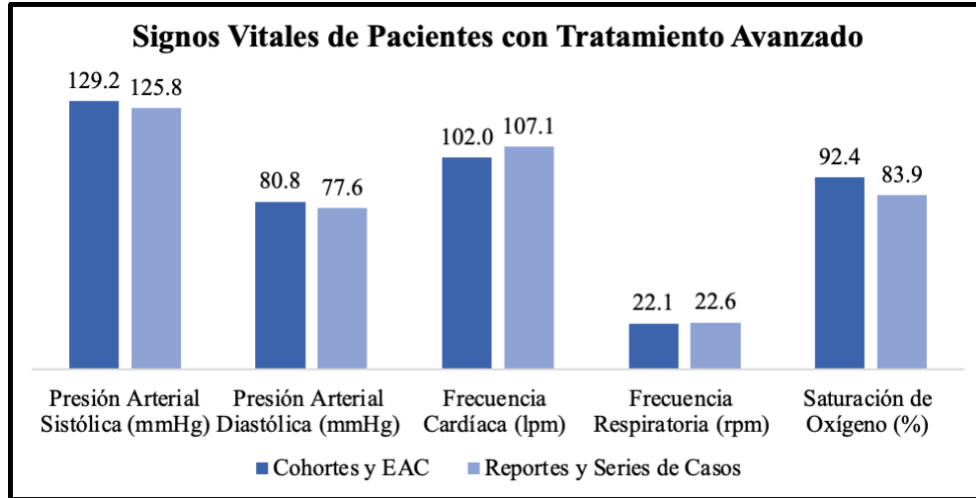
El presente estudio contiene las siguientes limitaciones: La principal concentración de pacientes proviene de estudios aleatorizados controlados y estudios de cohortes, por lo que el valor estadístico añadido por los reportes y series de casos es indeterminado. Por otra parte, fueron excluidos estudios de pacientes tratados con trombectomía percutánea y trombectomía quirúrgica, por lo que los resultados obtenidos solo aplican para aquellos pacientes tratados únicamente con modalidades de reperfusión que incluyeran el empleo de algún fármaco trombolítico. Así mismo, se excluyeron aquellos estudios que contenían combinaciones de fármacos trombolíticos o

modalidades distintas de trombólisis en el mismo estudio, para reducir la ocurrencia de sesgos y confusores para el análisis cuantitativo, lo cual no descarta la pérdida potencial de información.

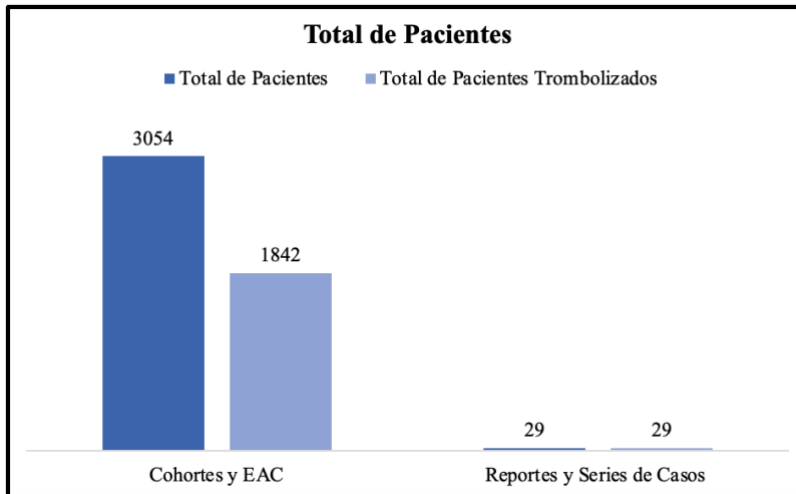
Capítulo 6 – Conclusión

La justificación clínica para el empleo de terapias avanzadas de reperfusión en las modalidades sistémica y guiada por catéter-asistida por ultrasonido en pacientes con TEP aguda submasiva no se basó en la presencia de una determinación de una PAS < 90 mmHg como lo indican en las guías internacionales de práctica clínica. En esta revisión sistemática y metaanálisis los FDCI fueron: variables clínicas (sincope, dolor torácico, taquicardia > 20 lpm, taquipnea < 20 rpm, SatO₂ < 90%) presión arterial limítrofe), de imagen (DVD por ecocardiografía) y biomarcadores (elevación sérica de troponina cardiaca). Estos factores pudieran redefinir en TEP submasiva el concepto de inestabilidad hemodinámica, requisito para iniciar el tratamiento avanzado. Finalmente, el presente estudio se considera generador de hipótesis ya que el efecto individual de los FDCI sobre desenlaces clínicos de eficacia y seguridad requieren de estudios clínicos para delimitar el fenotipo de TEP submasiva que pudiera beneficiarse del empleo de la terapia de reperfusión avanzada.

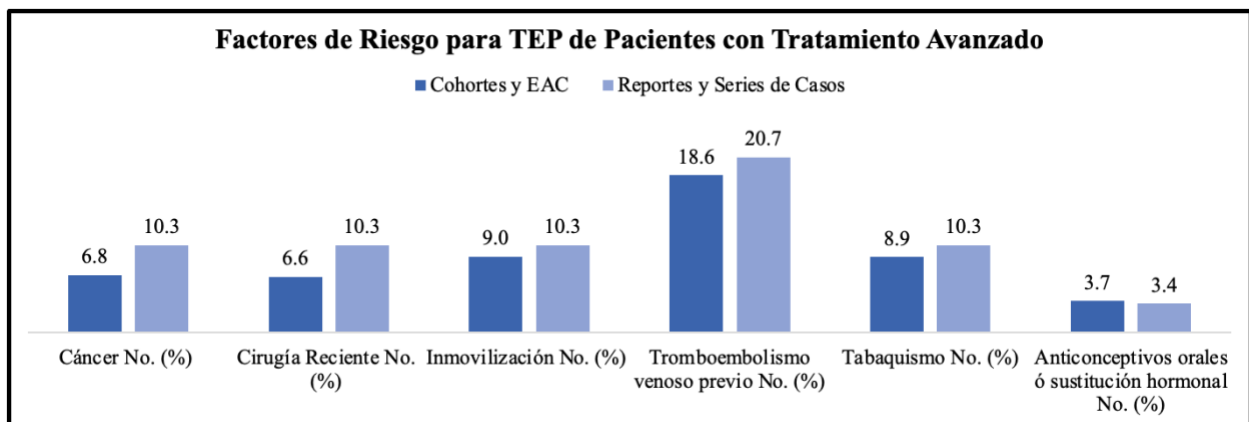
Capítulo 7 – Apéndice



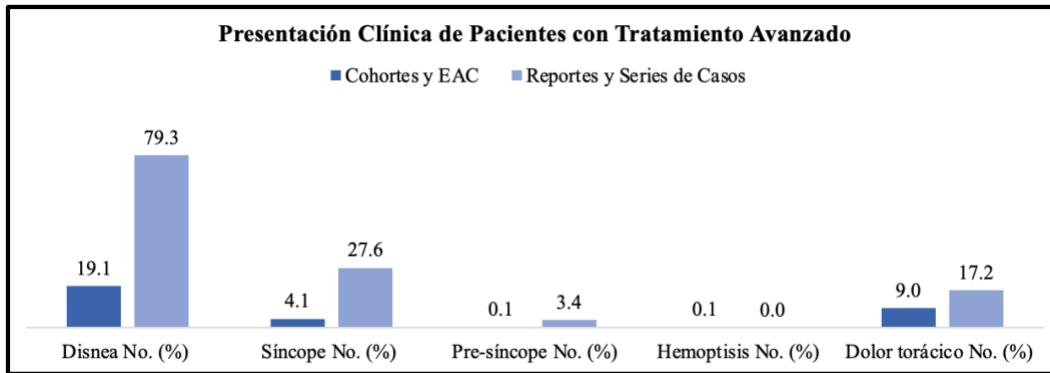
Apéndice 1



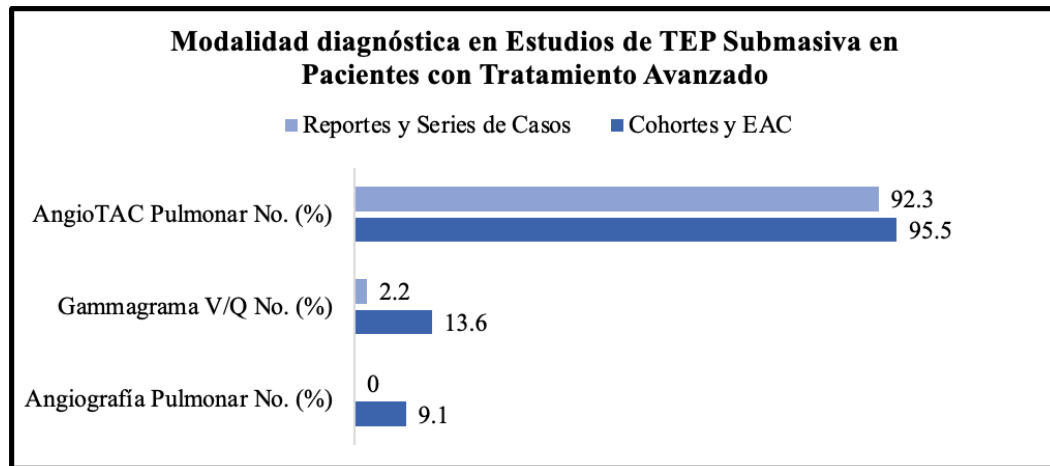
Apéndice 2



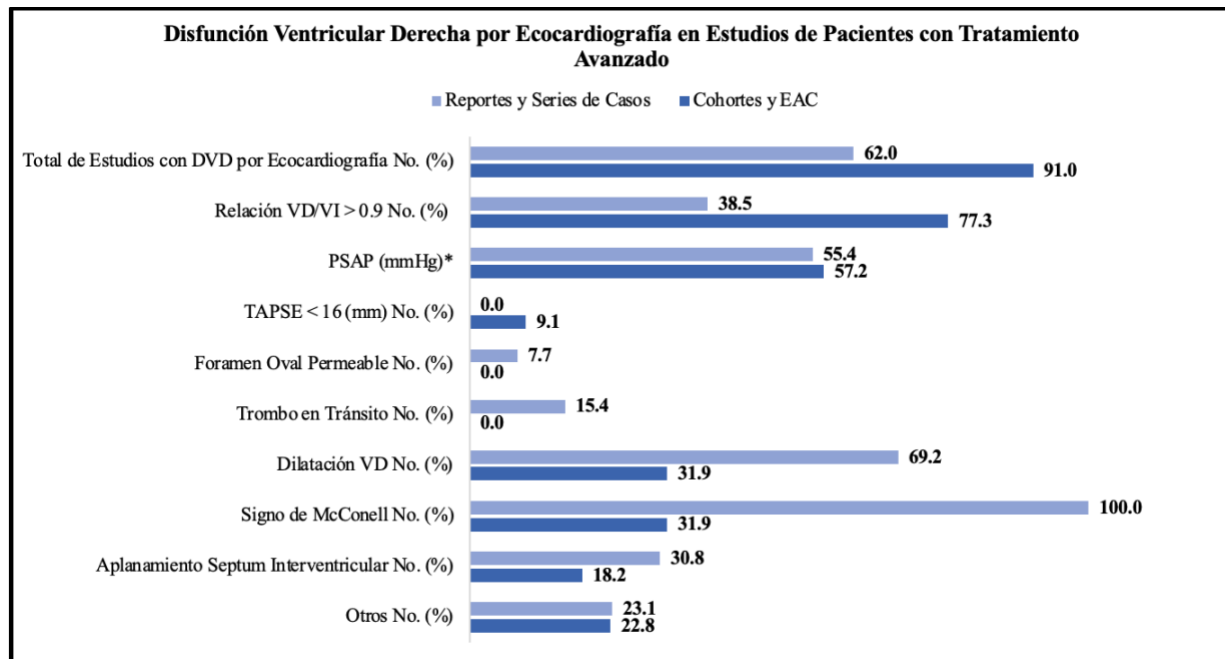
Apéndice 3



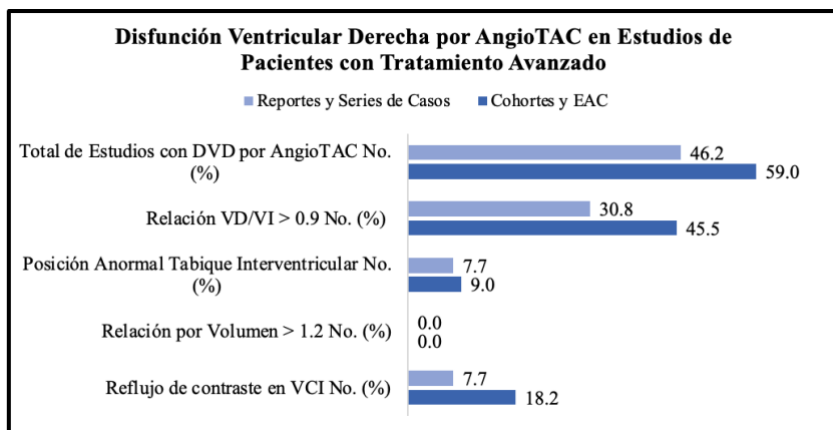
Apéndice 4



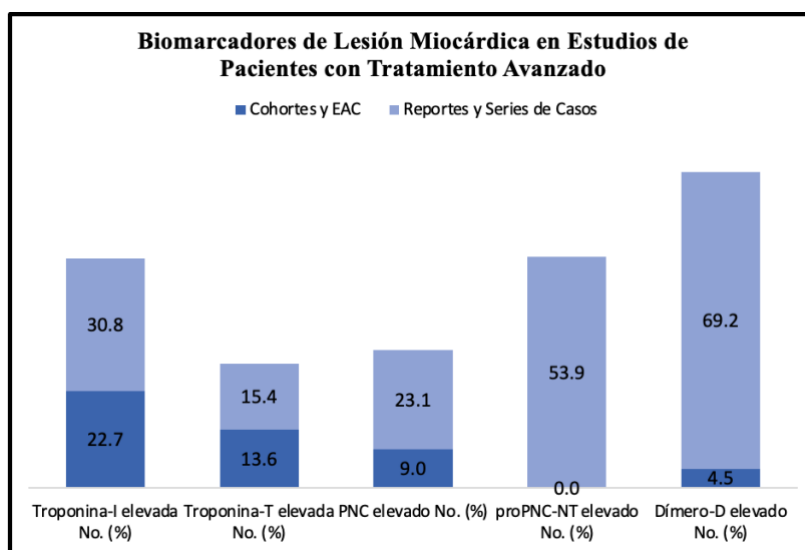
Apéndice 5



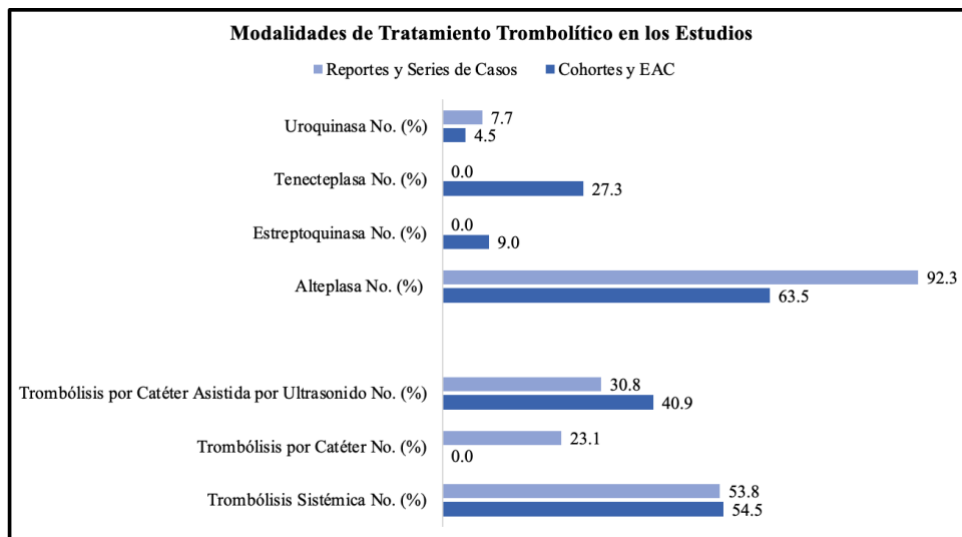
Apéndice 6



Apéndice 7



Apéndice 8



Apéndice 9

Autor	# Pacientes Trombólisis	PASI	DE	Estadístico-t	DF	Probabilidad	Lim. Inf-Sup (95% IC)
Weng et al. (2021)	31	118.7	18.3	8.73	30	P < 0.0001	111.9875 to 125.4125
Nobre et al. (2014)	15	127	20	7.17	14	P < 0.0001	115.9244 to 138.0756
Krog et al. (2020)	32	133	15.2	16	31	P < 0.0001	127.5198 to 138.4802
Mi et al. (2013)	79	115	18	12.35	78	P < 0.0001	110.9682 to 119.0318
Konstantinides et al. (2017)	359	130.6	17.9	42.98	358	P < 0.0001	128.7421 to 132.4579
Sinha et al. (2016)	45	111	9.8	14.38	44	P < 0.0001	108.0558 to 113.9442
Meyer et al. (2014)	506	130.8	18.3	50.15	505	P < 0.0001	129.2017 to 132.3983
Fasullo et al. (2011)	37	123	18	11.15	36	P < 0.0001	116.9985 to 129.0015
Kucher et al. (2013)	30	137	19	13.55	29	P < 0.0001	129.9053 to 144.0947

Autor	# Pacientes Control	PASI	DE	Estadístico-t	DF	Probabilidad	Lim. Inf-Sup (95% IC)
Weng et al. (2021)	50	127.7	19.2	13.88	49	P < 0.0001	122.2434 to 133.1566
Nobre et al. (2014)	20	131.8	22.5	8.31	19	P < 0.0001	121.2697 to 142.3303
Krog et al. (2020)	18	137	20.1	9.92	17	P < 0.0001	127.0045 to 146.9955
Mi et al. (2013)	57	117	17	11.99	56	P < 0.0001	112.4893 to 121.5107
Konstantinides et al. (2017)	350	132.3	18.4	43.01	349	P < 0.0001	130.3656 to 134.2344
Sinha et al. (2016)	41	112.1	10	14.15	40	P < 0.0001	108.9436 to 115.2564
Meyer et al. (2014)	499	131.3	18.5	49.87	498	P < 0.0001	129.6729 to 132.9271
Fasullo et al. (2011)	35	121	16	11.46	34	P < 0.0001	115.5038 to 126.4962
Kucher et al. (2013)	29	131	18	12.27	28	P < 0.0001	124.1532 to 137.8468

Apéndice 10

Autor	Diferencia	SE	IC (95%)	Estadístico-t	DF	Probabilidad	Significancia
Weng et al. (2021)	9	4.312	0.4169 to 17.5831	2.087	79	P = 0.0401	P<0.05
Nobre et al. (2014)	4.8	7.335	-10.1234 to 19.7234	0.654	33	P = 0.5174	NS
Krog et al. (2020)	4	5.037	-6.1279 to 14.1279	0.794	48	P = 0.4310	NS
Mi et al. (2013)	2	3.057	-4.0457 to 8.0457	0.654	134	P = 0.5140	NS
Konstantinides et al. (2017)	1.7	1.363	-0.9766 to 4.3766	1.247	707	P = 0.2128	NS
Sinha et al. (2016)	1.1	2.136	-3.1486 to 5.3486	0.515	84	P = 0.6080	NS
Meyer et al. (2014)	0.5	1.161	-1.7779 to 2.7779	0.431	1003	P = 0.6668	NS
Fasullo et al. (2011)	-2	4.022	-10.0219 to 6.0219	-0.497	70	P = 0.6206	NS
Kucher et al. (2013)	-6	4.822	-15.6553 to 3.6553	-1.244	57	P = 0.2185	NS

Apéndice 11

Referencias

1. Meyer G, Becattini C, Geersing G-J, Harjola V-P, Huisman MV, Humbert M, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). :61.
2. Mavromanoli AC, Barco S, Konstantinides SV. Antithrombotics and new interventions for venous thromboembolism: Exploring possibilities beyond factor IIa and factor Xa inhibition. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021 May;5(4):rth2.12509.
3. Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. *CIRCULATION.* 2019 Nov 12;140(20):E774–801.
4. Castillo-Perez M, Jerjes-Sánchez C, Rodríguez D, Paredes-Vazquez JG, Panneflek J, Vazquez-Guajardo M. Clinical outcomes of very elderly patients treated with ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for pulmonary embolism: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2021 Mar 4 [cited 2021 May 14]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11239-021-02409-3>
5. Valerio L, Klok FA, Barco S. Immediate and late impact of reperfusion therapies in acute pulmonary embolism. *European Heart Journal Supplements.* 2019 Nov 1;21(Supplement_I):I1–13.
6. 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 Apr 10;370(15):1402–11.
7. Castillo-Perez M, Jerjes-Sánchez C, Rodríguez D, Paredes-Vazquez JG, Panneflek J, Vazquez-Guajardo M. Clinical outcomes of very elderly patients treated with ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for pulmonary embolism: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2021 Mar 4 [cited 2021 Jun 17]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11239-021-02409-3>
8. Barco S, Klok FA, Vicaut E, Meyer G, Konstantinides S, Investigators P. Determinants of the long-term haemodynamic course and late sequelae after acute intermediate-risk pulmonary embolism: results from a randomized thrombolysis trial. *EUROPEAN HEART JOURNAL.* 2017 Aug;38(1):56–7.
9. Sharifi M, Karandish K, Schroeder B, Verma T. Abstract 10060: Quarter or Safer Dose Thrombolysis in Submassive Pulmonary Embolism. *Circulation.* 2019;140(Suppl_1):A10060–A10060.
10. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Circulation.* 2014 Jan 28;129(4):479–86.
11. Carroll BJ, Goldhaber SZ, Liu P-Y, Piazza G. Ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis in elderly patients with pulmonary embolism: A SEATTLE II sub-analysis. *Vascular Medicine (United Kingdom).* 2017;22(4):324–30.
12. Sista AK. The OPTALYSE PE Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2018 Jul;11(14):1411–3.
13. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Blood pressure for outcome prediction and risk stratification in acute pulmonary embolism. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2015 Nov;33(11):1617–21.

14. Quezada A, Jiménez D, Bikdeli B, Moores L, Porres-Aguilar M, Aramberri M, et al. Systolic blood pressure and mortality in acute symptomatic pulmonary embolism. *International Journal of Cardiology*. 2020 Mar;302:157–63.
15. Patel H, Shih JA, Gardner R, Patel PV, Ross C, Hayes MM, et al. Hemodynamic decompensation in normotensive patients admitted to the ICU with pulmonary embolism. *Journal of Critical Care*. 2019 Dec;54:105–9.
16. Barco S, Vicaut E, Klok FA, Lankeit M, Meyer G, Konstantinides SV. Improved identification of thrombolysis candidates amongst intermediate-risk pulmonary embolism patients: implications for future trials. *Eur Respir J*. 2018 Jan;51(1):1701775.
17. Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 Nov 12 [cited 2021 Aug 21];140(20). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000707>
18. Obi M, Packer CD. Submassive Pulmonary Embolism: A Re-evaluation of Hemodynamic Instability. *Cureus* [Internet]. 2019 May 11 [cited 2021 May 15]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/17894-submassive-pulmonary-embolism-a-re-evaluation-of-hemodynamic-instability>
19. Obi M, Packer CD. Submassive Pulmonary Embolism: A Re-evaluation of Hemodynamic Instability. *Cureus* [Internet]. 2019 May 11 [cited 2021 Jun 17]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/17894-submassive-pulmonary-embolism-a-re-evaluation-of-hemodynamic-instability>
20. Zuin M, Rigatelli G, Zonzin P, Casazza F, Roncon L. Short- and long-term prognostic role of diastolic blood pressure in intermediate-high risk patients with acute pulmonary embolism. *European Journal of Internal Medicine*. 2018 Sep;55:e23–4.
21. Jiménez D, Kopečna D, Tapson V, Briese B, Schreiber D, Lobo JL, et al. Derivation and Validation of Multimarker Prognostication for Normotensive Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 15;189(6):718–26.
22. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “mOPETT” Trial). *American Journal of Cardiology*. 2013;111(2):273–7.
23. 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 Apr;12(4):459–68.
24. Grooten WJA, Tseli E, Äng BO, Boersma K, Stålnacke B-M, Gerdle B, et al. Elaborating on the assessment of the risk of bias in prognostic studies in pain rehabilitation using QUIPS— aspects of interrater agreement. *Diagn Progn Res*. 2019 Dec;3(1):5.
25. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *American journal of the medical sciences*. 2011 Jan 1;341(1):33–9.
26. Taherkhani M, Taherkhani A, Hashemi SR, Langroodi TF, Sadeghi R. Thrombolytic-plus-Anticoagulant Therapy versus Anticoagulant-Alone Therapy in Submassive Pulmonary Thromboembolism (TVASPE Study): A Randomized Clinical Trial. 2014;5.
27. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. A Randomized

Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018 Jul;11(14):1401–10.

28. Das Gupta J, Marek J, Rana MA, Guliani S. Same-Day ICU Discharge in Selected Patients With Severe Submassive Pulmonary Embolism Treated With Catheter-Directed Thrombolysis. *Vasc Endovascular Surg*. 2020 Jan;54(1):58–64.
29. Krog SM, Bang LE, Holmvang L, Räder SB, Fanø S, Egstrup M, et al. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism. :11.
30. Layman SN, Guidry TJ, Gillion AR. Low-Dose Alteplase for the Treatment of Submassive Pulmonary Embolism: A Case Series. *Journal of Pharmacy Practice*. 2020 Oct;33(5):708–11.
31. Guliani S, Gupta JD, Osofsky R, Marek J, Rana MA, Marinaro J. Protocolized use of catheter-directed thrombolysis and echocardiography is highly effective in reversing acute right heart dysfunction in severe submassive pulmonary embolism patients. :8.
32. Singh A, Gupta A, Suri JC. Pulmonary artery catheter-directed thrombolysis for intermediate high risk acute pulmonary embolism. :9.
33. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(4):459–68.
34. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Mar;69(12):1536–44.
35. Schreinlechner M, Theurl M, Kirchmair R, Franz W-M, Marschang P. Anticoagulation with rivaroxaban after ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in patients with intermediate high-risk pulmonary embolism - A case series. *Interventional Cardiology*. 2016;8(6):725–30.
36. Ganatra S, Majithia A, Yeh Y-TE, Levy MS. Intracranial hemorrhage in a patient with sub-massive pulmonary embolism treated with EkoSonic endovascular system directed thrombolysis: ICH With EkoSonic System Directed Thrombolysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Sep 1;90(3):476–9.
37. Chong MSF, Aron J. Thrombolysis for submassive pulmonary embolism with left ventricular outflow tract obstruction. *Anaesthesia Reports*. 2019 Jul;7(2):88–91.
38. Rothschild DP, Goldstein JA, Bowers TR. Low-dose systemic thrombolytic therapy for treatment of submassive pulmonary embolism: Clinical efficacy but attendant hemorrhagic risks. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;93(3):506–10.
39. Dhutia H, Sprigings D, Shukla A, Lloyd S. Successful low-dose thrombolysis of submassive pulmonary embolus in a pregnant patient. *JRSM Open*. 2014 Apr 9;5(5):205427041452793.
40. Jain SKA, Patel B, David W, Jazrawi A, Alexander P. Unloading of Right Ventricle and Clinical Improvement after Ultrasound-Accelerated Thrombolysis in Patients with Submassive Pulmonary Embolism. *Case Reports in Medicine*. 2014;2014:1–8.
41. Nobre C, Mesquita D, Thomas B, Ponte T, Santos L, Tavares J. A clinical audit of thrombolytic therapy in patients with normotensive pulmonary embolism and intermediate risk. *Acute Cardiac Care*. 2014 Jun;16(2):63–6.

López-de la Garza, H. Jerjes-Sánchez, C. "Factores de Deterioro Clínico Inminente para Tratamiento Avanzado en Tromboembolia Pulmonar Submasiva: Revisión Sistemática y Metaanálisis". Versión 6, 24-Oct-21

42. Patra S, Agrawal N, Manjunath CN, Nagesh CM, Srinivas BC, Ravindranath KS, et al. Thrombolytic therapy in the treatment of acute sub-massive pulmonary embolism: a prospective observational study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2014 Mar;25(2):167–71.
43. Wang S-Y, Chen H, Di L-G. Caution for acute submassive pulmonary embolism with syncope as initial symptom: a case report. *Journal of Thoracic Disease*. 2014;6(10):5.
44. McCabe JM, Huang P-H, Riedl L, Eisenhauer AC, Sobieszczyk P. Usefulness and Safety of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Submassive Pulmonary Emboli. *The American Journal of Cardiology*. 2015 Mar;115(6):821–4.
45. Sinha SK, Sachan M, Goel A, Singh K, Mishra V, Jha MJ, et al. Efficacy and Safety of Thrombolytic Therapy in Acute Submassive Pulmonary Embolism: Follow-Up Study. *J Clin Med Res*. 2017;9(2):163–9.
46. Doheny C, Gonzalez L, Duchman SM, Varon J, Bechara CF, Cheung M, et al. Echocardiographic assessment with right ventricular function improvement following ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolytic therapy in submassive pulmonary embolism. *Vascular*. 2018 Jun;26(3):271–7.
47. Knox MF, Langholz DE, Berjaoui WK, Eberhart L. Preservation of Cardiopulmonary Function in Patients Treated with Ultrasound-Accelerated Thrombolysis in the Setting of Submassive Pulmonary Embolism. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2019 May;30(5):734–41.
48. Kalivoda EJ, Rivera Rodriguez K, Cabrera G. Right Heart Thrombus in Transit Diagnosed With Focused Cardiac Ultrasound in the Emergency Department. *Cureus [Internet]*. 2020 Jul 23 [cited 2021 May 14]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/34606-right-heart-thrombus-in-transit-diagnosed-with-focused-cardiac-ultrasound-in-the-emergency-department>
49. Makary MS, Fogler BD, Dube PP, Flanders VL, Natarajan K, Garcia-Cortes R, et al. Ultrasound-Accelerated, Catheter-Directed Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism: Single-Center Retrospective Review with Intermediate-Term Outcomes. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2020 Mar;31(3):438–43.
50. Rehman NU, Dar MI, Bansal M, Kasliwal RR. Clinical outcomes of submassive pulmonary embolism thrombolysis—an Indian experience. *Egypt Heart J*. 2020 Dec;72(1):87.
51. Mi Y-H, Liang Y, Lu Y-H, Li Y-M, Liu W-X, Qian W. Recombinant tissue plasminogen activator plus heparin compared with heparin alone for patients with acute submassive pulmonary embolism: one-year outcome. :7.
52. Saylan B, Çalışkan T, Canoğlu K, Ulucan AE, Yılmaz AT. Analysis of pulmonary embolism patients treated with EkoSonic™ endovascular system. *Turk Gogus Kalp Dama*. :7.
53. Bagla S, Smirniotopoulos JB, van Breda A, Sheridan MJ, Sterling KM. Ultrasound-Accelerated Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Submassive Pulmonary Embolism. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2015 Jul;26(7):1001–6.
54. Stępniewski J, Kopeć G, Musiałek P, Magoń W, Jonas K, Waligóra M, et al. Hemodynamic Effects of Ultrasound-Assisted, Catheter-Directed, Very Low-Dose, Short-Time Duration Thrombolysis in Acute Intermediate–High Risk Pulmonary Embolism (from the EKOS-PL Study). *The American Journal of Cardiology*. 2021 Feb;141:133–9.
55. Arends JJ, Zondag W, Osanto S, Huisman MV. Thrombolysis in a mechanically ventilated patient with haemodynamically stable acute pulmonary embolism and a patent foramen ovale. *Netherlands Journal of Critical Care*. 2012;16(3):97–100.
56. Mardinger C, Boiteau PJE, Kortbeek JB. Thrombolysis of Postoperative Acute

- Pulmonary Embolism with a Thrombus in Transit. *Case Reports in Medicine* [Internet]. 2020;2020. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85085941420&doi=10.1155%2f2020%2f7561986&partnerID=40&md5=9e7c43c2dbeee17c7c09baccd0349a84>
57. Weng C, Wang X, Huang L, Lin X, Liu Q. Low-dose urokinase thrombolytic therapy for patients with acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2021 Mar 26;16(3):1–12.
58. Avgerinos ED, Abou Ali A, Toma C, Wu B, Saadeddin Z, McDaniel B, et al. Catheter-directed thrombolysis versus suction thrombectomy in the management of acute pulmonary embolism. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2019 Sep;7(5):623–8.



Curriculum Vitae del Autor

Héctor López de la Garza

FORMACIÓN ACADÉMICA

- 2009-2014 **Médico Cirujano**
Monterrey N.L. *Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey*
México
- 2016-2019 **Residencia de Medicina Interna**
Monterrey N.L. *Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad (Universidad de Monterrey)*
México
- 2019-2022 **Residencia de Cardiología Clínica**
Monterrey N.L. *Instituto de Cardiología y Medicina Vascular TecSalud*
México *(Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey)*

DATOS PERSONALES:

Fecha de nacimiento:
13.Agosto.1990

Sexo:
Masculino

Estado civil:
Soltero

Nacionalidad:
Mexicana

Lugar de residencia actual:
San Pedro Garza García
Nuevo León, México

Teléfono:
(+52)8120409069

Correo electrónico:
hectorlopez90@hotmail.com

IDIOMAS

Español: Natal

Inglés: Avanzado (Toefl ITP: 580 pts, 11.09.2018)

PRODUCCIÓN EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- 05-2021 **Differences Between Surviving and Non-surviving Venous Thromboembolism COVID-19 Patients: A Systematic Review**
Thrombosis Journal BMC
DOI: [10.21203/rs.3.rs-509598/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-509598/v1)
- 05-2021 **RECURRENT CARDIOEMBOLIC STROKE IN A PATIENT WITH ATRIAL PALSY SYNDROME**
Journal of the American College of Cardiology
DOI: [10.1016/s0735-1097\(21\)03447-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(21)03447-1)
- 12-2021 **Systemic thrombolysis and anticoagulation improved biomarker measurements in massive-like pulmonary embolism and severe COVID-19 pneumonia: a case report**
European Heart Journal - Case Reports
DOI: [10.1093/ehjcr/ytaa448](https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa448)
- 12-2021 **LEFT CARDIAC SYMPATHECTOMY DENERVATION IN A PATIENT WITH LONG QT SYNDROME UNRESPONSIVE TO BETA-BLOCKERS AND CARDIAC PACING**
DOI: [10.1016/s0735-1097\(20\)33461-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(20)33461-6)

PRODUCCIÓN EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CONTINUACIÓN)

- 05-2021 MULTIMODAL CARDIAC IMAGING APPROACH IN ATYPICAL CHEST PAIN RESULTING IN PRIMARY RIGHT ATRIAL CARDIAC SPINDLE CELL SARCOMA
Journal of the American College of Cardiology
DOI: [10.1016/s0735-1097\(20\)33758-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(20)33758-x)
- 05-2021 SEVERE LEFT MAIN CORONARY STENOSIS MANAGEMENT IN A PATIENT WITH TAKAYASU ARTERITIS
Journal of the American College of Cardiology
DOI: [10.1016/s0735-1097\(20\)33092-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(20)33092-8)
- 12-2020 Percutaneous placement of intra-aortic balloon pump in the left axillary position improving quality of care in severe heart failure.
Archivos de cardiología de Mexico
DOI: [10.24875/acm.20000387](https://doi.org/10.24875/acm.20000387)
- 08-2017 Acute Interstitial Nephritis in a Patient Using Herbal Product
Journal of Advances in Medicine and Medical Research
DOI: [10.9734/jammr/2017/36146](https://doi.org/10.9734/jammr/2017/36146)
- 01-2017 Case Report: Guillain-Barré Syndrome Secondary to Dengue Virus Infection in Northeast Mexico
British Journal of Medicine and Medical Research
DOI: [10.9734/bjmmr/2017/32875](https://doi.org/10.9734/bjmmr/2017/32875)

PRESENTACIONES ORALES EN CONGRESOS NACIONALES

- 11-2019 Evolución de Dispositivo de Asistencia Ventricular para insuficiencia Cardíaca Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida
XXXI Congreso Mexicano de Cardiología
- 09-2020 Trombolisis sistémica y anticoagulación mejoran la expresión de biomarcadores en tromboembolia pulmonar aparentemente masiva y neumonía grave por COVID-19: Reporte de caso.
V Congreso Anual Sociedad Mexicana de Trombosis y Hemostasia
- 09-2020 Tromboembolia pulmonar masiva complicada con paro cardiorespiratorio y trombolisis de rescate en paciente con COVID-19: Reporte de caso.
V Congreso Anual Sociedad Mexicana de Trombosis y Hemostasia
- 09-2020 Tromboembolia pulmonar submasiva complicada con paro cardiorespiratorio revertido con trombolisis sistémica tardía con media dosis de alteplasa: Reporte de Caso.
V Congreso Anual Sociedad Mexicana de Trombosis y Hemostasia
- 09-2020 Factores de deterioro clínico en pacientes ≥ 75 años con tromboembolia pulmonar submasiva, tratados con trombolisis dirigida por catéter y asistida por ultrasonido: Análisis Exploratorio.
V Congreso Anual Sociedad Mexicana de Trombosis y Hemostasia

DISTINCIONES ACADÉMICAS

- 2016 Diploma al Desarrollo Integral
Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (Monterrey N.L., México)
- 2018 Jefe de Residentes de Medicina Interna
Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad (Monterrey N.L, México)
- 2021 Jefe de Residentes de Cardiología
Instituto de Cardiología y Medicina Vascular TecSalud (San Pedro Garza García N.L., México)

OTROS CURSOS O TALLERES

- 2009 Técnico en Urgencias Médicas (Paramédico)
Cruz Roja Mexicana (Cd. Mante Tamaulipas, México)
- 2021 Introduction to Systematic Review and Meta-Analysis
Johns Hopkins University (En línea)