



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Nuria
Rodríguez Núñez

Tesis doctoral

Tromboembolismo Pulmonar:
optimización del diagnóstico,
manejo y tratamiento en un
hospital de tercer nivel

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina



Tesis Doctoral

**TROMBOEMBOLISMO PULMONAR:
OPTIMIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO,
MANEJO Y TRATAMIENTO EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Nuria Rodríguez Núñez

Escuela de Doctorado Internacional
Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina

Santiago de Compostela

2023





Tesis Doctoral

**TROMBOEMBOLISMO PULMONAR:
OPTIMIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO,
MANEJO Y TRATAMIENTO EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Firmado _____

Nuria Rodríguez Núñez

Escuela de Doctorado Internacional
Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina

Santiago de Compostela

2023



DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Dña. **Nuria Rodríguez Nuñez**

Título de la tesis: **Tromboembolismo pulmonar: optimización del diagnóstico, manejo y tratamiento en un hospital de tercer nivel**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

1. **La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.**
2. De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3. Confirmando que **la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.**
4. **La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.**

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En Santiago de Compostela, de de 2023

Firmado: Nuria Rodríguez Nuñez

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Tromboembolismo pulmonar: optimización del diagnóstico, manejo y tratamiento en un hospital de tercer nivel

D. Luis Valdés Cuadrado, MD, PhD.

D. Alberto Ruano Raviña, Pharm D, PhD.

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D^a. Nuria Rodríguez Núñez, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de COMPENDIO DE PUBLICACIONES, en los que la participación de la doctoranda fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, de de 2023

Firmado:

Luis Valdés Cuadrado

Alberto Ruano Raviña

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR DE LA TESIS

Tromboembolismo pulmonar: optimización del diagnóstico, manejo y tratamiento en un hospital de tercer nivel

D. José Martín Carreira Villamor, MD, PhD.

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D^a. Nuria Rodríguez Núñez, bajo mi tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de COMPENDIO DE PUBLICACIONES, en los que la participación de la doctoranda fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

Santiago de Compostela, de de 2023

Firmado:

José Martín Carreira Villamor

A mi familia

*El éxito es solamente esfuerzo
y dedicación constante.*

Nolan Luna

Agradecimientos:

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han apoyado y ayudado en la realización de este trabajo.

En primer lugar, a mi jefe y director de tesis, Prof. Dr. Luis Valdés Cuadrado, no hay palabras suficientes que puedan expresar mi más profundo y sincero agradecimiento por su paciencia, perseverancia, disponibilidad y valiosa dirección, sin su presencia este trabajo no hubiese sido posible. Gracias por motivarme y enseñarme que el esfuerzo es lo que diferencia lo ordinario de lo extraordinario.

A mi codirector, Prof. Dr. Alberto Ruano, su inestimable ayuda y disponibilidad han hecho posible este proyecto.

A mis compañeros del Servicio de Neumología, por su confianza y apoyo.

A mis padres y a mi hermano, por su apoyo incondicional, por ser mi motivación constante y mi refugio.

A todas mis amigas, especialmente a Adriana, porque con su compañía, apoyo y simpatía las incontables horas de trabajo se llevan mucho mejor.

Presentación

La enfermedad tromboembólica venosa, cuya presentación clínica es la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar (EP), constituye un problema de salud pública de primer orden siendo el tercer síndrome cardiovascular más frecuente después del infarto de miocardio y el ictus. Establecer una organización asistencial que contemple distintos escenarios clínicos de la EP y facilitar un grado de homogeneidad en la actuación basado en guías de práctica clínica actualizadas, es fundamental para disminuir la mortalidad, la comorbilidad y optimizar los recursos sanitarios que necesitan estos pacientes. En este marco de mejora de calidad asistencial, los procesos asistenciales integrados favorecen la oportunidad de crear consultas monográficas, vías clínicas, vías rápidas y otras actividades, que tienen como objetivo mejorar la atención a procesos frecuentes con gran consumo de recursos y potencialmente letales como la EP. Sin embargo, una vez creadas, debe evaluarse su impacto asistencial para permitir cuantificar esta mejora.

Para esta tesis se ha realizado un muestreo sistemático consecutivo de todos los sujetos con un diagnóstico confirmado de EP durante un período de 10 años, consiguiendo un tamaño muestral relativamente elevado, lo que permite obtener resultados más precisos. Se ha desarrollado con los siguientes objetivos:

Identificar qué factores pueden condicionar la duración de la estancia de los pacientes ingresados por una EP, lo que permitirá planificar de manera más adecuada la gestión hospitalaria.

Conocer las características de los pacientes con una EP idiopática para determinar si los factores de riesgo cardiovascular pueden suponer nuevos factores de riesgo de EP y detectar qué papel pueden jugar en la estimación de su gravedad y pronóstico.

Evaluar si la implantación de un proceso asistencial integrado de EP conlleva una mejora en la calidad asistencial de estos pacientes evaluada a través de indicadores sencillos y extrapolables a otros entornos hospitalarios.

Este trabajo ha sido estructurado en 10 capítulos. En la introducción se hace una revisión de la epidemiología de la EP, su etiopatogenia y los factores de riesgo. Del mismo modo, se revisan los algoritmos diagnósticos, la estratificación de riesgo y los tratamientos. Se analizan situaciones especiales como son el tratamiento de la EP en pacientes con cáncer y durante el embarazo. Por último, en este capítulo se destaca la organización asistencial en la embolia pulmonar. El segundo capítulo presenta los objetivos principales de esta tesis doctoral. En el tercer capítulo se incluyen las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como la metodología empleada para el desarrollo de este trabajo. El cuarto capítulo corresponde a los resultados de la presente tesis doctoral, presentada en formato de compendio de publicaciones, e incluye tres artículos ya publicados.

El quinto capítulo hace referencia a la discusión de los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, y el sexto capítulo resume las conclusiones de este trabajo. El séptimo capítulo resume las implicaciones de la tesis y el noveno capítulo incluye las referencias utilizadas. El capítulo 10 recoge la información comprendida en los anexos.

En ninguno de los artículos incluidos en esta tesis doctoral, existe conflicto de interés de la candidata doctoral ni de ninguno de los coautores de los mencionados trabajos, reflejado en el capítulo 8.

Nota: esta es una tesis doctoral en la modalidad de compendio por artículos, los cuales han sido recientemente publicados en revistas internacionales como se presenta a continuación. El primer artículo es un estudio de cohortes retrospectivo publicado en *Archivos de Bronconeumología*, revista de segundo cuartil con un factor de impacto de 2.979. El segundo artículo es un estudio de casos y controles, publicado en la revista *Journal of Thoracic Disease*, de segundo cuartil y con un factor de impacto de 2.046. El tercer artículo es un estudio cuasi-experimental de tipo pre-post, que analiza si la implantación de un proceso asistencial integrado de embolia pulmonar mejora la calidad asistencial de los pacientes, publicado también en la revista *Journal of Thoracic Disease*.

Respecto a la contribución de la doctoranda en el desarrollo de los artículos publicados incluidos en esta tesis, en el caso del estudio "*Factores que influyen en la estancia hospitalaria por embolia pulmonar. Un estudio de cohortes*", fue la responsable del diseño del estudio, realizó la recopilación de datos y participó en el análisis, en la preparación del manuscrito y en su envío para su publicación. En el artículo "*Impact of cardiovascular risk factors on the clinical presentation and survival of pulmonary embolism without identifiable risk factor*", la doctoranda participó en la concepción y diseño del estudio, fue la responsable de recopilar los datos y participó en el análisis e interpretación de los resultados. Elaboró el borrador del artículo, realizando una revisión crítica de su contenido, siendo también responsable de su envío para publicación. En el estudio "*Evaluation of the impact an integrated care pathway for pulmonary embolism: a quasi-experimental pre-post study*", la doctoranda diseñó el estudio, fue la responsable de recopilar datos y participó en el análisis estadístico, así como en la elaboración, corrección y envío del manuscrito. Siendo también una de las principales responsables en la elaboración del Proceso Asistencial Integrado de Atención al tromboembolismo pulmonar del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela (Anexo 2).

Resumen

La embolia pulmonar (EP) es un problema de salud pública de primer orden, ocupando un lugar importante entre las causas de muerte cardiovascular. Los ingresos por esta patología han aumentado de manera progresiva en los últimos años y los costes de la hospitalización representan, junto al número de procedimientos diagnósticos y las comorbilidades de estos pacientes, su mayor carga económica. El establecer una organización asistencial que contemple distintos escenarios clínicos de la EP y facilitar un grado de homogeneidad en la actuación basado en guías de práctica clínica actualizadas, es fundamental para disminuir la mortalidad, la comorbilidad y optimizar los recursos sanitarios que necesitan estos pacientes. En este sentido, la gestión por procesos es una herramienta con la que se analizan los diversos componentes que intervienen en la prestación sanitaria, para ordenar los distintos flujos de trabajo de la misma, integrar los conocimientos más actualizados en la patología teniendo en cuenta la evidencia científica más reciente, e intentando disminuir la variabilidad de las actuaciones de los distintos clínicos implicados en su atención. Los objetivos de este trabajo ha sido identificar qué factores influyen en la estancia hospitalaria por EP, con el fin de planificar de manera más adecuada la gestión hospitalaria, conocer qué papel juegan los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en la gravedad y pronóstico de la EP y finalmente evaluar si la implantación de un proceso asistencial integrado de EP mejora la calidad asistencial de nuestros pacientes, utilizando indicadores sencillos y extrapolables a otros entornos hospitalarios.

Para ello se han realizado tres estudios, publicados en revistas de alto Factor de Impacto y que responden a los objetivos principales de esta tesis. Los resultados más relevantes de esta investigación son:

- Los factores asociados a estancias hospitalarias más prolongadas por EP son el servicio al que se deriva al paciente desde Urgencias, la estratificación pronóstica al ingreso, el grado de disnea y el momento de inicio de la anticoagulación oral.
- Existe una asociación entre los FRCV y la EP idiopática, y esta asociación aumenta a medida que lo hace el número de FRCV. Además, la gravedad de la EP idiopática se relaciona con el número de FRCV, pero no con el pronóstico.
- La creación de un proceso asistencial integrado de EP tiene un impacto directo en los pacientes, reduciendo la estancia hospitalaria, mejorando los tiempos de coagulación y mejorando el número de pacientes que reciben tratamiento de recanalización, lo que indica una mayor adherencia a las guías de práctica clínica.

Resumo

A embolia pulmonar (EP) é un problema de saúde pública de primeira orde, que ocupa un lugar importante entre as causas de morte cardiovascular. Os ingresos por esta patoloxía aumentaron progresivamente nos últimos anos e os custos de hospitalización supoñen, xunto co número de procedementos diagnósticos e comorbilidades destes pacientes, a súa maior carga económica. Establecer unha organización asistencial que contemple diferentes escenarios clínicos da EP e que facilite un grao de homoxeneidade na actuación baseada nunhas guías de práctica clínica actualizadas, é fundamental para reducir a mortalidade e comorbilidade e optimizar os recursos sanitarios que necesitan estes pacientes. Neste sentido, a xestión por procesos é unha ferramenta coa que se analizan os distintos compoñentes que interveñen na prestación asistencial, para ordenar os distintos fluxos de traballo da mesma, integrar os coñecementos máis actualizados na patoloxía tendo en conta as evidencias científicas máis recentes, e tratando de disminuir a variabilidade das actuacións dos distintos médicos implicados na súa atención. Os obxectivos deste traballo foron identificar cales son os factores que inflúen na estancia hospitalaria por EP, co fin de planificar máis axeitadamente a xestión hospitalaria, coñecer o papel que xogan os factores de risco cardiovascular (FRCV) na gravidade e o pronóstico da EP e, finalmente, avaliar se a implantación dun proceso de atención integrado de EP mellora a calidade asistencial dos nosos pacientes, utilizando indicadores sinxelos que poden ser extrapolados a outros ámbitos hospitalarios.

Para iso, leváronse a cabo tres estudos, publicados en revistas de alto factor de impacto e que responden aos principais obxectivos desta tese. Os resultados máis relevantes desta investigación son:

- Os factores asociados a estancias hospitalarias máis longas por EP son o servizo ó que foi derivado o paciente desde Urgencias, a estratificación pronóstica ó ingreso, o grao de disnea e o momento de inicio da anticoagulación oral.
- Existe unha asociación entre FRCV e EP idiopática, e esta asociación aumenta a medida que aumenta o número de FRCV. Ademais, a gravidade da EP idiopática está relacionada co número de FRCV, pero non co prognóstico.
- A creación dun proceso de atención integrada da EP ten un impacto directo nos pacientes, reducindo a estancia hospitalaria, mellorando os tempos de coagulación e mellorando o número de pacientes que reciben tratamento de recanalización, o que indica un maior cumprimento das guías de práctica clínica.

Summary

Pulmonary embolism (PE) is a public health problem of the first order, occupying an important place among the causes of cardiovascular death. Admissions for this pathology have increased progressively in recent years and hospitalization costs represent, together with the number of diagnostic procedures and comorbidities of these patients, their greatest economic burden. Establishing a care organization that contemplates different clinical scenarios of PE and facilitating a degree of homogeneity in action based on updated clinical practice guidelines is essential to reduce mortality and comorbidity and optimize the health resources that these patients need. In this sense, management by processes is a tool with which the various components involved in healthcare provision are analyzed, to order the different workflows of the same, integrate the most up-to-date knowledge in pathology taking into account the evidence most recent scientific, and trying to reduce the variability of the actions of the different clinicians involved in your care. The objectives of this work have been to identify which factors influence hospital stay for PE, in order to plan hospital management more adequately, to know what role cardiovascular risk factors (CVRF) play in the severity and prognosis of PE and finally to evaluate whether the implementation of an integrated care pathway for PE improves the quality of care for our patients, using simple indicators that can be extrapolated to other hospital settings.

To this end, three studies have been carried out, published in high Impact Factor journals and which respond to the main objectives of this thesis. The most relevant results of this research are:

- The factors associated with longer hospital stays due to PE are the department to which the patient was referred from the Emergency Department, the prognostic stratification on admission, the degree of dyspnea, and the time of initiation of oral anticoagulation.
- There is an association between CVRF and idiopathic PE, and this association increases as the number of CVRF increases. Furthermore, the severity of idiopathic PE is related to the number of CVRFs, but not to the prognosis.
- The creation of an integrated care pathway for PE has a direct impact on patients, reducing hospital stay, improving coagulation times, and improving the number of patients receiving recanalization treatment, indicating greater adherence to the clinical practice guidelines.

Glosario de abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico

ACCP: American College of Chest Physicians

ACO: Anticoagulación oral

ACOD: Anticoagulantes de acción directa

AT: antitrombina

AVK: Antagonistas de la vitamina K

BNP: Péptido natriurético cerebral

CID: Coagulación intravascular diseminada

CrCl: Aclaramiento de creatinina

ECMO: Oxigenador extracorpóreo de membrana

EP: Embolia pulmonar

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETT: Ecocardiograma transtorácico

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

FR: Factor de riesgo

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

FVC: Filtro de vena cava

GPC: Guía de práctica clínica

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HNF: Heparina no fraccionada

IC: Intervalo de confianza

ICD: International Classification of Disease



IMC: Índice de masa corporal

INR: Razón internacional normalizada

MIR: Medicina interna

mMRC: Escala de disnea modificada de la Medical Research Council

NML: Neumología

NT-proBNP: Fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral

OR: Odds ratio

PAI: Proceso asistencial integrado

PAs: Presión arterial sistólica

PERT: Pulmonary embolism response team

PESI: Pulmonary embolism severity index

PESIs: Pulmonary embolism severity index simplificado

RR: Razón de riesgo

rTPA: Activador del plasminógeno recombinante

SEPAR: Sociedad española de neumología y cirugía torácica

SO₂: Saturación de oxígeno

SVP: Sistema venoso profundo

SVS: Sistema venoso superficial

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TFG: Tasa de filtrado glomerular

TTPA: Tiempo parcial de tromboplastina activado

TVP: Trombosis venosa profunda

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UCRI: Unidad de cuidados respiratorios intermedios

VCI: Vena cava inferior

VD: Ventrículo derecho

VI: Ventrículo Izquierdo

V/Q: Ventilación perfusión

VSG: Velocidad de sedimentación globular

Índice de las publicaciones incluidas en esta tesis

Todas las publicaciones incluidas en esta tesis reflejan que forman parte de ella.

1. **Nuria Rodríguez-Núñez**, Alberto Ruano-Raviña, Romina Abelleira, Lucía Ferreiro, Adriana Lama, Francisco J González-Barcala, Antonio Golpe, María E Toubes, José M Álvarez-Dobaño, Luis Valdés. Factores que influyen en la estancia hospitalaria por embolia pulmonar. Un estudio de cohortes. Arch Bronconeumol 2017 Aug;53(8):432-436.

Factor de impacto: 2.979 (Q2)

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.01.003>

2. **Nuria Rodríguez-Núñez**, Alberto Ruano-Raviña, Adriana Lama, Lucía Ferreiro, Jorge Ricoy, José M Álvarez-Dobaño, Juan Suárez-Antelo, M Elena Toubes, Carlos Rábade, Antonio Golpe, Tamara Lourido, Francisco Javier González-Barcala, Luis Valdés. Impact of cardiovascular risk factors on the clinical presentation and survival of pulmonary embolism without identifiable risk factor. J Thorac Dis 2020 Oct;12(10):5411-5419.

Factor de impacto: 2.046 (Q2)

<https://doi.org/10.21037/jtd-20-1634>

3. **Nuria Rodríguez-Núñez**, Alberto Ruano-Raviña, Adriana Lama, Lucía Ferreiro, Jorge Ricoy, José M Álvarez-Dobaño, Juan Suárez-Antelo, M Elena Toubes, Carlos Rábade, Antonio Golpe, Vanessa Riveiro, Ana Casal, Romina Abelleira, Francisco Javier González-Barcala, José R González-Juanatey, Luis Valdés. Evaluation of the impact of an integrated care pathway for pulmonary embolism: a quasi-experimental pre-post study. J Thorac Dis_ 2021 Sep;13(9):5373-5382.

Factor de impacto: 2.895 (Q2)

<https://doi.org/10.21037/jtd-21-595>

ÍNDICE

Resumen	21
----------------------	----

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN	35
1.1. Epidemiología	37
1.2. Etiopatogenia y factores de riesgo	38
1.2.1. Factores de riesgo hereditarios	39
1.2.2. Factores de riesgo adquiridos	40
1.2.2.1. Cirugía y traumatismos	40
1.2.2.2. Cáncer	40
1.2.2.3. Enfermedades cardiovasculares	41
1.2.2.4. Enfermedad tromboembólica venosa previa	41
1.2.2.5. Síndrome antifosfolípido	41
1.2.2.6. Inmovilización prolongada	42
1.2.2.7. Viajes prolongados	42
1.2.2.8. Insuficiencia venosa	42
1.3. Diagnóstico	42
1.3.1. Presentación clínica	42
1.3.2. Valoración de la probabilidad clínica pretest	43
1.3.3. Determinación del dímero d	44
1.3.4. ¿Puntos de corte de dímero d fijos o ajustados?	45
1.3.5. Angiotomografía computarizada de tórax	46
1.3.6. Gammagrafía pulmonar	46
1.3.7. Angiografía por resonancia magnética	47
1.3.8. Ecocardiografía	47
1.3.9. Ecografía por compresión	48
1.3.10. Venografía por tomografía computarizada	50
1.4. Algoritmo diagnóstico	50
1.4.1. Sospecha de embolia pulmonar con inestabilidad hemodinámica	50
1.4.2. Sospecha de embolia pulmonar sin inestabilidad hemodinámica.....	51
1.5. Estratificación de riesgo	53
1.5.1. Escalas de estratificación pronóstica.....	54
1.5.2. Evaluación por prueba de imagen del ventrículo derecho	55
1.5.2.1. Ecocardiografía	55
1.5.2.2. Angiografía computarizada de tórax	55
1.5.3. Pruebas de laboratorio y biomarcadores	55

1.5.4.	Algoritmo de manejo del tromboembolismo pulmonar en función de la estratificación de riesgo	56
1.6.	Tratamiento	58
1.6.1.	Tratamiento de soporte en la fase aguda	58
1.6.1.1.	Oxigenoterapia y soporte respiratorio	58
1.6.1.2.	Tratamiento de la insuficiencia ventricular aguda derecha	58
1.6.1.3.	Asistencia circulatoria mecánica y oxigenación	59
1.6.1.4.	Soporte vital avanzado en la parada cardíaca	59
1.6.2.	Anticoagulación	59
1.6.2.1.	Anticoagulación parenteral	59
1.6.2.2.	Anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina k	60
1.6.2.3.	Antagonistas de la vitamina k	61
1.6.3.	Tratamiento de reperfusión	61
1.6.4.	Trombolisis sistémica	61
1.6.5.	Tratamiento percutáneo dirigido por catéter	62
1.6.6.	Trombectomía quirúrgica	63
1.6.7.	Filtro de vena cava	63
1.7.	Duración del tratamiento	63
1.8.	Situaciones especiales	64
1.8.1.	Tratamiento de la embolia pulmonar en pacientes con cáncer	64
1.8.2.	Tratamiento de la embolia pulmonar durante el embarazo	66
1.9.	Organización asistencial en la embolia pulmonar	68

CAPÍTULO 2

2.	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
2.1	Justificación	73
2.2	Hipótesis	73
2.3	Objetivos	74

CAPÍTULO 3

3.	MATERIAL Y MÉTODOS	75
3.1	Recogida de información	77
3.2	Artículo 1	77
3.2.1	Tipo de estudio	77
3.2.2	Análisis estadístico	77
3.3	Artículo 2	78

3.3.1	Tipo de estudio	78
3.3.2	Selección de variables	78
3.3.3	Análisis estadístico	79
3.4	Artículo 3	80
3.4.1	Tipo de estudio	80
3.4.2	Definición de la intervención, de los periodos pre-post y variables analizadas	80
3.4.3	Selección de variables	80
3.4.4	Análisis estadístico	81
3.5	Aspectos éticos	81

CAPÍTULO 4

4. ARTÍCULOS Y RESULTADOS	83
4.1 Factores que influyen en la estancia hospitalaria por embolia pulmonar. Un estudio de cohortes	85
4.2 Efecto de los factores de riesgo cardiovascular en la presentación y en la supervivencia de los pacientes con embolia pulmonar no asociada a un factor de riesgo identificable.....	95
4.3 Evaluación del impacto asistencial de un proceso asistencial integrado de la embolia pulmonar. Un estudio cuasi-experimental de tipo pre-post	109

CAPÍTULO 5

5. DISCUSIÓN	121
5.1 Discusión de la hipótesis	123
5.2 Discusión del método	124
5.3 Discusión de los resultados	124
5.4 Ventajas	133
5.5 Limitaciones	134

CAPÍTULO 6

6. CONCLUSIONES	135
------------------------------	-----

CAPÍTULO 7

7. IMPLICACIONES	139
-------------------------------	-----

CAPÍTULO 8

8. CONFLICTO DE INTERESES	143
--	-----

CAPÍTULO 9

9. BIBLIOGRAFÍA	147
------------------------------	------------

CAPÍTULO 10

10. ANEXOS	165
-------------------------	------------

Anexo 1. Índice de las publicaciones incluidas en esta tesis	167
--	-----

Anexo 2. Proceso asistencial integrado de atención al tromboembolismo pulmonar...	169
---	-----

Anexo 3. Aprobación del comité ético	219
--	-----

Anexo 4. Permisos de las figuras incluidas en la tesis	223
--	-----

Anexo 5. Permisos de las revistas para la publicación de los artículos en la tesis	225
--	-----

CAPÍTULO 1

Introducción

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El término enfermedad tromboembólica venosa (ETV) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y su complicación más grave que es el embolismo pulmonar (EP). Se estima que es la tercera causa más frecuente de enfermedad cardiovascular y muerte, solamente por detrás del infarto de miocardio y la enfermedad cerebrovascular¹. Los estudios epidemiológicos muestran una variabilidad en las tasas de incidencia anual, 39-115 cada 100.000 habitantes para EP y entre 53-162 cada 100.000 habitantes para la TVP^{2,3}. Los datos de estudios transversales muestran que la incidencia de las ETV es 8 veces mayor en individuos de edad ≥ 80 años que en la quinta década de la vida³.

En los últimos años se está observando un aumento de las tasas de incidencia de ETV de forma global^{2,4}, mientras que la proporción de ETV asociada al cáncer frente a otras causas provocadas, de naturaleza no oncológica, parece ser relativamente constante⁵. Se trata por tanto, de una patología en aumento, que conlleva unos gastos anuales considerables asociados a la hospitalización, gastos prevenibles e indirectos asociados a la ETV (estimación global de 8.500 millones de euros en la Unión Europea)⁶ y que representará una mayor carga para los sistemas de salud en los próximos años.

A pesar de ocupar un lugar importante entre las causas de muerte cardiovascular, varios análisis de tendencias temporales en distintas poblaciones del mundo muestran una disminución en las tasas de mortalidad⁷ (Figura 1).

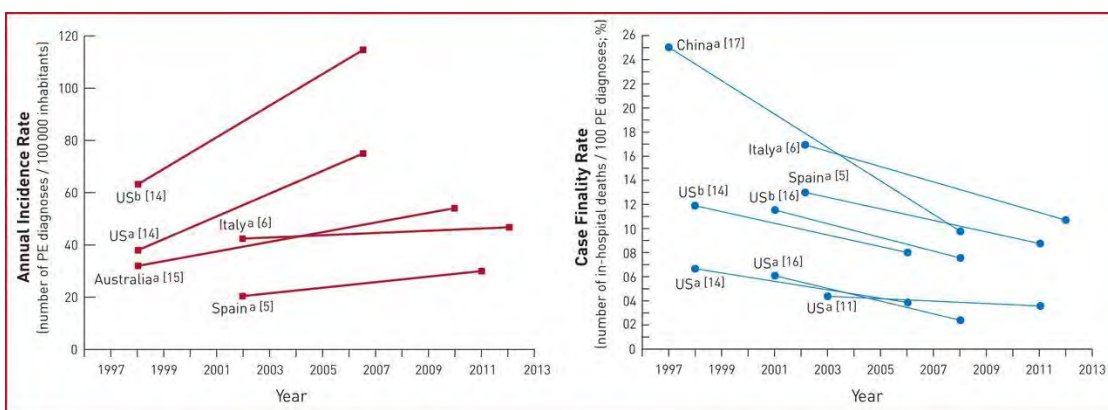


Figura 1. Tendencias en las tasas de incidencia anual (panel izquierdo) y las tasas de mortalidad (panel derecho) de la embolia pulmonar en el mundo. Reproducido con el permiso de © ERS 2022: European Respiratory Journal 54 (3) 1901647; DOI: 10.1183/13993003.01647-2019 Published 9 October 2019
EE.UU.: Estados Unidos; TEP: tromboembolia pulmonar. aTEP registrada como diagnóstico principal. bSe consideró cualquier código de TEP.

El aumento en la incidencia, pero la tendencia a ir disminuyendo en mortalidad y en estancia hospitalaria, sugiere un mejor manejo diagnóstico y terapéutico de la EP en nuestro país, producto de una mayor adherencia a las estrategias diagnósticas y terapéuticas recomendadas en las guías de práctica clínica.

1.2. ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

La trombosis venosa ocurre cuando existe un desequilibrio a favor de factores procoagulantes sanguíneos frente a factores anticoagulantes y fibrinolíticos naturales. EP y TVP comparten mecanismos etiopatogénicos y factores de riesgo comunes.

En 1856 Rudolf Virchow postuló la tríada que llevaría su nombre y que aún hoy conserva cierta capacidad docente para entender cómo se produce la trombosis venosa: lesión del endotelio vascular, aumento de la estasis venosa y aumento en la hipercoagulabilidad sanguínea, siendo suficiente la presencia de uno de estos factores para la consecución del trombo venoso (figura 2). Existe un amplio número de factores, hereditarios y adquiridos, predisponentes para la ETV. Es importante identificar si estos factores de riesgo son permanentes (normalmente relacionados con el paciente) o transitorios (normalmente relacionados con el entorno), dado que la identificación de un factor de riesgo permanente o transitorio es fundamental para valorar el riesgo de recurrencia, y consecuentemente para tomar decisiones sobre la duración del tratamiento anticoagulante. En la tabla 1 se presentan los principales factores predisponentes para TEV.

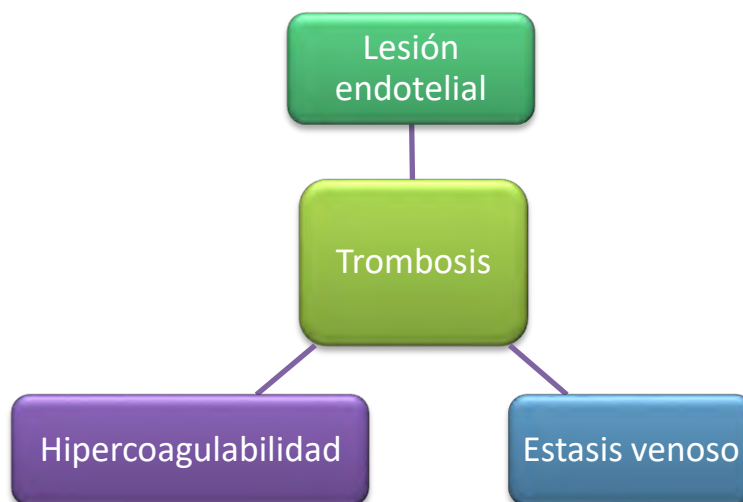


Figura 2. Tríada de Virchow

Factores de riesgo fuerte (OR > 10)

Fractura de extremidad inferior
Hospitalización por insuficiencia cardíaca o fibrilación/aleteo auricular (en los 3 meses previos)
Reemplazo de cadera o rodilla
Traumatismo importante
Infarto de miocardio (en los 3 meses previos)
Embolia venosa previa
Lesión de médula espinal

Factores de riesgo moderado (OR 2-9)

Cirugía artroscópica de rodilla
Enfermedades autoinmunitarias
Transfusión de sangre
Vías venosas centrales
Catéteres y electrodos intravenosos
Quimioterapia
Insuficiencia cardíaca congestiva o respiratoria
Agentes estimuladores de la eritropoyesis
Terapia de reemplazo hormonal (depende de la formulación)
Fertilización in vitro
Anticonceptivos orales
Puerperio
Infección (específicamente neumonía, infección del tracto urinario y VIH)
Enfermedad inflamatoria intestinal
Cáncer (mayor riesgo en enfermedad metastásica)
Accidente cerebrovascular paralítico
Trombosis venosa superficial
Trombofilia

Factores de riesgo leve (OR < 2)

Reposo en cama > 3 días
Diabetes mellitus
Hipertensión arterial
Inmovilidad por estar sentado (p. ej., viaje prolongado en coche o avión)
Aumento de la edad
Cirugía laparoscópica (p. ej., colecistectomía)
Obesidad
Embarazo
Venas varicosas

Tabla 1. Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa (modificado^{8,9})

1.2.1. Factores de riesgo hereditarios

Las trombofilias hereditarias más conocidas son el factor V de Leiden, la mutación 20210A del gen de la protrombina, déficit de antitrombina, déficit de la proteína C, déficit de la proteína S e hiperhomocisteinemia. Aunque se han descrito varios modelos genotípicos de polimorfismos y de mutaciones genéticas asociados al riesgo de ETV, la relevancia clínica y los mecanismos fisiopatológicos no han sido totalmente aclarados¹⁰.

Las mutaciones más frecuentes son el factor V de Leiden y el gen de la protrombina, que presentan una prevalencia estimada del 4-5%¹¹ y del 2-4%¹² respectivamente. Los sujetos homocigotos para el factor V Leiden están más predispuestos a la ETV, con cerca

de 40 veces más riesgo comparada con el incremento de 2 a 7 veces que presentan los sujetos heterocigotos¹¹. Los pacientes portadores de algunas formas de trombofilia hereditaria, especialmente los pacientes con déficit confirmado de antitrombina, proteína C o S y los pacientes con factor V Leiden o mutación de la protrombina G20210A homocigótica, suelen ser candidatos a anticoagulación crónica tras el primer episodio de EP que se presenta sin un factor de riesgo transitorio importante. Debido a sus posibles implicaciones en el tratamiento, se puede considerar la realización de estudios de trombofilia comunes (que incluya anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulante lúpico) para los pacientes que contraigan una ETV a una edad joven (< 50 años) si no hay otro factor de riesgo identificable, y especialmente cuando esto ocurre en pacientes con antecedentes familiares de ETV. En estos casos, el estudio puede ayudar a decidir un tratamiento anticoagulante a largo plazo. Por otra parte, no existe evidencia del beneficio clínico del tratamiento anticoagulante prolongado para los portadores del factor V Leiden heterocigótico o mutación de protrombina 20210A.

1.2.2. Factores de riesgo adquiridos

Estos incluyen factores asociados al estilo de vida, comorbilidades y procedimientos médicos. Los más frecuentes son la cirugía, cáncer activo, inmovilización, embarazo, iniciación del tratamiento hormonal, uso de catéteres intravasculares. Entre otros factores se encuentran la edad avanzada, insuficiencia venosa, obesidad, enfermedades reumatológicas, anticuerpos antifosfolípidos, enfermedades cardiovasculares, tabaquismo. Es importante tener en cuenta que la presencia de varios de estos factores de riesgo, aunque sean de riesgo leve, se asocia a un incremento del riesgo de ETV que el correspondiente a cada factor por separado¹³, hecho que debe tenerse en cuenta la hora de decidir la duración del tratamiento anticoagulante.

1.2.2.1. Cirugía y traumatismos

La cirugía y los traumatismos graves pueden causar directamente lesión del endotelio, contribuye a la inmovilización y estasis venosa y en la liberación de citocinas inflamatorias que alteran la fibrinólisis y afectan a los anticoagulantes endógenos, incrementando el riesgo de ETV. Entre todos los procedimientos quirúrgicos, la cirugía ortopédica y la oncológica tienen un particular alto riesgo de ETV¹⁴.

1.2.2.2. Cáncer

El cáncer activo es uno de los factores de riesgo más reconocidos de ETV. La mayor incidencia de ETV es observada durante el primer año tras el diagnóstico de neoplasia y

tras el inicio del tratamiento quimioterápico¹⁵. El riesgo varía con los diferentes tipos de cáncer, siendo el adenocarcinoma de páncreas, las hemopatías malignas, el cáncer de pulmón, el cáncer gástrico y el cerebral los que conllevan el riesgo más alto^{16,17}. Por otra parte, el cáncer es un potente factor de riesgo de muerte por cualquier causa después de un episodio de ETV¹⁸.

1.2.2.3. Enfermedades cardiovasculares

Se puede considerar la ETV como parte del continuo de la enfermedad cardiovascular, y factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad, la hipercolesterolemia, la hipertensión y la diabetes mellitus son comunes a la enfermedad arterial, especialmente la aterosclerosis. En la actualidad, hay una creciente evidencia que sugiere que la enfermedad trombótica arterial y venosa están relacionadas. El infarto de miocardio y la insuficiencia cardiaca aumentan el riesgo de EP^{19,20}. Por otra parte, los pacientes con ETV tienen mayor riesgo de sufrir posteriormente infarto de miocardio e ictus o embolia arterial periférica²¹. Un estudio prospectivo demostró una relación lineal entre el índice de masa corporal (IMC) y la ETV en mujeres, de forma que una obesidad grave, definida por un IMC > 35, predispone seis veces más a padecer ETV que teniendo un peso normal²². Estos datos prospectivos indican que la obesidad, el tabaquismo y la hipertensión están asociados con un mayor riesgo de EP. El control de estos factores de riesgo disminuirá los riesgos de EP y de cardiopatía coronaria.

1.2.2.4. ETV previa

El antecedente de haber sufrido un episodio previo de ETV se considera un factor de riesgo fuerte para recurrencia de ETV, incluso en pacientes que fueron correctamente tratados con anticoagulantes y este riesgo no disminuye a través del tiempo desde el evento inicial. Un estudio encontró que tras 2 años de haber sufrido una ETV, hubo un 17,5% de posibilidades de padecer un episodio recurrente, tras 5 años un 24,6% y tras 8 años un 30,3%²³.

1.2.2.5. Síndrome antifosfolípido

Los pacientes con anticuerpos anticoagulante lúpico o anti- $\beta 2$ glucoproteína I presentan un estado de hipercoagulabilidad, incrementándose el riesgo de ETV entre 5 a 8 veces con respecto a pacientes no portadores²⁴. Estos anticuerpos pueden estar asociados a otras patologías como cáncer, patologías inflamatorias (enfermedades inflamatorias intestinales) o sistémicas o no tener relación con ninguna de ellas, situación conocida como síndrome antifosfolípido primario.

1.2.2.6. Inmovilización prolongada

Dentro de este contexto se agrupan pacientes que han sido escayolados o sometidos a tratamiento de inmovilización articular mediante fijación externa, también pacientes hospitalizados por cualquier causa y los que realizaron viajes prolongados. Entre los pacientes con fijación articular se ha observado que la incidencia de ETV se incrementa hasta el doble tras 3 días de inmovilización²⁵.

1.2.2.7. Viajes prolongados

Los viajes prolongados incrementan el riesgo de ETV hasta 3 veces, sin embargo, el riesgo absoluto de un viajero dado es relativamente bajo, solo 4,8 casos por 1 millón entre pasajeros que viajaron más de 10.000 km²⁶.

1.2.2.8. Insuficiencia venosa

Se asocia a dilatación y disfunción valvular, lo que conlleva estasis del flujo sanguíneo e incrementa el riesgo de formación de trombos.

1.3. DIAGNÓSTICO

La presentación clínica del EP puede ser muy variable e inespecífica lo que representa un desafío diagnóstico, con el riesgo de infraestimar su incidencia real, aumentar la morbilidad a largo plazo y los costes asociados. Además de la sospecha clínica, es importante intentar identificar factores predisponentes de ETV; sin embargo, hasta en un 40% de los pacientes no se consiguen identificar²⁷.

1.3.1. Presentación clínica

Los síntomas más frecuentes que nos llevan a sospechar un EP son disnea, dolor torácico, síncope o presíncope y hemoptisis. La disnea suele ser de inicio agudo y grave en el TEP central y a menudo es leve en el periférico. En los pacientes que tienen enfermedad pulmonar o insuficiencia cardíaca previa, el empeoramiento de su disnea habitual a menudo es el único síntoma indicativo de EP. El síncope o presíncope es más frecuente en el EP central y se asocia a una prevalencia más alta de disfunción de ventrículo derecho (VD) y de inestabilidad hemodinámica²⁸. El dolor torácico suele ser de características pleuríticas y estar causado por irritación pleural debida a émbolos distales que producen infarto pulmonar. Cuando el EP es central, el dolor es de tipo anginoso, probablemente asociado

a posible isquemia del VD y obliga a realizar un diagnóstico diferencial con el síndrome coronario agudo o la disección aórtica.

Los síntomas, signos y pruebas de laboratorio habituales no permiten excluir o confirmar la presencia de EP agudo, pero aumentan el índice de sospecha y son útiles para descartar otros procesos. La hipoxemia y la hipocapnia son frecuentes, pero hasta un 40% de los pacientes tienen una saturación arterial de oxígeno normal y un 20% un gradiente de oxígeno alveolar-arterial normal^{29,30}. La radiografía de tórax a menudo es anormal y, aunque sus hallazgos son normalmente inespecíficos en la EP, es útil para excluir otras causas de disnea o dolor torácico como por ejemplo neumotórax. La atelectasia es el hallazgo radiológico más frecuente en la EP, pero no es específica. Otras anomalías en la radiografía de tórax pueden ser: opacidad parenquimatosa, pequeño derrame pleural, diafragma elevado, signo de Westermark (hiperlucencia periférica focal debido a la obstrucción de la arteria pulmonar o vasoconstricción distal), joroba de Hampton (opacidad pleural en forma de cuña debido a infarto pulmonar) y el signo de Fleischner (arteria pulmonar central prominente causada por hipertensión pulmonar). La alteración electrocardiográfica más frecuente es la taquicardia sinusal, que se objetiva en el 40% de los pacientes. En casos más graves se pueden observar datos de sobrecarga del VD, como la inversión de las ondas T en las derivaciones V1-V4, un patrón QR en V1, un patrón S1Q3T3 y bloqueo completo o incompleto de rama derecha. Por último, las arritmias auriculares, frecuentemente la fibrilación auricular, pueden estar asociadas con la EP aguda.

1.3.2. Valoración de la probabilidad clínica pretest

Las escalas de probabilidad clínica son herramientas fiables y no invasivas, basadas en la historia y hallazgos clínicos que permiten clasificar a los pacientes con sospecha de EP en distintas categorías de probabilidad clínica o pretest, que corresponden a una prevalencia real de TP confirmada. La probabilidad de EP después de realizar una prueba diagnóstica, no sólo depende de la sensibilidad y especificidad de dicha prueba, sino también de la probabilidad clínica pretest, por lo que realizar la evaluación de esta probabilidad es fundamental y clave en todos los algoritmos diagnósticos.

Se han desarrollado varias escalas de probabilidad clínica para EP, de ellas las más utilizadas son la escala Wells y la escala de Ginebra revisada ([tabla 2](#) y [tabla 3](#)). Ambas reglas clasifican a los pacientes con sospecha de EP en grupos con diferentes prevalencias de la enfermedad, siendo la proporción de pacientes con EP confirmada que se puede esperar alrededor del 10% en la categoría de probabilidad baja, el 30% en la categoría de probabilidad intermedia y el 65% en la categoría de probabilidad alta³¹. Cuando se usa la

clasificación de 2 niveles, la proporción de pacientes con EP confirmada es de alrededor del 12% en la categoría de EP improbable y el 30% en la categoría de EP probable³¹. Ambas escalas se han comparado de manera directa prospectiva sin objetivar diferencias en el rendimiento diagnóstico³².

Escala Wells

Variable	Puntos
Ausencia de diagnóstico alternativo más probable	3
Signos de TVP	3
TEP o TVP previa	1,5
Frecuencia cardíaca > 100	1,5
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1,5
Cáncer tratado durante los 6 meses previos o en tratamiento paliativo	1
Hemoptisis	1
Baja probabilidad 0-1	
Intermedia 2-6	
Alta ≥ 7	
Improbable ≤ 4	
Probable > 4	

Tabla 2. Escala Wells de probabilidad clínica de embolismo pulmonar

Escala revisada de Ginebra

Variable	Puntos
Edad > 65 años	1
Antecedente de TVP o TEP	3
Cirugía con anestesia general o fractura ≤ 1 mes	2
Cáncer activo sólido/hematológico/curado ≤ 1 año	2
Dolor unilateral en EEII	3
Hemoptisis	2
Frecuencia cardíaca 75-94	3
Frecuencia cardíaca ≥ 95	5
Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral	4
Baja probabilidad: 0-3 puntos	
Intermedia probabilidad: 4-10 puntos	
Alta Probabilidad: ≥ 11 Puntos	

Tabla 3. Escala Revisada de Ginebra

1.3.3. Determinación del dímero D

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina presente en el trombo, que se genera cuando éste es proteolizado por la plasmina. Su presencia en plasma indica la activación simultánea de trombosis y fibrinolisis. El valor predictivo negativo del estudio del

dímero D es alto y un valor normal de dímero D hace que sean improbables el EP o la TVP aguda. Tiene una sensibilidad muy elevada para la ETV, pero baja especificidad, ya que puede asociarse a otras situaciones clínicas muy diversas, en las que también se producen fenómenos de trombolisis, como coagulación intravascular diseminada, sepsis, traumatismos, postoperatorios, cáncer, infecciones, hemorragias, procesos inflamatorios, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, hepatopatía, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, obesidad, conectivopatías, trombosis arterial, preeclampsia y sangrado reciente.

Para la determinación de los niveles de dímero D se dispone de distintos métodos. Los médicos deben conocer el rendimiento diagnóstico de los análisis que se emplean en su propio hospital. El ELISA cuantitativo (análisis inmunoabsorbente ligado a enzimas) u otros análisis derivados de este tienen una sensibilidad diagnóstica del 95%, por lo que pueden utilizarse para excluir la EP en pacientes con una probabilidad pretest baja o intermedia. En urgencias, un dímero D negativo a ELISA, en combinación con la probabilidad clínica, puede excluir la enfermedad sin necesidad de realizar más pruebas en aproximadamente el 30% de los pacientes con sospecha de EP³³. Estudios de resultados clínicos han mostrado que el riesgo tromboembólico a los 3 meses era < 1% para los pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia a los que no se trató con base al resultado negativo del dímero D³⁴.

1.3.4. ¿Puntos de corte de dímero D fijos o ajustados a edad o clínica?

En los últimos años se han evaluado tres nuevas estrategias para el diagnóstico de EP basadas en puntos de corte ajustados de dímero D. La primera consiste en el uso de un punto de corte ajustado a la edad (edad multiplicada por 10) en pacientes de más de 50 años³⁵. El uso de un valor de corte del dímero D ajustado por edad (en lugar del valor estándar de 500 ng/l) aumentó el porcentaje de pacientes en los que se podía excluir la EP del 6,4 al 30%, sin ningún hallazgo falso negativo adicional³⁵. La segunda, regla de decisión clínica YEARS, consiste en 3 variables clínicas de la escala de Wells, concretamente signos de TVP, hemoptisis y EP más probable que otro diagnóstico alternativo, junto con las concentraciones de dímero D³⁶. La EP se consideró descartada en pacientes sin estas variables clínicas y con concentraciones de dímero D < 1.000 ng/ml o en pacientes con una o más variables clínicas y dímero D < 500 ng/ml. El resto de los pacientes se sometieron a angio-TC pulmonar. El uso de este algoritmo evitó la realización de angio-TC pulmonar al 48% de los pacientes incluidos, comparado con el 34% si se hubiese aplicado la regla de Wells y un umbral fijo de dímero D de 500 ng/ml³⁶. La tercera consiste en el uso de un punto de corte de dímero D de 1.000 ng/mL en pacientes con probabilidad clínica baja de

EP (según la escala de Wells); y de 500 ng/mL en aquellos con probabilidad clínica moderada³⁷.

Se observa que en la población global, las nuevas aproximaciones presentan tasas de fracaso similares o inferiores a la estrategia clásica (como el punto de corte fijo de dímero D), pero que tienen una eficiencia mayor. En el subgrupo de pacientes embarazadas, un estudio reciente ha demostrado la seguridad y la eficiencia de la estrategia YEARS³⁸. Sin embargo, en pacientes con cáncer o con insuficiencia renal estas estrategias aún requieren validaciones externas antes de que pueda recomendarse su uso rutinario.

1.3.5. Angiotomografía computarizada de tórax

En el momento actual la angioTC multidetector es la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de EP, ya que tiene una sensibilidad y especificidad superiores a otras modalidades de diagnóstico no invasivas. Permite la adecuada visualización de las arterias pulmonares hasta el nivel subsegmentario. En el estudio prospectivo PIOPED II se observó una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% para la angio-TC de tórax (principalmente de 4 detectores) en el diagnóstico de EP³⁹. Varios estudios han proporcionado evidencia a favor de la angio-TC como prueba de imagen que por sí sola puede excluir EP. Los datos disponibles indican que una angio-TC negativa es un criterio adecuado para excluir EP en pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia. Por otra parte, existe controversia respecto a si los pacientes con una angio-TC negativa y una probabilidad clínica alta deben someterse a pruebas diagnósticas adicionales.

1.3.6. Gammagrafía pulmonar

La gammagrafía de ventilación perfusión (V/Q) utiliza material radioactivo para examinar anomalías en la perfusión pulmonar. La prueba contiene 2 fases: una fase de ventilación, en la que se inhalan marcadores radioactivos, y una fase de perfusión, en la que se inyectan por vía intravenosa partículas de albúmina radioactiva. Una cámara gamma obtiene imágenes a través de ambas fases del estudio. Los resultados de la gammagrafía pulmonar a menudo se clasifican según los criterios establecidos en el estudio PIOPED⁴⁰. Para facilitar la comunicación entre los médicos, es preferible una clasificación en 3 niveles: gammagrafía normal (que excluye EP), gammagrafía de alta probabilidad (considerada diagnóstica de EP en la mayoría de los pacientes) y gammagrafía no diagnóstica. Varios estudios prospectivos de resultados clínicos indican que es seguro retirar el tratamiento anticoagulante a los pacientes con un estudio de perfusión normal. La V/Q ha sido sustituida por la angio-TC de tórax multidetector como prueba de imagen para el diagnóstico de la mayoría de los

pacientes con sospecha de EP aguda sintomática. A diferencia de la gammagrafía V/Q, la angioTC de tórax está disponible en la mayoría de los hospitales, requiere menos tiempo para su realización e interpretación, tiene una alta sensibilidad y especificidad, ofrece un porcentaje menor de resultados no concluyentes, aporta información pronóstica y es capaz de proporcionar un diagnóstico alternativo a la EP. En el momento actual, la gammagrafía V/Q se reserva principalmente para pacientes con alergia documentada a los contrastes iodados y para aquellas con insuficiencia renal grave que no se encuentren en un programa de diálisis⁴¹. En las embarazadas con sospecha de EP, tanto la gammagrafía como la angioTC exponen a la madre y al feto a una dosis de radiación muy por debajo del umbral de peligro (100 mGy)⁴². Si se indica una gammagrafía para una embarazada con sospecha de EP, la radiografía de tórax debe ser normal y solo se debe realizar una gammagrafía de Q (sin V).

1.3.7. Angiografía por resonancia magnética

Los resultados de estudios a gran escala muestran que esta técnica, aunque prometedora, aún no está lista para la práctica clínica debido a su baja sensibilidad, su alto porcentaje de estudios no concluyentes y su escasa disponibilidad en la mayoría de los entornos de urgencias^{43,44}.

1.3.8. Ecocardiografía

El ecocardiograma transtorácico (ETT) es útil para evaluar la repercusión del EP a nivel cardíaco. Si bien no es una prueba diagnóstica imprescindible en los pacientes hemodinámicamente estables con sospecha de EP aguda, es fundamental en la sospecha de EP de alto riesgo (con inestabilidad hemodinámica), en esta situación, la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD prácticamente excluye EP como causa de la inestabilidad hemodinámica. Permite una visualización directa de las cavidades cardíacas derechas para buscar un trombo libre flotante, así como signos indirectos de la sobrecarga del VD que refleja hipertensión pulmonar. La sensibilidad y especificidad del ecocardiograma en el diagnóstico de EP es del 56% y 90%, respectivamente⁴⁵. Los hallazgos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD se representan en la [figura 3](#). La dilatación del VD se encuentra en al menos un 25% de los pacientes con EP en la ETT y su detección es útil para la estratificación del riesgo de la enfermedad⁴⁶.

La combinación de un tiempo de aceleración de eyección pulmonar (medido en el tracto

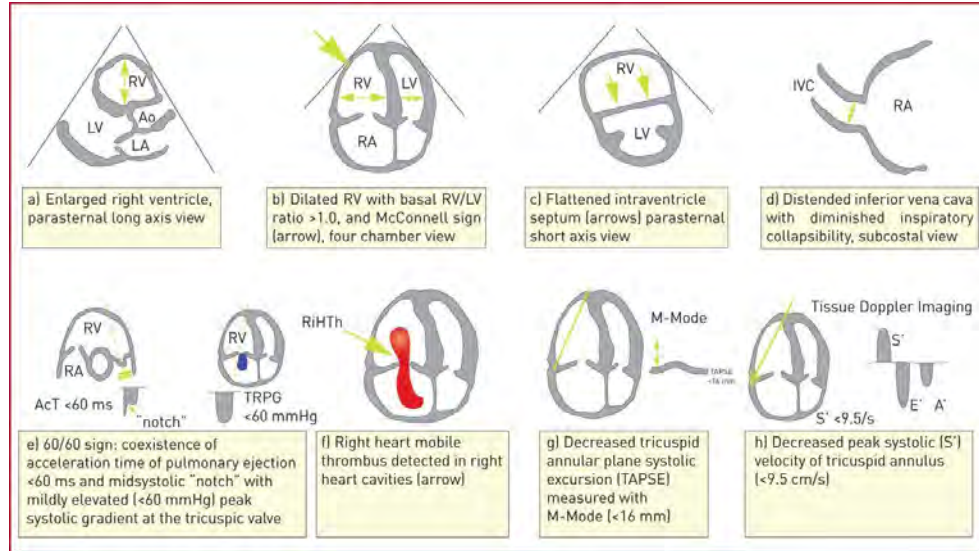


Figura 3. Representación gráfica de los parámetros de ETT para la evaluación de la sobrecarga de presión del VD. Reproducido con el permiso de © ERS 2022: European Respiratory Journal 54 (3) 1901647; DOI: 10.1183/13993003.01647-2019 Published 9 October 2019

A': velocidad pico diastólica tardía (durante la contracción auricular) del anillo tricúspide por Doppler tisular; **AcT**: tiempo de aceleración del flujo en el tracto de salida del VD determinado por Doppler; **AD**: aurícula derecha; **AI**: aurícula izquierda; **Ao**: aorta; **E'**: velocidad pico diastólica temprana del anillo tricúspide por Doppler tisular; **GPSVT**: gradiente pico sistólico a través de la válvula tricúspide; **TCD**: trombo(s) en corazón derecho; **S0**: velocidad pico sistólica del anillo tricúspide por Doppler tisular; **TAPSE**: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspide; **VCI**: vena cava inferior; **VD**: ventrículo derecho; **VI**: ventrículo izquierdo.

de salida del VD) < 60 ms con un gradiente pico sistólico de la válvula tricúspide < 60 mmHg (el llamado «signo 60-60»), o con contractilidad disminuida de la pared libre del VD, comparada con el vértice «ecocardiográfico» del VD («signo de McConnell»), es indicativa de EP⁴⁷. Sin embargo, estos hallazgos solo se encuentran en aproximadamente el 12 y el 20% de pacientes no seleccionados respectivamente⁴⁶. En pacientes con deterioro hemodinámico y sospecha de EP, los signos inequívocos de sobrecarga por presión del VD, especialmente hallazgos ecocardiográficos más específicos (signo 60-60, signo de McConnell o trombos en el corazón derecho), justifican el tratamiento de reperfusión de urgencia para EP, cuando no sea factible realizar inmediatamente una angio-TC en pacientes con una probabilidad clínica alta y sin otras causas obvias de sobrecarga de VD.

1.3.9. Ecografía de compresión

Recuerdo anatómico

En las extremidades inferiores se distinguen dos sistemas venosos, el profundo y el superficial, que se encuentran íntimamente conectados (figura 4). El sistema venoso profundo (SVP) es el responsable del transporte del 90% del flujo venoso de los miembros inferiores y el restante circula por el sistema venoso superficial (SVS). Ambos sistemas se encuentran unidos entre sí por venas que se denominan perforantes o comunicantes. El SVS

está formado por las venas superficiales de las extremidades que se hallan en el tejido celular subcutáneo. Este sistema venoso da lugar al arco plantar y a las venas plantares que, a su vez, drenan en el sistema de las venas safenas, entre las que hay que distinguir el sistema de la safena interna y externa. La vena safena interna se inicia en el maléolo y se extiende a nivel de la cara interna de la extremidad, para confluir en el llamado cayado de la safena interna a nivel de la femoral común. Durante este recorrido por la cara interna de la extremidad existen diversas colaterales o comunicaciones con el SVP y con la safena externa. La vena safena externa se alimenta de las venas del dorso del pie, así como de la región lateroposterior de la extremidad, y desemboca a nivel de la vena poplítea, en el hueco poplíteo.

La ecografía compresiva de miembros inferiores es una técnica asequible, no es cara y

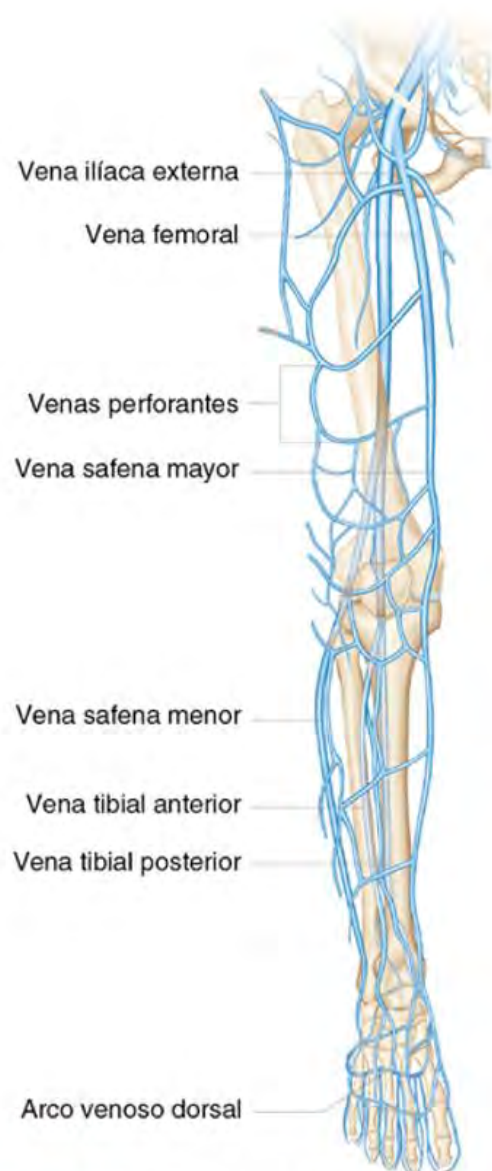


Figura 4. Anatomía venosa de miembros inferiores

Reproducible bajo licencia Creative Commons

es relativamente fácil de realizar. Detecta TVP en un 30-50% de los pacientes con EP⁴⁸⁻⁵⁰ y el hallazgo de TVP proximal en pacientes con sospecha de EP se considera suficiente para iniciar el tratamiento anticoagulante sin realizar otras pruebas diagnósticas⁵¹. Tiene una sensibilidad > 90% y una especificidad de aproximadamente el 95% para la TVP sintomática^{48,49}. En pacientes con inestabilidad hemodinámica y sospecha de EP, la combinación de ecografía venosa y ecocardiografía puede aumentar la especificidad.

El único criterio diagnóstico de trombosis es la falta de compresibilidad venosa cuando se ejerce la presión con una sola mano a través del transductor, que indica la presencia de coágulo, mientras que las mediciones de flujo no son fiables. En el marco de la sospecha de EP, la ecografía de compresión puede limitarse a un simple examen de 4 puntos (región inguinal bilateral y fosa poplítea).

1.3.10. Venografía por tomografía computarizada

Consiste en visualizar las venas profundas de miembros inferiores durante la realización del angio-TC. Sin embargo, esta técnica no se ha validado suficientemente y el valor adicional de la imagen venosa es escaso⁵⁰.

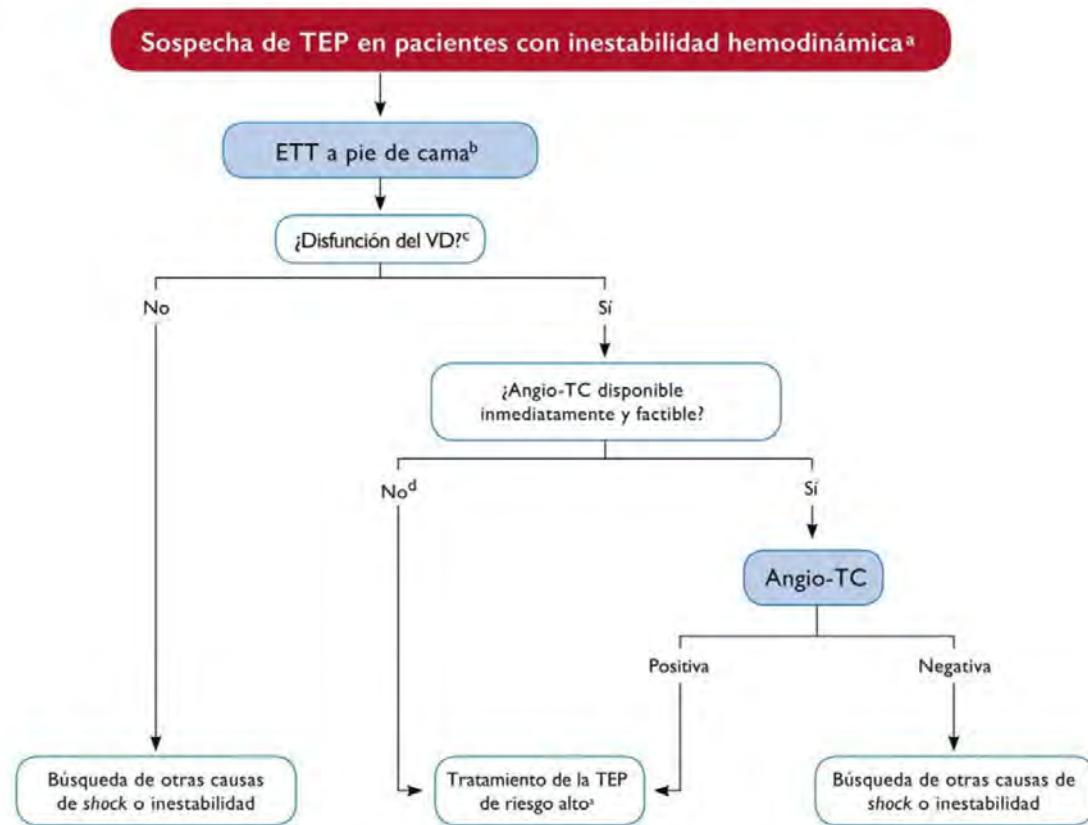
1.4. ALGORITMO DIAGNÓSTICO

La estrategia diagnóstica del EP debe combinar la evaluación clínica, la determinación de dímero D en casos de probabilidad clínica pre-test baja o intermedia y la realización de pruebas de imagen.

1.4.1. Sospecha de embolia pulmonar con inestabilidad hemodinámica

En esta situación, la prueba inicial de mayor utilidad es la ETT a pie de cama ya que no sólo puede objetivar datos de disfunción del VD, sino que permite realizar un diagnóstico diferencial con taponamiento cardíaco, disección aórtica, disfunción valvular aguda, síndrome coronario agudo e hipovolemia. En pacientes muy inestables, la evidencia ecocardiográfica de disfunción del VD es suficiente para iniciar, en caso de que no exista contraindicación, un tratamiento de reperfusión sin esperar a que se realicen otras pruebas. En pacientes con inestabilidad hemodinámica y sospecha de EP, la combinación de ecografía venosa y ecocardiografía puede aumentar la especificidad. Una vez que el paciente se estabilice tras el tratamiento de apoyo, el diagnóstico debe confirmarse finalmente mediante angio-TC.

El algoritmo diagnóstico para la sospecha de EP en pacientes con inestabilidad hemodinámica se muestra en la [figura 5](#).



Angio-TC: angiogramía computarizada; ETE: ecocardiografía transefágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

a Ver definición de inestabilidad hemodinámica y TEP de riesgo alto.

b Las pruebas de imagen complementarias realizadas a pie de cama incluyen ETE, que puede detectar émbolos en la arteria pulmonar y sus ramas principales, y ecografía de compresión venosa bilateral, que puede confirmar la TVP y, por lo tanto, la ETEV.

c En una situación de emergencia de sospecha de TEP de riesgo alto, se refiere fundamentalmente a un cociente de diámetro VD/VI > 1,0: los hallazgos ecocardiográficos que indican disfunción del VD

d Incluye los casos en los que la condición del paciente es tan crítica que solo permite pruebas diagnósticas a pie de cama. En estos casos, los hallazgos ecocardiográficos de disfunción del VD confirman la TEP de riesgo alto, para la que se recomienda tratamiento urgente de reperfusión.

1.4.2. Sospecha de embolia pulmonar sin inestabilidad hemodinámica

El primer paso debe ser determinar la probabilidad clínica mediante escalas validadas (apartado 3.2), debiendo solicitarse la determinación de Dímero D en pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia, ya que en este grupo permite descartar EP en alrededor del 30% de los casos. El Dímero D no debe determinarse en pacientes con probabilidad clínica alta, ya que su valor predictivo negativo es bajo en esta población⁵². En pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia, con niveles elevados de Dímero D, o en aquellos con una probabilidad clínica alta de EP, la prueba de imagen de elección es la angio-TC con multidetector,



La gammagrafía pulmonar V/Q ha sido sustituida por la angioTC de tórax multidetector

como prueba de imagen para el diagnóstico de la mayoría de los pacientes con sospecha de EP aguda sintomática. A diferencia de la gammagrafía V/Q, la angioTC de tórax está disponible en la mayoría de los hospitales, requiere menos tiempo para su realización e interpretación, tiene una alta sensibilidad y especificidad, ofrece un porcentaje menor de resultados no concluyentes, aporta información pronóstica y es capaz de proporcionar un diagnóstico alternativo al EP hasta en un 50% de los casos^{53,54}.

En el momento actual, la gammagrafía V/Q se reserva principalmente para pacientes con alergia documentada a los contrastes iodados y para aquellas con insuficiencia renal grave que no se encuentren en un programa de diálisis⁷. En las embarazadas con sospecha de EP, tanto la gammagrafía como la angioTC exponen a la madre y al feto a una dosis de radiación muy por debajo de umbral de peligro (100 mGy)⁴². Si se indica una gammagrafía para una embarazada con sospecha de EP, la radiografía de tórax debe ser normal y solo se debe realizar una gammagrafía Q (sin V). El algoritmo diagnóstico y tratamiento de la sospecha de TEP durante el embarazo será detallado en otro apartado.

El algoritmo diagnóstico para la sospecha de EP en pacientes sin inestabilidad hemodinámica se muestra en la [figura 6](#).

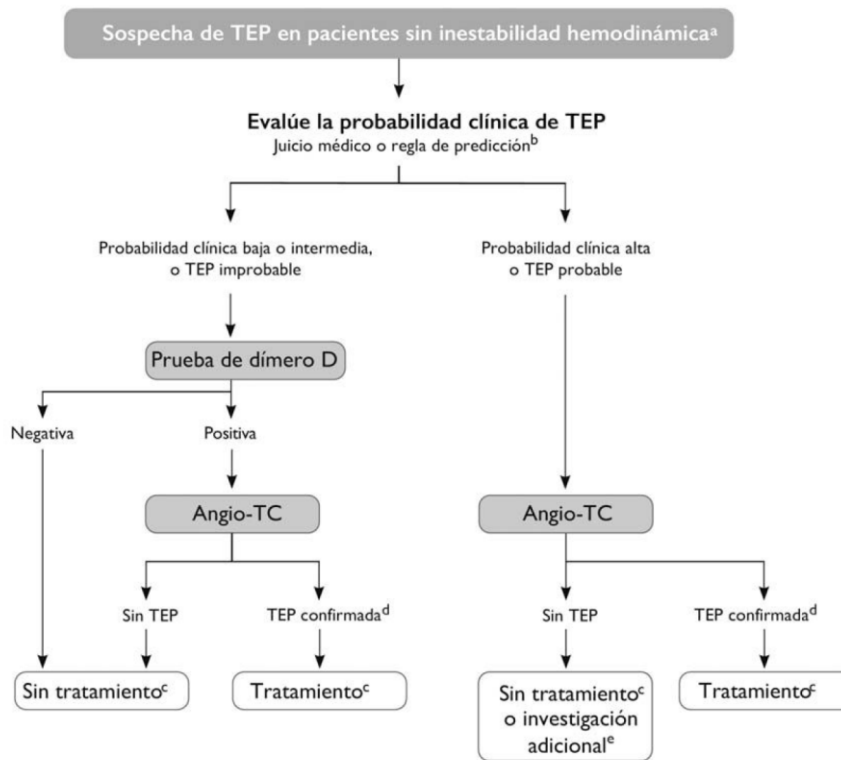


Figura 6. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de embolia pulmonar sin inestabilidad hemodinámica. Reproducido con el permiso de © ERS 2022: European Respiratory Journal 54 (3) 1901647; DOI: 10.1183/13993003.01647-2019 Published 9 October 2019

a La estrategia diagnóstica para mujeres embarazadas con sospecha de EP aguda se trata en la sección de situaciones especiales.

b Se puede usar 2 esquemas alternativos para la evaluación de la probabilidad clínica: un esquema de 3 niveles (probabilidad clínica definida como baja, intermedia o alta) o un esquema de 2 niveles (TEP improbable o TEP probable). Cuando se use un test de sensibilidad moderada, la medición del dímero D debe restringirse a los pacientes con una probabilidad clínica de TEP baja o improbable, mientras que las pruebas de alta sensibilidad también se pueden usar en pacientes con una probabilidad clínica de TEP intermedia, debido a su alta sensibilidad y su valor predictivo negativo.

c El tratamiento se refiere al tratamiento anticoagulante para la TEP.

d La angio-TC se considera diagnóstica cuando muestra TEP en un nivel segmentario o más proximal.

e En caso de angio-TC negativa en pacientes con una probabilidad clínica alta, se pueden considerar otras pruebas de imagen

1.5. Estratificación de riesgo

La realización de una adecuada valoración pronóstica de los pacientes con EP es fundamental para, por una parte, identificar pacientes con mayor riesgo de muerte o complicaciones a corto plazo, lo que permite implementar estrategias terapéuticas más agresivas con terapias de reperfusión, así como una mayor monitorización para vigilancia hemodinámica en pacientes estables, pero con mayor riesgo de presentar inestabilidad hemodinámica a corto plazo. Por otra parte, nos permite identificar a pacientes con muy bajo riesgo de muerte o complicaciones a corto plazo, en los que nos podemos plantear un alta precoz o incluso de tratamiento domiciliario.

La estratificación inicial se basa en los signos y síntomas clínicos de inestabilidad

hemodinámica, que indica un riesgo alto de muerte precoz (Tabla 4), es la principal variable pronóstica de los pacientes con EP. La forma de presentación de EP de alto riesgo (hemodinámicamente inestable) se produce en el 5% de los casos y cuando existe, la mortalidad es superior al 15%. La determinación de biomarcadores de laboratorio, como troponinas cardíacas y péptidos natriuréticos, no es necesaria para tomar decisiones terapéuticas inmediatas para los pacientes con EP de riesgo alto.

Tabla 4. Definición de inestabilidad hemodinámica (EP Alto riesgo)⁷

Para cardíaca	Shock obstructivo	Hipotensión persistente
Requiere reanimación cardiopulmonar	PAs < 90 mmHg o necesidad de vasopresores para una PA ≥ 90 mmHg a pesar de un estado adecuado de llenado + Hipoperfusión sistémica con afectación de órganos (estado mental alterado, piel fría y húmeda, oligoanuria/anuria, aumento de lactato)	PAs < 90 mmHg o caída de la PAs ≥ 40 mmHg durante más de 15 minutos y no está causada por arritmia de nueva aparición, hipovolemia o sepsis

Reproducido con el permiso de © ERS 2022: European Respiratory Journal 54 (3) 1901647; DOI: 10.1183/13993003.01647-2019 Published 9 October 2019

Para los pacientes hemodinámicamente estables, la estratificación posterior del riesgo requiere la realización de escalas de estratificación pronóstica, evaluación de datos de disfunción de VD en pruebas de imagen (Angio-TC y/o ETT) y marcadores de laboratorio de daño/disfunción cardíaca.

1.5.1. Escalas de estratificación pronóstica

Se han desarrollado diversas escalas clínicas pronósticas para pacientes con EP hemodinámicamente estables. Las más usadas y validadas son las escalas *Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)* y su versión simplificada (*PESIs*) (Tabla 5), ambas integran indicadores basales de la gravedad del episodio agudo de EP con agravantes y comorbilidades del paciente. Por lo general, una clase PESI I o II o una puntuación PESIs de 0 se consideran predictores fiables de EP de riesgo bajo. La mayor fortaleza del índice PESI radica en que permite identificar de manera fiable a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad a 30 días (clases PESI I y II). Debido a la complejidad del índice PESI original, que incluye 11 variables diferentes, se ha desarrollado y validado una versión simplificada⁵⁵⁻
⁵⁷. Al igual que el índice original, la fortaleza del índice simplificado es que permite la identificación fiable de los pacientes con bajo riesgo de mortalidad a 30 días.

Tabla 5. Escalas de gravedad de la embolia pulmonar original y simplificada

Variable	PESI	PESI simplificada
Edad	Edad en años	1 punto (si >80 años)
Sexo masculino	+ 10 puntos	--
Cáncer	+ 30	1 punto
Insuficiencia cardíaca crónica	+ 10	1 punto
Enfermedad pulmonar crónica	+ 10	
Frecuencia cardíaca \geq 110 lpm	+ 20	1 punto
Presión arterial < 100 mmHg	+ 30	1 punto
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	+ 20	--
Temperatura < 36°C	+ 20	--
Estado mental alterado	+ 60	--
SO ₂ < 90%	+ 20	1 punto
Clasificación de riesgo		
	Clase I: \leq 65 puntos	Bajo riesgo: 0 puntos
	Clase II: 66-85	Alto riesgo: \geq 1 punto
	Clase III 86-105	
	Clase IV: 106- 125	
	Clase V: > 125	

1.5.2. Evaluación por prueba de imagen del ventrículo derecho

1.5.2.1. Ecocardiografía

En el apartado 3.8 se resumen los parámetros angiográficos que se emplean para estratificar el riesgo precoz de los pacientes con EP. De ellos, un cociente de los diámetros del VD/VI \geq 1,0 y una TAPSE < 16mm son los hallazgos que se asocian más frecuentemente con un pronóstico desfavorable⁵⁸.

1.5.2.2. Angiografía computarizada de tórax

Las proyecciones de 4 cámaras del corazón obtenidas mediante angio-TC pueden detectar un aumento del VD (diámetro telediastólico del VD y cociente VD/VI \geq 1 medidos en la proyección transversal o de 4 cámaras), que se considera un indicador de disfunción del VD.

1.5.3. Pruebas de laboratorio y biomarcadores

La elevación de troponina I o T se define como concentraciones superiores al límite normal y los umbrales dependen del análisis que se utilice. Esta elevación puede asociarse con un peor pronóstico en la fase aguda del EP. Por otra parte, la sobrecarga por presión del VD causada por EP se asocia con un mayor alargamiento miocárdico, que da lugar a la liberación de péptido natriurético cerebral (BNP) y su fracción aminoterminal (NT-proBNP). Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos reflejan la gravedad

de la disfunción del VD y el deterioro hemodinámico en la EP aguda⁵⁹. El lactato es un marcador de desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno a los tejidos y, consecuentemente, de EP grave con deterioro hemodinámico manifiesto o inminente. Las concentraciones plasmáticas arteriales ≥ 2 mmol/l predicen complicaciones relacionadas con la EP^{60,61}.

Aparte de los parámetros clínicos, los pacientes del grupo de riesgo intermedio que muestran evidencia de disfunción del VD (en la ecocardiografía o angio-TC) y concentraciones elevadas de biomarcadores cardiacos circulantes (particularmente una prueba positiva de troponinas cardiacas) se clasifican en la categoría de riesgo intermedio-alto. En estos casos se recomienda la monitorización estrecha de los pacientes para detectar precozmente la descompensación o el shock hemodinámico y, en consecuencia, la necesidad de tratamiento de reperfusión de rescate⁶². Los pacientes cuyo VD parece normal en la ecocardiografía o angio-TC y tienen los biomarcadores cardiacos normales pertenecen a la categoría de riesgo intermedio-bajo.

1.5.4. Algoritmo de manejo del TEP en función de la estratificación de riesgo

La estrategia de manejo del tromboembolismo pulmonar agudo ajustado a la estratificación pronóstica de riesgo se muestra en la [figura 7](#).

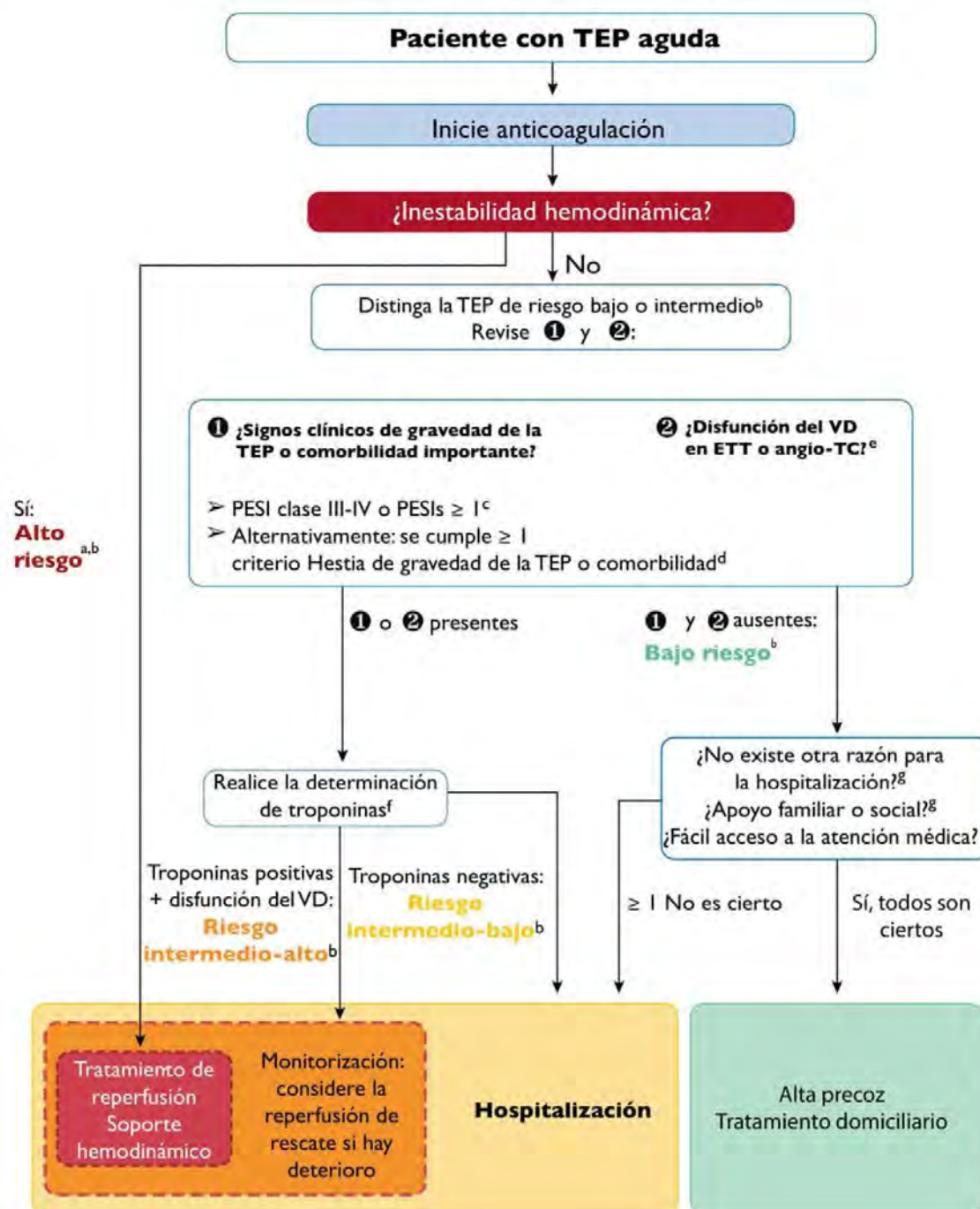


Figura 7. Estrategia de tratamiento ajustada de la embolia pulmonar aguda.

Reproducido con el permiso de © ERS 2022: European Respiratory Journal 54 (3) 1901647; DOI: 10.1183/13993003.01647-2019 Published 9 October 2019

ETT: ecocardiografía transtorácica; PESI: escala de gravedad de la embolia pulmonar; PESIs: escala simplificada de gravedad de la embolia pulmonar; TEP: tromboembolia pulmonar; VD: ventrículo derecho.

a Ver sección de tratamiento.

b Definición de TEP de riesgo alto, intermedio-alto, intermedio-bajo y bajo.

c El cáncer, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar crónica se incluyen en las escalas PESI y PESIs (tabla 5).

e Los hallazgos de pruebas de imagen (ETT o angio-TC) con relevancia pronóstica en pacientes con TEP aguda

f Durante el diagnóstico inicial se podría haber realizado la determinación de troponinas cardíacas.

g Incluido en los criterios Hestia.

1.6. TRATAMIENTO

1.6.1. Tratamiento de soporte en la fase aguda

El tratamiento inicial de la EP tiene como objetivos la estabilización médica del paciente y el alivio de los síntomas, la resolución de la obstrucción vascular y la prevención de las recurrencias. La prioridad a la hora de conseguir estos objetivos depende de la gravedad del paciente. En la mayoría de las ocasiones, los objetivos se alcanzan con el tratamiento anticoagulante convencional, evitando la progresión del trombo mientras el sistema fibrinolítico endógeno resuelve la obstrucción vascular y se desarrolla la circulación colateral. En una minoría de pacientes, habitualmente aquellos con inestabilidad hemodinámica (EP de alto riesgo) o con contraindicación para la anticoagulación, se requieren otros tratamientos farmacológicos (trombolíticos) o medidas mecánicas (filtros de vena cava). En la [tabla 6](#) se recogen las pautas de administración de los fármacos aprobados para el tratamiento de la fase aguda de la EP.

1.6.1.1. Oxigenoterapia y soporte respiratorio

Se debe suministrar oxígeno suplementario en pacientes con EP y $SaO_2 < 90\%$. El mecanismo fundamental que produce hipoxemia en la EP, sobre todo grave, es la alteración ventilación/perfusión. En casos de insuficiencia respiratoria severa puede ser necesario soporte respiratorio, tanto oxigenoterapia de alto flujo (cánula nasal de alto flujo)^{63,64} como la ventilación mecánica (no invasiva o invasiva). Siempre que sea factible, es preferible la cánula nasal de alto flujo; cuando se use ventilación mecánica, se debe tener cuidado para limitar sus efectos hemodinámicos adversos. En particular, la presión intratorácica positiva inducida por ventilación mecánica puede reducir el retorno venoso y empeorar el bajo gasto cardíaco causado por insuficiencia del VD en pacientes con EP de riesgo alto. Se debe usar volúmenes de corriente bajos, aproximadamente 6 ml/kg de peso corporal para intentar mantener la meseta de presión plateau < 30 cmH₂O. Cuando la intubación sea necesaria, se debe evitar el uso de anestésicos más propensos a causar hipotensión.

1.6.1.2. Tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha aguda

Cuando la presión venosa central es baja, una carga de fluidos moderada (500 ml) puede servir para aumentar el índice cardíaco en pacientes con EP aguda⁶⁵. Sin embargo, el aumento de volumen puede producir la sobredistensión del VD y, como consecuencia, una reducción del gasto cardíaco sistémico⁶⁶. Estudios experimentales indican que una expansión de volumen agresiva no produce beneficio alguno y puede empeorar la función del VD⁶⁷. Como método para evaluar la presión venosa central podemos utilizar la valoración de la

vena cava inferior (VCI) por ecografía, una VCI pequeña o colapsable en el contexto de una EP de alto riesgo indica un estado de volumen bajo, también se puede monitorizar la presión venosa central para guiar la carga de volumen. Si se observan signos de presión venosa central elevada, se debe interrumpir la carga de volumen. Puede ser necesario el uso de vasopresores en paralelo con un tratamiento de reperfusión farmacológico, quirúrgico o intervencionista o mientras se espera a realizarlo. La noradrenalina puede mejorar los parámetros hemodinámicos sistémicos al mejorar la interacción sistólica ventricular y la perfusión coronaria, sin causar cambios en la resistencia vascular pulmonar. La dopamina o dobutamina se pueden emplear en pacientes con bajo gasto y presiones sistémicas mantenidas.

1.6.1.3. Asistencia circulatoria mecánica y oxigenación

El uso temporal de asistencia cardiopulmonar mecánica, fundamentalmente oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO), puede ser útil para pacientes con EP de riesgo alto y colapso circulatorio o parada cardíaca. Pero hasta ahora ningún estudio clínico aleatorizado ha probado la eficacia y la seguridad de estos dispositivos en el contexto de la EP de riesgo alto. Por otra parte, el uso de ECMO se asocia con una alta incidencia de complicaciones, fundamentalmente hemorrágicas relacionadas con el acceso vascular en pacientes que se han sometido a trombolisis. Los resultados dependen tanto de la experiencia del centro como de la selección de los pacientes. Se puede considerar el uso de ECMO, combinado con embolectomía quirúrgica o tratamiento dirigido por catéter, para los pacientes con EP y colapso circulatorio refractario o parada cardíaca⁷.

1.6.1.4. Soporte vital avanzado en la parada cardíaca

En pacientes con parada cardíaca secundaria a probable EP aguda se deben de seguir las guías sobre soporte vital avanzado, considerando la administración de tratamiento trombolítico si no existe contraindicación y, una vez que se haya administrado un fármaco trombolítico, la reanimación cardiorrespiratoria debe continuar durante al menos 60-90 min antes de finalizar los intentos de reanimación⁶⁸.

1.6.2. Anticoagulación

1.6.2.1. Anticoagulación parenteral

En pacientes con probabilidad clínica alta o intermedia de EP, se debe iniciar la anticoagulación mientras se espera el resultado de las pruebas diagnósticas. Normalmente la anticoagulación se inicia con heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea ajustada

al peso, fondaparinux o heparina no fraccionada (HNF) intravenosa.

Durante décadas la HNF ha sido el fármaco de elección para el tratamiento de la EP. La HNF es un glucosaminoglucano compuesto por una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos, cuyo peso molecular oscila aproximadamente entre 3.000 y 30.000 Da. Esta produce la inactivación de varias enzimas de la coagulación, incluyendo los factores IIa (trombina), Xa, IXa, XIa y XIIa mediante la unión al cofactor AT. La principal ventaja de la HNF es su vida media corta. Esto le confiere cierta utilidad en pacientes que necesitan someterse a procedimientos invasivos. Habitualmente se utiliza por vía intravenosa en infusión continua, pero también es eficaz y segura por vía subcutánea. Requiere monitorización mediante el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA), que debe ser 1,5 a 2,5 veces el control. Para ello, se emplea un ritmo de infusión inicial de 18 U/kg/h. Además de la infusión continua, se suele administrar un bolo de 80 U/kg para conseguir un efecto anticoagulante.

La HBPM y el fondaparinux son preferibles a la HNF para la anticoagulación inicial en la EP, ya que conllevan menor riesgo de hemorragia mayor y trombocitopenia inducida por heparina⁶⁹⁻⁷²; además ninguno de los 2 fármacos requiere la monitorización de la concentración anti-Xa. Las HBPM proceden del fraccionamiento de la HNF por métodos químicos o enzimáticos. Poseen una elevada acción antiXa (superior a la de la HNF). Fondaparinux es un pentasacárido sintético que inhibe de forma selectiva el factor Xa sin inactivar la trombina. Se administra una vez al día por vía subcutánea a dosis ajustadas al peso corporal, sin necesidad de monitorización. Hoy el uso de HNF se restringe prácticamente a los pacientes con inestabilidad hemodinámica manifiesta o descompensación hemodinámica inminente, para los que será necesario el tratamiento de reperfusión primario. La HNF también está recomendada para pacientes con disfunción renal (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≤ 30 ml/min) u obesidad grave. Si se prescribe HBPM a pacientes con un CrCl de 15-30 ml/min, es preciso seguir un esquema de ajuste de dosis.

1.6.2.2. Anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K

Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) son moléculas pequeñas que actúan inhibiendo directamente un factor activado de coagulación, la trombina en el caso del dabigatrán y el factor X para apixabán, edoxabán y rivaroxabán. Una de las características de los ACOD es que tienen una biodisponibilidad y su farmacocinética son predecibles, lo que conlleva que puedan administrarse a dosis fijas sin necesidad de controles analíticos para su monitorización. Comparados con los antagonistas de la vitamina K (AVK), los ACOD tienen menos interacciones cuando se administran de forma concomitante con otros fármacos⁷³.

Mientras edoxabán y dabigatrán deben iniciarse tras haber recibido al menos 5 días de terapia anticoagulante parenteral, apixabán y rivaroxabán pueden iniciarse por vía oral desde el primer día a dosis elevadas (10 mg cada 12 h para apixabán y 15 mg cada 12 h de rivaroxabán) durante 7 y 21 días respectivamente, seguidas posteriormente de las dosis recomendadas. Aunque los ACOD se han convertido en una gran alternativa terapéutica en el manejo de pacientes con ETV, debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia renal [Tasa de filtrado glomerular (TFG) < 30 ml/min para dabigatrán y TFG < 15 ml/min para rivaroxabán, edoxabán y apixabán], coagulopatía y hepatopatía severa, durante el embarazo, la lactancia y en menores de 18 años. Los diferentes regímenes de tratamiento se muestran en la [tabla 6](#).

1.6.2.3. Antagonistas de la vitamina K

Los derivados cumarínicos son fármacos con un efecto antagonista sobre la vitamina K, que ocasionan un descenso de la actividad de los factores de la coagulación dependientes de la misma (II, VII, IX y X), así como de las proteínas C y S. Los AVK han sido el estándar de referencia en la anticoagulación oral durante más de 50 años. Cuando se administren AVK, la anticoagulación con HNF, HBPM o fondaparinux debe mantenerse en paralelo durante al menos 5 días y hasta que la razón internacional normalizada (INR) se mantenga en 2-3 durante 2 días consecutivos. La implementación de un servicio estructurado dedicado a la anticoagulación (o consulta de anticoagulación) parece asociarse con un mayor tiempo en rango terapéutico y mejores resultados clínicos que con el control de la anticoagulación realizado por el médico de atención primaria^{74,75}.

1.6.3. Tratamiento de reperfusión

1.6.4. Trombolisis sistémica

Los agentes trombolíticos aceleran la lisis del coágulo convirtiendo el plasminógeno en plasmina y restableciendo la perfusión pulmonar más rápidamente que la HNF⁷⁶. Existe un grupo de agentes trombolíticos que activan directamente la plasmina en el lugar de la fibrina unida al trombo (alteplasa, reteplasa y tenecteplasa), y otro grupo activan la plasmina de forma menos específica (urocinasa y estreptocinasa). La ACCP sugiere su utilización en aquellos casos en que no exista alto riesgo de sangrado y el paciente presente un episodio EP de alto riesgo, ya que el uso de estos agentes produce mejoría de la situación hemodinámica y disminuye la mortalidad⁷⁷.

El tratamiento trombolítico administrado durante 2 h es más eficaz y seguro que las pautas de 12-24 h. Entre los fibrinolíticos preferidos se encuentra la alteplasa (activador del plasminógeno recombinante, rTPA) en dosis de 100 mg en 2 h, administrado en infusión intravenosa a través de una vía periférica, ya que el uso de un catéter central no es más

eficaz y aumenta el riesgo de sangrado en el punto de inserción del acceso venoso. El mayor beneficio se observa cuando el tratamiento se inicia en las primeras 48 h desde la aparición de los síntomas, aunque la trombolisis aún puede ser útil para pacientes que han tenido síntomas durante 6-14 días⁷⁸.

Tabla 6. Pautas de tratamiento de la fase aguda de la tromboembolia pulmonar

Principio	Dosis	Intervalo
Bemiparina	115 UI/Kg	Cada 24h
Dalteparina	100 UI/Kg	Cada 12h
	200 UI/Kg	Cada 24h
Enoxaparina	1,0 mg/Kg	Cada 12h
	1,5 mg/Kg	Cada 24h
Nadroparina	85,5 UI/Kg	Cada 12h
	171 UI/Kg	Cada 24h
Tinzaparina	175 UI/Kg	Cada 24h
Fondaparinux	5,0mg (<50 Kg)	Cada 24h
	7,5 mg (50-100 Kg)	
	10 mg (>100 Kg)	
Apixabán	10mg (días 1-7)	Cada 12h
	5 mg (a partir del día 8)	Cada 12 h
Rivaroxabán	15mg (días 1-21)	Cada 12 h
	20mg (a partir del día 22)	Cada 24h
Dabigatrán*	150mg	Cada 12h
Edoxabán*	60mg	Cada 24 h
Heparina no fraccionada	18 UI/Kg/h	Perfusión
r-TPA	0,6mg/Kg	En 15 minutos
	100mg	En 2 horas
Urocinasa	3 millones UI	En 2 horas
Streptocinasa	1,5 millones UI	En 2 horas

*Previo al inicio de tratamiento requiere terapia puente con HBPM entre 5-10 días

1.6.5. Tratamiento percutáneo dirigido por catéter

El tratamiento percutáneo dirigido por catéter se basa en la introducción de un catéter en las arterias pulmonares por vía femoral. Dentro de las opciones de tratamiento percutáneo existen diferentes tipos de catéteres para la fragmentación mecánica, la aspiración de trombos o, más frecuentemente, para la técnica combinada de fragmentación de trombos mecánica o por ultrasonidos con la administración local de una dosis reducida de trombolíticos. Se debe considerar el tratamiento percutáneo dirigido por catéter para pacientes con EP de riesgo alto en los que la trombolisis está contraindicada o ha fracasado y también como alternativa al tratamiento trombolítico de rescate para pacientes con deterioro hemodinámico que reciben tratamiento anticoagulante⁷.

1.6.6. Trombectomía quirúrgica

La trombectomía pulmonar quirúrgica está recomendada para pacientes con EP de riesgo alto en los que la trombolisis está contraindicada o ha fracasado⁷. Normalmente se realiza con bypass cardiopulmonar, sin pinzamiento transversal de la aorta ni parada cardíaca cardiopléjica, seguido de la incisión de las 2 arterias pulmonares más importantes y la retirada o succión de los coágulos. Estos procedimientos deben ser realizados en centros con amplia experiencia, dada su alta mortalidad.

1.6.7. Filtro de vena cava

La inserción del filtro de vena cava (FVC) está indicada en pacientes que presentan episodio agudo de ETV y que tienen contraindicación absoluta para la anticoagulación y la EP recurrente a pesar de una anticoagulación adecuada⁷. El objetivo de la interrupción de la vena cava es prevenir de forma mecánica que coágulos venosos lleguen a la circulación pulmonar. Habitualmente, se colocan en la porción infrarrenal de la vena cava y se recomienda su retirada tan pronto como sea seguro iniciar la terapia anticoagulante.

1.7. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración del tratamiento anticoagulante requiere un balance entre el riesgo de recurrencia trombotica y el riesgo de complicaciones hemorrágicas. El objetivo de la anticoagulación tras la EP aguda es completar el tratamiento del episodio agudo y prevenir la recurrencia de la ETV en el largo plazo.

Se recomienda la anticoagulación terapéutica durante al menos 3 meses para todos los pacientes con EP (grado IA). En pacientes con una ETV provocada y un factor de riesgo transitorio mayor o reversible, se recomienda suspender la anticoagulación oral a los 3 meses (grado IB). El tratamiento anticoagulante oral indefinido está recomendado para pacientes que presentan ETV recurrente (es decir, con al menos 1 episodio previo de TEP o TVP) que no está relacionada con un factor de riesgo importante transitorio o reversible (grado IB), en pacientes con un primer episodio de EP sin un factor de riesgo identificable (grado IIA), en pacientes con un primer episodio de EP asociada con un factor de riesgo menor transitorio o reversible (grado IIC)⁷. Para pacientes que reciben tratamiento anticoagulante prolongado, se recomienda reevaluar la tolerancia y la adherencia al tratamiento, la función hepática y renal y el riesgo hemorrágico a intervalos periódicos.

Para los pacientes que rechazan o no toleran ninguna forma de anticoagulación oral, se puede considerar la administración de **ácido acetilsalicílico** (AAS) o sulodexida para la profilaxis continua de la ETV ⁷⁹⁻⁸¹(grado IIB).

1.8. SITUACIONES ESPECIALES

1.8.1. Tratamiento de la embolia pulmonar en pacientes con cáncer

La ETV asociada a cáncer requiere tratamiento anticoagulante durante largo tiempo, y presenta un 12% de riesgo anual de complicaciones hemorrágicas, más de un 20% de riesgo anual de recurrencia incluso con tratamiento, retrasos en el tratamiento quimioterápico, consumo de recursos sanitarios y un potencial impacto en la calidad de vida de los pacientes⁸².

El cáncer favorece la activación del sistema de la coagulación y se desarrolla un estado de hipercoagulabilidad o coagulación intravascular diseminada (CID) crónica. Son frecuentes las alteraciones en las pruebas de coagulación, incluso sin manifestaciones trombóticas o hemorrágicas.

Las HBPM en monoterapia han sido tradicionalmente el tratamiento de elección de la EP secundaria al cáncer. Comparadas con los AVK, se asocian con una reducción estadísticamente significativa de las recurrencias trombóticas (RR, 0,58), sin diferencias significativas en los sangrados mayores o menores, o en la mortalidad⁸³.

Hasta la fecha, se han publicado cuatro ensayos clínicos que han comparado dalteparina con alguno de los ACODs (apixabán [dos], edoxabán y rivaroxabán). En contraste con los ACODs, la dalteparina se vinculó con un aumento significativo de recurrencias trombóticas (RR, 1,55; IC 95%, 1,19 a 2,03) y a una disminución significativa de los sangrados no mayores clínicamente relevantes (RR, 0,68; IC 95%, 0,54 a 0,86), fundamentalmente asociados con tumores gastrointestinales⁸⁴. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los sangrados mayores (RR, 0,74; IC 95%, 0,52 a 1,06).

Para pacientes con EP y cáncer, se debe considerar el tratamiento con HBPM subcutánea ajustada al peso durante los primeros 6 meses, en lugar de un AVK (Grado IIA). Esto también es aplicable a los pacientes para quienes el tratamiento oral no es viable debido a problemas de ingestión o absorción y aquellos con insuficiencia renal grave. En los demás casos, sobre todo los pacientes con bajo riesgo hemorrágico estimado y sin tumores gastrointestinales, la elección entre HBPM o ACOD (apixabán, edoxabán o

rivaroxabán) se debe tomar de forma individualizada, teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia, riesgo hemorrágico y la preferencia del paciente.

Debido al alto riesgo de recurrencia, los pacientes con cáncer activo deben recibir anticoagulación indefinidamente tras un primer episodio de ETV. Aunque la evidencia disponible es escasa, cabe pensar que, una vez curado el cáncer, el riesgo de recurrencia disminuye y se podría suspender la anticoagulación. No obstante, la definición de curación del cáncer no siempre está clara. La definición de neoplasia activa varía entre los diferentes autores, pero la más aceptada es la que exige que la enfermedad (se excluye carcinoma basal o epidermoide de piel) haya sido diagnosticada en los últimos 6 meses, haya evidencia de **recaída reciente o progresión, o haya precisado "anticancer treatment" en los 6 meses anteriores al episodio tromboembólico.**

En la **figura 8** se muestra un algoritmo para la elección del tratamiento anticoagulante en los pacientes con TEP asociada a cáncer.

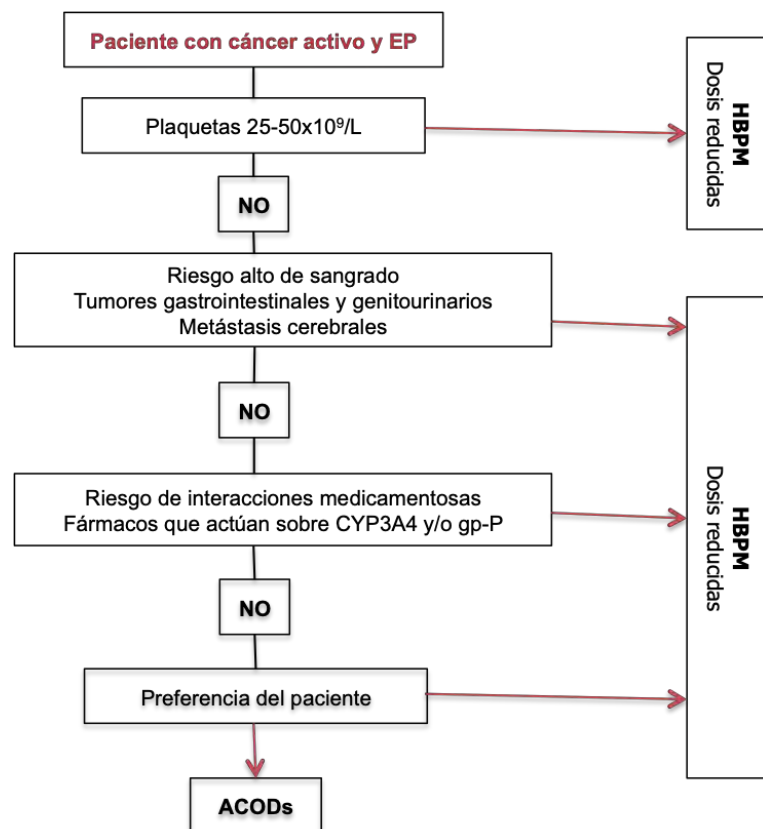


Figura 8. Anticoagulación en pacientes con TEP asociada a cáncer.

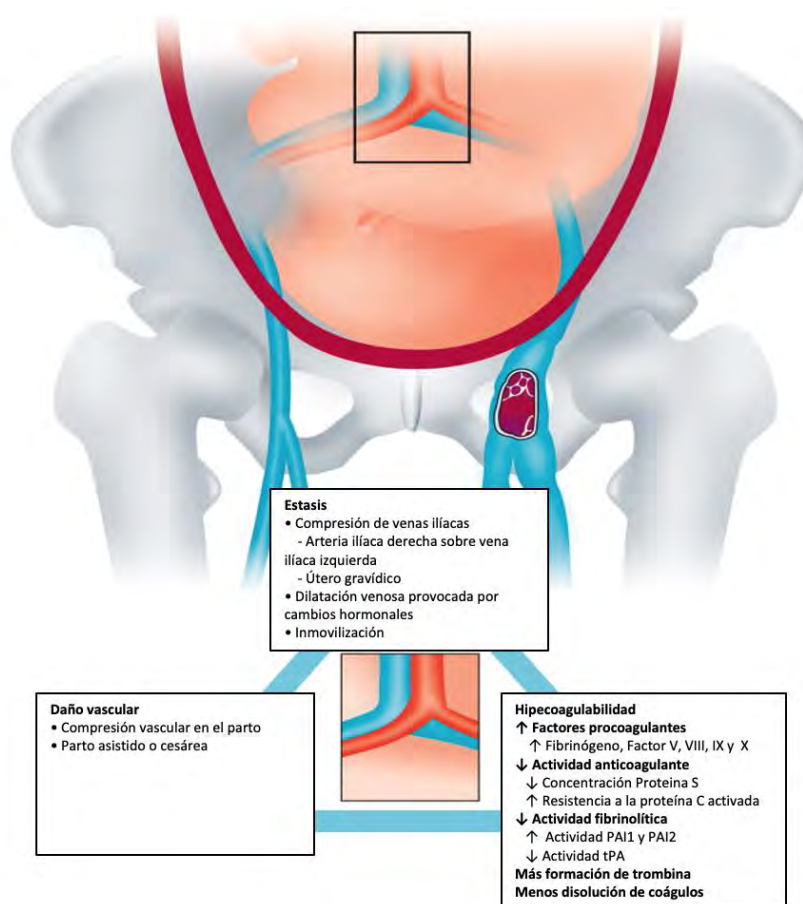
ACODs: anticoagulantes orales de acción directa; CYP3A4: citocromo P450 3A4; gp- P: glicoproteína P; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEP: tromboembolia de pulmón.

Para pacientes con recuentos plaquetarios < 25 x 10⁹/L se sugiere la inserción de un filtro recuperable de vena cava inferior sobre la transfusión de plaquetas y tratamiento anticoagulante.

1.8.2. Tratamiento de la embolia pulmonar durante el embarazo

Aunque la EP es realmente rara en el embarazo, su incidencia es 10 veces mayor que en la mujer no embarazada, llegando a ser de 1/1.000, y manteniéndose como la causa más frecuente de mortalidad maternal en los países desarrollados; aparece fundamentalmente en el posparto inmediato, sobre todo si ha sido necesaria una cesárea.

Durante el embarazo están presentes todos los elementos de la tríada de Virchow. Está descrito un incremento progresivo de factores procoagulantes como el factor de Von Willebrand, V, VII, IX, X, XII y fibrinógeno, así como una resistencia adquirida al anticoagulante endógeno proteína C activada, y una disminución en la proteína S, cofactor de la proteína C. Al término del primer trimestre del embarazo ocurre estasis venosa, que se mantiene así hasta alcanzar su punto máximo en las 36-38 semanas de gestación. Puede haber daño endotelial en los vasos pélvicos secundario a la compresión de la vena cava inferior y las venas ilíacas por el útero grávido, estasis resultante y durante el parto vaginal o la cesárea. Así, cada criterio referido por Virchow como generador de trombosis participa como riesgo para desarrollar EP durante el embarazo y el puerperio (Figura 9).



Durante el alumbramiento existe lesión vascular y cambios en la interfase útero-placentaria, situación que se exagera durante el nacimiento instrumental o quirúrgico. Se activa la cascada de la coagulación, así como el consumo plaquetario de factores de coagulación y sus inhibidores, que regulan el proceso de la hemostasia. Después del nacimiento se inician las reacciones de fase aguda, que se distinguen por elevación de las concentraciones de proteína C reactiva y antitrombina III, principalmente durante la primera semana del puerperio. El sistema de la coagulación se normaliza entre las cuatro y seis semanas posteriores al parto⁸⁵⁻⁸⁷.

La anticoagulación con HBPM es el tratamiento de elección de la EP durante el embarazo. Al contrario que los AVK y ACOD, la HBPM no atraviesa la placenta y, por lo tanto, no conlleva riesgo de hemorragia fetal o teratogenicidad. Además, aunque la HNF también es segura durante el embarazo, la farmacocinética de la HBPM es más predecible y el perfil de riesgo, más favorable. Se puede considerar el uso de fondaparinux en caso de alergia o respuesta adversa a la HBPM, aunque no hay evidencia firme y se ha demostrado transferencia leve a través de la placenta⁸⁸. Los AVK atraviesan la placenta y se asocian con embriopatía bien definida durante el primer trimestre. La administración de AVK en el tercer trimestre puede dar lugar a hemorragia fetal y neonatal, así como desprendimiento placentario. La warfarina puede asociarse con anomalías del sistema nervioso central del feto durante toda la gestación. Los ACOD están contraindicados para las pacientes gestantes⁸⁹.

El tratamiento anticoagulante debe administrarse durante al menos 6 semanas después del parto y con una duración total del tratamiento de 3 meses. Se puede administrar HBPM y warfarina a mujeres lactantes; no se recomienda el uso de ACOD⁸⁹.

Un equipo de profesionales multidisciplinario debería colaborar en la planificación de la atención médica antes, durante y después del parto de las pacientes con enfermedad cardiovascular, incluida la EP. El mayor número posible de los miembros de este equipo debería tener experiencia en el tratamiento de la EP durante el embarazo y el puerperio. Es aconsejable disponer de protocolos de actuación médica acordados conjuntamente (cuando los plazos lo permitan) para mantener una comunicación efectiva.

La **figura 10** muestra **el algoritmo diagnóstico propuesto por la guía de práctica clínica (GPC) 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología para la sospecha de EP durante el embarazo**⁷.

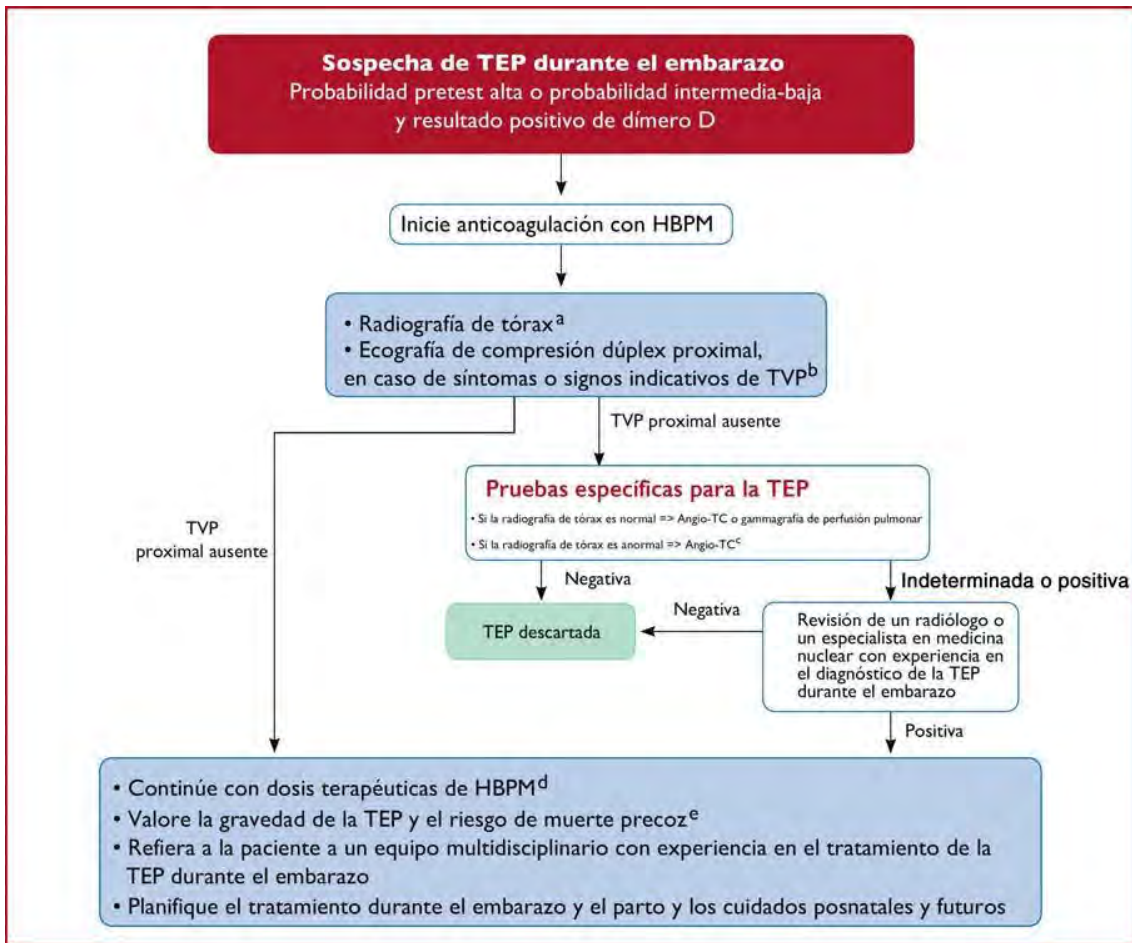


Figura 10. Estrategia diagnóstica para la sospecha de embolia pulmonar durante el embarazo y hasta 6 semanas después del parto. Reproducido con el permiso de © ERS 2022: European Respiratory Journal 54 (3) 1901647; DOI:10.1183/13993003.01647-2019 Published 9 October 2019

HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

a Si la radiografía de tórax es anormal, considere otra causa alternativa para los síntomas torácicos.

b La TVP en venas pélvicas puede que no se descarte mediante ecografía de compresión. Si toda la pierna está inflamada o en presencia de dolor de glúteos u otros síntomas indicativos de trombosis pélvica, considere la venografía por resonancia magnética para descartar la TVP.

c La técnica de angio-TC debe garantizar una radiación fetal muy baja.

d Realice recuento sanguíneo completo (con medición de hemoglobina y recuento plaquetario) y calcule el aclaramiento de creatinina antes de la administración.

Valore el riesgo hemorrágico y compruebe la ausencia de contraindicaciones.

1.9. ORGANIZACIÓN ASISTENCIAL EN LA EMBOLIA PULMONAR

La EP es una entidad clínica frecuente y potencialmente mortal para la cual se necesita establecer una organización asistencial que contemple distintos escenarios clínicos con el fin de optimizar el manejo de esta patología y mejorar la calidad asistencial.

En este sentido, la gestión por procesos es una herramienta con la que se analizan los diversos componentes que intervienen en la prestación sanitaria, para ordenar los distintos flujos de trabajo de la misma, integrar los conocimientos más actualizados en la patología teniendo en cuenta la evidencia científica más reciente, e intentando disminuir la variabilidad

de las actuaciones de los distintos clínicos implicados en su atención. En este contexto, la continuidad asistencial y la coordinación entre los diferentes niveles asistenciales se convierten en elementos esenciales.

En un hospital de tercer nivel, donde se dispone de distintas especialidades en las que se pueden ingresar a los pacientes a los que se les diagnostica EP, el tener un grado de homogeneidad en la actuación basado en guías de práctica clínica (GPC) actualizadas es fundamental para disminuir la mortalidad, la comorbilidad y optimizar los recursos sanitarios que necesitan estos pacientes.

No disponemos de estudios que evalúen el impacto que supone la implementación de un proceso asistencial integrado en EP ni tampoco el impacto asistencial que implica que un paciente con EP ingrese en un servicio de neumología o en otro servicio, no solo la atención durante la hospitalización si no durante su seguimiento tras el alta en una consulta monográfica. Para poder llevar a cabo esta evaluación, se necesitan indicadores validados y que se puedan extrapolar a otros centros, entre ellos la duración de la estancia hospitalaria, comorbilidades, tratamiento recibido, mortalidad intra y extrahospitalaria, complicaciones hemorrágicas intra y extrahospitalarias y número de reingresos⁹⁰. La evaluación de nuevos procesos asistenciales es algo que debería hacerse por defecto en los sistemas sanitarios, para conocer si realmente suponen un cambio beneficioso para los pacientes o en cuanto a una mejora eficiente de la gestión de los recursos. En este sentido, el trabajo que aquí se propone es totalmente novedoso.

CAPÍTULO 2

Justificación, hipótesis y objetivos

2.1 JUSTIFICACIÓN

La EP puede considerarse un problema de salud pública de primera magnitud y se caracteriza porque normalmente requiere hospitalización, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad hospitalaria en el mundo.

En ésta, como en otras patologías, surge la necesidad de desarrollar y difundir consensos y guías de práctica clínica ya que, bien por la disparidad de criterios o por la simple desinformación, se siguen conductas diagnósticas y terapéuticas distintas en cada hospital, servicio e, incluso, entre clínicos. Una mayor uniformidad de criterios entre las especialidades involucradas en su prevención, diagnóstico y tratamiento contribuirá a un abordaje más racional e interdisciplinario, mejorando la supervivencia, calidad de vida de los pacientes y ahorrará recursos sanitarios.

2.2 HIPÓTESIS

Los ingresos por EP en España y en los países desarrollados han aumentado en los últimos años, si bien la estancia hospitalaria disminuye de forma progresiva lo que indica que el manejo del paciente con una EP aguda en nuestro país ha mejorado durante los últimos años. Varios estudios han demostrado que los costes de la hospitalización representan, junto al número de procedimientos diagnósticos que se deben realizar y las comorbilidades de estos pacientes, la mayor carga económica de la EP.

La EP es una enfermedad multifactorial resultante de la compleja interacción entre factores de riesgo congénitos y adquiridos, en la que en el 50-60% de los casos se identifican factores de riesgos previos (EP con factor de riesgo identificable). La ausencia de factores de riesgo identificables para ETV es un marcador esencial del riesgo de recurrencia y determina la decisión de anticoagular a estos pacientes a largo plazo.

Poco se sabe acerca de las características de los pacientes con EP sin un claro factor de riesgo mayor identificable. Es posible que factores aislados puedan ser insuficientes para causar una EP, pero podrían provocarla si coexisten varios factores de bajo riesgo simultáneamente. En los últimos años, la investigación del papel de factores, en principio menores [como los de riesgo cardiovascular (FRCV) para la aterosclerosis, de las enfermedades inflamatorias, u otros] han adquirido gran protagonismo. Así, es posible que alguna comorbilidad pueda llegar a tener algún tipo de asociación con la EP, de tal forma

que pueda convertir una EP sin factor de riesgo identificable en una EP con factor de riesgo identificable consiguiendo un mejor manejo de estos pacientes.

Por otra parte, la EP es una enfermedad con gran impacto social y económico, no sólo la práctica clínica es esencial, sino también la adecuación de las pruebas diagnósticas o de los tratamientos, para tratar de reducir la mortalidad. En caso contrario, se pueden producir efectos adversos o costes innecesarios. De ahí surge la necesidad de elaborar guías de práctica clínica (GPC) y procesos asistenciales integrados (PAI), cuyo fin es optimizar la atención de estos pacientes. La calidad asistencial está en gran medida relacionada con el grado de variabilidad de las decisiones clínicas individuales y con el manejo de una misma patología entre distintos médicos y especialidades. En este marco de mejora de calidad asistencial, los PAI favorecen la oportunidad de crear consultas monográficas, vías clínicas, vías rápidas y otras actividades, que tienen como objetivo mejorar la atención a procesos frecuentes con gran consumo de recursos y potencialmente letales como la EP. Sin embargo, una vez creadas, debe evaluarse su impacto asistencial lo que permite cuantificar esta mejora. Pocas de estas iniciativas se han evaluado formalmente y menos aún en España.

2.3 OBJETIVOS

- Identificar qué factores pueden condicionar la estancia de los pacientes ingresados por una EP. La identificación de pacientes que pueden tener estancias cortas permitirá planificar de manera más adecuada la gestión hospitalaria.
- Conocer las características de los pacientes con una EP idiopática, partiendo de una cohorte de enfermos ingresados consecutivamente por una EP aguda sintomática para determinar: 1) si los FRCV, pueden suponer nuevos factores de riesgo de EP y, 2) detectar qué papel pueden jugar en la estimación de su gravedad y pronóstico.
- Evaluar si la implantación de un PAI de EP, que abarca desde la atención en urgencias hasta la hospitalización y el seguimiento en una consulta monográfica, conlleva una mejora en la calidad asistencial de estos pacientes evaluada a través de indicadores sencillos y extrapolables a otros entornos hospitalarios.

CAPÍTULO 3

Material y métodos

Para realizar esta tesis se llevaron a cabo 3 estudios, realizados en 3 cohortes de pacientes que ingresaron en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela por EP, un hospital de tercer nivel con 1.145 camas en el que el Servicio de Neumología tiene 2.500 ingresos anuales.

3.1. Recogida de información

Se incluyó a aquellos sujetos con un diagnóstico confirmado de EP a través de una gammagrafía de ventilación/perfusión de alta probabilidad clínica (de acuerdo con los criterios del *Prospective Investigation of the Pulmonary Embolism Diagnosis*); una trombosis de venas proximales profundas de los miembros inferiores demostrada mediante una ecografía de compresión en pacientes con hallazgos no concluyentes en las gammagrafías de ventilación/perfusión⁹¹ o una EP aguda diagnosticada por una tomografía computarizada helicoidal de tórax con contraste. Se excluyeron los casos en los que la EP no fue la causa del ingreso, sino una complicación durante la estancia en el hospital y a los pacientes que tenían menos de 18 años.

La búsqueda de pacientes se hizo a través de los códigos de los informes de alta hospitalaria de la *International Classification of Disease, 9th revision codes* (ICD-9-CM códigos 415.11 y 415.19) y *10th revision codes* (ICD-10-CM códigos I26.0 e I26.9). La duración de la estancia hospitalaria de cada paciente se determinó en base al informe de alta recogido de su historia clínica electrónica.

3.2. Artículo 1. Factores que influyen en la estancia hospitalaria por embolia pulmonar. Un estudio de cohortes

3.2.1. Tipo de estudio

Estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluye a los pacientes que ingresaron en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (España) por una EP entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2015.

3.2.2. Análisis estadístico

Se utilizó una regresión logística multivariable para predecir la influencia de diferentes variables sobre la posibilidad de tener una estancia hospitalaria más larga o más corta que la mediana para los pacientes que presentan una EP. Se empleó la mediana porque es el indicador que permite alcanzar la máxima potencia en el análisis al conseguir dos grupos con un tamaño muestral similar. La variable dependiente fue la estancia hospitalaria de 8 días o más, o menor de 8 días (la mediana) y las variables independientes consideradas fueron:

puntuación del PESIs (calculada de acuerdo con el propuesto por Jiménez et al.)⁵⁵, género, índice de Charlson (en 4 categorías)⁹², servicio del hospital al que se derivó al paciente desde urgencias (Neumología, Medicina Interna u otros servicios), temperatura (superior o inferior a 36 °C al ingreso), frecuencia respiratoria (mayor o menor de 30 respiraciones/min), alteración del estado mental (sí o no) y grado de disnea en 5 categorías según la escala de disnea modificada de la *Medical Research Council*⁹³. Se obtuvieron las odds ratios (OR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se realizó un subanálisis para explicar el posible efecto de iniciar lo antes posible un tratamiento anticoagulante oral. Para este análisis se excluyó a los pacientes sin información sobre el momento de inicio de la anticoagulación oral (ACO) y también a aquellos participantes cuya ACO comenzó después del quinto día de ingreso. Los resultados se expresaron como OR con sus IC 95%. El análisis se realizó con un paquete estadístico IBM SPSS Statistics v20.

3.3. Artículo 2. Efecto de los factores de riesgo cardiovascular en la presentación y en la supervivencia de los pacientes con embolismo pulmonar no provocado

3.3.1. Tipo de estudio

Estudio de casos y controles anidado en la cohorte de serie de casos que ingresaron por una EP entre enero de 2010 y septiembre de 2019. Se realizó un muestreo consecutivo de todos los pacientes ingresados por EP aguda en el hospital durante el periodo del estudio.

Para el estudio de casos y controles se definieron como casos los sujetos con EP sin factor de riesgo identificable: EP en ausencia de un cáncer activo manifiesto conocido, embarazo, toma de anticonceptivos hormonales, trombofilia (hereditaria o adquirida), o un factor de predisposición temporal en los últimos 3 meses, incluida parálisis, paresia o inmovilización de las piernas, encamamiento de 3 o más días, o cirugía mayor. Todos los sujetos que presentaron algunos de estos factores se consideraron como EP con factor de riesgo identificable y formaron los controles del estudio.

3.3.2. Selección inicial de variables

Las variables seleccionadas fueron: sexo, edad y tabaquismo activo, presencia de enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, accidente cerebrovascular previo, varices y ETV previa, índice de severidad de embolismo pulmonar simplificado (PESIs), grado de disnea (modificada de la *Medical Research Council*) (estas dos últimas variables, además, con gran influencia en la

estancia hospitalaria) , índice de Charlson , fecha en la que se diagnosticó la EP, momento del inicio del tratamiento con dicumarínicos, presencia de anemia (definida como hemoglobina <13 g/dL para hombres y <12 g/dL para mujeres), elevación de las plaquetas, fibrinógeno, velocidad de sedimentación y leucocitos (>350.000/ μ L, >400 mg/dL, >30 mm y >11.000 cel/ μ L, respectivamente), valores en sangre de neutrófilos (porcentaje), proteína-c-reactiva, troponina, fracción N-terminal del pro-peptido natriurético cerebral y días de ingreso hospitalario. Se consideraron FRCV la edad (>50 años en hombres y de 60 en mujeres), el ser fumador activo, la obesidad (índice masa corporal >30 kg/m²) y estar diagnosticado de hipertensión arterial, dislipemia, o diabetes mellitus.

3.3.3. Análisis estadístico

Una vez obtenidos los pacientes con EP sin factor de riesgo identificable, se realizó un análisis descriptivo bivariante en el que se compararon las características de casos y controles (sexo, edad, presencia de comorbilidades por grandes grupos (respiratorias, circulatorias, etc.) y se obtuvieron parámetros de laboratorio que pudiesen influir en la aparición de la EP (véase selección de variables). A continuación, se hizo un nuevo análisis bivariante comparando la presentación clínica de la EP entre casos y controles. Para calcular la mayor o menor probabilidad de ser caso o control en función de los FRCV se realizaron regresiones logísticas crudas y ajustadas en las que la variable dependiente fue EP sin factor de riesgo identificable (caso) o EP con factor de riesgo identificable (control) y las variables independientes cada uno de los FRCV ya mencionados. En el análisis multivariante se incluyeron todos los factores de riesgo considerados, al igual que el sexo y la edad, junto con otras covariables. A continuación, se agruparon las comorbilidades calculando cuantas de ellas estaban presentes en los sujetos del estudio y calculando el riesgo de ser caso o control en función de ese número, tomando como referencia sujetos sin ningún FRCV. Se calculó la gravedad de la EP con el PESIs y la probabilidad de tener más gravedad con mayor número de FRCV, comparando casos frente a controles. Todos los resultados de las regresiones logísticas se expresaron como OR con intervalos de confianza al 95%. Finalmente, se hizo un análisis de supervivencia a los 30 días y a los 2 años de haber ingresado por EP comparando los sujetos con EP factor de riesgo frente a EP sin factor de riesgo. Se calculó la prueba *long-rank* para comparar si había diferencias en dicha supervivencia y se presentan las curvas de supervivencia en ambos tipos de EP. Los análisis se realizaron con IBM SPSS Statistics v 22 o el paquete de software libre R.

3.4. Artículo 3. Evaluación del impacto asistencial de un proceso asistencial integrado de la tromboembolia pulmonar. Un estudio cuasi-experimental de tipo pre-post.

3.4.1. Tipo de estudio

Estudio cuasi-experimental de tipo pre-post, que incluye a todos los pacientes mayores de 18 años (reclutados por muestreo consecutivo) que ingresaron por EP en nuestro hospital entre enero de 2010 y junio de 2020. Se consideró como intervención la implantación de un Proceso Asistencial Integrado de EP.

3.4.2. Definición de la intervención, de los periodos pre-post y variables analizadas

Tras la publicación en diciembre de 2013 del Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con EP, el servicio de neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela puso en marcha un protocolo asistencial específico para el manejo de estos pacientes con seguimiento en una consulta monográfica del propio servicio que, más adelante, derivó en un PAI de atención a la EP. En su elaboración participó un equipo multidisciplinar constituido por los servicios implicados en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. El protocolo comenzó a aplicarse en el año 2014, aunque no se incorporó a la intranet del hospital hasta el 2018 (anexo 2).

Como periodo previo a la intervención se consideró el comprendido entre 2010 y 2013 (ambos incluidos). El año 2014 se consideró como periodo de "lavado", ya que fue el año en el que se implantó la intervención, habiendo pacientes incluidos durante esa anualidad que no se incluyeron en el protocolo asistencial, mientras que otros, incluidos en el protocolo, estaban en fase de pilotaje del mismo. Como periodo post-intervención se consideró el comprendido entre 2015–2020.

3.4.3. Selección de variables

Las variables de calidad seleccionadas para comparar ambos periodos fueron las utilizadas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para otorgar la certificación en el proceso de asistencia hospitalaria de la EP: estancia hospitalaria media en pacientes en los que la EP motivó el ingreso, porcentaje de pacientes con EP de alto riesgo y sin contraindicaciones en los que se ha realizado algún tratamiento de recanalización, mortalidad intrahospitalaria (porcentaje de pacientes ingresados por EP que fallecieron por esta enfermedad durante el ingreso hospitalario), hemorragias mayores no

fatales a 30 días, recurrencias no fatales a 30 días, reingresos a 30 días y mortalidad por todas las causas a 30 días. Se registraron también las recurrencias en pacientes a los que se le había suspendido la anticoagulación, al igual que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la anticoagulación oral en los casos en que estuviera indicado. También se incluyó en el estudio el número de los pacientes que ingresaron en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) o de Cuidados Respiratorios Intermedios (UCRI) para monitorización y vigilancia hemodinámica.

Otras variables analizadas fueron: sexo, edad, presencia de factores de riesgo cardiovascular [tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad (índice de masa corporal ≥ 30), diabetes y dislipemia], presencia de cáncer activo, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca, índice de Charlson, así como el índice de gravedad de la EP (PESIs), el grado de disnea (modificada de la *Medical Research Council*) y el tiempo hasta el inicio de tratamiento con dicumarínicos (estas tres últimas variables asociadas a estancias hospitalarias más largas)⁹⁴.

3.4.4. Análisis estadístico

Se realizó en primer lugar un análisis univariante, en donde se compararon las distintas variables de interés obtenidas durante el período previo a la creación de la unidad (pre-unidad, de 2010 a 2013) con el período posterior a la creación de la unidad (de 2014 a 2020). Esta comparación se realizó a través de una prueba de comparación de proporciones de chi-cuadrado. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$. Posteriormente, se realizó una regresión logística multivariante que tuvo como variable independiente principal el período de la unidad (pre o post-unidad) y como variables de ajuste sexo, edad, servicio en el que se produjo el ingreso, PESIs e índice de Charlson. La variable dependiente principal fue presentar una estancia superior o inferior a la mediana. Los resultados se expresan como Odds Ratios con intervalos de confianza (IC) del 95%. Todos los resultados se analizaron con IBM SPSS v22 (Armonk, NJ, USA).

3.5. Aspectos éticos

Los estudios obtuvieron una evaluación favorable por el Comité de Ética de Investigación de Galicia (código de registro del primer artículo, 2016/007; código de registro del segundo y tercer artículos, 2018/299).

CAPÍTULO 4

Resultados

4.1 Factores que influyen en la estancia hospitalaria por embolia pulmonar. Un estudio de cohortes

Introducción

La EP puede considerarse un problema de salud pública de primera magnitud⁹⁵. Su incidencia es de 1-1,4 casos/ 1.000 habitantes/año^{96,97} y se caracteriza porque normalmente requiere hospitalización⁹⁸. La mortalidad a los 3 meses es del 17%⁹⁹ y su carga económica es elevada^{100,101}.

Los ingresos por EP en España y en los países desarrollados han aumentado en los últimos años¹⁰²⁻¹⁰⁸, si bien la estancia hospitalaria disminuye de forma progresiva¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. La reducción de la estancia media indica que el manejo del paciente con una EP aguda en nuestro país ha mejorado durante los últimos años. Varios estudios han demostrado que los costes de la hospitalización representan, junto al número de procedimientos diagnósticos que se deben realizar y las comorbilidades de estos pacientes, la mayor carga económica de la EP^{101,107,110-112}.

El pronóstico de la EP se puede estimar empleando el Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) y el PESI simplificado (PESIs), escalas pronósticas que miden la mortalidad a los 30 días¹¹³. Se acepta que cuando la clase de riesgo es baja (PESI), o cero (PESIs), los pacientes podrían tratarse ambulatoriamente o, al menos, recibir el alta precozmente¹¹⁴. Sin embargo, a pesar de la amplia variabilidad de las estancias hospitalarias no existen modelos predictivos sobre la duración de la estancia hospitalaria por EP.

El objetivo del estudio es identificar qué factores pueden condicionar la estancia de los pacientes ingresados por una EP. La identificación de pacientes que pueden tener estancias cortas permitirá planificar de manera más adecuada la gestión hospitalaria.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluye a los pacientes que ingresaron en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (España) por una EP entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2015. Se trata de un hospital de tercer nivel con 1.145 camas en el que el Servicio de Neumología tiene 2.500 ingresos anuales.

Criterios de inclusión y de exclusión

Se incluyó a aquellos sujetos con un diagnóstico confirmado de EP a través de una

gammagrafía de ventilación/perfusión de alta probabilidad clínica (de acuerdo con los criterios del *Prospective Investigation of the Pulmonary Embolism Diagnosis*)⁹¹; una trombosis de venas proximales profundas de los miembros inferiores demostrada mediante una ecografía de compresión en pacientes con hallazgos no concluyentes en las gammagrafías de ventilación/perfusión⁴⁹ o una EP aguda diagnosticada por una tomografía computarizada helicoidal de tórax con contraste¹¹⁵. Se excluyeron los casos en los que la EP no fue la causa del ingreso sino una complicación durante la estancia en el hospital.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de nuestro hospital (registro 2016/007).

Recogida de información

La búsqueda de pacientes se hizo a través de los códigos de los informes de alta hospitalaria de la *International Classification of Disease, 9th revision codes* (ICD-9-CM códigos 415.11 y 415.19). La estancia de cada paciente se determinó con base en el informe de alta recogido en su historia clínica electrónica.

Análisis estadístico

Se utilizó una regresión logística multivariable para predecir la influencia de diferentes variables sobre la posibilidad de tener una estancia hospitalaria más larga o más corta que la mediana para los pacientes que presentan una EP. La variable dependiente fue la estancia hospitalaria de 8 días o más, o menor de 8 días (la mediana) y las variables independientes consideradas fueron: puntuación del PESIs (calculada de acuerdo con el propuesto por Jiménez et al.)¹¹³, género, índice de Charlson (en 4 categorías)⁹², servicio del hospital al que se derivó al paciente desde urgencias (Neumología, Medicina Interna u otros servicios), temperatura (superior o inferior a 36°C al ingreso), frecuencia respiratoria (mayor o menor de 30 respiraciones/min), alteración del estado mental (sí o no) y grado de disnea en 5 categorías⁹³. Se obtuvieron los odds ratios (OR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Se realizó un subanálisis para explicar el posible efecto de iniciar lo antes posible un tratamiento anticoagulante oral. Para este análisis se excluyó a los pacientes sin información sobre el momento de inicio de la anticoagulación oral (ACO) y también a aquellos participantes cuya ACO comenzó después del quinto día de ingreso. Decidimos esto porque los pacientes que iniciaban el tratamiento anticoagulante oral al día 6 o más tarde tendrían una probabilidad muy alta de una estancia hospitalaria de más de 8 días (que era la mediana). Las covariables incluidas en este subanálisis fueron las mismas que en el análisis

global. Los resultados se expresan como OR con sus IC 95%. El análisis se realizó con un paquete estadístico IBM SPSS Statistics v20.

Resultados

El estudio incluyó a 965 pacientes con EP diagnosticados entre 2010 y 2015. La mediana de edad fue de 75 años (rango 19- 97), rango intercuartílico (63-83), 584 (60,5%) eran mujeres y 381 (39,5%) hombres. Se observó un índice de Charlson de 3 o superior en el 20,4% de los pacientes. El 61,1% de los pacientes fueron remitidos desde Urgencias al Servicio de Neumología, el 19,1% al de Medicina Interna y el resto a otros servicios del hospital. La mediana de la estancia fue de 8 días (rango intercuartílico 6-13). La [tabla 1](#) muestra una descripción detallada de las características de la muestra.

Tabla 1. Descripción de la muestra

Variable	n (%)	Estancia ≤ 8 días	Estancia >8 días
Sexo			
Hombre	381 (39.5)	195 (51.2)	186 (48.8)
Mujer	584 (60.5)	291 (49.8)	293 (50.2)
Edad			
≤ 80 años	649 (67.3)	361 (55.6)	288 (44.4)
>80 años	316 (32.7)	125 (39.6)	191 (60.4)
Servicio			
Neumología	590 (61.1)	369 (62.5)	221 (37.5)
Medicina Interna	184 (19.1)	26 (14.1)	158 (85.9)
Otros servicios	191 (19.8)	91 (47.6)	100 (52.4)
Charlson			
0	389 (40.3)	224 (57.6)	165 (42.4)
1	235 (24.4)	105 (44.7)	130 (55.3)
2	144 (14.9)	66 (45.8)	78 (54.2)
3 o más	197 (20.4)	91 (46.2)	106 (53.8)
MRC			
0	241 (25)	137 (56.8)	104 (43.2)
1	113 (11.7)	81 (71.7)	32 (28.3)
2	124 (12.8)	61 (49.2)	63 (50.8)
3	215 (22.3)	103 (47.9)	112 (52.1)
4	267 (27.7)	101 (37.8)	166 (62.2)
Estado mental alterado			
No	939 (97.3)	477 (50.8)	462 (49.2)
Si	26 (2.7)	9 (34.6)	17 (65.4)
Saturación de oxígeno			
<90%	366 (37.9)	139 (38)	227 (62)
≥90%	599 (62.1)	347 (57.9)	252 (42.1)
Malignidad activa			
No	802 (83.1)	391 (48.8)	411 (51.2)
Si	163 (16.9)	95 (58.3)	68 (41.7)
PESI			
0	269 (27.9)	180 (66.9)	89 (33.1)
1	331 (34.3)	167 (50.5)	164 (49.5)

2	223 (23.1)	91 (40.8)	132 (59.2)
3	112 (11.6)	34 (30.4)	78 (69.6)
4	29 (3)	13 (44.8)	16 (55.2)
<hr/>			
PESIs			
0	268 (27.8)	179 (66,8)	89 (33.2)
≥1	697 (72.2)	307 (44)	390 (56)

mMRC: escala de disnea modificada de la *Medical Research Council*; PESIs: *Pulmonary Embolism Severity Index* simplificado.

^a Las 2 últimas categorías del sPESI se agruparon debido al bajo número de pacientes

La [tabla 2](#) muestra los resultados del modelo multivariante que analiza el efecto de diferentes variables sobre la duración de la estancia. Se observó una relación significativa entre la puntuación del PESIs y la probabilidad de una estancia prolongada. Parece que cuanto mayor es el PESIs, mayor es la probabilidad de una estancia hospitalaria superior a la mediana. El efecto no fue estadísticamente significativo para la última categoría del PESIs, pero esta categoría solo comprendía 29 individuos. No hubo ningún efecto aparente sobre la estancia hospitalaria en lo que respecta al sexo, índice de Charlson, temperatura, frecuencia respiratoria o alteración del estado mental al ingreso. En contraste, el servicio al que se derivó al paciente desde el Servicio de Urgencias tuvo un efecto significativo en la duración de la estancia. En comparación con la hospitalización en el Servicio de Neumología, los pacientes derivados a Medicina Interna tuvieron una probabilidad de presentar una estancia superior a la mediana de 8,65 (IC 95%: 5,42-13,79). Esta probabilidad fue de 1,54 (IC 95%: 1,07-2,24) para los pacientes hospitalizados en otros servicios. La disnea al ingreso también influyó en la duración de la estancia. Los pacientes con grado 3 en la escala mMRC tenían una OR de estancia hospitalaria prolongada de 1,63 (IC 95%: 1,07-2,49). Estos resultados fueron prácticamente los mismos cuando se excluyó a los pacientes que murieron en el hospital.

Tabla 2. Factores que influyen en la estancia media hospitalaria

Variable	n (%)	OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
<hr/>			
PESI			
0	269 (27.9)		
1	331 (34.3)	1.99 (1.42-2.77)	1.57 (1.07-2.30)
2	223 (23.1)	2.93 (2.03-4.24)	2.09 (1.35-3.24)
3	112 (11.6)	4.64 (2.88-7.47)	2.49 (1.42-4.38)
4	29 (3)	2.49 (1.15-5.40)	0.98 (0.38-2.49)
<hr/>			
Sexo			
Mujer	584 (60.5)		
Hombre	381 (39.5)	1.06 (0.82-1.37)	0.94 (0.70-1.27)
<hr/>			
Charlson			
0	389 (40.3)		

1	235 (24.4)	1.68 (1.21-2.33)	1.20 (0.82-1.73)
2	144 (14.9)	1.60 (1.09-2.36)	1.03 (0.66-1.61)
3	197 (20.4)	1.58 (1.12-2.23)	0.88 (0.57-1.35)
Servicio			
Neumología	590 (61.1)		
Medicina Interna	184 (19.1)	10.15 (6.49-15.87)	8.65 (5.42-13.79)
Otros servicios	191 (19.8)	1.84 (1.32-2.55)	1.54 (1.07-2.24)
Temperatura			
< 36°	198 (20.5)	0.92 (0.68-1.26)	0.78 (0.55-1.12)
FR			
≥30	133 (13.8)	2.04 (1.39-2.98)	1.01 (0.63-1.58)
Estado mental alterado			
No	939 (97.3)		
Sí	26 (2.7)	1.95 (0.86-4.42)	1.60 (0.63-4.10)
MRC			
0	241 (25)		
1	113 (11.7)	0.52 (0.32-0.84)	0.71 (0.42-1.21)
2	124 (12.8)	1.36 (0.88-2.10)	1.51 (0.94-2.42)
3	215 (22.3)	1.43 (0.99-2.07)	1.26 (0.83-1.92)
4	267 (27.7)	2.17 (1.52-3.09)	1.63 (1.07-2.49)

En un subanálisis que incluyó a 421 participantes, el tiempo en el que se inició la ACO tuvo un efecto importante en la duración de la estancia (tabla 3). Tomando como referencia a los participantes que iniciaron la ACO los días 0 o 1, encontramos que aquellos que comenzaron los días 2-3 (iniciadores intermedios) tenían una probabilidad de una estancia hospitalaria mayor que la mediana de 1,72 (IC 95%: 0,85-3,48), mientras que para los que iniciaron la ACO los días 4 o 5 (iniciadores tardíos) esta probabilidad fue de 2,43 (IC del 95%: 1,16-5,07).

Tabla 3. Inicio de la anticoagulación oral y duración de la estancia hospitalaria

Inicio ACO	n/N (%)	Estancia ≤8 días	Estancia >8 días	OR ajustado (IC95%)
Rápido (0-1 días)	77/423 (8)	61 (21.6)	16 (11.4)	
Intermedio (2-3 días)	214/423 (22.2)	148 (52.3)	66 (47.1)	1.72 (0.85-3.48)
Tardío (4-5 días)	132/423 (13.7)	74 (26.1)	58 (41.4)	2.43 (1.16-5.07)

Discusión

El presente estudio muestra que ciertos factores influyen significativamente en la duración de la estancia después de la hospitalización por EP y podrían utilizarse para predecir la estancia hospitalaria. Estos factores incluyen la puntuación del PESIs, el servicio al que se derivó al paciente desde Urgencias y el grado de disnea. Otros factores como el sexo, el índice de Charlson, la temperatura, la frecuencia respiratoria y el estado mental alterado no tuvieron influencia significativa. También hemos observado que cuanto antes se inicie la ACO, más corta será la estancia en el hospital. Estos resultados podrían suponer un cambio importante en el manejo de los pacientes después de una EP.

No hay estudios que analicen qué factores pueden influir en la estancia hospitalaria de los pacientes ingresados por una EP, si bien parece que los nuevos anticoagulantes de acción directa pueden contribuir a disminuirla¹¹⁶ y que las mujeres tienen una estancia mayor que los hombres¹¹⁷. Varios estudios han encontrado relación entre la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad por todas las causas en pacientes con EP^{106,118}, pero se desconoce si existen factores que pueden influir más en una que en otra. Las variables clínicas utilizadas en este estudio (demográficas, asociadas a comorbilidad y clínicas) son las que de forma rutinaria se suelen registrar cuando los pacientes acuden a un Servicio de Urgencias y que, a su vez, han demostrado relación con la mortalidad, tanto en la EP como en otras enfermedades agudas^{99,119,120}. La estancia hospitalaria para EP tiene una amplia variabilidad entre países, con un rango que va entre los 4,6-6,6 días en Francia y los 21,4-23,6 días en Alemania¹²¹.

La disnea es un síntoma habitualmente presente en las enfermedades cardiopulmonares agudas entre las que se encuentra la EP. La escala mMRC, aunque diseñada para medir la disnea de los pacientes con EPOC, es la que se aplicó en este estudio porque es la que se registra en el Servicio de Urgencias, independientemente de la enfermedad de base que tenga el paciente. El grado de disnea en estos casos se refiere a la discapacidad del enfermo desde la agudización de su situación. Los resultados indican que a mayor grado de disnea, mayor probabilidad de una estancia hospitalaria más larga. Tanto el PESI como el PESIs son modelos pronósticos que predicen mortalidad a los 30 días en pacientes con EP. En el caso del PESIs, que es el que hemos utilizado, su utilidad radica en que incluye dominios que cuantifican la edad de los pacientes, capturan comorbilidades (cáncer y enfermedad cardiopulmonar crónica) y expresan las consecuencias cardiopulmonares de la EP (presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y SaO₂). Algunas de estas variables también son predictoras del coste de un ingreso por EP, el cual, a su vez, depende de la gravedad de la enfermedad¹⁰¹. Parece que a mayor PESIs, mayor probabilidad

de tener una estancia hospitalaria mayor de la mediana. Aunque el efecto no es estadísticamente significativo para la última categoría, hay que tener en cuenta que esta solamente cuenta con 29 pacientes, lo que obligó a unir las 2 últimas categorías del PESIs.

La estancia hospitalaria fue significativamente menor en los pacientes derivados a Neumología que a Medicina Interna y a otros servicios. Se podría pensar que una mayor comorbilidad de los pacientes ingresados en estos servicios podría justificarla. Sin embargo, si el análisis se restringe a pacientes con Charlson menor de 2 (datos no mostrados), la estancia sigue siendo menor en Neumología (la mitad). Además, los pacientes ingresados en el grupo de otros servicios tienen menor estancia hospitalaria, pero más comorbilidad que Medicina Interna, por lo cual no parece que esta sea la explicación. A nuestro juicio esta diferencia puede deberse a un mayor cumplimiento de las recomendaciones en el manejo de estos pacientes¹²²⁻¹²⁴, como lo demuestra el hecho de que en Neumología la ACO con antagonistas de la vitamina K se inicia significativamente antes que en el resto de los servicios, factor que, por sí mismo, hemos observado que influye de forma significativa en una menor estancia hospitalaria. Al analizar aquellos pacientes con PESIs de cero y con estancia superior a la mediana (datos no mostrados), se observa que son algo más jóvenes que el total de los pacientes y tienen menos comorbilidades, pero casi el 50% son derivados a otros servicios diferentes de Neumología. Probablemente una parte importante de estos pacientes podrían haber tenido estancias mucho más cortas e incluso haber sido tratados de forma ambulatoria.

El momento del inicio de la ACO con antagonistas de la vitamina K solamente se documentó en menos de la mitad de la muestra, al no constar este dato en la historia clínica electrónica en una gran cantidad de pacientes. Esto nos llevó a tener que hacer un subanálisis únicamente con los enfermos que disponían de este dato. También se excluyó a aquellos en los que el inicio de la ACO con antagonistas de la vitamina K se hizo posteriormente al quinto día del ingreso, ya que la probabilidad de que la estancia hospitalaria de estos enfermos fuera superior a la mediana sería, por sí misma, muy elevada, e introduciría un sesgo en el análisis. El momento del inicio de la ACO es relevante en la duración de la estancia hospitalaria y es independiente de otras variables que siguen siendo significativas en el modelo multivariante. El inicio de la ACO el mismo día del ingreso, de forma simultánea a la ACO parenteral, es una recomendación de las guías actuales sobre el manejo de la enfermedad¹²²⁻¹²⁴ y este resultado demuestra su importancia a la hora de conseguir una estancia hospitalaria más corta. Este hallazgo coincide con un metaanálisis de 5 ensayos aleatorizados en el que la estancia hospitalaria fue aproximadamente 4 días menor en los pacientes en los que la ACO con antagonistas de la vitamina K se inició de forma temprana¹²⁵.

Igualmente, en un estudio reciente en personas con tromboembolia venosa aguda mayores de 65 años, se observó que el inicio de la ACO con antagonistas de la vitamina K en el primer día del tratamiento se asoció a una disminución de la estancia hospitalaria¹²⁶. Es poco probable que la diferencia en el momento de introducir la ACO se deba a que en estos servicios haya un mayor número de enfermos con contraindicaciones para utilizar estos fármacos porque, en general, el número de pacientes con esta limitación no suele ser elevado. Por otro lado, la edad mediana de los pacientes con inicio de la ACO registrada es casi igual a la de toda la muestra (72 años vs. 75, respectivamente). La distribución por sexo es también muy parecida (36,9 vs. 39,5%, respectivamente), lo que parece indicar que este subgrupo de pacientes es similar al total incluido en el estudio.

Las principales limitaciones de este estudio son el pequeño número de pacientes incluidos en algunas categorías, que sea retrospectivo y que los pacientes se hayan seleccionado en un único centro. Será necesario validar estos resultados con estudios multicéntricos que incluyan un mayor número de pacientes.

Las ventajas de esta investigación son que todos los datos están registrados en una historia clínica electrónica, el diagnóstico está confirmado en todos los casos y los resultados contemplan una gran cantidad de covariables, por lo que son sólidos. Por otro lado, el haber realizado un muestreo sistemático de los sujetos con EP entre 2010 y 2015 garantiza la ausencia de sesgo de selección.

En resumen, factores como el PESIs, el servicio al que se deriva el enfermo desde Urgencias, el grado de disnea y el momento de inicio de la ACO tienen un efecto significativo sobre la duración de la estancia hospitalaria. Las implicaciones de este estudio son que los pacientes deben ingresar en los servicios que apliquen las recomendaciones de las guías clínicas actualmente vigentes y que la ACO debe introducirse lo antes posible. No obstante, se necesitan más estudios para determinar la influencia exacta del inicio de la ACO sobre la duración de la estancia hospitalaria.

4.2 Efecto de los factores de riesgo cardiovascular en la presentación y en la supervivencia de los pacientes con embolia pulmonar no asociada a un factor de riesgo identificable

INTRODUCCIÓN

La EP aguda es una enfermedad potencialmente mortal que abarca un amplio abanico de situaciones clínicas¹²⁷ y que tiene una incidencia de 0,6-1,83 casos/1.000 habitantes/año^{124,128,129}. La EP es una enfermedad multifactorial resultante de la compleja interacción entre factores de riesgo congénitos y adquiridos, en la que en el 50-60% de los casos se identifican factores de riesgos previos¹³⁰⁻¹³³. La naturaleza no provocada del episodio trombótico es un marcador esencial del riesgo de recurrencia y determina la decisión de anticoagular a estos pacientes a largo plazo^{134,135}.

Poco se sabe acerca de las características de los pacientes con una EP idiopática (sin factor de riesgo identificable para ETV) y diversos autores indican que puede ser el primer signo de un cáncer oculto¹³⁶. Aunque normalmente la EP aparecerá en las fases finales de la enfermedad, también podría manifestarse antes de que se desarrolle ese cáncer. Se estima que en 1 de cada 20 pacientes con una EP idiopática se detectará una neoplasia oculta al año de seguimiento¹³⁷. La existencia de otros factores de riesgo es más controvertida. Es posible que factores aislados puedan ser insuficientes para causar una EP, pero podrían provocarla si coexisten varios factores simultáneamente¹³⁸. En los últimos años, la investigación del papel de factores, en principio menores (como los FRCV para la aterosclerosis^{80,139-141}, de las enfermedades inflamatorias¹⁴², u otros¹³⁰) han adquirido gran protagonismo. Así, es posible que alguna comorbilidad pueda llegar a tener algún tipo de asociación con la EP, de tal forma que pueda convertir una EP idiopática en EP asociada a factor de riesgo identificable (provocada).

Los objetivos de este estudio son conocer las características de los pacientes con una EP idiopática, partiendo de una cohorte de enfermos ingresados consecutivamente por una EP aguda sintomática para determinar: 1) si los FRCV, pueden suponer nuevos factores de riesgo de EP y, 2) detectar qué papel pueden jugar en la estimación de su gravedad y pronóstico.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en un hospital universitario de tercer nivel con más de 1.000 camas que atiende a una población de aproximadamente 450.000 habitantes. Se trata de un estudio de casos y controles anidado en la cohorte de serie de casos que ingresaron por una EP entre enero de 2010 y septiembre de 2019. Se realizó un muestreo consecutivo de todos los pacientes ingresados por EP aguda en el hospital durante el periodo del estudio.

El diagnóstico de EP se confirmó ante una gammagrafía de ventilación/perfusión de alta probabilidad clínica (de acuerdo a los criterios del *Prospective Investigation of the Pulmonary Embolism Diagnosis*)⁹¹, una trombosis de venas proximales profundas de los miembros inferiores demostrada mediante una ecografía de compresión en pacientes con hallazgos no concluyentes en las gammagrafías de ventilación/perfusión¹⁴³, o una EP aguda diagnosticada por una tomografía computarizada helicoidal de tórax con contraste¹¹⁵. La búsqueda de casos se hizo a través de los códigos de codificación de los informes de alta hospitalaria y se descartaron aquellos en los que la EP no había sido la causa del ingreso, sino una complicación durante su estancia en el hospital, y los pacientes que tenían menos de 18 años. La duración de la estancia hospitalaria de cada paciente se determinó en base al informe de alta recogido de su historia clínica electrónica.

Para el estudio de casos y controles se definieron como casos los sujetos con EP idiopática: EP en ausencia de un cáncer activo manifiesto conocido, embarazo, toma de anticonceptivos hormonales, trombofilia (hereditaria o adquirida), o un factor de predisposición temporal en los últimos 3 meses, incluida parálisis, paresia o inmovilización de las piernas, encamamiento de 3 o más días, o cirugía mayor. Todos los sujetos que presentaron algunos de estos factores se consideraron como EP provocada y formaron los controles del estudio. Investigaciones previas publicadas ya han empleado esta clasificación de casos y controles¹⁴¹. El Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria aprobó el estudio (código de registro 2018/299).

Se consideraron FRCV la edad (>50 años en hombres y de 60 en mujeres), el ser fumador activo, la obesidad (índice masa corporal >30 kg/m²) y estar diagnosticado de hipertensión arterial¹⁴⁴, dislipemia¹⁴⁵, o diabetes mellitus.

Selección inicial de variables

Las variables seleccionadas fueron: sexo, edad y tabaquismo activo, presencia de enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, accidente cerebrovascular previo, varices y enfermedad tromboembólica venosa (ETV) previa, índice de severidad de embolismo pulmonar simplificado (PESIs)¹¹³, grado de disnea (modificada de la *Medical Research Council*)¹⁴⁶ (estas dos últimas variables, además, con gran influencia en la estancia hospitalaria)⁹⁴, índice de Charlson¹⁴⁷, fecha en la que se diagnosticó la EP, momento del inicio del tratamiento con dicumarínicos, presencia de anemia (definida como hemoglobina <13 g/dL para hombres y <12 g/dL para mujeres), elevación de las plaquetas, fibrinógeno, velocidad de sedimentación y leucocitos (>350.000/μL, >400 mg/dL, >30 mm y >11.000 cel/μL, respectivamente),

valores en sangre de neutrófilos (porcentaje), proteína-c-reactiva, troponina y fracción N-terminal del pro-peptido natriurético cerebral y días de ingreso hospitalario.

Análisis estadístico

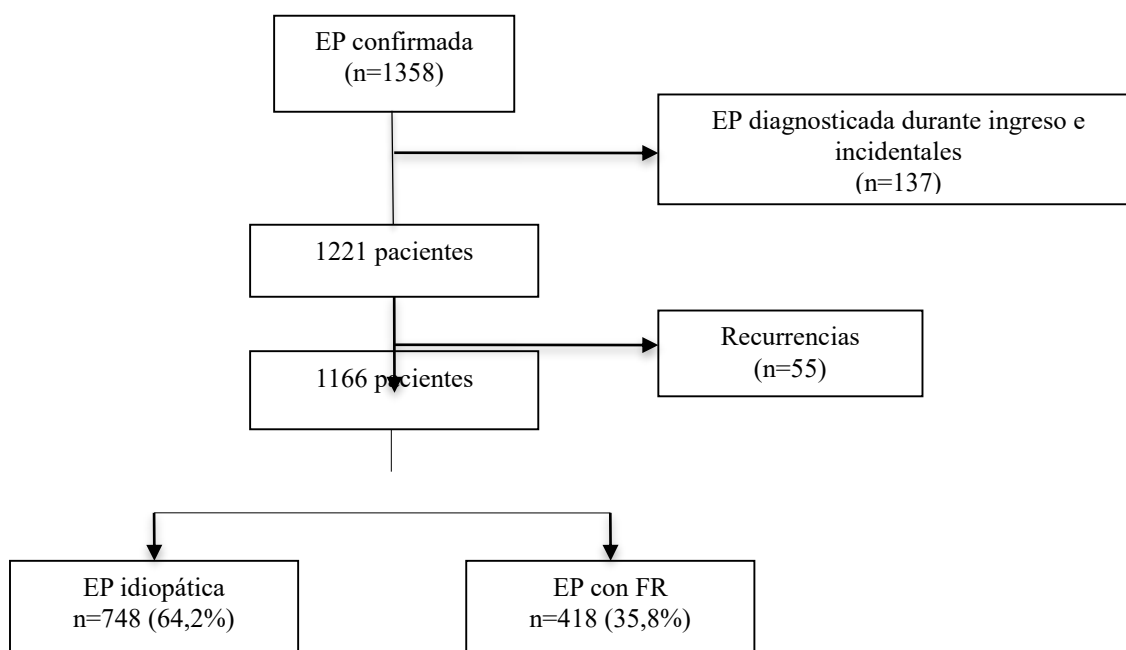
Una vez obtenidos los pacientes con EP de naturaleza idiopática, se realizó un análisis descriptivo bivalente en el que se compararon las características de casos y controles (sexo, edad, presencia de comorbilidades por grandes grupos (respiratorias, circulatorias, etc.) y se obtuvieron parámetros de laboratorio que pudiesen influir en la aparición de la EP (véase selección de variables). A continuación, se hizo un nuevo análisis bivalente comparando la presentación clínica de la EP entre casos y controles. Para calcular la mayor o menor probabilidad de ser caso o control en función de los FRCV se realizaron regresiones logísticas crudas y ajustadas en las que la variable dependiente fue EP idiopática (caso) o EP asociada a un factor de riesgo identificable, llamada “provocada” en guías de práctica clínica previas¹²⁴, (control) y las variables independientes cada uno de los FRCV ya mencionados. En el análisis multivalente se incluyeron todos los factores de riesgo considerados, al igual que el sexo y la edad, junto con otras covariables. A continuación, se agruparon las comorbilidades calculando cuantas de ellas estaban presentes en los sujetos del estudio y calculando el riesgo de ser caso o control en función de ese número, tomando como referencia sujetos sin ningún FRCV. Se calculó la gravedad de la EP con el PESI y la probabilidad de tener más gravedad con mayor número de FRCV, comparando casos frente a controles. Todos los resultados de las regresiones logísticas se expresaron como OR con intervalos de confianza al 95%. Finalmente, se hizo un análisis de supervivencia a los 30 días y a los 2 años de haber ingresado por EP comparando los sujetos con EP provocada frente a EPNP. Se calculó la prueba *long-rank* para comparar si había diferencias en dicha supervivencia y se presentan las curvas de supervivencia en ambos tipos de EP. Los análisis se realizaron con IBM SPSS Statistics v 22 o el paquete de software libre R.

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se confirmaron 1.358 episodios de EP (**Figura 1**). Se excluyeron 137 pacientes porque la EP se desarrolló durante el ingreso y otros 55 porque correspondían a recurrencias de los mismos enfermos. De los 1.166 pacientes finalmente incluidos, 748 (64,2%) correspondían a EP idiopática al no identificarse factores de riesgo para ETV.



Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes estudiados



En la **Tabla 1** se muestran las características demográficas, antecedentes y comorbilidades de los pacientes, de acuerdo a su clasificación como casos o controles. La EP, tanto la no idiopática como la asociada a FR conocido, tuvo mayor prevalencia en las mujeres (59%), aunque sin diferencias significativas. Los enfermos con una EP idiopática tuvieron significativamente mayor edad ($p<0,001$) y mayor proporción de hipertensión arterial ($p<0,001$), dislipemia ($p=0,001$) y varices/insuficiencia venosa crónica ($p=0,039$) que en los que la EP estaba asociada a FR conocido. Además, la mayor proporción de pacientes con diabetes mellitus en el grupo de casos estuvo al borde de la significación ($p=0,051$). Los casos tenían significativamente menos comorbilidades (índice de Charlson; $p<0,001$) y el porcentaje de fallecimientos por cualquier causa en los enfermos con una EP provocada fue significativamente menor que en los controles ($p<0,001$).

En la **Tabla 2** se muestran las características clínicas de los enfermos según la EP haya sido provocada o no. No se encontraron diferencias significativas en la estratificación de riesgo en ambos grupos por la escala PESIs. Entre los casos había mayor número de pacientes con saturación $<90\%$ ($p=0,047$). Por el contrario, el grupo control (EP provocada) presentó elevación significativa de la velocidad de sedimentación en sangre ($p<0,001$), así como mayor frecuencia de trombocitosis ($p<0,001$) y anemia ($p<0,001$).

Tabla 1. Comparación de los sujetos con embolia pulmonar idiopática (casos) vs provocada (controles)

	Casos (n, %)	Controles (n, %)	Valor p
Sexo			
Mujer	446 (59,6)	245 (58,6)	P = 0,736
Edad			

Mediana	76	69	p < 0,001
Percentil 25-75	66-83	54-78	
Días de ingreso			
Mediana	7	7	p = 0,127
Percentil 25-75	5-11	5-11	
Éxitus	182 (24,3)	142 (34)	p < 0,001
Causa de éxitus			
Embolia Pulmonar	28 (15,6)	14 (9,9)	p = 0,138
Otras causas	152 (84,4)	127 (90,1)	
Tabaquismo			
Fumador	59 (7,9)	48 (11,6)	p = 0,015
Ex-fumador	96 (12,9)	69 (16,6)	
Nunca fumador	591 (79,2)	298 (71,8)	
Hipertensión arterial	407 (54,4)	177 (42,3)	p < 0,001
Diabetes mellitus	115 (15,4)	47 (11,2)	p = 0,051
Dislipemia	240 (32,1)	94 (22,5)	p = 0,001
Obesidad	166 (29,7)	72 (23,8)	p = 0,061
Varices	94 (12,6)	36 (8,6)	p = 0,039
Accidente cerebrovascular previo	46 (6,2)	21 (5)	p = 0,425
Embolia pulmonar/trombosis venosa profunda previa	106 (14,2)	37 (8,9)	p = 0,08
Insuficiencia cardíaca	49 (6,6)	18 (4,3)	p = 0,114
Enfermedad pulmonar	100 (13,4)	46 (11)	p = 0,242
Charlson			
0-1	581(77,8)	231 (55,5)	p < 0,001
2	94 (12,6)	78 (18,7)	
≥ 3	72 (9,6)	108 (25,8)	

Tabla 2. Presentación clínica de embolia pulmonar no provocada vs provocada

	Casos (n, %)	Controles (n, %)	Valor p	OR cruda (IC 95%)
PESIs				
0	247 (33)	135 (32,5)	p = 0,864	1
≥ 1	501 (67)	280 (67,5)		0,98 (0,76-1,26)
Saturación <90%	284 (38)	133 (32,8)	p = 0,004	1,29 (1,00-1,67)
Lactato >2	140 (18,7)	64 (15,3)	p = 0,012	1,11 (0,79-1,56)
Fibrinógeno >400 mg/dL	217 (29)	134 (32,1)	p = 0,338	0,77 (0,54-1,09)
VSG >30 mm	254 (34)	171 (40,9)	p < 0,001	0,55 (0,41-0,74)
Anemia	144 (19,3)	148 (35,4)	p < 0,001	0,43 (0,33-0,56)
Trombocitosis (>350.000/μL)	61 (8,2)	64 (15,3)	p < 0,001	0,43 (0,33-0,56)
Leucocitosis (>11.000 cel/μL)	249 (33,3)	159 (38)	p = 0,04	0,81 (0,63-1,04)

OR, odds ratio; PESIs, *pulmonary embolism severity index* simplificado; VSG, velocidad de sedimentación globular

En el análisis univariante, el riesgo individual de EP idiopática fue significativamente mayor con la edad [OR 2,68 (IC95%: 1,95-3,68)], la hipertensión arterial OR 1,63 (IC95%: 1,27-2,07)] y la dislipemia [OR 1,63 (IC95%: 1,24-2,15)]. En el análisis multivariante la edad [OR 2,32 (IC:95%: 1,56-3,43)] y la hipertensión arterial [OR 1,50 (IC95%: 1,09-2,08)] permanecieron significativamente correlacionadas con la EP idiopática (**Tabla 3**). El riesgo

de EP idiopática aumentó a medida que lo hacía el número de FRCV, siendo significativo el presentar uno de ellos (OR 2,40; IC95%: 1,28-4,52), hasta alcanzar una OR de 3,99 (IC95%: 2,02-7,90) para 3 o más FRCV (**Tabla 3**).

Tabla 3. Análisis univariante y multivariante que pueden producir que una embolia pulmonar sea no provocada frente a provocada

Variable	OR cruda (IC 95%)		OR ajustada (IC 95%)	
Sexo				
Hombre	1		1	
Mujer	1,04	0,81-1,33	0,95	0,70-1,29
Edad				
>50 hombres, >60 mujeres	2,68	1,95-3,68	2,32	1,56-3,43
Hipertensión arterial	1,63	1,27-2,07	1,50	1,09-2,08
Diabetes mellitus	1,43	0,99-2,06	1,11	0,69-1,80
Dislipemia	1,63	1,24-2,15	1,26	0,89-1,78
Obesidad	1,36	0,97-1,87	1,34	0,95-1,89
Tabaquismo activo	0,66	0,44-0,98	1,13	0,69-1,85
Número acumulado de FRCV				
0	1		1	
1	3,29	1,89-5,72	2,40	1,28-4,52
2	5,48	3,15-9,53	3,74	1,93-7,25
≥ 3	6,06	3,48-10,55	3,99	2,02-7,90

FRCV, factores de riesgo cardiovascular

Se examinó la distribución de los pacientes de acuerdo al número de FRCV. El porcentaje de EP idiopáticas de alto riesgo, de acuerdo a la escala de gravedad del PESIs, fue significativamente mayor a medida que aumentaban los FRCV [0,6% para ningún FRCV; 23,8% para 1 FRCV, $p < 0,001$ (OR 9,92; IC95%: 2,82-34,9); 37,5% para 2 FRCV, $p < 0,001$ (OR 14,8; IC95%: 4,25-51,85) y 38,1% para ≥ 3 FRCV, $p < 0,001$ (OR 14,1; IC95%: 4,06-49,4)] (**Tabla 4**).

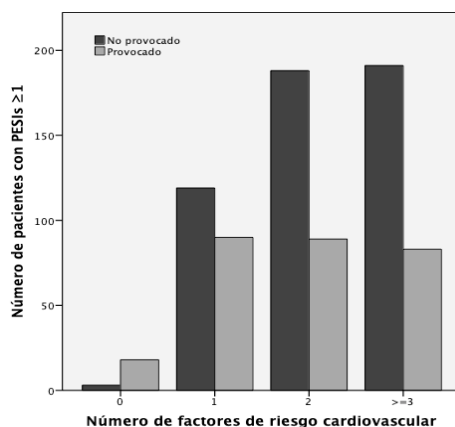
Tabla 4. Impacto de los factores de riesgo cardiovascular en la gravedad de los pacientes con embolia pulmonar idiopática

Número acumulado de FRCV	EP idiopática			
	PESIs n (%)		P-valor	OR IC 95%
Bajo riesgo	Alto riesgo			
0	18 (7,3)	3 (0,6)		1
1	72 (29,1)	119 (23,8)	< 0,001	9,92 (2,82-34,9)
2	76 (30,8)	188 (37,5)	< 0,001	14,8 (4,25-51,85)
≥3	81 (32,8)	191 (38,1)	< 0,001	14,1 (4,06-49,4)

FRCV, factores de riesgo cardiovascular; PESIs, *pulmonary embolism severity index* simplificado

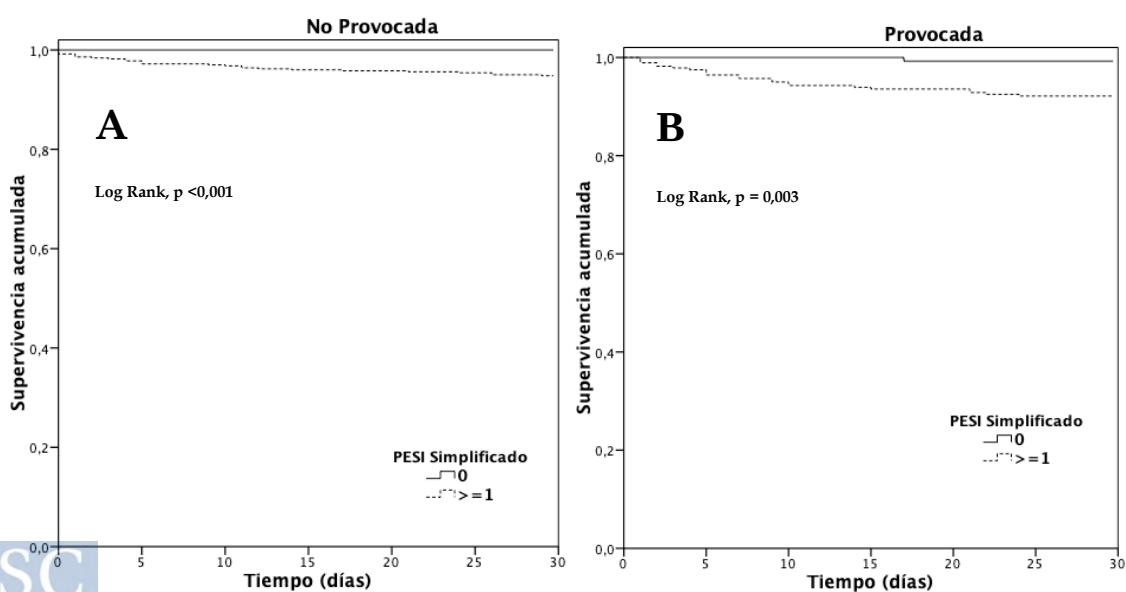
observa, al contrario de las EP idiopáticas, que el aumento del número de FRCV no implica un mayor número de enfermos con EP de alto riesgo.

Figura 2. Número de pacientes con PESI simplificado ≥ 1 (alto riesgo) en función del número de factores de riesgo cardiovascular para pacientes con embolia pulmonar idiopática (no provocada) frente a provocada



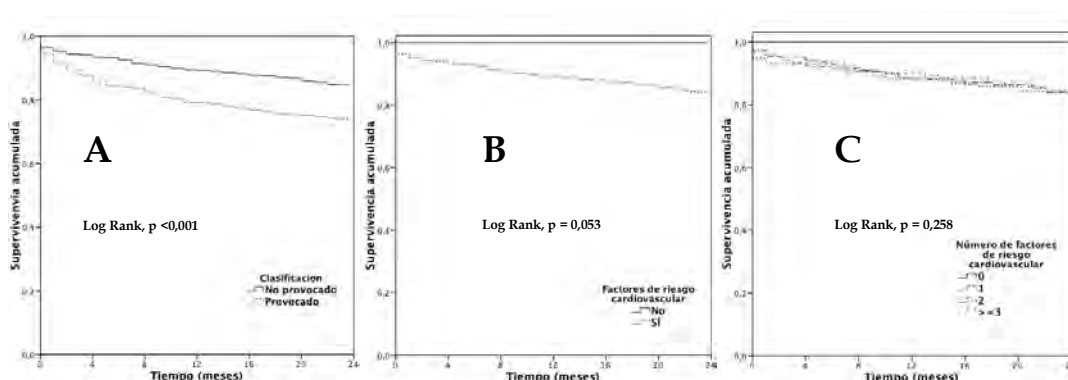
La tasa de supervivencia a los 30 días no demostró diferencias significativas entre las EP idiopáticas (27 casos; 3,6%) y las provocadas (23 pacientes; 5,5%) ($p=0,127$). Todos los pacientes fallecidos con una EP idiopática (27) tenían un PESI ≥ 1 (alto riesgo) (5,4%; $p>0,001$ entre PESIs de bajo y alto riesgo) (**Figura 3A**). De los 23 pacientes fallecidos con una EP provocada, únicamente uno (0,7%) tenía un PESI de cero (bajo riesgo), frente a 22 (7,9%) de alto riesgo ($p=0,003$) (**Figura 3B**).

Figura 3. Curvas de supervivencia a 30 días para EP no provocada (A) y provocada (B) en función del PESI simplificado



La tasa de supervivencia a los 24 meses demostró diferencias significativas entre las EP idiopáticas (118 casos; 15,8%), frente a las provocadas (109 pacientes; 26,1%) ($p < 0,001$) (**Figura 4A**). En la **Figura 4B** se muestra la curva de supervivencia a 2 años de los pacientes con EP idiopática sin FRCV (21 casos) frente a los que tenían alguno de ellos (727). Aunque en los primeros no hubo ninguna muerte y en los segundos fallecieron 118 pacientes (16,2%), no se encontraron diferencias significativas ($p = 0,053$). Tampoco se demostró ningún incremento de la mortalidad con el aumento de los FRCV en los enfermos con una EP idiopática ($p = 0,258$) (**Figura 4C**).

Figura 4. Curvas de supervivencia tras un seguimiento de 24 meses. **(A)** Entre embolias pulmonares provocadas y no provocadas; **(B)** entre embolias pulmonares no provocadas sin factores de riesgo cardiovascular y las que presentaban alguno de ellos; **(C)** entre embolias pulmonares no provocadas sin factores de riesgo cardiovascular y las que presentaban uno, dos, o tres o más



DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que no sólo existe una asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y la embolia pulmonar sin factor de riesgo identificable (idiopática), sino también que la asociación es más fuerte cuanto mayor sea el número de FRCV que presente el paciente. Además, existe una asociación estadísticamente significativa entre el número de FRCV y la gravedad de la EP idiopática. Este es el primer estudio realizado en España que ha analizado este aspecto de la embolia pulmonar.

En la actualidad existen datos que sugieren una posible asociación entre ETV y FRCV. Así, en un estudio, la prevalencia de aterosclerosis fue significativamente mayor en los pacientes con una ETV espontánea que en los enfermos con una ETV secundaria a factores de riesgo conocidos y en los sujetos del grupo control¹³⁹. En otro, la aterosclerosis sintomática en pacientes con EP aumentó con la edad y se asoció a un peor resultado (mayor

mortalidad hospitalaria y mayor número de eventos adversos en el hospital en los pacientes con EP)¹⁴⁸. En las ETV idiopáticas, la incidencia a largo plazo de enfermedad cardiovascular es mayor que en los pacientes con una ETV secundaria^{149,150}. Un meta-análisis que incluyó 21 estudios y 63.552 pacientes, encontró que, comparado con los sujetos controles, el riesgo de ETV fue significativamente mayor en los pacientes con obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus¹⁵¹. En un estudio llevado a cabo en la ciudad de Copenhague se observó que la obesidad y el tabaquismo eran factores de riesgo para ETV, pero no la dislipemia ni la diabetes mellitus¹⁵². Resultados similares se obtienen en un estudio reciente que incluye más de 700.000 participantes en el que la obesidad, el tabaquismo y la edad también se asociaron a un mayor riesgo de ETV¹⁵³. En un gran estudio poblacional que incluía más de 6 millones de personas, la obesidad estuvo fuertemente asociada a la EP, tras ajustar por edad y otros factores de riesgo, a lo largo del periodo de 10 años de duración del estudio, lo que sugiere que ejerce un efecto negativo sobre el sistema cardiopulmonar¹⁵⁴. Gaerther *et al*, realizaron un estudio con 515 pacientes con EP [325 (63%) con EPNP a los que siguieron durante 6 meses] y encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la edad, la diabetes mellitus y el número acumulado de FRCV con un mayor riesgo de EP idiopática¹⁴¹.

Nuestros resultados [1166 pacientes; 748 (64%) con una EP idiopática y un seguimiento de 24 meses] concuerdan con el conocimiento actual al mostrar una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la hipertensión arterial y un mayor riesgo de EPNP (OR 2,32; IC95%: 1,56-3,43 y OR 1,50; IC95%: 1,09-2,08, respectivamente), así como una mayor gravedad de la misma. Por el contrario, la asociación con la diabetes mellitus y la obesidad se quedaron al borde de la significación ($p=0,051$ y $0,061$, respectivamente). Además, como sucede en el estudio de Gaerther *et al*¹⁴¹, el porcentaje de EP idiopática de alto riesgo, evaluadas por el PESIs, fue significativamente mayor a medida que aumentaban los FRCV, aspecto que no se observó en las EP provocadas. La mortalidad a los 2 años fue significativamente mayor en las EP provocadas que en las idiopáticas (26,1% frente a 15,8%; $p<0,001$), probablemente porque los pacientes del grupo control tenían un índice de Charlson significativamente mayor y, además, incluían 141 pacientes (33,7%) con una neoplasia activa. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad de las EP idiopáticas entre los que no presentaban FRCV (21 pacientes; 0 muertes) y los que sí [727; 118 muertes (16,2%); ($p=0,053$)], posiblemente por el escaso número de enfermos sin FRCV.

Nuestros hallazgos sugieren que hay una serie de determinantes en los pacientes con FRCV por los que aumenta el riesgo de presentar una EP idiopática. Así, se ha apuntado que en los enfermos con FRCV existe un estado inflamatorio y de hipercoagulabilidad que puede

predisponer a estos pacientes a desarrollar eventos tromboembólicos venosos. Petruskiene *et al*, encontraron que en los pacientes diabéticos el riesgo de ETV ajustado por edad fue 2 veces mayor que en los no diabéticos¹⁵⁵. Aunque en nuestro caso no se encontró asociación entre esta enfermedad y la presencia de EP idiopática, se considera que la diabetes mellitus es un trastorno inflamatorio que puede conducir a dislipemia (que se asocia con hipercogulabilidad, disfunción endotelial y aumento de la agregación plaquetaria), hipertensión y coagulación sanguínea anormal^{156,157}. Además, estudios observacionales han encontrado una asociación entre dislipemia y ETV. Por lo tanto, estos factores de riesgo pueden considerarse parte del proceso subyacente de la enfermedad y dar lugar a una asociación con la ETV.

La asociación entre FRCV y EP idiopática es potencialmente muy relevante. En la actualidad, una EP se clasifica como no provocada si están ausentes factores de riesgo tales como neoplasia, embarazo, traumatismo, cirugía, inmovilización o determinadas enfermedades médicas. Si se acepta la asociación entre FRCV y EP, esto implicaría la puesta en marcha de nuevas estrategias para la prevención de la ETV. Así, debería de considerarse el recomendar a estos enfermos la pérdida de peso, o evaluar el uso específico de distintos tratamientos (antihipertensivo, antiplaquetario o hipolipemiente), con el fin de disminuir el riesgo de ETV.

Los resultados de mortalidad confirman que la escala PESIs identifica a los pacientes con EP aguda de bajo riesgo de eventos adversos a corto plazo, incluida la muerte. Sólo un paciente de bajo riesgo de ambos grupos (casos y controles) falleció en los primeros 30 días tras el diagnóstico de EP (0,3%) frente a 49 muertes **(6,3%) en pacientes con PESIs \geq 1** ($p < 0,001$). Estos resultados son consistentes con los estudios publicados previamente que validan el PESI original y el simplificado^{113,159} y confirman que identificar a los pacientes de bajo riesgo ayuda a los clínicos a adecuar el manejo de estos enfermos, ya que establece las circunstancias apropiadas para el tratamiento inicial para cada grupo de riesgo y puede dar lugar a considerar un alta precoz o, incluso, un tratamiento ambulatorio en los pacientes de bajo riesgo.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. En primer lugar, los pacientes incluidos suponen, prácticamente, el universo de los enfermos diagnosticados de esta patología en nuestra área sanitaria, ya que nuestro hospital es el único que presta cobertura a esta enfermedad, lo cual garantiza la representatividad de la muestra. El periodo de reclutamiento de casi 10 años y que el inicio del periodo de inclusión de pacientes coincida con el momento de la implantación de manera generalizada de la historia clínica electrónica, refuerza aún más esta representatividad. Por último, creemos que es el estudio de FRCV con mayor

periodo de seguimiento (24 meses) para valorar la mortalidad de la ETV. Por el contrario, las limitaciones que presenta son que es un estudio retrospectivo y limitado a un único centro.

En resumen, nuestros resultados confirman que existe una asociación entre FRCV y EP idiopática, que es mayor cuantos más FRCV presente el paciente y que, además, la gravedad de la EP idiopática está en relación con el número de FRCV. Serán necesarios nuevos estudios prospectivos para investigar más a fondo los mecanismos subyacentes de esta relación.

4.3 Evaluación del impacto asistencial de un proceso asistencial integrado de la tromboembolia pulmonar. Un estudio cuasi-experimental de tipo pre-post

INTRODUCCIÓN

La EP es una entidad clínica frecuente con una incidencia entre uno y dos casos por cada 1.000 habitantes/año y potencialmente mortal. Se estima que es la tercera causa más frecuente de enfermedad cardiovascular y muerte, solamente por detrás del infarto de miocardio y la enfermedad cerebrovascular¹⁶⁰.

En la EP, una enfermedad con gran impacto social y económico, no sólo la práctica clínica es esencial, sino también la adecuación de las pruebas diagnósticas o de los tratamientos, para tratar de reducir la mortalidad. En caso contrario, se pueden producir efectos adversos o costes innecesarios. De ahí surge la necesidad de elaborar guías de práctica clínica y procesos asistenciales integrados, cuyo fin es optimizar la atención de estos pacientes^{161,162}. Sus principales objetivos son aumentar la efectividad de las actuaciones clínicas a través de una mayor coordinación y garantía de continuidad asistencial, disminuir la variabilidad en la práctica clínica y proponer aquellas actuaciones más efectivas en el momento adecuado según la mejor evidencia científica disponible, para tratar de mejorar la calidad asistencial.

La calidad asistencial está en gran medida relacionada con el grado de variabilidad de las decisiones clínicas individuales y con el manejo de una misma patología entre distintos médicos y especialidades¹⁶³. En este marco de mejora de calidad asistencial, los PAI favorecen la oportunidad de crear consultas monográficas, vías clínicas, vías rápidas y otras actividades, como los PERT (*pulmonary embolism response team*, en sus siglas en inglés)^{164,165}, que tienen como objetivo mejorar la atención a procesos frecuentes con gran consumo de recursos y potencialmente letales como la TEP. Sin embargo, una vez creadas, debe evaluarse su impacto asistencial, que en el marco de mejora de la calidad, obedece a la secuencia *plan-do-check-act*¹⁶⁶, y que permite cuantificar esta mejora. Pocas de estas iniciativas se han evaluado formalmente y menos aún en España.

El objetivo del estudio es evaluar si la implantación de un PAI de EP, que abarca desde la atención en urgencias hasta la hospitalización y el seguimiento en una consulta monográfica, conlleva una mejora en la calidad asistencial de estos pacientes evaluada a través de indicadores sencillos y extrapolables a otros entornos hospitalarios.

El estudio se llevó a cabo en un hospital universitario de tercer nivel con más de 1.000 camas que atiende a una población de aproximadamente 450.000 habitantes. Se trata de un estudio cuasi-experimental de tipo pre-post, que incluye a todos los pacientes mayores de 18 años (reclutados por muestreo consecutivo) que ingresaron por EP en nuestro hospital entre enero de 2010 y junio de 2020. Se consideró como intervención la implantación de un PAI de EP (descrito más adelante).

El diagnóstico de EP se confirmó mediante una tomografía computarizada helicoidal de tórax con contraste¹¹⁵, ante una gammagrafía de ventilación/perfusión de alta probabilidad clínica (de acuerdo a los criterios del *Prospective Investigation of the Pulmonary Embolism Diagnosis*)⁹¹ o una trombosis venosa profunda de miembros inferiores demostrada mediante una ecografía doppler de compresión en pacientes con hallazgos no concluyentes en las gammagrafías de ventilación/perfusión¹⁴³. La búsqueda de casos se hizo a través de los códigos de codificación de los informes de alta hospitalaria de la *International Classification of Disease, 9th revision codes* (ICD-9-CM códigos 415.11 y 415.19) y *10th revision codes* (ICD-10-CM códigos I26.0 e I26.9) y se descartaron aquellos en los que la EP no había sido la causa del ingreso, sino una complicación durante su estancia en el hospital, y los pacientes menores de edad. La duración de la estancia hospitalaria de cada enfermo se determinó en base al informe de alta recogido de su historia clínica electrónica.

El Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria aprobó el estudio (código de registro 2018/299).

Definición de la intervención, de los periodos pre-post y variables analizadas

Tras la publicación en diciembre de 2013 del Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con EP¹²³, el servicio de neumología puso en marcha un protocolo asistencial específico para el manejo de estos pacientes con seguimiento en una consulta monográfica del propio servicio que, más adelante, derivó en un PAI de atención a la EP. En su elaboración participó un equipo multidisciplinar constituido por los servicios implicados en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. El protocolo comenzó a aplicarse en el año 2014, aunque no se incorporó a la intranet del hospital hasta el 2018 (material suplementario).

Como periodo previo a la intervención se consideró el comprendido entre 2010 y 2013 (ambos incluidos). El año 2014 se consideró como periodo de "lavado", ya que fue el año en el que se implantó la intervención, habiendo pacientes incluidos durante esa anualidad que no se incluyeron en el protocolo asistencial, mientras que otros, incluidos en el protocolo, estaban en fase de pilotaje del mismo. Como periodo post-intervención se consideró el

comprendido entre 2015–2020.

Selección de variables

Las variables de calidad seleccionadas para comparar ambos periodos fueron las utilizadas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para otorgar la certificación en el proceso de asistencia hospitalaria de la EP⁹⁰: estancia hospitalaria media en pacientes en los que la EP motivó el ingreso, porcentaje de pacientes con EP de alto riesgo y sin contraindicaciones en los que se ha realizado algún tratamiento de recanalización, mortalidad intrahospitalaria (porcentaje de pacientes ingresados por EP que fallecieron por esta enfermedad durante el ingreso hospitalario), hemorragias mayores no fatales a 30 días, recurrencias no fatales a 30 días, reingresos a 30 días y mortalidad por todas las causas a 30 días. Se registraron también las recurrencias en pacientes a los que se le había suspendido la anticoagulación, al igual que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la anticoagulación oral en los casos en que estuviera indicado. También se incluyó en el estudio el número de los pacientes que ingresaron en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) o de Cuidados Respiratorios Intermedios (UCRI) para monitorización y vigilancia hemodinámica.

Otras variables analizadas fueron: sexo, edad, presencia de factores de riesgo cardiovascular [tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad (índice de masa corporal ≥ 30), diabetes y dislipemia], presencia de cáncer activo, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca, índice de Charlson¹⁴⁷, así como el índice de gravedad de la EP [PESI simplificado (PESIs)]¹¹³, el grado de disnea (modificada de la *Medical Research Council*)¹⁴⁶ y el tiempo hasta el inicio de tratamiento con dicumarínicos (estas tres últimas variables asociadas a estancias hospitalarias más largas)⁹⁴.

Análisis estadístico

Se realizó en primer lugar un análisis univariante, en donde se compararon las distintas variables de interés obtenidas durante el período previo a la creación de la unidad (pre-unidad, de 2010 a 2013) con el período posterior a la creación de la unidad (de 2014 a 2020). Esta comparación se realizó a través de una prueba de comparación de proporciones de chi-cuadrado. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$. Posteriormente, se realizó una regresión logística multivariante que tuvo como variable independiente principal el período de la unidad (pre o post-unidad) y como variables de ajuste sexo, edad, servicio en el que se produjo el ingreso, PESIs e índice de Charlson. La variable dependiente principal fue presentar una estancia superior o inferior a la mediana. Los resultados se expresan como

Odds Ratios (ORs) con intervalos de confianza del 95%. Todos los resultados se analizaron con IBM SPSS v22 (Armonk, NJ, USA).

RESULTADOS

El estudio incluyó 1.142 pacientes, 510 que presentaron EP previamente a la creación de la unidad y 632 incluidos posteriormente a dicha creación. No hubo diferencias relevantes en la distribución por sexo y edad en función del momento de inclusión. Los nunca fumadores fueron ligeramente más frecuentes en el período previo a la creación de la unidad (período pre-intervención). Tampoco hubo diferencias relevantes en el resto de variables clínicas como dislipemia, obesidad, hipertensión o diabetes, al igual que para el índice de Charlson. No hubo diferencias en ambos períodos en cuanto a la estratificación de riesgo medida por la escala PESIs. Las características de la muestra en función del período de inclusión aparecen en la [Tabla 1](#).

Figura 1. Estancia hospitalaria (media y mediana) por año

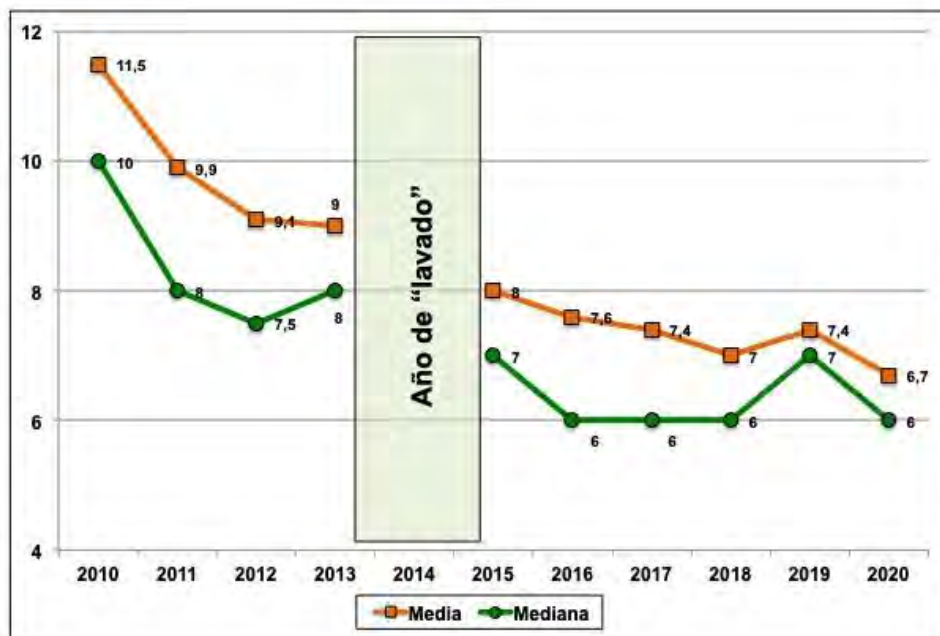


TABLA 1. Descripción de las muestras pre y post-intervención

	Pre-intervención (n,%)	Post-intervención (n,%)	p
Casos	510 (44,7)	632 (55,3)	
Sexo			0,028
Mujer	324 (63,5)	361 (57,1)	
Edad			0,021
Media	71,5	69,3	
Rango	(19-96)	(17-96)	
Tabaquismo			
Fumador	41 (8,1)	71 (11,3)	
Exfumador	44 (8,6)	118 (18,8)	<0,001
Nunca fumador	424 (83,3)	439 (69,9)	
Hipertensión arterial	266 (52,2)	312 (49,9)	0,349
Diabetes mellitus	84 (16,5)	73 (11,6)	0,016
Dislipemia	130 (25,5)	224 (35,4)	<0,001
Obesidad	101 (36,3)	180 (33,3)	0,383
Insuficiencia venosa crónica	61 (12)	75 (11,9)	0,969
Inmovilización previa	98 (19,2)	108 (17,1)	0,353
Cirugía mayor previa	35 (6,9)	49 (7,8)	0,567
Fractura miembro inferior	17 (3,3)	21 (3,3)	0,992
Anticonceptivos hormonales	28 (5,5)	33 (5,2)	0,841
Cáncer activo	33 (6,5)	62 (9,8)	0,042
Enfermedad pulmonar crónica	74 (14,5)	78 (12,3)	0,284
Insuficiencia cardíaca	38 (7,5)	25 (4)	0,010
Charlson			
0-1	367 (72)	484 (76,6)	0,075
≥ 2	143 (28)	142 (23,4)	
PESIs			
0	165 (32,4)	233 (36,9)	0,111
≥1	345 (67,6)	399 (63,1)	

En la [Tabla 2](#) se comparan variables clínicas relacionadas con la EP antes y después de la creación de la unidad. Se puede observar que hay un descenso significativo de la estancia mediana post-intervención ([Figura 1](#)), que pasa de 8 a 6 días y también hay un descenso en el tiempo hasta el inicio de la anticoagulación oral, que pasa de 4,5 a 3,5 días ($p < 0,001$). El número de pacientes ingresados en la UCI/UCRI tras la implantación del PAI aumentó del 8,2% al 18,4% ($p < 0,001$). El porcentaje de pacientes con inestabilidad hemodinámica (alto riesgo) en ambos periodos fue similar (5,3% en el pre-intervención vs 5,2% en el post-intervención). Sin embargo, los tratamientos de recanalización llevados a cabo y el porcentaje de pacientes sin contraindicación que recibieron este tipo de tratamiento fueron significativamente mayores en el periodo post-intervención (51,9% vs 72,7%; $p = 0,032$ y 66,7% vs 96%; $p = 0,009$, respectivamente). Si bien no hay diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria por EP antes y después de la creación de la unidad, se observa que ésta disminuyó del 4,5% al 2,8% ($p = 0,188$). La mortalidad a 30 días se redujo ligeramente en el periodo post-intervención, pero sin diferencias significativas. El porcentaje

de pacientes que al alta recibieron tratamiento con heparinas de bajo peso molecular y anticoagulantes de acción directa fue significativamente más elevado en el periodo post-intervención (17,7% vs 23,3%; $p = 0,002$ y 0,6% vs 7,3%; $p < 0,001$) y, por consiguiente, menor el de dicumarínicos (82,7% vs 69,5%; $p < 0,001$). Existen diferencias significativas en el número de pacientes con EP sin factor de riesgo identificable a los que se le mantuvo anticoagulación indefinida en ambos grupos; 153 pacientes con anticoagulación indefinida (30,7%) pre-intervención vs 346 (69,3%) post-intervención ($p < 0,001$).

TABLA 2. Resultados de los indicadores clínicos relacionados con la tromboembolia pulmonar antes y después de la intervención.

Variable	Pre (n,%)	Post (n,%)	p-valor
Días de ingreso			
Media (SD)	9,8 (6,5)	7,4 (5,4)	< 0,001
Mediana	8	6	
Ingreso UCI/UCRI	42 (8,2)	116 (18,4)	<0,001
Pacientes con inestabilidad hemodinámica (Alto riesgo)	27 (5,3)	33 (5,2)	0,956
Tratamiento recanalización			
Realizado	14 (51,9)	24 (72,7)	0,032
No realizado	7 (25,9)	1 (3)	
Contraindicado	6 (22,2)	8 (24,2)	
% de pacientes sin contraindicación que recibieron tratamiento de recanalización	14 (66,7)	24 (96)	0,009
Fibrinólisis sistémica	14 (2,7)	21 (3,3)	0,573
Fibrinólisis intra-arterial	0	9 (1,4)	n/a
Tiempo (días) hasta inicio de anticoagulación oral; media (SD)	4,5 (3,7)	3,5 (2,4)	<0,001
Mortalidad intrahospitalaria por embolia pulmonar	23 (4,5)	18 (2,8)	0,188
Mortalidad a 30 días por todas las causas	31 (6,1)	33 (5,2)	0,531
Hemorragia no letal 30 días	7 (1,4)	17 (2,7%)	0,123
Recurrencia a 30 días	1 (0,2)	2 (0,3)	0,693
Anticoagulación al alta			
Dicumarínicos	422 (82,7)	439 (69,5)	<0,001
HBPM	85 (16,7)	147 (23,3)	0,002
ACOD	3 (0,6)	46 (7,3)	<0,001
Pacientes con EP no asociada a factor de riesgo identificable y anticoagulación indefinida	153 (30,7)	346 (69,3)	<0,001

ACOD, anticoagulantes de acción directa; HBPM, heparina de bajo peso molecular; EP, embolia pulmonar; UCI, unidad de cuidados intensivos; UCRI, unidad de cuidados intermedios respiratorios

PESIs. Se observa que la creación de la unidad tiene un efecto estadísticamente significativo en la reducción de la estancia mediana debida a la EP de modo que, tras la creación de la unidad, la probabilidad de tener una estancia superior a la mediana se reduce a casi la mitad. Otros factores que influyen en esta estancia son el servicio al que se deriva al paciente tras ingresar en urgencias y el PESIs.

TABLA 3. Efecto de diferentes variables en la mediana de la estancia hospitalaria.

Variable	OR cruda	OR ajustada	p-valor
Unidad de EP			
Pre-Unidad	1 (---)	1 (---)	<0,001
Post-Unidad	0,41 (0,32-0,52)	0,56 (0,43-0,73)	
Edad			
< 70	1 (---)	1 (---)	0,620
≥ 70	1,52 (1,19-1,94)	0,93 (0,70-1,24)	
Sexo			
Hombre	1 (---)	1 (---)	0,41
Mujer	1,27 (1,00-1,62)	1,12 (0,86-1,45)	
Servicio de ingreso			
NML	1 (---)	1 (---)	< 0,001
MIR	8,70 (5,23-14,69)	5,19 (2,99-8,98)	
Otros	0,71 (0,32-1,57)	0,45 (0,19-1,02)	
PESIs			
0	1 (---)	1 (---)	<0,001
≥1	0,37 (0,29-0,48)	2,47 (1,83-3,32)	
Charlson			
0-1	1 (---)	1 (---)	0,337
≥2	1,54 (1,18-2,01)	1,16 (0,86-1,55)	

MIR, Medicina Interna; NML, Neumología; PESIs, *Pulmonary embolism severity index* simplificado; EP, embolia pulmonar

DISCUSIÓN

Que sepamos, esta es la primera investigación realizada que tiene como objetivo valorar el impacto asistencial de la creación de una unidad monográfica de atención a la EP en Europa. Estos resultados ponen de manifiesto que esta unidad supone un beneficio para los pacientes en diferentes aspectos de su curso clínico ya que reduce de forma significativa la estancia hospitalaria, mejora los tiempos de coagulación, aumenta el número de pacientes con tratamientos de recanalización y reduce (aunque de forma no significativa) la mortalidad intrahospitalaria por EP. En el ámbito extrahospitalario, el seguimiento de los pacientes por la unidad ha supuesto un aumento en el tratamiento anticoagulante permanente de los pacientes que han sufrido una EP. La metodología utilizada puede ser potencialmente aplicable para la evaluación de otros procesos asistenciales integrados en el ámbito de la neumología y de la cardiología.

Tanto las GPC como los PAI de la EP tienen como objetivo mejorar la calidad asistencial. Estas herramientas tienen una visión más amplia que los PERT, cuyo enfoque es el de crear un equipo multidisciplinario para individualizar el tratamiento de la EP aguda de riesgo intermedio o alto. Sin embargo, hasta la actualidad, ningún estudio ha evaluado el impacto que la creación de unidades de estas características tiene sobre la calidad de la atención sanitaria en la EP, en base a la utilización de indicadores sencillos, fácilmente extrapolables a cualquier marco hospitalario y utilizado un diseño cuasi-experimental de tipo pre-post.

Uno de los indicadores utilizados más relevantes es la duración de la estancia hospitalaria ya que los costes de la hospitalización representan, junto a los procedimientos diagnósticos y las comorbilidades de estos pacientes, la mayor carga económica de la TEP¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. La estancia mediana en ambos periodos (pre y post-intervención) se mantuvo en el rango de los países de nuestro entorno¹²¹. Durante el primer año del periodo pre-intervención se observó un descenso de la estancia mediana, atribuible, probablemente, a que en el año 2010 se decidió asignar la responsabilidad de la atención hospitalaria de los pacientes con EP a una única persona para que el manejo asistencial fuera uniforme. En el periodo post-intervención se observó un descenso significativo de la misma (de 8 a 6 días), de modo que la probabilidad de tener una estancia superior a la mediana tras su creación se redujo casi a la mitad. Varios factores pueden influir en este resultado. En primer lugar, seguir las recomendaciones de las actuales guías implica iniciar la anticoagulación oral el mismo día del ingreso, de forma simultánea a la anticoagulación parenteral^{123,160,170}, con el fin de alcanzar lo más rápidamente posible un *international normalized ratio* (INR) en rango terapéutico, sin aumentar los efectos adversos¹⁷¹. En nuestro caso, el tiempo hasta el inicio de la anticoagulación oral pasó de 4,5 a 3,5 días ($p < 0,001$), lo que puede justificar al menos parte de la disminución obtenida en la estancia mediana. Estudios previos ya han asociado la disminución de la estancia hospitalaria con el inicio temprano de la anticoagulación oral^{125,172}. Otro factor que puede influir es el servicio al que se deriva al paciente tras ingresar en el hospital. Un estudio previo de nuestro grupo demostró que en comparación con la derivación al servicio de Neumología, la OR de una estancia hospitalaria superior a la mediana era significativamente mayor [8,65 (IC95%: 5,42-13,79)] para los pacientes derivados al servicio de Medicina Interna⁹⁴. En el actual estudio, los datos recogidos en el periodo pre-intervención vuelven a confirmar estos resultados (Tabla 3). Muy probablemente estas diferencias podrían explicarse por un mayor cumplimiento de las recomendaciones en el manejo de estos enfermos entre los miembros de ambos servicios^{123,160,170} y no por un supuesto mayor número de comorbilidades en Medicina Interna como hemos demostrado previamente⁹⁴. En el periodo post-intervención no se ha podido realizar este análisis ya que,

desde la puesta en marcha del PAI, prácticamente la totalidad de los pacientes con una EP ingresan en Neumología. Un tercer factor que influye en la estancia hospitalaria es el PESIs. No obstante, en este caso no hubo diferencias significativas en el número de pacientes con **un PESIs ≥ 1 en ambos periodos.**

Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento de recanalización y el de enfermos con EP de alto riesgo sin contraindicaciones para recibir este tipo de tratamiento aumentaron significativamente en el periodo post-intervención, a pesar de que el número de pacientes con inestabilidad hemodinámica fue similar en ambos periodos. Esto supone mejorar la calidad asistencial que se proporciona a los pacientes más graves de tal forma que se cumpliría el requisito para certificarse ante la SEPAR como Unidad de excelencia⁹⁰.

La mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días durante ambos periodos ha sido inferior a la estimada para esta enfermedad (10%)¹⁷³. A pesar de ello, en el periodo post-intervención se ha observado una reducción de ambas (intrahospitalaria: 4,5% vs 2,8%; a los 30 días: 6,1% vs 5,2%), aunque no significativas. Es posible que la significación no se haya alcanzado por el pequeño número de casos fallecidos en ambos periodos, pero probablemente algunos factores también pudieron influir en este descenso, como la implicación de servicios como Urgencias, Medicina Intensiva o Cardiología en la elaboración y puesta en práctica del PAI, o la aplicación más estricta de las GPC en lo que se refiere a los ingresos en camas de críticos o de cuidados intermedios (8,2% vs 18,4%; $p < 0,001$).

El riesgo de recurrencia trombótica de los pacientes con una EP sin factor de riesgo transitorio es 2,3-2,5 veces superior al de los pacientes con una EP provocada por un factor de riesgo transitorio¹⁷⁴. Por este motivo, las GPC actuales sugieren valorar un tratamiento indefinido en los pacientes con una EP sin factores de riesgo identificables, en función del balance entre los riesgos de recurrencia y de hemorragia^{123,160}. Con esta nueva recomendación, el número de pacientes con EP no provocada a los que hubo que mantener la anticoagulación de forma indefinida en el periodo post-intervención aumentó de forma significativa (69% vs 30,7%; $p < 0,001$). Esta recomendación puede conllevar la disminución de las recurrencias y el diagnosticar más neoplasias ocultas al prolongar el tiempo de seguimiento. Aunque nuestro estudio no se diseñó para obtener conclusiones definitivas en estos aspectos, si este criterio se hubiera aplicado en el periodo pre-intervención, 169 pacientes más tendrían que haber recibido anticoagulación indefinida. De estos, 17 (10%) tuvieron una recurrencia. Por el contrario, durante el periodo post-intervención, solamente uno de los 346 pacientes con anticoagulación indefinida presentó una recurrencia tras un seguimiento de al menos 2 años. Este dato es concordante con el resultado de un meta-análisis que demuestra que el tratamiento anticoagulante es eficaz para prevenir las

recurrencias durante el periodo que los pacientes continúan con él¹⁷⁵. En el periodo post-intervención, no se demostró ningún caso de neoplasia en las EP provocadas por 16 entre los pacientes con anticoagulación indefinida (4,6%; $p = 0,005$).

Los resultados de esta investigación presentan una serie de ventajas. En primer lugar, el diseño pre-post permite comparar pacientes atendidos en un mismo centro, con una base genética similar y desde un punto de vista cuasi-experimental. Para evitar distorsiones generadas durante el período de implantación de la unidad, hemos eliminado del análisis el año 2014. El tamaño muestral ha sido relativamente elevado, lo que nos permite tener resultados relativamente precisos. Finalmente, el seguimiento de los pacientes por la unidad ha permitido cuantificar el porcentaje que reciben terapia anticoagulante de forma permanente.

Este estudio presenta una serie de limitaciones. No se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado, lo que hubiese sido ideal para analizar el impacto de la creación de la unidad, pero para ello hubiese sido necesario aleatorizar centros sanitarios y no pacientes, ya que, si asumimos que la creación de la unidad es beneficiosa, no sería ético dejar a pacientes atendidos en el centro sin esta atención. Otra limitación es no haber analizado directamente los reingresos, aunque éste no era el objetivo del estudio.

Para concluir, los resultados de esta investigación demuestran que la creación de un PAI en la EP tiene un impacto directo en los pacientes, reduciendo la estancia hospitalaria y mejorando los tiempos de coagulación y de pacientes que recibieron tratamiento de recanalización, aunque no ha conseguido disminuir la mortalidad intrahospitalaria de forma significativa. Estos resultados tienen evidentemente un gran impacto en gestión asistencial, ya que la reducción observada en la estancia hospitalaria (por término medio de dos días) en un proceso tan frecuente como la EP significa una reducción importante en el coste de la asistencia además de liberar camas para otros procesos. Este tipo de evaluaciones deberían realizarse para comprobar la utilidad de cualquier iniciativa de reorganización asistencial en el ámbito de la neumología y de la cardiología.

CAPÍTULO 5

Discusión

5.1 DISCUSIÓN DE LA HIPÓTESIS

La ETV es el tercer síndrome cardiovascular agudo más frecuente después del infarto de miocardio y el ictus¹, por lo que puede considerarse un problema de salud pública de primera magnitud. Como se ha dicho previamente, varios estudios han demostrado que los costes de la hospitalización representan, junto al número de procedimientos diagnósticos que se deben realizar y las comorbilidades de estos pacientes, la mayor carga económica de la EP. Por esta razón, el estudio de los factores que pueden jugar un papel en la atención que se presta a esta situación clínica es de una importancia crucial para mejorar la atención a los pacientes y su gestión clínica. Por ello se considera que las hipótesis planteadas son adecuadas, y que pueden generar conocimiento útil para esta patología.

En el primero de los estudios presentados, se intenta identificar qué factores se asocian a una mayor estancia hospitalaria por EP, dado que su conocimiento podría ser útil para reducir los días de ingreso y optimizar los recursos hospitalarios.

Por otra parte, la EP es una enfermedad multifactorial resultante de la compleja interacción entre factores de riesgo congénitos y adquiridos, en la que en el 50-60% de los casos se identifican factores de riesgos previos (EP con factor de riesgo identificable). La ausencia de factores de riesgo identificables para ETV es un marcador esencial del riesgo de recurrencia y determina la decisión de anticoagular a estos pacientes a largo plazo. Es posible que factores de bajo riesgo aislados puedan ser insuficientes para causar una EP, pero podrían provocarla si coexisten varios factores simultáneamente. En los últimos años, la investigación del papel de factores, en principio menores, como los de FRCV, han adquirido gran protagonismo. Así, es posible que alguna comorbilidad pueda llegar a tener algún tipo de asociación con la EP, de tal forma que pueda convertir una EP sin factor de riesgo identificable en una EP con factor de riesgo identificable y actuar en consecuencia tanto a la hora de establecer la duración del tratamiento anticoagulante como en adoptar estrategias preventivas. Es por esto que el objetivo del segundo estudio fue **conocer las características de los pacientes con una EP idiopática**, para intentar determinar si los FRCV pueden suponer nuevos factores de riesgo de EP y **detectar qué papel pueden jugar en la estimación de su gravedad y pronóstico**.

Finalmente, tras la elaboración en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela de un PAI de EP, se realizó un tercer estudio para evaluar si la implantación de un PAI de EP, que abarca desde la atención en atención primaria/urgencias hasta la hospitalización y el seguimiento en una consulta monográfica, conlleva una mejora en la calidad asistencial de estos pacientes, evaluada a través de indicadores sencillos y

extrapolables a otros entornos hospitalarios. Hasta donde sabemos, ésta es la primera publicación en esta materia.

5.2 DISCUSIÓN DEL MÉTODO

Se ha realizado un muestreo sistemático consecutivo de todos sujetos con un diagnóstico confirmado de EP, a través de los códigos de los informes de alta hospitalaria de la *International Classification of Disease, 9th revision codes* (ICD-9-CM códigos 415.11 y 415.19) y *10th revision codes* (ICD-10-CM códigos I26.0 e I26.9). El haber realizado un muestreo sistemático durante un período de casi 10 años garantiza la ausencia de sesgo de selección y el hecho de que el tamaño muestral ha sido relativamente elevado, nos permite tener resultados relativamente precisos. Todos los datos están registrados en una historia clínica electrónica, el diagnóstico está confirmado en todos los casos y los resultados contemplan una gran cantidad de covariables, por lo que son sólidos.

En el primer artículo se utilizó una regresión logística multivariable para predecir la influencia de diferentes variables sobre la posibilidad de tener una estancia hospitalaria más larga o más corta que la mediana para los pacientes que presentan una EP. Hay que destacar que se empleó la mediana porque es el indicador que permite alcanzar la máxima potencia en el análisis al conseguir dos grupos con un tamaño muestral similar.

En el caso del tercer artículo, el diseño pre-post permite comparar pacientes atendidos en un mismo centro, con una base genética similar y desde un punto de vista cuasi-experimental. Para evitar distorsiones generadas durante el período de implantación del Proceso Asistencial Integrado de EP, se ha eliminado del análisis el año 2014.

Por otra parte, gracias a disponer de la historia clínica electrónica y a tener un seguimiento en una consulta monográfica de EP, se ha podido disponer de información exacta a cerca de tratamiento recibidos, tiempo de anticoagulación, complicaciones graves o defunción.

5.3 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS



En primer lugar, con el objetivo de identificar qué factores influyen en la duración de la estancia hospitalaria por EP, se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en el que se

observó que entre las variables asociadas a estancias hospitalarias más cortas se encuentran la escala de estratificación pronóstica PESIs, el servicio donde se ingresó al paciente desde Urgencias, el grado de disnea y el tiempo en la demora de inicio de la anticoagulación oral (ACO), de tal manera que cuanto antes se inicie la ACO, más corta será la estancia en el hospital. Otros factores como el índice de comorbilidad de Charlson no tuvieron influencia significativa. Hasta la fecha de la publicación, no había estudios que analizaran qué factores pueden influir en la estancia hospitalaria de los pacientes ingresados por EP. Aunque la introducción de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) ha contribuido a reducir la duración de la estancia hospitalaria por EP¹¹⁶, el hecho de que no se encuentren financiados para el tratamiento de la ETV por nuestro Sistema Nacional de Salud, hace que el número de pacientes que acceden a este tratamiento por medios propios sea ínfimo y, en consecuencia, no ha influido en nuestros resultados. Actualmente, en muchos países europeos, tras realizar un análisis de costes indirectos, se objetivó un ahorro al administrar los anticoagulantes orales de acción directa frente a otros tratamientos. Por este motivo, la mayoría de países financian estos fármacos. Ante esta situación, en el año 2015, la SEPAR junto con otras sociedades (Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, y la Sociedad Española de Emergencias Sanitarias) redactaron un escrito, dirigido al Ministerio de Sanidad, en el que se pedía la financiación pública de estos medicamentos. En él se aportaban indicaciones concretas que implicaban mejoras en la atención del paciente, así como un ahorro del gasto sanitario. Tras un primer rechazo por parte del Ministerio de la financiación de estos fármacos, las mismas sociedades volvieron a solicitar al Ministerio el que se buscara la mejor opción terapéutica para los pacientes con ETV, que estuviera respaldada por la evidencia científica existente y con la responsabilidad de que el tratamiento fuera el más coste-efectivo, ya que la no disponibilidad de estos tratamientos supone un perjuicio importante para los pacientes, dada su comodidad y seguridad.

Otras variables clínicas utilizadas en este estudio (demográficas, asociadas a comorbilidad y clínicas) son las que de forma rutinaria se suelen registrar cuando los pacientes acuden a un servicio de Urgencias y que, a su vez, han demostrado relación con la mortalidad, tanto en la EP como en otras enfermedades agudas^{99,119,120}. Tanto el PESI como el PESIs son modelos pronósticos que predicen mortalidad a los 30 días en pacientes con EP. En nuestro análisis hemos utilizado la escala PESIs, que ha demostrado ser igual de eficaz que la escala PESI a la hora de identificar pacientes de bajo riesgo¹¹³. Su utilidad radica en que incluye variables que cuantifican la edad de los pacientes, capturan comorbilidades (cáncer y enfermedad cardiopulmonar crónica) y expresan las consecuencias cardiopulmonares de la EP (presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y SpO2). Algunas

de estas variables también son predictoras del coste de un ingreso por EP, el cual, a su vez, depende de la gravedad de la enfermedad¹⁰¹. Parece que a mayor PESIs, mayor probabilidad de tener una estancia hospitalaria mayor de la mediana. La escala de disnea mMRC, aunque diseñada para medir la disnea de los pacientes con EPOC, es la que se aplicó en este estudio porque es la que se registra en la historia clínica, independientemente de la enfermedad de base que tenga el paciente. Los resultados indican que, a mayor grado de disnea, mayor probabilidad de una estancia hospitalaria más larga.

Un aspecto interesante es que la estancia hospitalaria fue significativamente menor en los pacientes ingresados en Neumología que los ingresados en Medicina Interna u otros servicios. Se podría pensar que una mayor comorbilidad de los pacientes ingresados en estos servicios podría justificarla. Sin embargo, si el análisis se restringe a pacientes con Charlson menor de 2 (datos no mostrados), la estancia sigue siendo menor en Neumología (la mitad). Además, los pacientes ingresados en el grupo de otros servicios tienen menor estancia hospitalaria, pero más comorbilidad que Medicina Interna, por lo cual no parece que esta sea la explicación. A nuestro juicio esta diferencia puede deberse a un mayor cumplimiento de las recomendaciones en el manejo de estos pacientes¹²²⁻¹²⁴, como lo demuestra el hecho de que en neumología la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K se inicia significativamente antes que en el resto de los servicios, factor que, por sí mismo, hemos observado que influye de forma significativa en una menor estancia hospitalaria.

El momento del inicio de la ACO es relevante en la duración de la estancia hospitalaria y es independiente de otras variables que siguen siendo significativas en el modelo multivariante. El inicio de la ACO el mismo día del ingreso, de forma simultánea a la ACO parenteral, es una recomendación de las guías actuales sobre el manejo de la enfermedad¹²²⁻¹²⁴ y este resultado demuestra su importancia a la hora de conseguir una estancia hospitalaria más corta. Este hallazgo coincide con un metaanálisis de 5 ensayos aleatorizados en el que la estancia hospitalaria fue aproximadamente 4 días menor en los pacientes en los que la ACO con antagonistas de la vitamina K se inició de forma temprana¹²⁵. Igualmente, en un estudio reciente en personas con EP aguda mayores de 65 años, se observó que el inicio de la ACO con antagonistas de la vitamina K en el primer día del tratamiento se asoció a una disminución de la estancia hospitalaria¹²⁶. Es poco probable que la diferencia en el momento de introducir la ACO se deba a que en estos servicios haya un mayor número de enfermos con contraindicaciones para utilizar estos fármacos porque, en general, el número de pacientes con esta limitación no suele ser elevado. Por otro lado, la edad mediana de los pacientes con inicio de la ACO registrada es casi igual a la de toda la muestra (72 años vs. 75, respectivamente). La distribución por sexo es también muy parecida (36,9 vs. 39,5%,

respectivamente), lo que parece indicar que este subgrupo de pacientes es similar al total incluido en el estudio. Debemos recordar, que cuando hablamos de inicio de anticoagulación oral, nos estamos refiriendo en la mayoría de los casos a anticoagulantes dicumarínicos, único tratamiento anticoagulante oral con financiación en España para el tratamiento de la EP.

En segundo lugar, con el objetivo de identificar qué papel juegan los FRCV en la EP, teniendo en cuenta que pueden ser factores de riesgo prevenibles y modificables con las implicaciones que esto conlleva en cuanto riesgo de recurrencia y duración de la anticoagulación, se realizó un estudio de casos y controles en donde **se definieron como casos los sujetos con EP sin factor de riesgo identificable (idiopáticos) y como controles a los pacientes con EP con al menos un factor de riesgo identificable (cáncer activo, embarazo, toma de anticonceptivos hormonales, trombofilia (hereditaria o adquirida), o un factor de predisposición temporal en los últimos 3 meses, incluida parálisis, paresia o inmovilización de las piernas, encamamiento de 3 o más días, o cirugía mayor).**

Los datos actuales sugieren una posible asociación entre ETV y FRCV. Así, en un estudio, la prevalencia de aterosclerosis fue significativamente mayor en los pacientes con una ETV espontánea que en los enfermos con una ETV secundaria a factores de riesgo conocidos y en los sujetos del grupo control¹³⁹. En otro, la aterosclerosis sintomática en pacientes con EP aumentó con la edad y se asoció a un peor resultado (mayor mortalidad hospitalaria y mayor número de eventos adversos en el hospital en los pacientes con EP)¹⁴⁸. En las ETV idiopáticas, la incidencia a largo plazo de enfermedad cardiovascular es mayor que en los pacientes con una ETV secundaria^{149,150}. Un meta-análisis que incluyó 21 estudios y 63.552 pacientes, encontró que, comparado con los sujetos controles, el riesgo de ETV fue significativamente mayor en los pacientes con obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus¹⁵¹. En un estudio llevado a cabo en la ciudad de Copenhage se observó que la obesidad y el tabaquismo eran factores de riesgo para ETV, pero no la dislipemia ni la diabetes mellitus¹⁵². Resultados similares se obtienen en un estudio reciente que incluye más de 700.000 participantes en el que la obesidad, el tabaquismo y la edad también se asociaron a un mayor riesgo de ETV¹⁵³. En un gran estudio poblacional que incluía más de 6 millones de personas, la obesidad estuvo fuertemente asociada a la EP, tras ajustar por edad y otros factores de riesgo, a lo largo del periodo de 10 años de duración del estudio, lo que sugiere que ejerce un efecto negativo sobre el sistema cardiopulmonar¹⁵⁴. Gaerther *et al*, realizaron un estudio con 515 pacientes con EP [325 (63%) con EPNP a los que siguieron durante 6 meses] y encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la edad, la diabetes mellitus y el número acumulado de FRCV, con un mayor riesgo de EP idiopática¹⁴¹.

Nuestros resultados [1166 pacientes; 748 (64%) con una EP idiopática y un seguimiento de 24 meses] concuerdan con el conocimiento actual al mostrar una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la hipertensión arterial y un mayor riesgo de EP idiopática (OR 2,32; IC95%: 1,56-3,43 y OR 1,50; IC95%: 1,09-2,08, respectivamente), así como una mayor gravedad de la misma. Por otro lado, la asociación con la diabetes mellitus y la obesidad se quedaron al borde de la significación ($p=0,051$ y $0,061$, respectivamente). Además, como sucede en el estudio de Gaerther *et al*¹⁴¹, el porcentaje de EP idiopática de alto riesgo, evaluadas por el PESIs, fue significativamente mayor a medida que aumentaba en número de los FRCV, aspecto que no se observó en las EP con factor de riesgo identificable. La mortalidad a los 2 años fue significativamente mayor en las EP asociadas a un factor de riesgo conocido que en las idiopáticas (26,1% frente a 15,8%; $p<0,001$), probablemente porque los pacientes del grupo control tenían un índice de Charlson significativamente mayor y, además, incluían 141 pacientes (33,7%) oncológicos. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad de las EP idiopáticas entre los que no presentaban FRCV (21 pacientes; 0 muertes) y los que sí [727; 118 muertes (16,2%); ($p=0,053$)], debido posiblemente al escaso número de enfermos sin FRCV.

Los resultados sugieren que hay una serie de determinantes en los pacientes con mayor RCV por los que aumenta el riesgo de presentar una EP idiopática. Así, se ha apuntado que en los enfermos con FRCV existe un estado inflamatorio y de hipercoagulabilidad que puede predisponer a estos pacientes a desarrollar eventos tromboembólicos venosos. Petrauskiene *et al*, encontraron que en los pacientes diabéticos el riesgo de ETV ajustado por edad fue 2 veces mayor que en los no diabéticos¹⁵⁵. Aunque en nuestro caso no se encontró asociación entre esta enfermedad y la presencia de EP idiopática, se considera que la diabetes mellitus es un trastorno inflamatorio que puede conducir a dislipemia (que se asocia con hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y aumento de la agregación plaquetaria), hipertensión y coagulación sanguínea anormal^{156,157}. Además, estudios observacionales han encontrado una asociación entre dislipemia y ETV^{156,158}. Por lo tanto, estos factores de riesgo pueden considerarse parte del proceso subyacente de la enfermedad y dar lugar a una asociación con la ETV.

La asociación entre FRCV y EP idiopática tiene implicaciones en la práctica clínica relevantes. En la actualidad, una EP se clasifica como idiopática si están ausentes factores de riesgo identificables tales como neoplasia, embarazo, traumatismo, cirugía, inmovilización o determinadas enfermedades médicas. Si se acepta la asociación entre FRCV y EP, implicaría la puesta en marcha de nuevas estrategias para la prevención de la ETV. Así, debería de considerarse el recomendar a estos enfermos la pérdida de peso y un control estricto de los

factores de riesgo cardiovascular, evaluando la necesidad del uso específico de distintos tratamientos (antihipertensivo, antiplaquetario o hipolipemiente), con el fin de disminuir el riesgo de ETV. El identificar la asociación de los FRCV con la ETV implica que, en el ámbito clínico, y, en particular, en las consultas de atención primaria, se debe insistir en la realización de actividades preventivas y terapéuticas, con el fin de intentar disminuir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, en las que se incluye la EP. Hay algunos factores de riesgo que son *no modificables* (edad, sexo, factores genéticos/historia familiar) y, por tanto, no se puede actuar contra ellos. Pero hay otros, precisamente los de mayor interés, que son *modificables* y, por tanto, cabe la posibilidad de actuar sobre ellos de forma preventiva: hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y sobrepeso/obesidad (particularmente la obesidad abdominal o visceral), frecuentemente unidos a la inactividad física. Estos son los denominados *factores de riesgo mayores e independientes* y son los que tienen una asociación más fuerte con la enfermedad cardiovascular, siendo muy frecuentes en la población. Conseguir un control óptimo de los FRCV modificables, sería un apoyo a la hora de valorar la retirada de la anticoagulación prolongada en pacientes seleccionados, con el fin de disminuir su riesgo hemorrágico.

Los resultados de mortalidad hallados en nuestro estudio, confirman que la escala PESIs identifica a los pacientes con EP aguda de bajo riesgo de eventos adversos a corto plazo, incluida la muerte. Sólo un paciente de bajo riesgo de ambos grupos (casos y controles) falleció en los primeros 30 días tras el diagnóstico de EP (0,3%) frente a 49 muertes (6,3%) en pacientes con PESIs ≥ 1 ($p < 0,001$). Estos resultados son consistentes con los estudios publicados previamente que validan el PESI original y el simplificado^{113,159} y confirman que identificar a los pacientes de bajo riesgo ayuda a los clínicos a adecuar el manejo de estos enfermos, ya que establece las circunstancias apropiadas para el tratamiento inicial para cada grupo de riesgo y puede dar lugar a considerar un alta precoz o, incluso, un tratamiento ambulatorio en los pacientes de bajo riesgo.

En resumen, nuestros resultados confirman que existe una asociación entre FRCV y EP idiopática, que es mayor cuantos más FRCV presente el paciente y que, además, la gravedad de la EP idiopática está en relación con el número de FRCV. Serán necesarios nuevos estudios prospectivos para investigar más a fondo los mecanismos subyacentes de la relación entre FRCV y EP idiopática.

En tercer lugar, la EP es una enfermedad con gran impacto social y económico. No sólo la práctica clínica es esencial, sino también la adecuación de las pruebas diagnósticas o de los tratamientos, para tratar de reducir la mortalidad. En caso contrario, se pueden producir efectos adversos o costes innecesarios. De ahí surge la necesidad de elaborar GPC

y PAIs, cuyo fin es optimizar la atención de estos pacientes y cuyos objetivos principales son aumentar la efectividad de las actuaciones clínicas a través de una mayor coordinación y garantía de continuidad asistencial, disminuir la variabilidad en la práctica clínica y proponer aquellas actuaciones más efectivas en el momento adecuado según la mejor evidencia científica disponible, para tratar de mejorar la calidad asistencial. La calidad asistencial está en gran medida relacionada con el grado de variabilidad de las decisiones clínicas individuales y con el manejo de una misma patología entre distintos médicos y especialidades. Diferentes especialistas, además de los neumólogos, atienden con frecuencia a estos pacientes y no es infrecuente observar una falta de actualización en el manejo de la EP. Esto puede conducir a enfoques y manejos que pueden contribuir al aumento de la estancia hospitalaria y de la morbimortalidad. Sin duda, unidades centralizadas en el manejo de la ETV ofrecerían una mayor calidad y una atención más rápida que contribuiría a mejorar la atención al paciente. En este marco de mejora de calidad asistencial, los PAI favorecen la oportunidad de crear consultas monográficas, vías clínicas, vías rápidas y otras actividades, que tienen como objetivo mejorar la atención a procesos frecuentes con gran consumo de recursos y potencialmente letales como la EP. Sin embargo, una vez creadas, debe evaluarse su impacto asistencial lo que permite cuantificar esta mejora. Pocas de estas iniciativas se han evaluado formalmente y menos aún en España.

Tanto las GPC como los PAI de la EP tienen como objetivo mejorar la calidad asistencial. En este sentido, aunque en un campo de actuación de la EP mucho más concreto, en los últimos años se han creado equipos multidisciplinares de respuesta a la EP (PERT, *pulmonary embolism response team*). El primer PERT se creó en 2012 en el Massachusetts General Hospital en Boston¹⁷⁶. El enfoque básico del PERT incluye movilizar múltiples especialistas para una evaluación rápida de pacientes de riesgo alto e intermedio de EP con el fin de elaborar un plan de tratamiento coordinado. Estos equipos requieren necesariamente la experiencia de un equipo multidisciplinar, como expertos en medicina vascular, hematología, radiodiagnóstico, cardiología intervencionista, radiología intervencionista y cirugía cardiotorácica) y la asistencia del paciente grave (medicina de emergencia, cuidados intensivos y neumología). Un PERT, por definición, requiere reuniones improvisadas para responder a diferentes situaciones de los pacientes con EP de riesgo alto e intermedio. Se trata, por tanto, de aplicar la experiencia, los conocimientos y los múltiples procedimientos de estos especialistas en los enfermos que presentan una EP. El PERT combina las filosofías del equipo cardíaco y de un equipo de respuesta rápida para generar un plan inmediato y específico para pacientes potencialmente candidatos, sin necesidad de consultar a distintos profesionales de forma individual. Aún no existen datos sobre la rentabilidad y calidad de los PERT y sus resultados a largo plazo. Los resultados a corto plazo

parecen prometedores, con una disminución de la mortalidad¹⁷⁷, pero se necesitará más experiencia clínica antes de que se convierta en un nuevo estándar de atención a los pacientes con EP. El concepto de PAI es mucho más amplio, englobando la asistencia a la EP desde las estrategias preventivas, hasta el seguimiento tras el alta hospitalaria, buscando mejorar la calidad asistencial y el grado de satisfacción del paciente.

Hasta la actualidad, ningún estudio ha evaluado el impacto que la creación de unidades de estas características tiene sobre la calidad de la atención sanitaria en la EP, en base a la utilización de indicadores sencillos, fácilmente extrapolables a cualquier marco hospitalario y utilizado un diseño cuasi-experimental de tipo pre-post.

Uno de los indicadores utilizados más relevantes es la duración de la estancia hospitalaria ya que los costes de la hospitalización representan, junto a los procedimientos diagnósticos y las comorbilidades de estos pacientes, la mayor carga económica de la EP¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. La estancia mediana en ambos periodos (pre y post-intervención) se mantuvo en el rango de los países de nuestro entorno¹²¹. Durante el primer año del periodo pre-intervención se observó un descenso de la estancia mediana, atribuible, probablemente, a que en el año 2010 se decidió asignar la responsabilidad de la atención hospitalaria de los pacientes con EP a una única persona para que el manejo asistencial fuera uniforme. En el periodo post-intervención se observó un descenso significativo de la misma (de 8 a 6 días), de modo que la probabilidad de tener una estancia superior a la mediana tras su creación se redujo casi a la mitad. Varios factores pueden influir en este resultado. En primer lugar, seguir las recomendaciones de las actuales guías implica iniciar la anticoagulación oral el mismo día del ingreso, de forma simultánea a la anticoagulación parenteral^{123,160,170}, con el fin de alcanzar lo más rápidamente posible un *international normalized ratio* (INR) en rango terapéutico, sin aumentar los efectos adversos¹⁷¹. En nuestro caso, el tiempo hasta el inicio de la anticoagulación oral pasó de 4,5 a 3,5 días ($p < 0,001$), lo que puede justificar al menos parte de la disminución obtenida en la estancia mediana. Estudios previos ya han asociado la disminución de la estancia hospitalaria con el inicio temprano de la anticoagulación oral^{125,172}. Otro factor que puede influir es el servicio al que se deriva al paciente tras ingresar en el hospital. Un estudio previo de nuestro grupo demostró que en comparación con la derivación al servicio de Neumología, la OR de una estancia hospitalaria superior a la mediana era significativamente mayor [8,65 (IC95%: 5,42-13,79)] para los pacientes derivados al servicio de Medicina Interna⁹⁴. Muy probablemente estas diferencias podrían explicarse por un mayor cumplimiento de las recomendaciones en el manejo de estos enfermos entre los miembros de ambos servicios^{123,160,170} y no por un supuesto mayor número de comorbilidades en Medicina Interna, ya que como se ha demostrado previamente, la comorbilidad no influyó

en la duración de la estancia hospitalaria⁹⁴.

En el periodo post-intervención no se ha podido realizar este análisis ya que, desde la puesta en marcha del PAI, prácticamente la totalidad de los pacientes con una EP ingresan en Neumología. Un tercer factor que influye en la estancia hospitalaria es el PESIs. No obstante, en este caso no hubo diferencias significativas en el número de pacientes con un **PESIs ≥ 1 en ambos periodos.**

Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento de recanalización y el de enfermos con EP de alto riesgo sin contraindicaciones para recibir este tipo de tratamiento aumentaron significativamente en el periodo post-intervención, a pesar de que el número de pacientes con inestabilidad hemodinámica fue similar en ambos periodos. Esto supone mejorar la calidad asistencial que se proporciona a los pacientes más graves, de tal forma que se cumpliría el requisito para certificarse ante la SEPAR como Unidad de excelencia⁹⁰.

La mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días durante ambos periodos ha sido inferior a la estimada para esta enfermedad (10%)¹⁷³. A pesar de ello, en el periodo post-intervención se ha observado una reducción de ambas (intrahospitalaria: 4,5% vs 2,8%; a los 30 días: 6,1% vs 5,2%), aunque no significativas. Es posible que la significación no se haya alcanzado por el pequeño número de casos fallecidos en ambos periodos, pero probablemente algunos factores también pudieron influir en este descenso, como la implicación de servicios como Urgencias, Medicina Intensiva o Cardiología en la elaboración y puesta en práctica del PAI, o la aplicación más estricta de las GPC en lo que se refiere a los ingresos en camas de críticos o de cuidados intermedios (8,2% vs 18,4%; $p < 0,001$).

El riesgo de recurrencia trombótica de los pacientes con una EP idiopática es 2,3-2,5 veces superior al de los pacientes con una EP con factor de riesgo identificable¹⁷⁴. Por este motivo, las GPC actuales sugieren valorar un tratamiento indefinido en los pacientes con una EP sin factores de riesgo identificables, en función del balance entre los riesgos de recurrencia y de hemorragia^{123,160}. Con esta nueva recomendación, el número de pacientes con EP no provocada a los que hubo que mantener la anticoagulación de forma indefinida en el periodo post-intervención aumentó de forma significativa (69% vs 30,7%; $p < 0,001$). Esta recomendación puede conllevar la disminución de las recurrencias. Aunque nuestro estudio no se diseñó para obtener conclusiones definitivas en estos aspectos, si este criterio se hubiera aplicado en el periodo pre-intervención, 169 pacientes más tendrían que haber recibido anticoagulación indefinida. De estos, 17 (10%) tuvieron una recurrencia. Por el contrario, durante el periodo post-intervención, solamente uno de los 346 pacientes con anticoagulación indefinida presentó una recurrencia tras un seguimiento de al menos 2 años.

Este dato es concordante con el resultado de un meta-análisis que demuestra que el tratamiento anticoagulante es eficaz para prevenir las recurrencias durante el periodo que los pacientes continúan con él¹⁷⁵. En el periodo post-intervención, no se demostró ningún caso de neoplasia en las EP con factor de riesgo identificable vs 16 entre los pacientes con anticoagulación indefinida (4,6%; $p = 0,005$).

Los resultados ponen de manifiesto que la creación de una unidad monográfica de atención a la EP supone un beneficio para los pacientes en diferentes aspectos de su curso clínico ya que reduce de forma significativa la estancia hospitalaria, mejora los tiempos de coagulación, aumenta el número de pacientes con tratamientos de recanalización y reduce (aunque de forma no significativa) la mortalidad intrahospitalaria por EP. En el ámbito extrahospitalario, el seguimiento de los pacientes por la unidad ha supuesto un aumento en el tratamiento anticoagulante permanente de los pacientes que han sufrido una EP. Debido a una mayor adherencia a las guías de práctica clínica (GPC), el hecho de mantener una anticoagulación indefinida en pacientes con EP no asociada a factor de riesgo transitorio y con bajo riesgo hemorrágico, consigue disminuir la recurrencia de nuevos eventos tromboembólicos, con la consiguiente disminución de la morbimortalidad, reduciendo ingresos hospitalarios y los costes asociados.

5.4 VENTAJAS

Entre las fortalezas de este trabajo se encuentran, en primer lugar, que los pacientes incluidos suponen, prácticamente, el universo de los enfermos diagnosticados de esta patología en el área sanitaria, lo cual garantiza la representatividad de la muestra. Por otro lado, el haber realizado un muestreo sistemático de los sujetos con EP con un período de reclutamiento de casi 10 años y que el inicio del periodo de inclusión de pacientes coincida con el momento de la implantación de manera generalizada de la historia clínica electrónica, refuerza aún más esta representatividad. El diagnóstico **está confirmado en todos los casos y los resultados contemplan una gran cantidad de covariables, por lo que son sólidos.**

En el caso del segundo artículo, creemos que es el estudio de FRCV con mayor periodo de seguimiento (24 meses vs. 12 meses) para valorar la mortalidad de la ETV.

El diseño pre-post del tercer artículo permite comparar pacientes atendidos en un mismo centro, con una base genética similar y desde un punto de vista cuasi-experimental. El tamaño muestral ha sido relativamente elevado, lo que nos permite tener resultados

relativamente precisos. Además, el seguimiento de los pacientes por la unidad ha permitido cuantificar el porcentaje que reciben terapia anticoagulante de forma permanente, así como las complicaciones tras el alta hospitalaria.

5.5 LIMITACIONES

Las principales limitaciones del primer y segundo estudio son el pequeño número de pacientes incluidos en algunas categorías, que sean retrospectivos y que los pacientes se hayan seleccionado en un único centro.

A la hora de evaluar el impacto de la implantación del PAI de EP, no se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado, lo que hubiese sido ideal para analizar el impacto de la creación de la unidad, pero para ello hubiese sido necesario aleatorizar centros sanitarios y no pacientes, ya que, si asumimos que la creación de la unidad es beneficiosa, no sería ético dejar a pacientes atendidos en el centro sin esta atención.

Será necesario validar estos resultados con estudios multi-céntricos que incluyan un mayor número de pacientes.

CAPÍTULO 6

Conclusiones

Conclusiones

1. Los factores asociados a estancias hospitalarias más prolongadas por embolia pulmonar son el servicio al que se deriva al paciente desde Urgencias, la estratificación pronóstica al ingreso (PESIs), el grado de disnea y el momento de inicio de la anticoagulación oral.
2. La estancia hospitalaria de los pacientes ingresados en Neumología por EP es significativamente menor que los ingresados en Medicina Interna u otros servicios.
3. Existe una asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y la embolia pulmonar idiopática, y esta asociación aumenta a medida que lo hace el número de FRCV.
4. La gravedad de la EP idiopática se relaciona con el número de FRCV, pero no con el pronóstico.
5. La creación de un PAI en la EP tiene un impacto directo en los pacientes, reduciendo la estancia hospitalaria, mejorando los tiempos de coagulación y mejorando el número de pacientes que reciben tratamiento de recanalización, lo que indica una mayor adherencia a las guías de práctica clínica.

CAPÍTULO 7

Implicaciones

Implicaciones

La complejidad de la asistencia sanitaria y los cambios en el manejo de las distintas patologías lleva a que los profesionales sanitarios tengan una información limitada acerca de la efectividad y la eficiencia de las distintas intervenciones, lo que genera incertidumbre en la toma de decisiones y va a determinar diferentes formas de actuar en la práctica clínica. Esta variabilidad repercute de manera negativa en la calidad asistencial, tanto en la efectividad como en la eficiencia.

Los resultados observados en este trabajo tienen un gran impacto en gestión asistencial, por una parte, la reducción observada en la estancia hospitalaria en un proceso tan frecuente como la EP significa una reducción importante en el coste de la asistencia además de liberar camas para otros procesos. Por otra parte, el mayor número de pacientes anticoagulados de manera indefinida, no sólo refleja una mayor adherencia a las guías de práctica clínica, sino que disminuye en número de recurrencias de EP con lo que ello implica tanto en número de reingresos como en morbi-mortalidad.

La evaluación de nuevos procesos asistenciales es algo que debería hacerse por defecto en los sistemas sanitarios, para conocer si realmente suponen un cambio beneficioso para los pacientes o en cuanto a una mejora eficiente de la gestión de los recursos. Incorporar un sistema de información integrado, que aporte información sobre las actividades que se realizan, su efectividad, sus resultados y su coste. Un sistema que permita a los profesionales tener información de sus actuaciones y realizar propuestas de mejora, y que a su vez aporte una base sólida a los gestores en la toma de decisiones. En definitiva, un sistema de información que permita evaluar para la mejora continua.

La metodología utilizada en esta tesis puede ser potencialmente aplicable para la evaluación de otros procesos asistenciales integrados en el ámbito de la neumología y de otras especialidades.

CAPÍTULO 8

Conflicto de intereses

La doctoranda declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.

CAPÍTULO 9

Bibliografía

Bibliografía

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363-2371. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304488
2. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020;41(4):522-529. doi:10.1093/eurheartj/ehz236
3. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340-1347. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841
4. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):539-546. doi:10.1160/TH17-08-0531
5. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):3-14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6
6. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2016;115(4):800-808. doi:10.1160/TH15-08-0670
7. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal.* Published online August 31, 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
8. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;125(17):2092-2099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467
9. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I9-16. doi:10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6
10. Trégouët DA, Delluc A, Roche A, et al. Is there still room for additional common susceptibility alleles for venous thromboembolism? *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1798-1802. doi:10.1111/jth.13392
11. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):305-311. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.01117.x
12. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma

- prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698-3703.
13. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711-1716. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232
 14. Kim HJ, Walcott-Sapp S, Adler RS, Pavlov H, Boachie-Adjei O, Westrich GH. Thromboembolic Complications Following Spine Surgery Assessed with Spiral CT Scans: DVT/PE Following Spine Surgery. *HSS J*. 2011;7(1):37-40. doi:10.1007/s11420-010-9179-7
 15. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006;119(1):60-68. doi:10.1016/j.amjmed.2005.06.058
 16. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-1723. doi:10.1182/blood-2013-04-460121
 17. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-722. doi:10.1001/jama.293.6.715
 18. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M, RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2013;131(1):24-30. doi:10.1016/j.thromres.2012.10.007
 19. Prandoni P, Pesavento R, Sørensen HT, et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med*. 2009;20(5):470-473. doi:10.1016/j.ejim.2009.06.001
 20. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation*. 2011;124(13):1435-1441. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025627
 21. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007;370(9601):1773-1779. doi:10.1016/S0140-6736(07)61745-0
 22. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997;277(8):642-645.
 23. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7. doi:10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001

24. Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, Quéré I, Janbon C. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study. *Haemostasis*. 1994;24(3):175-182. doi:10.1159/000217099
25. Beam DM, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Richman PB, Kline JA. Risk of thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients. *Ann Emerg Med*. 2009;54(2):147-152. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.10.033
26. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med*. 2001;345(11):779-783. doi:10.1056/NEJMoa010378
27. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4-8. doi:10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66
28. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4186-4195. doi:10.1093/eurheartj/ehy631
29. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2105-2108. doi:10.1164/ajrccm.162.6.2004204
30. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1996;109(1):78-81. doi:10.1378/chest.109.1.78
31. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):957-970. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x
32. Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(11):709-718. doi:10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002
33. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135(2):98-107. doi:10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010
34. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*. 2009;101(5):886-892.
35. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311(11):1117-1124. doi:10.1001/jama.2014.2135
36. T van der H, Wy C, S K, et al. Simplified diagnostic management of suspected

pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10091). doi:10.1016/S0140-6736(17)30885-1

37. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2125-2134. doi:10.1056/NEJMoa1909159

38. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1139-1149. doi:10.1056/NEJMoa1813865

39. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317-2327. doi:10.1056/NEJMoa052367

40. Waxman AD, Bajc M, Brown M, et al. Appropriate Use Criteria for Ventilation-Perfusion Imaging in Pulmonary Embolism: Summary and Excerpts. *J Nucl Med*. 2017;58(5):13N-15N.

41. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. Published online August 31, 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz405

42. Tromeur C, van der Pol LM, Le Roux PY, et al. Computed tomography pulmonary angiography versus ventilation-perfusion lung scanning for diagnosing pulmonary embolism during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(1):176-188. doi:10.3324/haematol.2018.196121

43. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance **imaging for an acute pulmonary embolism: results of the "IRM-EP" study**. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):743-750. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04652.x

44. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152(7):434-443, W142-143. doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00008

45. Miniati M, Monti S, Pratali L, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med*. 2001;110(7):528-535. doi:10.1016/s0002-9343(01)00693-3

46. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907-913. doi:10.1016/j.echo.2016.05.016

47. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002;90(5):507-511. doi:10.1016/s0002-9149(02)02523-7

48. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):243; author reply 244-245. doi:10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00015
49. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):1044-1049. doi:10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00009
50. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008;371(9621):1343-1352. doi:10.1016/S0140-6736(08)60594-2
51. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006;95(6):963-966. doi:10.1160/TH06-03-0158
52. Righini M, Aujesky D, Roy PM, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2004;164(22):2483-2487. doi:10.1001/archinte.164.22.2483
53. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-2327. doi:10.1056/NEJMoa052367
54. van Es J, Douma RA, Schreuder SM, et al. Clinical impact of findings supporting an alternative diagnosis on CT pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest.* 2013;144(6):1893-1899. doi:10.1378/chest.13-0157
55. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-1389. doi:10.1001/archinternmed.2010.199
56. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2011;9(10):2115-2117. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04469.x
57. Sam A, Sánchez D, Gómez V, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2011;37(4):762-766. doi:10.1183/09031936.00070110
58. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(6):553-560. doi:10.1016/j.jcmg.2013.11.004
59. Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2012;39(4):919-926.

doi:10.1183/09031936.00088711

60. Vanni S, Jiménez D, Nazerian P, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015;70(4):333-338. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206300

61. Vanni S, Nazerian P, Bova C, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med*. 2017;12(5):657-665. doi:10.1007/s11739-016-1487-6

62. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-1411. doi:10.1056/NEJMoa1302097

63. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med*. 2017;24(3):230-232. doi:10.1097/MEJ.0000000000000420

64. **Lacroix G, Pons F, D'Aranda E, Legodec J, Romanat PE, Goutorbe P.** High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? *Am J Emerg Med*. 2013;31(2):463.e1-2. doi:10.1016/j.ajem.2012.08.030

65. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999;27(3):540-544. doi:10.1097/00003246-199903000-00032

66. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9(3):228-235. doi:10.1007/s11897-012-0104-x

67. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*. 1984;60(2):132-135. doi:10.1097/00000542-198402000-00009

68. **Truhlář A, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2015;95:148-201. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.017**

69. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):994-1002. doi:10.1345/aph.1M615

70. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD001100. doi:10.1002/14651858.CD001100.pub3

71. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2009;122(10):919-930. doi:10.1016/j.amjmed.2009.03.026

72. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F, BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106(9):3049-3054. doi:10.1182/blood-2005-03-0912
73. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
74. Mearns ES, White CM, Kohn CG, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J*. 2014;12:14. doi:10.1186/1477-9560-12-14
75. Garcia DA, Witt DM, Hylek E, et al. Delivery of optimized anticoagulant therapy: consensus statement from the Anticoagulation Forum. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):979-988. doi:10.1345/aph.1L098
76. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(3):520-526. doi:10.1016/0735-1097(92)90002-5
77. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788-1830. doi:10.1161/CIR.0b013e318214914f
78. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):184-188. doi:10.1016/s0002-9149(97)00315-9
79. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(21):1959-1967. doi:10.1056/NEJMoa1114238
80. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979-1987. doi:10.1056/NEJMoa1210384
81. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015;132(20):1891-1897. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930
82. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:626-630. doi:10.1182/asheducation-2012.1.626

83. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD006650. doi:10.1002/14651858.CD006650.pub5
84. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC CardioOncol.* 2020;2(3):428-440. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.001
85. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J.* 1992;68(6):540-543. doi:10.1136/hrt.68.12.540
86. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet.* 2010;375(9713):500-512. doi:10.1016/S0140-6736(09)60996-X
87. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1170-1175. doi:10.1001/archinte.162.10.1170
88. Dempfle CEH. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med.* 2004;350(18):1914-1915. doi:10.1056/NEJM200404293501825
89. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(8):1673-1676. doi:10.1111/jth.13366
90. Tabla de criterios para la certificación de la asistencia hospitalaria a los pacientes con EP SEPAR. <https://www.separ.es/node/678>
91. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263(20):2753-2759. doi:10.1001/jama.1990.03440200057023
92. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383.
93. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54(7):581-586. doi:10.1136/thx.54.7.581
94. Rodríguez-Núñez N, Ruano-Raviña A, Abelleira R, et al. Factors Influencing Hospital Stay for Pulmonary Embolism. A Cohort Study. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(8):432-436. doi:10.1016/j.arbres.2017.01.003
95. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756-764.

96. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692-699. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x
97. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*. 1992;232(2):155-160. doi:10.1111/j.1365-2796.1992.tb00565.x
98. Edelsberg J, Ollendorf D, Oster G. Venous thromboembolism following major orthopedic surgery: review of epidemiology and economics. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58 Suppl 2:S4-13. doi:10.1093/ajhp/58.suppl_2.S4
99. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-1389. doi:10.1016/s0140-6736(98)07534-5
100. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I22-30. doi:10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78
101. Motte S, Mélot C, Di Pierdomenico L, Martins D, Leclercq P, Pirson M. Predictors of costs from the hospital perspective of primary pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2016;47(1):203-211. doi:10.1183/13993003.00281-2015
102. Mellekjaer L, Sørensen HT, Dreyer L, Olsen J, Olsen JH. Admission for and mortality from primary venous thromboembolism in women of fertile age in Denmark, 1977-95. *BMJ*. 1999;319(7213):820-821. doi:10.1136/bmj.319.7213.820
103. Montes Santiago J, Rey García G, Medeiro Domínguez A. [Pulmonary embolism in medical inpatients. An approach to trends and costs in Spain]. *An Med Interna*. 2004;21(7):326-330. doi:10.4321/s0212-71992004000700004
104. Aylin P, Bottle A, Kirkwood G, Bell D. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in England: 1996/7 to 2005/6. *Clin Med (Lond)*. 2008;8(4):388-392. doi:10.7861/clinmedicine.8-4-388
105. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):831-837. doi:10.1001/archinternmed.2011.178
106. Shiraev TP, Omari A, Rushworth RL. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. *Thromb Res*. 2013;132(1):19-25. doi:10.1016/j.thromres.2013.04.032
107. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. 2014;44(4):942-950. doi:10.1183/09031936.00194213
108. Mingos KE, Bickdeli B, Wang Y, et al. National Trends in Pulmonary Embolism Hospitalization Rates and Outcomes for Adults Aged ≥ 65 Years in the United States (1999 to 2010). *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1436-1442. doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.068

109. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162-170. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.060
110. Spyropoulos AC, Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(6):475-486. doi:10.18553/jmcp.2007.13.6.475
111. Kröger K, Küpper-Nybelen J, Moerchel C, Moysidis T, Kienitz C, Schubert I. Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. *Vasc Med*. 2012;17(5):303-309. doi:10.1177/1358863X12449363
112. Fanikos J, Rao A, Seger AC, Carter D, Piazza G, Goldhaber SZ. Hospital costs of acute pulmonary embolism. *Am J Med*. 2013;126(2):127-132. doi:10.1016/j.amjmed.2012.07.025
113. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383-1389. doi:10.1001/archinternmed.2010.199
114. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58(6):470-483. doi:10.1136/thorax.58.6.470
115. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique--comparison with pulmonary angiography. *Radiology*. 1992;185(2):381-387. doi:10.1148/radiology.185.2.1410342
116. Masotti L, Vannucchi V, Poggi M, Landini G. Trends in length of hospital stay in acute pulmonary embolism over the years. What is changing in the era of direct oral anticoagulants? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(7):556-559. doi:10.2459/JCM.0000000000000356
117. Panigada G, Masotti L, Rosi C, et al. Thromboembolic burden, prognostic assessment and outcomes of females compared to males in acute pulmonary embolism. *Acta Clin Belg*. 2016;71(3):142-148. doi:10.1080/17843286.2015.1133003
118. Park B, Messina L, Dargon P, Huang W, Ciocca R, Anderson FA. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample. *Chest*. 2009;136(4):983-990. doi:10.1378/chest.08-2258
119. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost*. 2000;84(4):548-552.
120. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl*

J Med. 1992;326(19):1240-1245. doi:10.1056/NEJM199205073261902

121. Fernandez MM, Hogue S, Preblich R, Kwong WJ. Review of the cost of venous thromboembolism. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015;7:451-462. doi:10.2147/CEOR.S85635

122. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest.* 2016;149(2):315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026

123. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. *Archivos de Bronconeumología.* 2013;49(12):534-547. doi:10.1016/j.arbres.2013.07.008

124. Authors/Task Force Members, Konstantinides SV, Torbicki A, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal.* 2014;35(43):3033-3080. doi:10.1093/eurheartj/ehu283

125. Qayyum F, Holbrook A, Lam J, Kovacs MJ, Schulman S. Should vitamin K antagonist therapy be started simultaneously with parenteral anticoagulation: a meta-analysis? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(8):705-713. doi:10.1097/MBC.0b013e328357431f

126. Insam C, Méan M, Limacher A, et al. Anticoagulation Management Practices and Outcomes in Elderly Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Clinical Research Study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148348. doi:10.1371/journal.pone.0148348

127. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353(9162):1386-1389. doi:10.1016/s0140-6736(98)07534-5

128. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-815. doi:10.1001/archinte.160.6.809

129. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. **EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale.** *Thromb Haemost.* 2000;83(5):657-660.

130. Riva N, Donadini MP, Ageno W. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1176-1183. doi:10.1160/TH14-06-0563

131. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013;126(9):832.e13-21. doi:10.1016/j.amjmed.2013.02.024

132. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I4-8. doi:10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66

133. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J*

Thromb Haemost. 2016;14(7):1480-1483. doi:10.1111/jth.13336

134. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003;362(9383):523-526. doi:10.1016/S0140-6736(03)14111-6

135. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet.* 2010;376(9757):2032-2039. doi:10.1016/S0140-6736(10)60962-2

136. Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, et al. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 1987;147(2):251-253.

137. van Es N, Le Gal G, Otten HM, et al. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann Intern Med.* 2017;167(6):410-417. doi:10.7326/M17-0868

138. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353(9159):1167-1173. doi:10.1016/s0140-6736(98)10266-0

139. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1435-1441. doi:10.1056/NEJMoa022157

140. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646

141. Gaertner S, Cordeanu EM, Mirea C, et al. Increased risk and severity of unprovoked venous thromboembolism with clustering cardiovascular risk factors for atherosclerosis: Results of the REMOTEV registry. *International Journal of Cardiology.* 2018;252:169-174. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.055

142. Tichelaar YIGV, Kluin-Nelemans HJC, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):827-837. doi:10.1160/TH11-09-0611

143. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):1044-1049. doi:10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00009

144. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Revista Española de Cardiología.* 2019;72(2):160.e1-160.e78. doi:10.1016/j.recesp.2018.12.005

145. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Revista Española de Cardiología.* 2017;70(2):115.e1-115.e64. doi:10.1016/j.recesp.2016.11.052

146. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988;93(3):580-586. doi:10.1378/chest.93.3.580

147. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(6):613-619. doi:10.1016/0895-

4356(92)90133-8

148. Keller K, Hobohm L, Münzel T, Ostad MA. Impact of symptomatic atherosclerosis in patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol.* 2019;278:225-231. doi:10.1016/j.ijcard.2018.12.019

149. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2005;26(1):77-83. doi:10.1093/eurheartj/ehi018

150. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2006;4(9):1891-1896. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.02058.x

151. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis. *Circulation.* 2008;117(1):93-102. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204

152. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk Factors for Venous Thromboembolism: Results From the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2010;121(17):1896-1903. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921460

153. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiology.* 2019;4(2):163. doi:10.1001/jamacardio.2018.4537

154. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir Investig.* 2019;57(4):376-379. doi:10.1016/j.resinv.2019.01.003

155. Petrauskienė V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia.* 2005;48(5):1017-1021. doi:10.1007/s00125-005-1715-5

156. Doggen CJM, Smith NL, Lemaitre RN, Heckbert SR, Rosendaal FR, Psaty BM. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(10):1970-1975. doi:10.1161/01.ATV.0000143134.87051.46

157. Englyst NA, Taube JM, Aitman TJ, Baglin TP, Byrne CD. A novel role for CD36 in VLDL-enhanced platelet activation. *Diabetes.* 2003;52(5):1248-1255. doi:10.2337/diabetes.52.5.1248

158. Vayá A, Mira Y, Ferrando F, et al. Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Haematol.* 2002;118(1):255-259. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03563.x

159. Tamizifar B, Fereyduni F, Esfahani MA, Kheyri S. Comparing three clinical prediction rules for primarily predicting the 30-day mortality of patients with pulmonary embolism: The "Simplified Revised Geneva Score," the "Original PESI," and the "Simplified PESI." *Adv*

Biomed Res. 2016;5:137. doi:10.4103/2277-9175.187372

160. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54(3). doi:10.1183/13993003.01647-2019

161. Bonfill X, Marzo M. [Clinical practice guidelines: high-quality and useful]. *Med Clin (Barc).* 2003;120(13):496-497. doi:10.1016/s0025-7753(03)73754-3

162. Gomis R, Mata Cases M, Mauricio Puente D, et al. [Methodological aspects of integrated care pathways]. *Rev Calid Asist.* 2017;32(4):234-239. doi:10.1016/j.cali.2016.12.003

163. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ.* 1998;317(7162):858-861. doi:10.1136/bmj.317.7162.858

164. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Teams. *Circulation.* 2016;133(1):98-103. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015086

165. Rodríguez Chiaradía DA, Cuttica MJ, Jimenez D. The Role of the Pulmonologist in a Pulmonary Embolism Response Team (PERT): A Time to Come on Stage. *Arch Bronconeumol.* 2019;55(1):1-2. doi:10.1016/j.arbres.2018.04.002

166. Deming WE. *Calidad, Productividad y Competitividad. La Salida de La Crisis.* Díaz de Santos,S.A.; 1989.

167. Motte S, Mélot C, Di Pierdomenico L, Martins D, Leclercq P, Pirson M. Predictors of costs from the hospital perspective of primary pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2016;47(1):203-211. doi:10.1183/13993003.00281-2015

168. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J.* 2014;44(4):942-950. doi:10.1183/09031936.00194213

169. Fanikos J, Rao A, Seger AC, Carter D, Piazza G, Goldhaber SZ. Hospital costs of acute pulmonary embolism. *Am J Med.* 2013;126(2):127-132. doi:10.1016/j.amjmed.2012.07.025

170. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2018;320(15):1583-1594. doi:10.1001/jama.2018.14346

171. Garcia P, Ruiz W, Loza Munárriz C. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD007699. doi:10.1002/14651858.CD007699.pub3

172. Insam C, Méan M, Limacher A, et al. Anticoagulation Management Practices and Outcomes in Elderly Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Clinical Research Study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148348. doi:10.1371/journal.pone.0148348

173. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013;126(9):832.e13-21. doi:10.1016/j.amjmed.2013.02.024
174. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2010;170(19):1710-1716. doi:10.1001/archinternmed.2010.367
175. van Dongen CJJ, Vink R, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163(11):1285-1293. doi:10.1001/archinte.163.11.1285
176. Provias T, Dudzinski DM, Jaff MR, et al. The Massachusetts General Hospital Pulmonary Embolism Response Team (MGH PERT): creation of a multidisciplinary program to improve care of patients with massive and submassive pulmonary embolism. *Hosp Pract (1995).* 2014;42(1):31-37. doi:10.3810/hp.2014.02.1089
177. Wright C, Goldenberg I, Schleede S, et al. Effect of a Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team on Patient Mortality. *Am J Cardiol.* 2021;161:102-107. doi:10.1016/j.amjcard.2021.08.066

CAPÍTULO 10

Anexos

ANEXO 1. Índice de las publicaciones incluidas en esta tesis

Todas las publicaciones incluidas en esta tesis reflejan que forman parte de ella.

5. **Nuria Rodríguez-Núñez**, Alberto Ruano-Raviña, Romina Abelleira, Lucía Ferreiro, Adriana Lama, Francisco J González-Barcala, Antonio Golpe, María E Toubes, José M Álvarez-Dobaño, Luis Valdés. Factores que influyen en la estancia hospitalaria por embolia pulmonar. Un estudio de cohortes. Arch Bronconeumol 2017 Aug;53(8):432-436.

Factor de impacto: 2.979 (Q2)

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.01.003>

6. **Nuria Rodríguez-Núñez**, Alberto Ruano-Raviña, Adriana Lama, Lucía Ferreiro, Jorge Ricoy, José M Álvarez-Dobaño, Juan Suárez-Antelo, M Elena Toubes, Carlos Rábade, Antonio Golpe, Tamara Lourido, Francisco Javier González-Barcala, Luis Valdés. Impact of cardiovascular risk factors on the clinical presentation and survival of pulmonary embolism without identifiable risk factor. J Thorac Dis 2020 Oct;12(10):5411-5419.

Factor de impacto: 2.046 (Q2)

<https://doi.org/10.21037/jtd-20-1634>

7. **Nuria Rodríguez-Núñez**, Alberto Ruano-Raviña, Adriana Lama, Lucía Ferreiro, Jorge Ricoy, José M Álvarez-Dobaño, Juan Suárez-Antelo, M Elena Toubes, Carlos Rábade, Antonio Golpe, Vanessa Riveiro, Ana Casal, Romina Abelleira, Francisco Javier González-Barcala, José R González-Juanatey, Luis Valdés. Evaluation of the impact of an integrated care pathway for pulmonary embolism: a quasi-experimental pre-post study. J Thorac Dis_ 2021 Sep;13(9):5373-5382.

Factor de impacto: 2.895 (Q2)

<https://doi.org/10.21037/jtd-21-595>

ANEXO 2. PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE ATENCIÓN AL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE ATENCIÓN AL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR



INDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	6
3. ÁMBITO DE APLICACIÓN / POBLACIÓN DIANA	7
4. DEFINICIONES	7
5. RESPONSABILIDADES	8
6. DEFINICIÓN DEL PROCESO ASISTENCIAL	8
7. INDICADORES DE EVALUACIÓN	37
8. AUTORES/REVISORES	40
9. BIBLIOGRAFÍA	40
10. ANEXOS	42
Anexo 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica	42
Anexo 2. Clínica sugestiva de TEP	42
Anexo 3. Escalas de probabilidad clínica de TEP	43
Anexo 4. Criterios diagnósticos PIOPED en la gammagrafía V/Q	43
Anexo 5. Marcadores ecocardiográficos de disfunción de VD	44
Anexo 6. Escalas clínicas de valoración pronóstica: PESI y PESI simplificada	44
Anexo 7. Pautas de tratamento de la fase aguda del TEP	45
Anexo 8. Riesgo hemorrágico. Escala HAS-BLED	45
Anexo 9. Modelo de consentimiento informado	46

CONTROL DE MODIFICACIONES		
Nº EDICIÓN	APARTADOS MODIFICADOS	DATA DE APROBACIÓN
0		16.04.2018 Comisión de Dirección



ABREVIATURAS

- AAS: Ácido acetilsalicílico
- ACCP: American College of Chest Physicians
- ACOD: Anticoagulantes de acción directa
- AE: Atención Especializada
- AINE: Antiinflamatorio no esteroideo
- Angio-TC: Tomografía computarizada multicorte con contraste
- AP: Atención Primaria
- AVK: Anti-vitamina K (dicumarínicos)
- BNP: Péptido natriurético cerebral
- DT: Dolor torácico
- EA: Equipo de atención primaria (médico/a y enfermero/a)
- ECG: Electrocardiograma
- ECMO: *Extracorporeal membrane oxygenation*
- ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa
- ETT: Ecocardiograma transtorácico
- FC: Frecuencia cardíaca
- FDA: *Food and drug administration*
- FR: Frecuencia respiratoria
- GG pulmonar V/Q: Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión
- GPC: Guías de práctica clínica
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular
- HNF: Heparina no fraccionada (intravenosa) = Hep Na (heparina sódica)
- HPTEC Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
- IC: Insuficiencia cardíaca
- i.m.: Intramuscular
- INR: *International normalized ratio*.
- i.v.: Intravenoso
- MAP: Médico de Atención Primaria
- MMII: Miembros inferiores
- PAC-AC: Punto de Atención Continuada de Atención Primaria
- PESI: *Pulmonary Embolism Severity Index*
- PSAP: Presión sistólica en la arteria pulmonar
- PSX: Personal de Servicios Xerais
- RCP: Reanimación cardiopulmonar
- r-TPA: Activador recombinante del plasminógeno tisular (*Tissue Plasminogen Activator*)

- Rx: Radiografía
- SaO2: Saturación de oxígeno
- s.c.: Subcutánea
- SUH: Servicio de urgencias hospitalario
- Tª: Temperatura
- TA: Tensión arterial
- TAS: Tensión arterial sistólica
- TC: Tomografía axial computarizada
- TEP: Tromboembolismo pulmonar/Tromboembolia pulmonar
- TTPA: Tiempo parcial de tromboplastina activada
- TVP: Trombosis venosa profunda
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- VD: Ventrículo derecho
- VI: Ventrículo izquierdo



1. INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es el resultado de la obstrucción de la circulación arterial pulmonar por un émbolo procedente, en la mayoría de los casos (90%), del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. Por este motivo, la trombosis venosa profunda (TVP) y el TEP se consideran parte de un mismo proceso fisiopatológico: la enfermedad tromboembólica venosa (ETE).V).

Los factores de riesgo (anexo 1) del TEP se relacionan con sus mecanismos etiopatogénicos: estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad.

La epidemiología del TEP es difícil de valorar dada su forma de presentación inespecífica y los frecuentes errores diagnósticos. La incidencia del TEP se estima en un caso por cada 1.000 habitantes al año, aunque es probable que su incidencia real sea mayor. Según datos del Ministerio de Sanidad, durante 2010 se diagnosticaron en España 22.250 casos de TEP, con una mortalidad durante el ingreso del 8,9% (1).

Diagnóstico

Se debe considerar el diagnóstico de TEP agudo sintomático en todo paciente que refiera disnea de nueva aparición, empeoramiento de su disnea habitual, dolor torácico, síncope o hipotensión sin una explicación alternativa (Anexo 2), particularmente cuando las pruebas complementarias básicas (radiografía de tórax, electrocardiograma y gasometría arterial) descartan otros diagnósticos diferenciales.

Ninguna prueba aislada es lo suficientemente sensible y específica como para confirmar o descartar la presencia de TEP agudo sintomático. Por este motivo, el diagnóstico de la enfermedad debe combinar la sospecha clínica, los resultados del dímero D y las pruebas de imagen, siendo las más utilizadas, la angiografía torácica por tomografía computarizada multidetector (prueba de imagen de elección), la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión y la ecografía venosa de EII con o sin doppler.

En el momento actual la angiografía torácica por tomografía computarizada multidetector (AngioTC de arterias pulmonares) es la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de la TEP. La dosis efectiva de radiación de 7 milisievert, equivalente a 2 años de radiación natural de fondo, supone un bajo riesgo adicional de cáncer fatal y los equipos actuales permiten realizar la prueba reduciendo la dosis de radiación. No obstante, la indicación en mujeres fértiles debe estar justificada en función del balance riesgo-beneficio.

La ecografía venosa de extremidades inferiores es el método de elección para la detección de trombosis venosa profunda en pacientes con TEP. El criterio diagnóstico principal es la falta de compresibilidad de la luz venosa. Es especialmente sensible y específica en pacientes con síntomas de TVP y en el territorio femoro-poplíteo. Aproximadamente el 50% de los pacientes con TEP aguda sintomática presentan TVP concomitante en el momento del diagnóstico, de las cuales solo la mitad son sintomáticas.

El proceso diagnóstico no justifica demoras en el inicio del tratamiento anticoagulante, que debe ser precoz en los pacientes con sospecha clínica intermedia o alta.

Las escalas de probabilidad clínica (EPC) son unas herramientas fiables y no invasivas que, basadas en la historia y en los hallazgos clínicos, determinan la probabilidad pre-test y, en pacientes con sospecha de TEP, valoran la necesidad de llevar a cabo distintas pruebas



diagnósticas. Se han validado diversos modelos de EPC, siendo las más revisadas y validadas la escala de Wells y la escala Ginebra revisada (Anexo 3). Estas escalas, como parte de un algoritmo diagnóstico y en combinación con la determinación de un dímero-D (DD) en sangre, pueden excluir TEP en grupos de bajo riesgo sin necesidad de realizar más exploraciones.

Tratamiento

La anticoagulación es el tratamiento estándar del TEP y en la actualidad se ha simplificado sustancialmente debido a la existencia de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que han reemplazado a la no fraccionada intravenosa, y con anticoagulantes orales que no necesitan monitorización de niveles plasmáticos terapéuticos como con los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol o warfarina). El esquema clásico de inicio es de heparina seguida por acenocumarol o warfarina, reduciendo la mortalidad por TEP de 25-30% a alrededor de 2.5%. Las HBPM (enoxaparina, dalteparina) son tan efectivas y seguras como la heparina no fraccionada, logran llegar más rápido a dosis terapéuticas, se usan en dosis fijas y confieren menos riesgo de sangrados graves (1).

El tratamiento endovascular está indicado en TEP de alto riesgo con contraindicación absoluta o relativa a la trombolisis sistémica, o en pacientes que fueron sometidos a trombolisis sistémica, pero no logran recuperar el estatus hemodinámico ni ventilatorio. Su objetivo es remover o fragmentar el trombo obstructivo de la arteria pulmonar principal y así, disminuir la resistencia vascular pulmonar (la post carga del ventrículo derecho) y recuperar la función ventilatoria y el gasto cardíaco. Las técnicas más utilizadas son:

- Fragmentación de trombos: de forma manual con catéteres o con balones que dilatan la zona donde está el trombo.
- Trombectomía reolítica: se inyecta solución salina a presión a nivel del trombo, lo que provoca la remoción de fragmentos de trombos.
- Embolectomía por succión: insertando un catéter al que se aplica presión negativa.
- Trombectomía rotacional: a través de catéter que en su parte central tiene un espiral y que al girar genera una presión negativa aspirando el material trombótico.
- Trombolisis directa por catéter: consiste en administrar dosis de 2 a 10mg de t-PA directamente en la arteria pulmonar principal.

Para la elaboración de este proceso asistencial se ha hecho una revisión del conocimiento disponible a través de búsquedas bibliográficas y las pautas de actuación recomendadas se basan fundamentalmente en tres documentos: la Guía CHEST 2016 (2), la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2014 (3) y el proceso Asistencial Integrado de la Junta de Andalucía de 2007 (4). Confiamos en contribuir a mejorar los resultados en salud de los pacientes con tromboembolismo pulmonar.

2. OBJETIVOS

Son objetivos del presente proceso:

- Definir y estandarizar el protocolo de atención al TEP mediante la descripción de las actividades dirigidas a su evaluación, diagnóstico, abordaje terapéutico y seguimiento.



- Disminuir la variabilidad injustificada en la práctica clínica en la atención integral del TEP, tanto en sus aspectos diagnósticos como terapéuticos.
- Fomentar una atención integral a la persona y sus familiares, con una visión multidisciplinar.
- Facilitar la coordinación entre los diferentes profesionales implicados en la asistencia a las personas con TEP, así como entre los distintos niveles asistenciales, contribuyendo de esta manera a un manejo integrador de la enfermedad.

3. ÁMBITO DE APLICACIÓN / POBLACIÓN DIANA

Alcance

- El proceso asistencial aborda la atención que los pacientes con TEP deben recibir de los profesionales, tanto en Atención Primaria como en Atención Hospitalaria en la EOXI de Santiago de Compostela, en aquellos aspectos relativos a la evaluación, diagnóstico, abordaje terapéutico y seguimiento.

Población diana:

- Pacientes ingresados en los hospitales de la Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela con un cuadro susceptible de TEP, provenientes del área sanitaria de referencia o de otras áreas sanitarias.
- Pacientes que durante su ingreso en los hospitales de la Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela sufren un episodio de TEP.

Principales usuarios a los que va dirigido el Proceso asistencial

- El presente proceso asistencial va dirigido a todos aquellos Servicios y Unidades implicados en la atención al TEP, tales como Atención Primaria, Admisión, Calidad, Cardiología, Farmacia, Medicina Interna, Neumología, Trabajo Social, Unidades de Cuidados Críticos y Urgencias de la Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela.

4. DEFINICIONES

- **Tromboembolismo pulmonar:** trastorno en el que, tras una obstrucción arterial pulmonar trombótica súbita, se presenta una sintomatología variada (dependiendo del tamaño del émbolo y de la situación cardio-respiratoria previa) que puede incluir: disnea súbita inexplicada, taquipnea, dolor torácico de características pleuríticas, ansiedad, tos, hemoptisis y síncope. El 90% de los tromboembolismos pulmonares (TEP) se originan en el sistema venoso de las extremidades inferiores, por lo que la trombosis venosa profunda (TVP) y el TEP se consideran parte de un mismo proceso fisiopatológico: la enfermedad tromboembólica venosa (ETE).



5. RESPONSABILIDADES

Se definen en el texto.

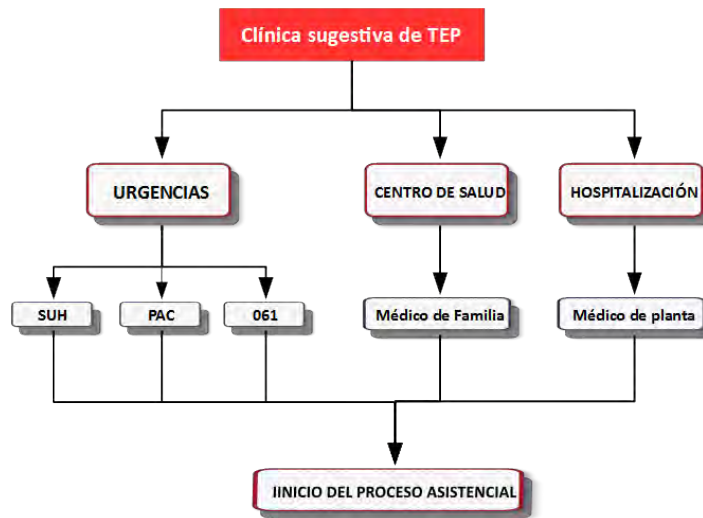
6. DEFINICIÓN DEL PROCESO ASISTENCIAL

Definición funcional:

- Proceso por el que el paciente, tras solicitar asistencia (generalmente por disnea y/o dolor torácico) en cualquier centro del Servicio Galego de Saúde (SERGAS), se procede a establecer una sospecha clínica de TEP, a la administración de tratamiento anticoagulante (salvo contraindicaciones) y a una posterior confirmación con las exploraciones complementarias pertinentes. Una vez alcanzado el diagnóstico definitivo, se procederá al tratamiento más adecuado incluyendo generalmente anticoagulación y, ocasionalmente, fibrinólisis, embolectomía o colocación de filtros en vena cava inferior. Finalmente, se asegura la continuidad asistencial, mediante el seguimiento del paciente en consultas externas de Atención Especializada y/o Atención Primaria.

Entrada al proceso:

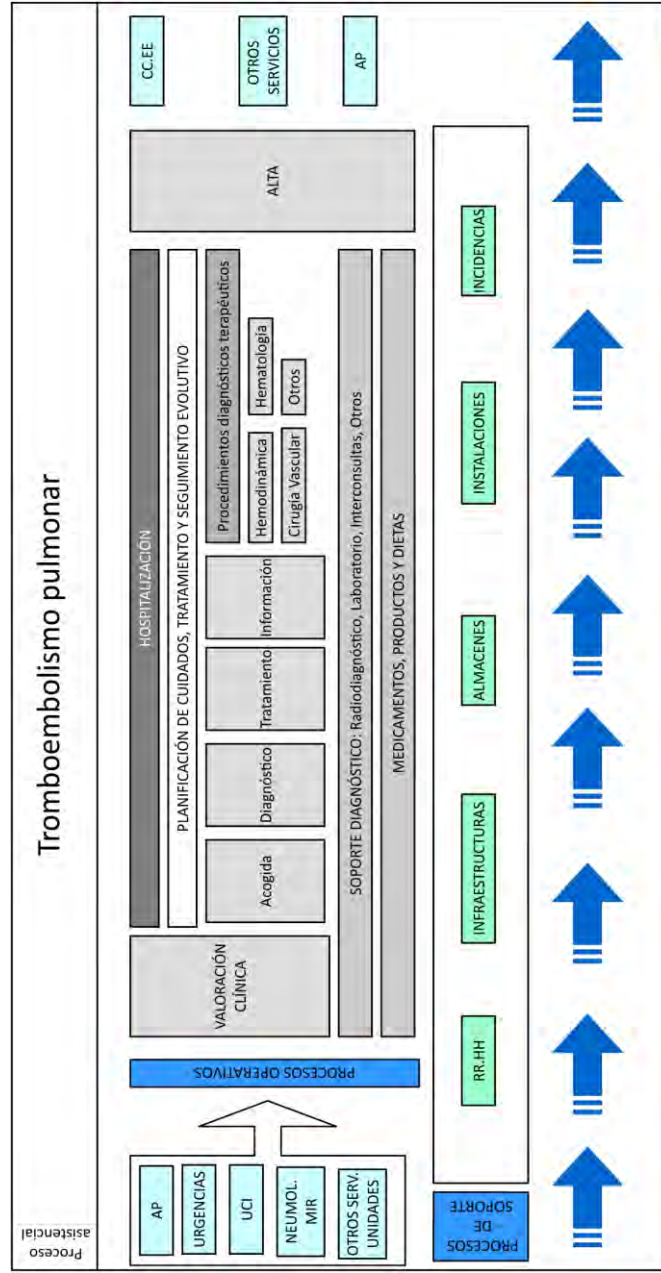
- Cuando se produce una clínica sugestiva de TEP, la entrada al sistema sanitario puede ser a través de un servicio de Urgencias (061, PAC, Servicio de Urgencias hospitalario) o de un Centro de Salud (Médico de Familia). Otra situación es que el paciente se encuentre ya ingresado en una planta de hospitalización por otro motivo.



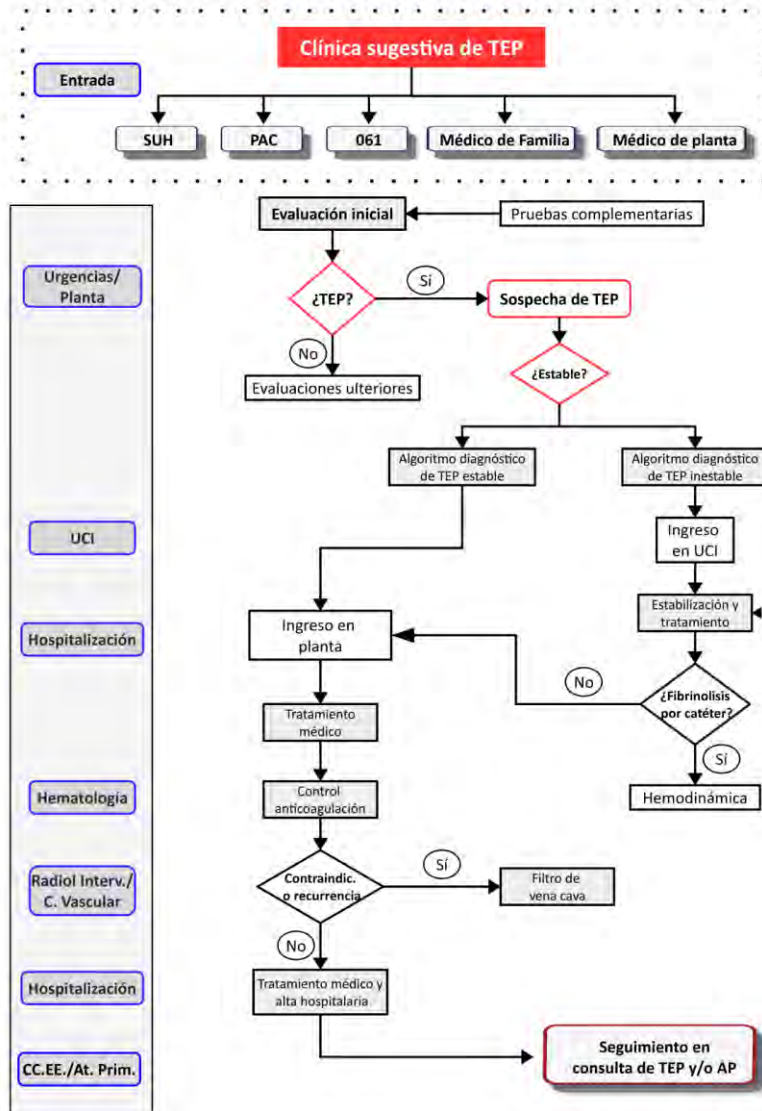
Salida del proceso:

- Tras el alta del paciente, una vez iniciado el seguimiento.

MAPA GENERAL DEL PROCESO ASISTENCIAL



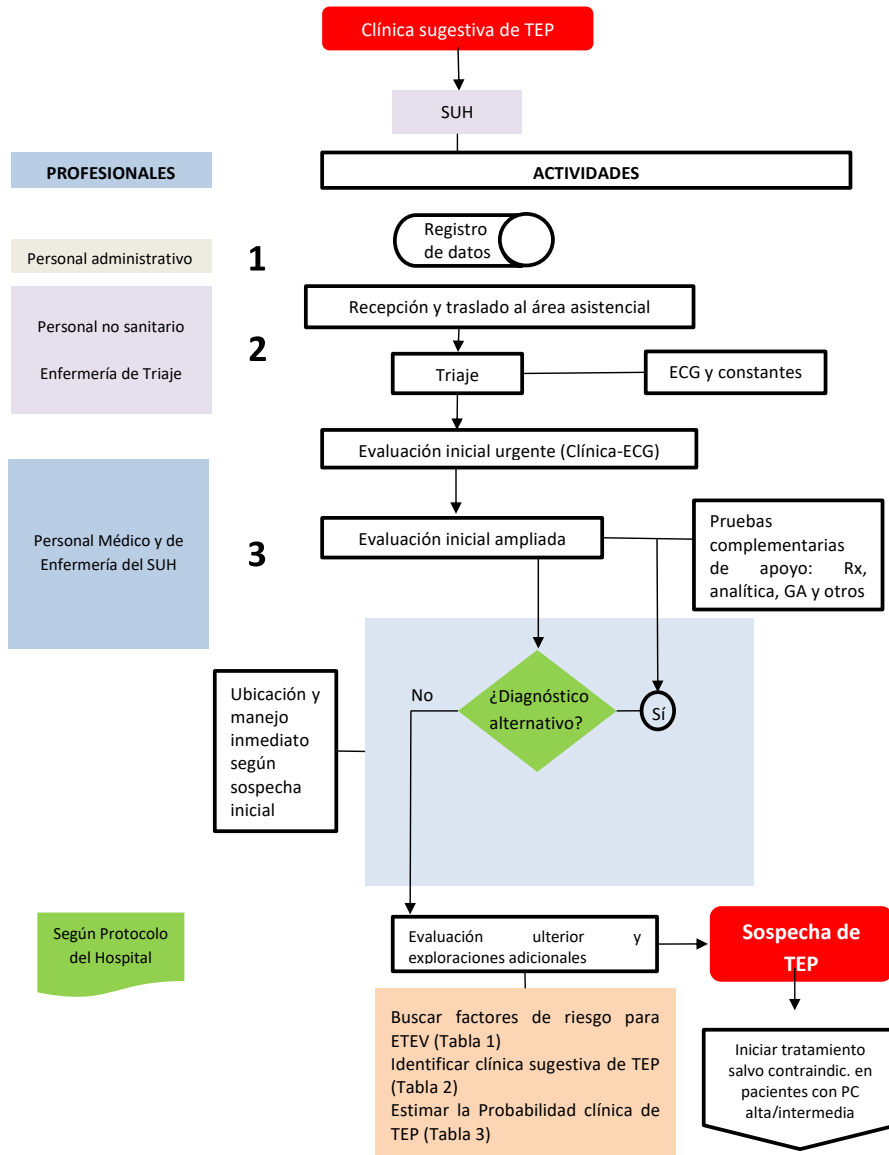
ALGORITMO GENERAL DEL PROCESO

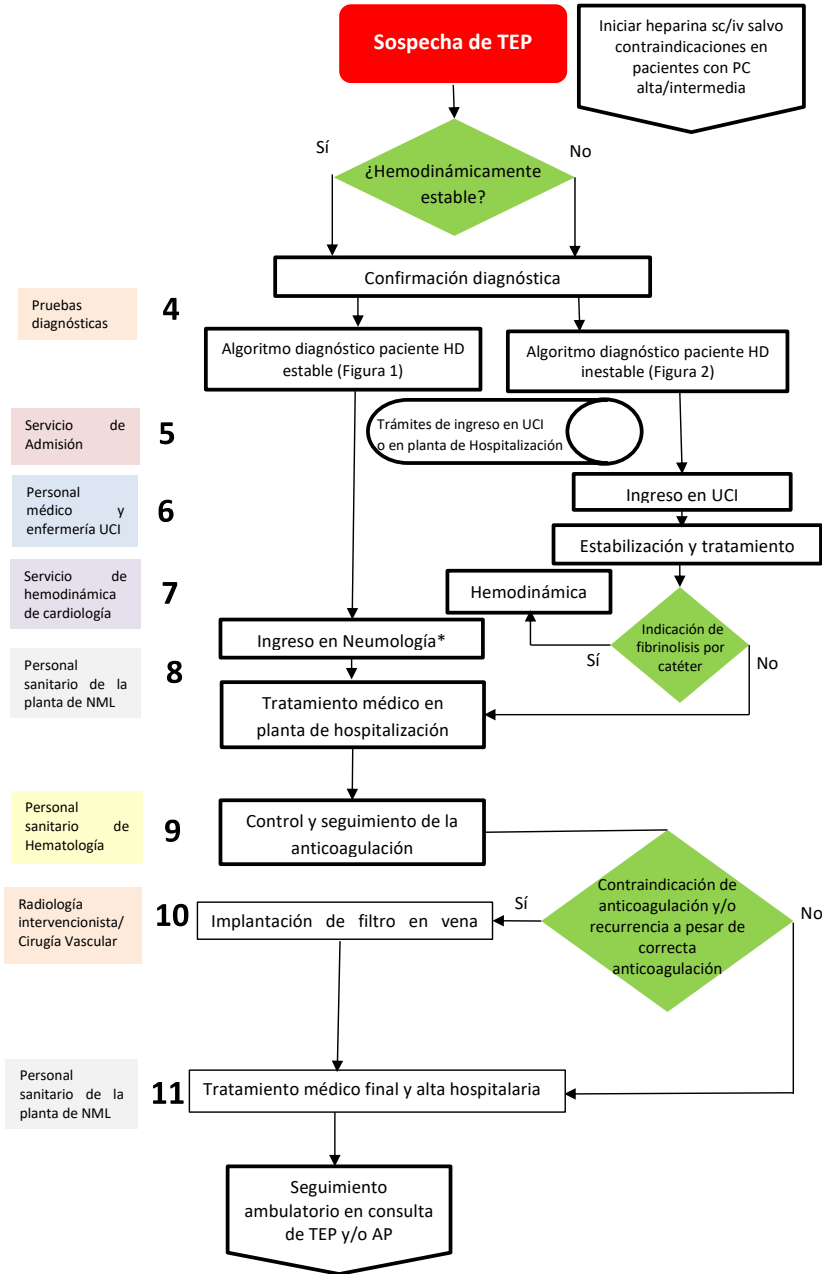


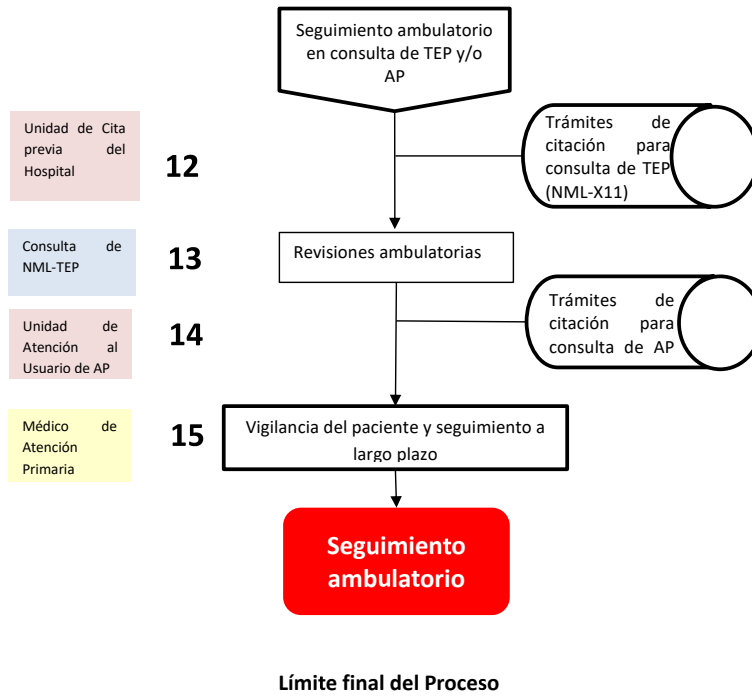


ARQUITECTURA DEL PROCESO

1. Entrada a través de un Servicio de Urgencias Hospitalario (SUH)







*O en la planta de hospitalización del Hospital de Barbanza, si procede.



COMPONENTES

Actividades	
1. Identificación de los pacientes con sospecha de EP en el Servicio de Urgencias	<p>Administrativo/ a Identificación y formalización del ingreso del paciente</p> <p>Tras la llegada del paciente al Servicio de Urgencias, se verificará su identidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si se dispone de datos identificativos: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Si el paciente tiene Historia Clínica en el hospital, se comprueban sus datos personales. ➢ Si el paciente no tiene Hª Clínica, se crea una, siendo necesario la acreditación de su identidad. • Si no se dispone de identificación: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Se creará una Hª Clínica de desconocido. Cuando se disponga de datos, se buscará si el paciente tiene Hª Clínica. En caso de tenerla, se le facilitará la Unidad de Enfermería y se mandará una nota a Archivo para su unificación. De no tener Hª Clínica, se modificará la de desconocido con los datos ya confirmados del paciente. En ambos casos se facilitarán las nuevas etiquetas y pulseras identificativas. <p>En caso de que el paciente no venga acompañado de familiares y no se localicen estos, contactar con el Servicio de Trabajo Social a través de la aplicación MAPUR.</p> <p>El Servicio de Admisión de Urgencias es el responsable de formalizar el ingreso de pacientes en el Servicio de Urgencias y de facilitar las etiquetas y pulseras identificativas junto con los documentos de atención en Urgencias. El personal de enfermería del área correspondiente debe reclamar la pulsera en caso de que no se facilite.</p>
	<p>Personal sanitario Verificación de la identidad del paciente</p> <p>La pulsera identificativa se utilizará en todos los pacientes, independientemente de su gravedad o ubicación.</p> <p>El personal de enfermería de Triage debe comprobar la identidad del paciente y la concordancia con los datos impresos en la etiqueta o pulsera identificativa, del siguiente modo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preguntará al paciente su nombre y apellidos, sin ser sugeridos por el profesional de Enfermería. • En los casos en que los que no sea posible o el paciente sea menor de edad y acuda con un familiar/acompañante, será la persona acompañante quien confirme la identidad del paciente sin ser sugerida por el personal de enfermería. • En los casos en que el paciente no se encuentre en condiciones de confirmar su identidad y acuda sin acompañante, la comprobación de la identidad se efectuará mediante cualquiera documento (DNI u otros) que permita su identificación inequívoca. • El personal de enfermería de cada Unidad será responsable de identificar al paciente con su pulsera correspondiente y de reclamarla en caso de que no se facilite. <p>Especial cuidado se deberá prestar en la identificación de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes con problemática social o frágil (bajo nivel de conciencia, con demencia...) sin acompañante de referencia. ○ Pacientes de Observación, monitores, críticos y cubículos. ○ Pacientes ingresados directamente en la UCI o en Quirófano: de no ser posible efectuar su identificación con anterioridad, el personal de enfermería de estas unidades debe solicitar pulsera identificativa al Servicio de Admisión y colocarla al paciente.



Actividades																			
Personal no sanitario Paso del paciente a la sala de triaje	<ul style="list-style-type: none"> Si el paciente viene acompañado de Técnicos de Emergencias Sanitarias del 061, éstos se encargarán de pasar al paciente y sus datos de Hª Clínica al Triage. Si el paciente acude solo o acompañado, será el celador de puerta el que acompañe al paciente al Triage. 																		
Enfermero/a Triage del paciente con sospecha de TEP	<p>Asignación de prioridad siguiendo el algoritmo diagnóstico Alert del Sistema de Triage Manchester</p> <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th>Nivel</th> <th>Color</th> <th>Tiempo de espera</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: red; color: white;">1</td> <td style="background-color: red; color: white;">Rojo</td> <td style="background-color: red; color: white;">Asistencia inmediata</td> </tr> <tr> <td style="background-color: orange;">2</td> <td style="background-color: orange;">Naranja</td> <td style="background-color: orange;">10-15 minutos</td> </tr> <tr> <td style="background-color: yellow;">3</td> <td style="background-color: yellow;">Amarillo</td> <td style="background-color: yellow;">60 minutos</td> </tr> <tr> <td style="background-color: green;">4</td> <td style="background-color: green;">Verde</td> <td style="background-color: green;">2 horas</td> </tr> <tr> <td style="background-color: blue;">5</td> <td style="background-color: blue;">Azul</td> <td style="background-color: blue;">4 horas</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Realización de ECG y valoración médica inmediata (en los primeros 10 minutos) a todo paciente con dolor torácico no traumático, siguiendo la "Guía de criterios de ubicación inicial posttraje" La ubicación en el Servicio de Urgencias del paciente con sospecha de TEP dependerá de la situación hemodinámica y/o respiratoria (Estratificación de riesgo) <ul style="list-style-type: none"> Si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica /respiratoria se ubicará en el área de Críticos. Si el paciente no presenta inestabilidad hemodinámica, pero existen datos de disfunción/estrés cardíaco (por pruebas de imagen/marcadores analíticos), se ubicará en la sala de Monitores. Si el paciente se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico/respiratorio, sin datos de disfunción cardíaca, se ubicará en el área de Boxes u Observación. 	Nivel	Color	Tiempo de espera	1	Rojo	Asistencia inmediata	2	Naranja	10-15 minutos	3	Amarillo	60 minutos	4	Verde	2 horas	5	Azul	4 horas
Nivel	Color	Tiempo de espera																	
1	Rojo	Asistencia inmediata																	
2	Naranja	10-15 minutos																	
3	Amarillo	60 minutos																	
4	Verde	2 horas																	
5	Azul	4 horas																	



Actividades (1)	
Médico/a SUH Evaluación	<p>Ante una sospecha inicial de TEP, se buscarán:</p> <ul style="list-style-type: none"> Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa (ETE) (Anexo 1), especialmente antecedentes de inmovilización, cirugía en los 3 meses previos, cáncer, tromboflebitis y fractura/traumatismo de extremidades inferiores. Datos clínicos más frecuentemente asociados al TEP (Anexo 2): se debe considerar el diagnóstico de TEP aguda sintomática en todo paciente que refiera disnea de nueva aparición, empeoramiento de su disnea habitual, dolor torácico, síncope o hipotensión sin una explicación alternativa, particularmente cuando las pruebas complementarias básicas (radiografía de tórax, electrocardiograma y gasometría arterial) descartan otros diagnósticos diferenciales. Estudios complementarios: electrocardiograma, radiografía de tórax, analítica de sangre (determinación de Dímero D sólo en pacientes con probabilidad clínica pre-test baja o intermedia) y gasometría arterial. Recoger en la historia clínica la probabilidad clínica Pre-test de TEP mediante la escala Ginebra revisada (Anexo 3). Esta escala es más objetiva, aunque hay su principal limitación es la puntuación alta de la frecuencia cardíaca, parámetro que puede estar influenciado por múltiples factores. Por este motivo hemos decidido considerar la frecuencia cardíaca que se objetiva en el electrocardiograma (ECG). Los pacientes ingresados en centros que no dispongan de los medios necesarios para establecer el diagnóstico o llevar a cabo el tratamiento adecuado en situaciones de gravedad, se derivarán al hospital de referencia.
Enfermero/a SUH Cuidados	<p>Deberán realizarse los siguientes procedimientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Registro en Hª Clínica de constantes vitales a su llegada a urgencias: tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno. Canalización de vía venosa periférica con llave de tres pasos. Analítica de sangre con determinación de hemograma, bioquímica y coagulación (valorar Dímero D). Electrocardiograma de doce derivaciones. Gasometría arterial si saturación de oxígeno por pulsioximetría < 95% Monitorización de todos los pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto.
Médico/a SUH Sospecha de TEP	<p>Ante una sospecha de probabilidad clínica intermedia-alta de TEP, hemodinámicamente estable, se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reposo absoluto. Comenzar con tratamiento anticoagulante (HBPM, salvo contraindicaciones), sin esperar a la confirmación definitiva del TEP mediante las técnicas de imagen. Si hipoxemia: oxigenoterapia suplementaria e incluso ventilación mecánica temporal. Si dolor: proporcionar analgesia, evitando los morfínicos en pacientes con colapso cardiovascular incipiente, por su efecto hipotensor. Un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) es generalmente efectivo y seguro a pesar de la anticoagulación concomitante.



Actividades (1,3,5,11)	
4 . Protocolo diagnóstico del TEP en el SUH	<p>Ninguna prueba aislada es suficientemente sensible y específica para confirmar o descartar la presencia de TEP aguda sintomática.</p> <p>El diagnóstico de la enfermedad debe combinar la sospecha clínica, los resultados del dímero D y las pruebas de imagen: gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión (V/Q), Angio-TC torácica espiral con contraste, ecocardiograma y ecodoppler venoso de miembros inferiores.</p> <p>Pacientes hemodinámicamente estables (figura 1):</p> <ul style="list-style-type: none">• Con probabilidad baja o intermedia de TEP, un dímero D de alta sensibilidad (Látex por inmunoturbidimetría) negativo (< 500 ng/mL) excluye el diagnóstico de TEP. Estos pacientes no son anticoagulados y la incidencia de ETEV en los 3 meses posteriores es del 0,14%.• Con probabilidad clínica alta de TEP, no se debe determinar el Dímero-D ya que su valor es irrelevante.<ul style="list-style-type: none">○ Se solicitará una angiografía torácica por tomografía computarizada multidetector (AngioTC de arterias pulmonares), en la actualidad prueba de imagen de elección para el diagnóstico de la TEP.○ En mujeres embarazadas se aconseja primero una ecografía venosa de miembros inferiores. Si fuese negativa se haría una gammagrafía de perfusión antes que una angioTC multidetector por la menor radiación (siempre que la radiografía de tórax fuese normal).○ Solicitar una gammagrafía V/Q en pacientes con alergia a contrastes yodados, insuficiencia renal o mujeres embarazadas con sospecha de TEP en las que el ecodoppler de EEII ha sido negativo, y siempre que la radiografía de tórax sea normal. La gammagrafía pulmonar se considera diagnóstica de acuerdo a los criterios del estudio PIOPED (Anexo 4). Un resultado "no diagnóstico" obliga a la realización de otras técnicas diagnósticas de imagen.○ Se recomienda ecodoppler venoso de extremidades inferiores en pacientes con discordancia entre la probabilidad clínica y el resultado de las pruebas de imagen torácica, en pacientes con pruebas torácicas no concluyentes y en pacientes embarazadas. <p>Pacientes hemodinámicamente inestables (figura 2):</p> <ul style="list-style-type: none">• La ecocardiografía a pie de cama puede aportar información diagnóstica muy valiosa si la angioTC multidetector no está disponible, o si la inestabilidad del paciente impide su traslado a la sala de radiología. En pacientes críticos, la ausencia de signos ecocardiográficos de disfunción o sobrecarga de cavidades derechas descarta la TEP como causa de compromiso hemodinámico.



Figura 1
ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE PACIENTE HD ESTABLE

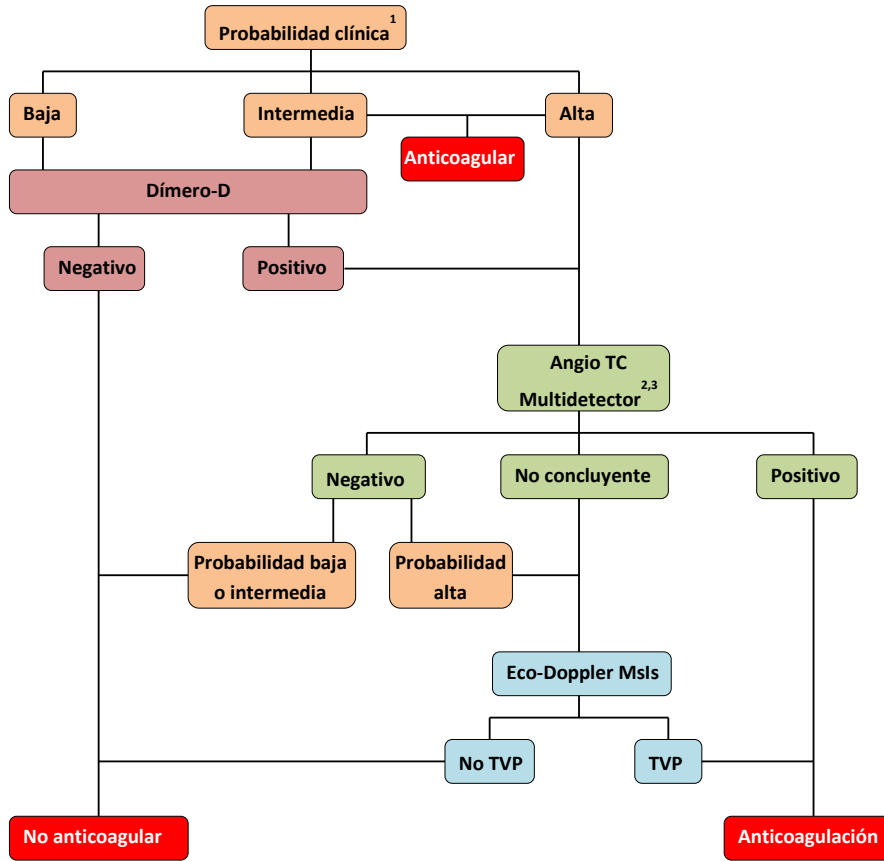
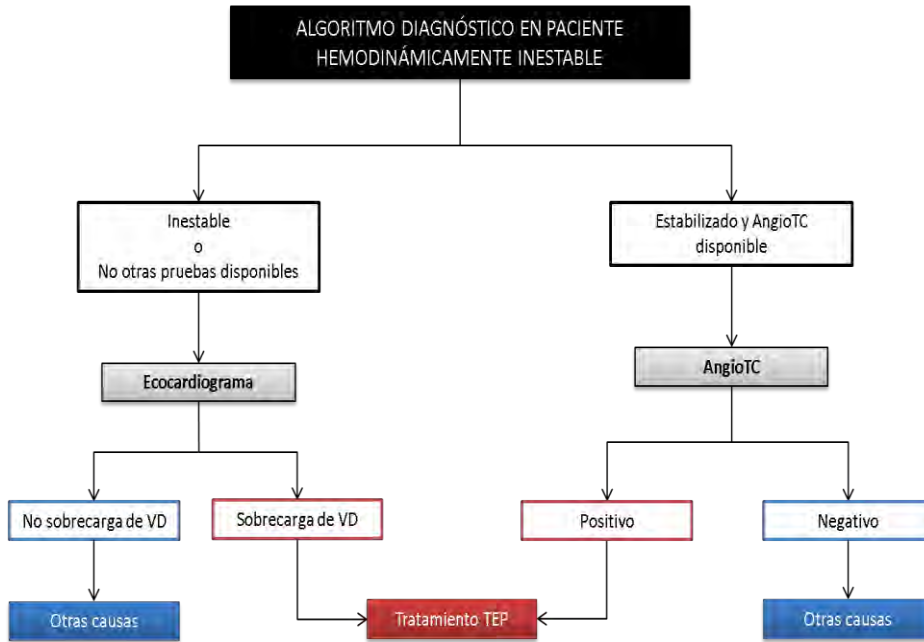




Figura 2
ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE PACIENTE HD INESTABLE





Actividades (1,3,5,11)	
4. Protocolo diagnóstico del TEP en el SUH	<p>Médico/a SUH Diagnóstico</p> <p>Se deberá solicitar ecocardiograma urgente a todos los pacientes con TEP de riesgo intermedio y alto.</p> <ul style="list-style-type: none">Se analizarán parámetros que indiquen afectación de ventrículo derecho y cuantificación de presión pulmonar (Anexo 5):<ul style="list-style-type: none">PSAPTAPSEDimensiones de VD: DTD basal y medio. Cociente VD/VIFlujo TSVD (doppler pulsado): Tiempo de aceleración transvalvular pulmonarInsuficiencia pulmonar (doppler continuo)Localización: se clasificarán en base al AngioTC:<ul style="list-style-type: none">a) TEP CENTRAL: Afectación de arterias pulmonares centrales o lobaresb) TEP PERIFERICO: Sin afectación de arterias principales o lobaresEn pacientes con diagnóstico confirmado de TEP, se solicitarán niveles de troponina (si no se ha solicitado previamente) y Pro-BNP si está disponible. <p>Escalas de mortalidad</p> <ul style="list-style-type: none">La escala pronóstica de mortalidad a los 30 días <i>Pulmonary Embolism Severity Index</i> (PESI) y su forma simplificada (PESIs), son escalas validadas y aceptadas para estratificación pronóstica de pacientes con TEP. Se acepta que cuando el riesgo es bajo (PESI), o cero (PESIs), se puede plantear un tratamiento ambulatorio, o al menos ser dado de alta temprana (Anexo 6).Deberá registrarse en la Historia Clínica el <i>PESI</i> o <i>PESIs</i> <p>Ingreso</p> <ul style="list-style-type: none">Los pacientes con TEP confirmado con datos de disfunción cardíaca, con o sin inestabilidad hemodinámica y/o insuficiencia respiratoria grave, serán ingresados en UCI. Aquellos con una situación clínica estable pueden ser ingresados directamente en camas de hospitalización convencional de Neumología (o en planta de hospitalización, en el Hospital do Barbanza).

Actividades	
5. S. Admisión	<p>Administrativo/a</p> <ul style="list-style-type: none">Realizará los trámites administrativos de ingreso en UCI o planta de hospitalización.Evitar demoras innecesarias.



Actividades (1-3,6)	
6. Personal sanitario de la Unidad de Cuidados Intensivos	<p>Profesionales sanitarios Soporte vital</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estabilización y tratamiento inicial urgente del TEP en estado crítico. • Se considera paciente en situación crítica si: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Inestabilidad hemodinámica: Signos de shock: hipotensión con TAS menor de 90 mm de Hg mantenida 15 minutos o caída de 40 mm de Hg mantenida 15 minutos, o precisar aminas vasoactivas para mantener TAS de al menos 90 mm de Hg. ➢ Insuficiencia respiratoria grave a pesar de oxigenoterapia. ➢ Disfunción de VD con parámetros ecocardiográficos/TAC y marcadores bioquímicos de lesión miocárdica/fallo ventricular derecho. Según estratificación corresponderían a TEP de alto riesgo y TEP de riesgo intermedio-alto.
	<p>Médico/a de UCI Evaluación y tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vigilancia y control del estado del paciente, con monitorización de ECG, constantes vitales y oximetría. Se realizará la monitorización hemodinámica que se precise, teniendo en cuenta el riesgo/beneficio individual de invasividad con anticoagulación y eventual fibrinólisis. • Determinar niveles de Pro-BNP y troponina y la realización de ecocardiograma urgente para valorar la existencia de sobrecarga/disfunción del VD (si no estuvieran realizados), así como para descartar que la inestabilidad del paciente se deba a otras patologías. • Estratificar el riesgo hemorrágico, utilizando la escala HAS-BLED, considerando riesgo significativo puntuación igual o mayor de 3 puntos. (Ver Anexo 7). • Tratamiento según Guías de Práctica Clínica actualizadas o protocolos actualizados del propio Complejo Hospitalario, con 5 objetivos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Proporcionar tratamiento anticoagulante o de reperfusión (fibrinolítico o farmacoinvasivo). ○ Monitorizar al paciente de alto riesgo y de riesgo intermedio alto. ○ Calmar el dolor. ○ Proporcionar oxigenoterapia suplementaria o ventilación mecánica en la modalidad que se precise, incluyendo posibilidad de ECMO si indicado. ○ Mejorar la situación hemodinámica del paciente. Para ello, destacamos algunas recomendaciones fundamentales que se expresan a continuación. • En general se utilizará la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. La heparina no fraccionada se utilizará de preferencia en los pacientes siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Insuficiencia renal (aclaramiento < de 30 ml/min). ○ Inestabilidad hemodinámica o riesgo hemorrágico (posible utilización de trombolíticos, procedimiento farmacoinvasivo o quirúrgico) ○ Trombosis venosa profunda extensa o con "flegmasia cerulea dolens". ○ Posible necesidad de suspensión o reversión de la anticoagulación. ○ Obesidad o mala absorción subcutánea (edema o anasarca).



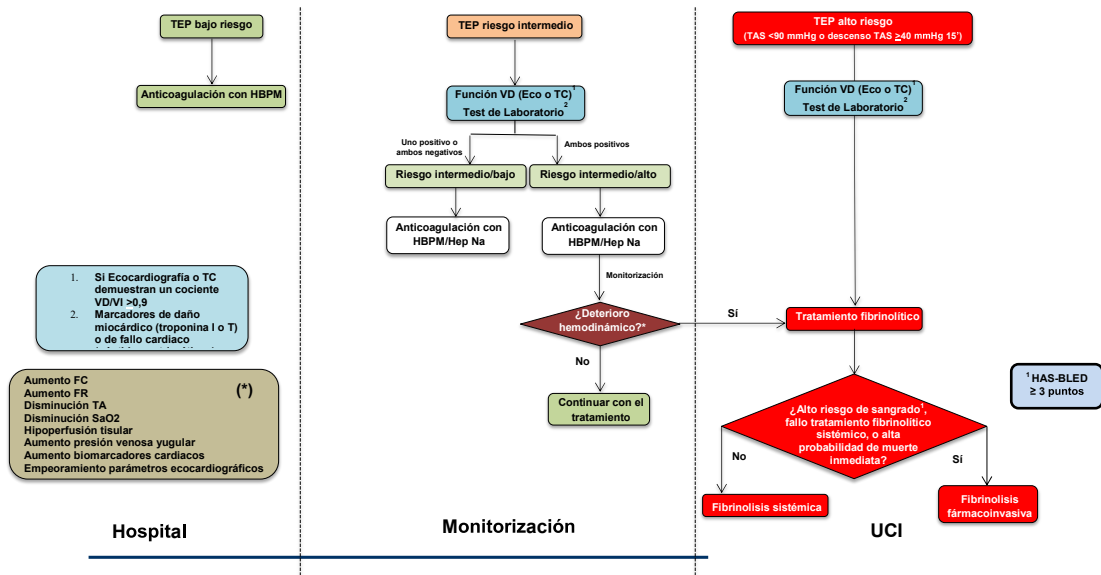
Actividades (1-3,6)	
6. Personal sanitario de la Unidad de Cuidados Intensivos	<p style="text-align: center;">Médico/a de UCI Evaluación y tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • En casos de TEP de alto riesgo, con inestabilidad hemodinámica (hipotensión mantenida de 15 min por debajo de 90 mm de Hg de TAS, o < 40 mm de Hg de la TAS mantenida, signos de shock o necesidades de aminas para mantener > de 90 mm de Hg), se realizará tratamiento fibrinolítico. • En pacientes con TEP, de riesgo intermedio-alto, con perfusión tisular y TA normales, pero con evidencia ecocardiográfica de disfunción VD y elevación de marcadores de daño miocárdico (Troponina) o de fallo cardíaco (ProBNP). Iniciada la anticoagulación con heparina, debe ingresar en UCI para monitorización por si desarrollara deterioro hemodinámico, con disponibilidad inmediata de trombolítico u optarse por tratamiento farmacoinvasivo con indicaciones iguales a las enunciadas arriba para el TEP de alto riesgo. Ver algoritmo. • En pacientes cuyo TEP no sea de alto riesgo o de riesgo intermedio alto y que ingresaran en la Unidad de Cuidados Intensivos, no deben administrarse fibrinolíticos sino heparina. • En los casos que se considere indicado el uso de fibrinolíticos, pueden emplearse cualquiera de las pautas trombolíticas aprobadas para el TEP, que se reseñan en el Anexo 8 (en nuestro Complejo se da prioridad al uso de rTPA). • Si el tratamiento fibrinolítico fallara, hubiera riesgo de muerte inminente o riesgo hemorrágico elevado (3 o más puntos de la escala HAS-BLED) se propondrá tratamiento farmacoinvasivo al equipo de Hemodinámica. En situación de inestabilidad hemodinámica o riesgo hemorrágico, en espera de iniciar tratamiento farmacoinvasivo, el tratamiento fibrinolítico debe estar siempre disponible para uso inmediato (administrar en forma de bolo, de forma análoga a la situación de PCR). • En caso de fracaso de la estrategia farmacoinvasiva puede plantearse la embolectomía quirúrgica incluso con apoyo de ECMO. • En caso de embolia masiva, si hay contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante/Fibrinolítico, episodios de sangrado mayor en la fase aguda o nuevo episodio embólico a pesar de anticoagulación adecuada, se debe considerar también el emplear un filtro en la vena cava inferior, para prevenir un nuevo TEP que pudiera ser fatal. • Tratamiento del dolor: debe proporcionarse una analgesia adecuada usando los opiáceos que menos inestabilidad hemodinámica provoquen, usando dosis bajas de carga y perfusión continua. Considerar que en ocasiones el dolor pleurítico puede ceder mejor con antiinflamatorios. • La hipoxemia debe ser tratada mediante oxigenoterapia suplementaria e incluso puede considerarse la ventilación mecánica.



Actividades (1-3,6)	
6. Personal sanitario de la Unidad de Cuidados Intensivos	<p style="text-align: center;">Médico/a de UCI Evaluación y tratamiento</p> <p>En casos de mala situación hemodinámica (insuficiencia cardíaca derecha y shock cardiogénico):</p> <ul style="list-style-type: none"> el fármaco de primera elección es la noradrenalina para mantener la perfusión miocárdica del ventrículo derecho pudiendo usarse la dobutamina, asociada para mejorar la contractilidad ventrículo derecho. El uso cuidadoso de la expansión de volumen puede mejorar la situación hemodinámica, monitorizando la función cardíaca mediante métodos semi-invasivos y ecocardiografía para mantener adecuadamente la precarga. <p>En caso de parada cardíaca sugestiva de Embolismo Pulmonar (datos clínicos y actividad eléctrica sin pulso inicial) o parada presenciada en paciente diagnosticado de embolismo pulmonar, se recomienda realizar trombolisis en el seno de la resucitación cardiopulmonar mediante bolo de 50 mg de rTPA que puede ser repetido, así mismo se recomienda mantener la RCP al menos 30 minutos tras la administración de rTPA.</p>

Actividades (2-3, 8-10, 16-17)	
7. Cardiología. Servicio de Hemodinámica.	<p style="text-align: center;">Médico de guardia de Hemodinámica</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN para tratamiento farmacoinvasivo dirigido por cateterismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes con TEP de Alto Riesgo que presenten localización central y una PSAP > 45mmHg (si no se puede medir en ecocardiograma se puede realizar cateterismo para cuantificación de la PSAP y actuar en consonancia con su valor) y : <ul style="list-style-type: none"> Alto riesgo de sangrado (HAS-BLED ≥ 3) Fallo tratamiento fibrinolítico sistémico, o alta probabilidad de muerte inmediata Una vez estratificado el paciente, si se decide intervencionismo se contactará con la guardia de Cardiología que avisará a la guardia de Hemodinámica. Se informará al paciente del procedimiento y se entregará el Consentimiento Informado (Anexo 9)
	<p style="text-align: center;">Médico de guardia de Hemodinámica</p> <p>SALA DE HEMODINAMICA</p> <ul style="list-style-type: none"> Abordaje radial con 4 o 5F para monitorizar PA sistémica. Administración de 2500U de heparina sódica por el introductor venoso. Canulación de vena femoral con 6F para introducir catéter pig-tail hasta arterias pulmonares, midiendo la PSAP (si se encuentra por encima de 45mmHg se comienza con terapia farmacoinvasiva). Inyección de contraste en ambas pulmonares para visualizar trombo. Infusión de fibrinolítico local, alteplasa (rtPA) 20 mg. Esperar 15 minutos y fragmentar trombo con el propio catéter pig-tail Intercambia introductor 6F por uno 10F mediante guía 0,035 de 260cm. Introducir catéter de aspiración Pronto 10F y aspirar en ambas pulmonares El objetivo es: en TEP masivo o de alto riesgo, estabilización del paciente y descenso significativo de la PSAP y en TEP no masivo o riesgo intermedio-alto, descenso de la PSAP. Retirar introductor venoso a las 4 horas por compresión manual.

Algoritmo de actuación en TEP agudo en función de la estratificación del riesgo





Actividades (1-3, 12-14)		
8. Personal sanitario de planta de hospitalización de Neumología	Enfermero/a	<ul style="list-style-type: none"> Durante la estancia en la planta de hospitalización, se vigilará y registrará el estado del paciente, constantes vitales y oximetría.
	Médico/a de planta Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> La heparina no fraccionada (HNF) i.v. debe utilizarse en: TEP de alto riesgo, cuando pueda ser necesario revertir el efecto anticoagulante rápidamente o en pacientes con riesgo hemorrágico alto. En ausencia de estas condiciones se prefiere desde el principio la heparina de bajo peso molecular sc (ver dosis en Anexo 8). El tratamiento con heparina puede administrarse desde el primer día conjuntamente con anticoagulantes orales (dicumarínicos), retirando la heparina a los 4-5 días. La dosis de dicumarínicos debe ajustarse para conseguir un INR entre 2 y 3. El tratamiento anticoagulante debe mantenerse durante 3 meses en pacientes con TEP debido a factores de riesgo transitorios (<i>Provocado</i>). Si el TEP no tiene factor de riesgo conocido (<i>No provocado</i>), se recomienda mantener un tratamiento extendido, dependiendo del balance entre el beneficio de evitar recurrencias y el riesgo hemorrágico en cada caso. Si dolor torácico pleurítico, pautar antiinflamatorios no esteroideos en un plazo no mayor de 24 a 48 h. Su administración no aumenta el riesgo de sangrado en la fase aguda de la TEP. Administrar oxigenoterapia suplementaria para mantener una adecuada oxigenación del paciente. En pacientes con ETEV y cáncer se recomienda mantener la anticoagulación con HBPM. En la actual Guía de la ACCP sobre Terapia Antitrombótica se sugiere que en los pacientes con TVP o EP sin cáncer se utilice tratamiento a largo plazo con dabigatrán, rivaroxaban, apixaban o edoxabán (anticoagulantes de acción directa), mejor que con antagonistas de la vitamina K (AVK). (Nivel de evidencia 2B). La principal limitación es la falta de financiación en España de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) para el tratamiento de la ETEV.
	Médico/a de planta Estudios complementarios	<ul style="list-style-type: none"> Se solicitará doppler venoso de miembros inferiores para despistaje de trombosis venosa profunda (TVP) si no se ha realizado previamente. Realizar anamnesis por aparatos detallada, especialmente en aquellos casos sin factores de riesgo identificables para ETEV. Los estudios complementarios posteriores se solicitarán en base a hallazgos relevantes en la historia clínica o ante sospecha de neoplasia oculta: marcadores tumorales, ecografía/TC abdomino-pélvico (torácico, si no se ha realizado previamente), mamografía, estudio prostático o PET entre otros. No se recomienda la búsqueda sistemática de neoplasia oculta en pacientes con un episodio de TEP no provocada si no hay clínica o exploraciones complementarias básicas que orienten a su presencia.



Actividades (2)	
9. Personal sanitario de Hematología	<p>Médico de hematología (Unidad de hemostasia)</p> <ul style="list-style-type: none">• Efectuar los controles de coagulación necesarios y los correspondientes reajustes del tratamiento anticoagulante con heparina y/o dicumarínicos, de forma que se mantenga un nivel adecuado de anticoagulación.• En el caso de la HNF, debe mantenerse un TTPA entre 1.5 y 2.5 veces el límite superior de la normalidad del valor control y en el caso de los dicumarínicos debe conseguirse un INR en torno a 2.5 (entre 2 y 3).• Para identificar las trombocitopenias secundarias a heparina, se efectuarán recuentos plaquetarios a las 24 horas de iniciar dicho tratamiento y tras 7-10 días del mismo.• Descartar estados de hipercoagulabilidad primaria, en sujetos menores de 50 años con TEP recurrente o con fuerte historia familiar de tromboembolismo. Aunque se sospeche precozmente un estado de hipercoagulabilidad, generalmente su estudio se completará posteriormente, una vez se haya completado el tratamiento en fase aguda, durante el seguimiento ambulatorio del paciente.• En caso de recurrencias del TEP, valorar si han ocurrido a pesar de un nivel adecuado de anticoagulación.

Actividades (2)	
10. Cirugía vascular/ Radiología Intervencionista	<p>Implantación de filtro en vena cava inferior</p> <p>En pacientes con TEP confirmado, se debe considerar la implantación de un filtro en vena cava inferior en las siguientes circunstancias:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cuando la anticoagulación está contraindicada• Cuando ha recurrido el TEP, a pesar de un nivel adecuado de anticoagulación (Nivel evidencia 1B)• En pacientes de muy alto riesgo (hipertensión pulmonar severa, Cor Pulmonale crónico, etc.), en los que un nuevo TEP podría ser fatal



11. Personal sanitario de la planta de Neumología		Actividades
	Médico/a planta	<ul style="list-style-type: none">• Emisión de un informe clínico de asistencia, donde se especifique claramente: el estado clínico del paciente, las exploraciones realizadas y las pendientes con sus fechas correspondientes y con indicación explícita del lugar y fecha de revisión, para garantizar la continuidad asistencial. Debe especificarse igualmente el tratamiento, incluyendo normas preventivas y recomendaciones• En los casos de TEP con evidencia de trombosis venosa profunda (TVP) proximal de MMII, se recomienda añadir al tratamiento medias elásticas de compresión gradual que deben usarse de forma rutinaria para prevenir el síndrome postrombótico.• Informar al paciente y a la familia acerca del proceso, de sus factores favorecedores y de las medidas preventivas para evitarlos. Informar de los efectos colaterales del tratamiento anticoagulante y de sus interacciones con otros fármacos.• Indicar en el informe la fecha de control y seguimiento del tratamiento anticoagulante por parte del servicio de Hematología.• Especificar en el informe de alta la fecha de revisión en consulta monográfica de Tromboembolismo Pulmonar del Servicio de Neumología (Agenda NMLX-11).

Nota: Las actividades 12-15 corresponden al seguimiento ambulatorio del paciente y comienzan tras el alta hospitalaria del mismo. Su finalidad es garantizar la continuidad asistencial.

12. S. Admisión		Cita previa del Hospital
	Administrativo/a	<ul style="list-style-type: none">• Tramitar citas para seguimiento en consultas externas.• Registro informatizado de datos de filiación/administrativos de pacientes correctamente identificados y actualizados.



Actividades (1-3, 13-15)	
13. Consulta monográfica de Neumología de Tromboembolismo Pulmonar	<p style="text-align: center;">Médico/a Consulta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consulta Monográfica de Tromboembolismo Pulmonar, perteneciente al Servicio de Neumología (Agenda NML-X11), con actividad los miércoles de 12 a 15 horas • Seguimiento ambulatorio de pacientes que han sido diagnosticados de TEP, tras el alta hospitalaria, el seguimiento de estos pacientes debe estar adecuadamente programado para verificar su respuesta al tratamiento, su evolución clínica, las posibles recurrencias de TVP/TEP y/o las complicaciones. • La frecuencia de las revisiones deberá individualizarse en función de la presencia de factores de riesgo de TEP, necesidad ampliar estudios, magnitud del TEP previo y su grado de resolución, así como de la presencia comorbilidades. • En general, la primera revisión del paciente debe programarse entre las 6 y 12 semanas tras el alta hospitalaria, con revisiones a los 3 meses, 6 meses y posteriormente individualizadas. Esta programación se individualizará en función de cada caso. • Pacientes con TEP y TVP se realizará ecografía venosa control al 6º mes. • Tras la fase aguda de TEP, se solicitará estudio de trombofilia especialmente a pacientes menores de 50 años, sin factores de riesgo identificables para ETEV, pacientes con ETEV recurrente, localización inusual o historia familiar de ETEV. • En pacientes con TEP no provocado se valorará de manera individualizada la realización de estudio de extensión para despistaje de neoplasia oculta. • En casos de TEP sobre patología respiratoria de base, que hayan sido dados de alta con oxigenoterapia domiciliaria, se realizará gasometría arterial para valorar necesidad de mantenimiento o retirada. • De manera individualizada se solicitará Dímero D control, especialmente en pacientes varones en los que se plantee la retirada de la anticoagulación. Esta determinación se realizará previa a la retirada de la anticoagulación y al mes de haber suspendido el tratamiento. • En casos de TEP en los que se haya objetivado datos de disfunción cardíaca derecha y/o hipertensión pulmonar en fase aguda, se solicitará ecocardiograma control. Así como en todos aquellos casos en los que se sospeche hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). • La duración de la anticoagulación se realizará de manera individualizada, teniendo en cuenta la presencia o no de factores de riesgo persistentes o transitorios para ETEV, con un tratamiento mínimo de 3 meses. • Se valorará el tratamiento extendido (sin fecha límite de fin) en aquellos pacientes con ETEV no provocada, valorando durante el seguimiento el riesgo hemorrágico frente al riesgo de recurrencia de ETEV. • Los casos de pacientes con TEP y tratamiento extendido deberán mantener seguimiento en consulta. • Se sabe que el AAS es mucho menos eficaz en la prevención de recurrencia de ETEV que los anticoagulantes, por lo que no se considera una alternativa al tratamiento anticoagulante en los pacientes que tienen indicación de tratamiento extendido. Sin embargo, en casos individualizados de pacientes en los que se ha decidido suspender la anticoagulación, el AAS después del tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de recurrencia de ETEV tras un primer TEV no provocada, sin aumentar significativamente el riesgo de hemorragia, por ello en pacientes con TEP no provocada en los que se suspende la anticoagulación y no tienen contraindicación al AAS, se sugiere el AAS para prevenir la recurrencia de ETEV.



Cita previa de Atención Primaria	
14. S. Admisión	<p>Administrativo/a</p> <ul style="list-style-type: none">• Buena gestión de plazos de cita.• Gestionar cita para Médico de Atención Primaria• Posibilidad de citación telefónica/<i>on-line</i>

Actividades	
15. Médico de Atención Primaria	<p>Médico de Atención Primaria</p> <ul style="list-style-type: none">• Vigilancia Clínica del paciente y seguimiento a largo plazo• Accesibilidad flexible y ágil, en función de las necesidades del paciente.• Seguimiento adecuado del cumplimiento y la respuesta al tratamiento. En concreto, vigilancia estrecha de los controles de coagulación.• Educación sanitaria. Información sobre medidas preventivas de TVP y TEP.• Información y promoción de hábitos saludables y de control de factores de riesgo para TVP y TEP.• Informar de los efectos colaterales del tratamiento anticoagulante y de sus interacciones con otros fármacos.• Vigilancia periódica de síntomas-signos de nuevos episodios de TVP y TEP.• Identificación correcta y remisión sin demora de situaciones de agravamiento que requieran nueva consulta de Atención Especializada.



Actividades (18)	
Consentimiento informado (Anexo 9)	<p>Profesionales sanitarios Consideraciones generales</p> <p>La ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica recoge que toda actuación en el ámbito de la salud de un paciente necesita su consentimiento libre y voluntario, siendo, por regla general, de forma verbal.</p> <p>Con todo, se prestará por escrito en los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none">• intervención quirúrgica• procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores• en general, en procedimientos que supongan riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente. <p>Se consideran límites del consentimiento informado:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cuando la no intervención suponga un riesgo para la salud pública.• Cuando no esté capacitado para tomar decisiones, en cuyo caso el derecho corresponderá a sus familiares.• Cuando la urgencia no permita demoras por poderse ocasionar lesiones irreversibles o existir peligro de fallecimiento. <p>Se otorgará el consentimiento por representación en los siguientes supuestos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cuando el paciente no sea capaz de tomar decisiones, a criterio del médico responsable de la asistencia, o su estado físico o psíquico no le permita hacerse cargo de su situación. Si el paciente carece de representante legal, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.• Cuando el paciente esté incapacitado legalmente.• Cuando el paciente menor de edad no sea capaz intelectual ni emocionalmente de comprender el alcance de la intervención. En este caso, el consentimiento lo dará el representante legal del menor después de escuchar su opinión se tiene doce años cumplidos. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con dieciséis años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación. Con todo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los padres serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la toma de la decisión correspondiente. <p>La prestación del consentimiento por representación será adecuada a las circunstancias y proporcionada a las necesidades que haya que atender, siempre en favor del paciente y con respeto a su dignidad personal. El paciente participará en la medida del posible en la toma de decisiones a lo largo del proceso sanitario. Si el paciente es una persona con discapacidad, se le ofrecerán las medidas de apoyo pertinentes, incluida la información en formatos adecuados, siguiendo las reglas marcadas por el principio del diseño para todos de manera que resulten accesibles y comprensibles a las personas con discapacidad, para favorecer que pueda prestar por sí su consentimiento.</p>



2. Entrada a través de Consulta de Médico de Familia y Punto de Atención Continuada de Atención Primaria (PAC-AP)

La presentación clínica del TEP es muy variable, en ocasiones con poca expresividad clínica y síntomas inespecíficos como disnea de inicio súbito inexplicado, taquipnea, dolor torácico pleurítico, ansiedad, tos, hemoptisis y síncope, por lo que su sospecha clínica y diagnóstico supone un auténtico reto para el MAP. Su sospecha clínica es crucial para una adecuada toma de decisiones, que influirá claramente en el pronóstico del paciente, teniendo en cuenta que sin tratamiento, el TEP está asociado a una mortalidad del 30%, que se reduce al 2-8%, tras una identificación diagnóstica precisa seguida de un tratamiento anticoagulante adecuado.

Por las características de la Atención Primaria, sin acceso inmediato a estudios complementarios de laboratorio (dímero D) ni pruebas de imagen específicas, la sospecha diagnóstica se basará únicamente en una anamnesis detallada, la evaluación de factores de riesgo (*Tabla 1*), una clínica sugestiva (Anexo 2) y las escalas de probabilidad clínica (Wells y Ginebra) (Anexo 3).

COMPONENTES:

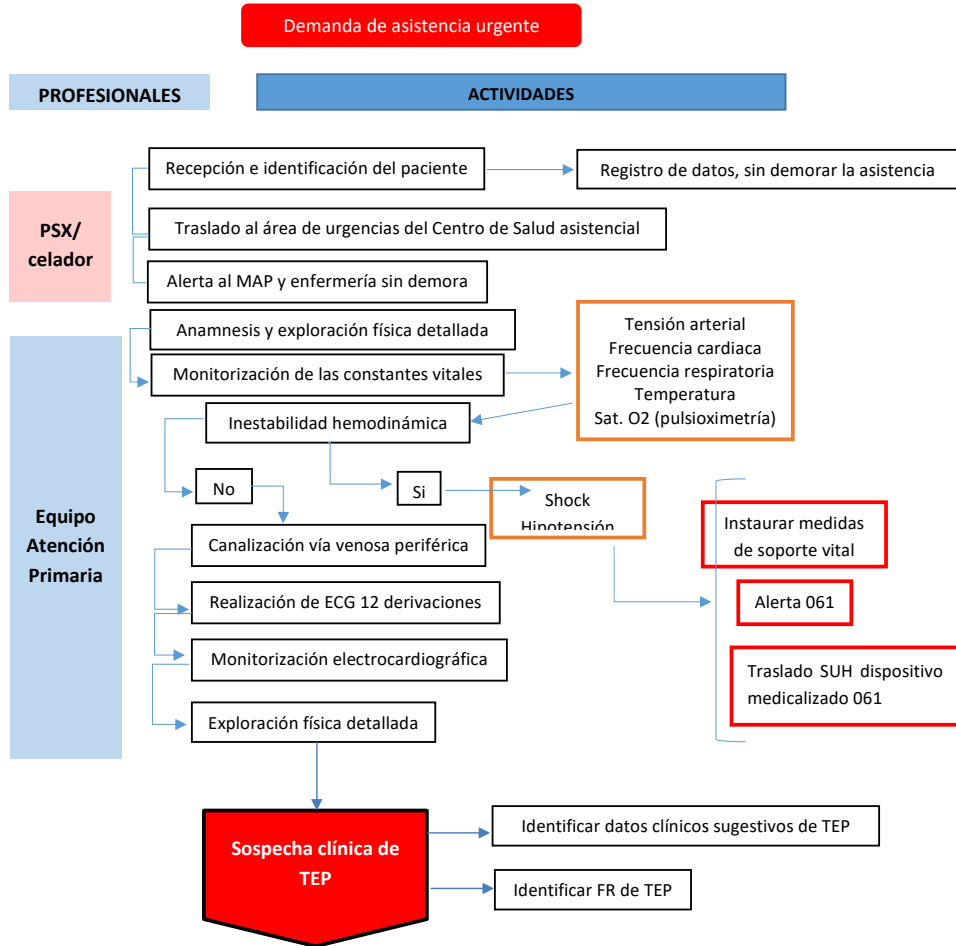
Que	Consulta urgente en el Centro de Salud.
Quien	PSX
Actividad	Recepción e identificación del paciente.
	Registro de la demanda de asistencia médica.
	Motivo básico de consulta.
	Alerta al MAP responsable sin demora.
	Alerta enfermera responsable sin demora.
	Ubicación del paciente en la sala de urgencias del centro de salud.
	Disponibilidad de colaboración en caso necesario.

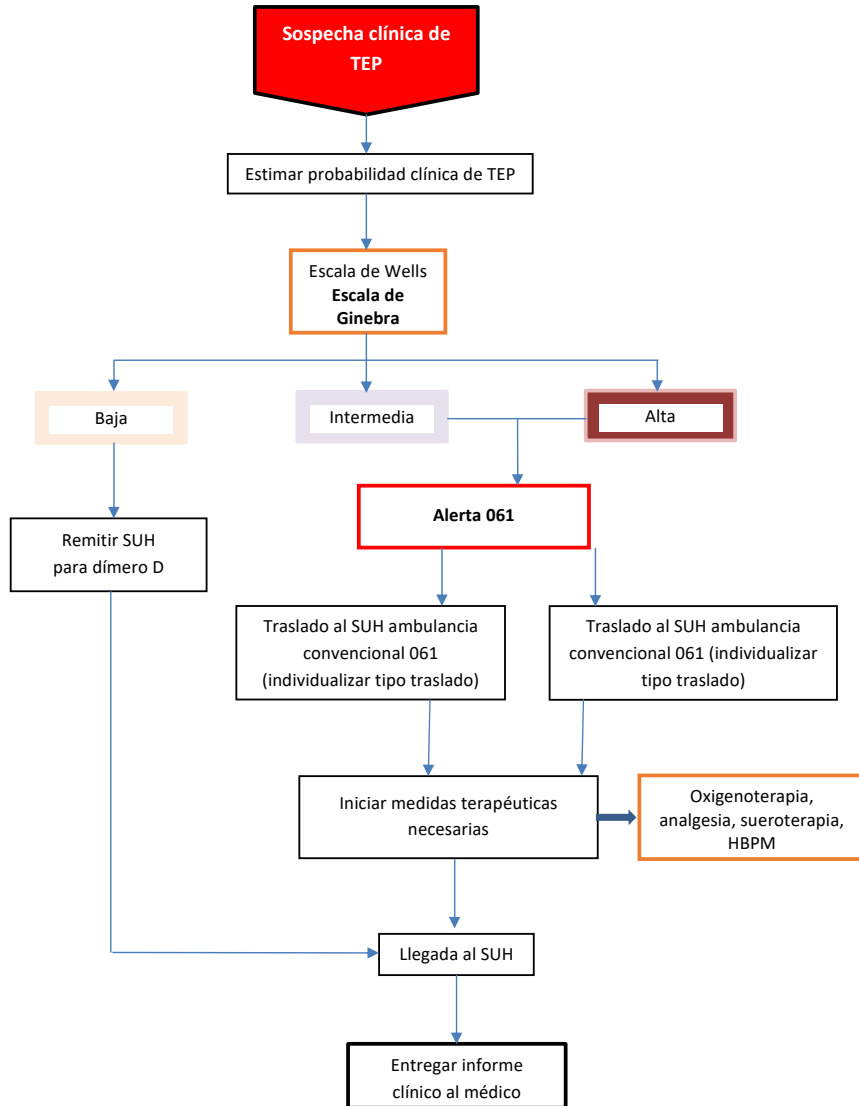
Que	Consulta urgente en el Centro de Salud.
Quien	Enfermera
Actividad	Monitorización constantes (TA, FC, FR, Sat O ₂ , T ^º).
	Monitorización cardiaca.
	Realización ECG.
	Canalización vía venosa periférica.
	Administración de fármacos si es requerida para ello.

Que	Consulta urgente en el Centro de Salud.
Quien	MAP
Actividad	Anamnesis del episodio.
	Exploración física detallada.
	Evaluación de los FR para TEP.
	Realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas.
	Establecer la sospecha clínica de TEP ante FR y datos clínicos compatibles
	Valoración estabilidad / inestabilidad hemodinámica del paciente.
	Iniciar las medidas terapéuticas necesarias.
	Establecer la probabilidad de TEP en base a las escalas Wells / Ginebra.
	Indicar el traslado en base a su sospecha clínica.
	Indicar la modalidad de traslado en base a la probabilidad de TEP.
	Activar al 061 en caso de necesitar traslado medicalizado.
	Emitir un informe clínico para asegurar la continuidad asistencial.
	Informar al paciente y familiares.

ARQUITECTURA DEL PROCESO

2. Entrada a través de Consulta de Médico de Familia y Punto de Atención Continuada de Atención Primaria (PAC-AP)







COMPONENTES

2. Entrada a través de Consulta de Médico de Familia y Punto de Atención Continuada de Atención Primaria (PAC-AP)

Actividades	
1. Identificación y recepción del paciente	<p>Personal de Servicios Xerais (PSX) / Celador</p> <ul style="list-style-type: none">• Recepcionar e identificar al paciente, registrando sus datos de filiación, si la situación lo permite y sin demorar la asistencia médica.• Trasladar al paciente al área del Centro de Salud destinada a la atención de las urgencias y emergencias, identificará el motivo básico por el que el paciente demanda asistencia médica e inmediatamente alertará al médico y enfermera responsables del paciente.• El PSX estará atento y disponible para ayudar a los profesionales sanitarios en lo que puedan precisar (desvestir al paciente, ayudar a movilizarlo...)• Será el encargado de establecer comunicación con la central de emergencias sanitarias 061 en caso de que sea requerido para ello por parte de los profesionales sanitarios.• El traslado se realizará si es necesario en silla de ruedas o camilla, priorizando la atención del que presente signos de inestabilidad o afectación del estado general



Actividades	
Enfermero/a de AP	<ul style="list-style-type: none"> • Registro de constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno) • Canalización de acceso venoso periférico con llave de tres pasos si precisa • ECG de 12 derivaciones. • Monitorización del paciente si precisa.
Médico de AP	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes en estado crítico, con inestabilidad hemodinámica o shock, buscar las causas y tratar las identificables (arritmias, sepsis, IAM...). • Instaurar las medidas de soporte vital necesarias en cada caso y alertar de forma inmediata al 061 para realizar el traslado al Servicio de Urgencias Hospitalarias en un dispositivo medicalizado para su estabilización y tratamiento definitivo. • Realizar anamnesis detallada y exploración física sistemática para establecer una sospecha diagnóstica de TEP. • Buscar específicamente factores de riesgo o predisponentes (Tabla 1). • Buscar los datos clínicos más frecuentemente asociados al TEP (Tabla 2). • En el informe asistencial deben quedar registrados las constantes vitales, los factores de riesgo y los datos clínicos sugestivos de TEP. • Realizar una estimación de la probabilidad clínica de TEP, asociando la presencia de factores de riesgo y de datos clínicos típicos de TEP, mediante las escalas de probabilidad clínica de Wells y Ginebra (Tabla 3 y 4), estratificando a los pacientes en probabilidad, baja, intermedia y alta. • En aquellos pacientes sin inestabilidad hemodinámica considerados de "alta probabilidad" y una proporción variable de los de "probabilidad intermedia" (dependiendo de la valoración individual de cada caso), serán considerados como "sospecha clínica fundada o razonada de TEP". En ellos se hará vigilancia y control estricto del estado físico y constantes, monitorización ECG continua y oximetría, con traslado al SUH a través del 061 en ambulancia medicalizada lo más rápidamente posible. Siempre que sea posible, se avisará al hospital de destino. • Durante el traslado se realizará una monitorización ECG continua y de oximetría, registro de constantes, evaluación clínica permanente y tratamiento adecuado a la sospecha clínica. Se instaurarán medidas terapéuticas con heparina IV o SC, salvo contraindicaciones (HNF i.v., en caso de sospecha de TEP masivo, paciente inestable y ante la necesidad de reversibilidad inmediata), oxigenoterapia suplementaria en caso de hipoxemia, mejora de la situación hemodinámica en pacientes inestables y correcto control del dolor. • Los pacientes con probabilidad clínica de TEP intermedia serán trasladados de manera urgente al SUH mediante ambulancia convencional del 061. Se individualizará la necesidad de realizar el traslado medicalizado. • Los pacientes con probabilidad clínica de TEP baja deben ser remitidos al SUH para la realización de un dímero D para descartar la sospecha clínica establecida en Atención Primaria. • En cualquier caso, el médico de AP será en el encargado de informar al paciente y a la familia sobre el proceso y acerca de la decisión tomada. Se emitirá un informe clínico donde se especifique: antecedentes, clínica actual del paciente, exploración física, constantes, y tratamiento administrado y se adjuntarán las pruebas complementarias realizadas (ECG, Rx de tórax, etc). • La transferencia del paciente se realizará aportando dicho informe clínico al médico receptor, que recogerá la información relevante e incluirá la evolución clínica y el tratamiento dispensado.

2. Protocolo general de atención del paciente con sospecha de TEP en AP



Seguimento en AP tras hospitalización por TEP		Actividades
	Equipo de atención primaria (EA)	<ul style="list-style-type: none">• Tras el alta del paciente del hospital, el EA contactará con el paciente a través del programa "Conecta 72".• El tratamiento médico al alta del paciente debe estar correctamente conciliado con la medicación habitual del paciente y correctamente actualizada la hoja de prescripción con las recetas correctamente emitidas en IANUS y con la duración estimada del tratamiento, para que el paciente pueda acudir a la oficina de farmacia a retirar la medicación prescrita tras el alta. Constará básicamente de dicumarínicos, que se mantendrán durante un mínimo de 3 a 6 meses, con los correspondientes controles para conseguir un INR entre 2 y 3.• La accesibilidad al EA debe ser flexible y ágil, en función de las necesidades del paciente. Serán los encargados de monitorizar adecuadamente el cumplimiento y la respuesta al tratamiento. En concreto, la monitorización estrecha de los controles de coagulación. Instaurarán medidas de educación sanitaria con información sobre medidas preventivas de TVP y TEP, a su vez se dará información y promoción de hábitos saludables y de control de factores de riesgo para TVP y TEP.• Se informará al paciente de los efectos colaterales del tratamiento anticoagulante y de sus interacciones con otros fármacos.• Se vigilarán de forma periódica la aparición de síntomas o signos de nuevos episodios de TVP y TEP ante los que se remitirá sin demora a una nueva consulta de Atención Especializada.



7. INDICADORES DE EVALUACIÓN (19)

1. Confirmación por imagen del diagnóstico de TEP.

Definición: porcentaje de pacientes con diagnóstico confirmado de TEP mediante alguna prueba de imagen. El fundamento de este indicador es que aunque la sospecha de TEP basta para iniciar el tratamiento urgente con heparina, se debe confirmar siempre mediante una técnica de imagen antes de establecer un diagnóstico definitivo que va a suponer mantener a un paciente anticoagulado durante meses.

- Fórmula:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con TEP confirmado con alguna técnica de imagen}}{\text{N}^\circ \text{ total de pacientes diagnosticados de TEP}} \times 100$$

- Estándar: 90%
- Fuente: IANUS (auditorías)
- Resultado 2016: 99,1%

2. Estratificación de riesgo del paciente con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.

Definición: porcentaje de pacientes en los que se ha registrado en la historia clínica la estratificación de riesgo mediante la escala pronóstica de mortalidad a los 30 días *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) o su forma simplificada (PESIs).

- Fórmula:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con diagnóstico de TEP y registro en la H}^\circ \text{ Clínica de la escala PES o PESIs}}{\text{N}^\circ \text{ total de pacientes diagnosticados de TEP}} \times 100$$

- Estándar: 90%
- Fuente: IANUS (auditorías)
- Resultado 2016: 100%

3. Tratamiento de recanalización en TEP de alto riesgo y sin contraindicaciones.

Definición: El fundamento de este indicador se basa en que en casos de TEP de alto riesgo está indicado el tratamiento fibrinolítico (en nuestro Complejo se da prioridad al uso de rTPA), habitualmente sistémico. Si éste fallara, hubiera riesgo de muerte inminente o riesgo hemorrágico elevado (3 o más puntos de la escala HAS-BLED) se propondrá tratamiento fibrinolítico farmacoinvasivo (disponible a partir de 2017).

- Fórmula:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con TEP de alto riesgo que reciben tratamiento de recanalización}}{\text{N}^\circ \text{ total de pacientes con TEP de alto riesgo y sin contraindicaciones}} \times 100$$

- Estándar: >75%
- Fuente: IANUS (auditorías)
- Resultado 2016: 100%



4. Mortalidad

4.1. Mortalidad intrahospitalaria (por cualquier causa).

Definición: porcentaje de pacientes diagnosticados de TEP que fallecen durante su estancia hospitalaria por cualquier causa.

- Fórmula:

$$\frac{\text{Nº de pacientes ingresados por TEP fallecidos durante el ingreso hospitalario por cualquier causa}}{\text{Nº total de pacientes ingresados por TEP}} \times 100$$

- Estándar: < 10%
- Fuente: CMBD-H
- Resultado 2016: 1,9%

4.2. Mortalidad global a los 30 días

Definición: porcentaje de pacientes diagnosticados de TEP que fallecen durante el primer mes desde su ingreso, por cualquier causa.

- Fórmula:

$$\frac{\text{Nº de pacientes ingresados por TEP y fallecidos en el primer mes por cualquier causa}}{\text{Nº total de pacientes ingresados por TEP}} \times 100$$

- Estándar: <5%
- Fuente: Registro del Servicio de Neumología
- Resultado 2016: 1,9%

4.3. Mortalidad específica a los 30 días

Definición: porcentaje de pacientes diagnosticados de TEP que fallecen durante el primer mes desde su ingreso, por causa directamente relacionada con el TEP.

- Fórmula:

$$\frac{\text{Nº de pacientes ingresados por TEP y fallecidos en el primer mes por causa directamente relacionada}}{\text{Nº total de pacientes ingresados por TEP}} \times 100$$

- Estándar: <10%
- Fuente: Registro del Servicio de Neumología
- Resultado 2016: 0,9%

5. Porcentaje de hemorragias mayores no fatales a los 30 días

Definición: porcentaje de pacientes diagnosticados de TEP que durante el primer mes desde su ingreso presentan un episodio de sangrado de cualquier localización que requiere ingreso hospitalario.

- Fórmula:

$$\frac{\text{Nº de pacientes con episodio hemorrági o en los primeros 30 días desde el ingreso por TEP}}{\text{Nº total de pacientes ingresados por TEP}} \times 100$$



- Estándar: <4%
- Fuente: Registro del Servicio de Neumología
- Resultado 2016: 3,8%

6. Reingresos por cualquier causa durante los 30 primeros días tras el alta inicial.

Definición: porcentaje de pacientes que reingresan por cualquier causa en el periodo de 30 días tras el alta hospitalaria inicial por TEP.

- Fórmula:

$$\frac{N^{\circ} \text{ de pacientes que reingresan por cualquier causa en los 30 primeros días tras el alta}}{N^{\circ} \text{ total de pacientes dados de alta por TEP}} \times 100$$

- Estándar: <8%
- Fuente: Registro del Servicio de Neumología
- Resultado 2016: 7,5%

7. Reingresos por TEP durante los 30 primeros días tras el alta inicial.

Definición: porcentaje de pacientes que reingresan con el mismo diagnóstico de TEP en el periodo de 30 días tras el alta hospitalaria inicial.

- Fórmula:

$$\frac{N^{\circ} \text{ de pacientes que reingresan por TEP en los 30 primeros días tras el alta}}{N^{\circ} \text{ total de pacientes dados de alta por TEP}} \times 100$$

- Estándar: <4%
- Fuente: Registro del Servicio de Neumología
- Resultado 2016: 0,9%

8. Seguimiento de pacientes en consulta monográfica de TEP

Definición: porcentaje de pacientes con diagnóstico de TEP que son seguidos en consulta monográfica.

- Fórmula:

$$\frac{N^{\circ} \text{ de pacientes dados de alta con el diagnóstico de TEP que son seguidos en consulta monográfica}}{N^{\circ} \text{ total de pacientes dados de alta por TEP}} \times 100$$

- Estándar: >75%
- Fuente: Aplicación Clínica. Registro del Servicio de Neumología.
- Resultado 2016: 89,6%



8. AUTORES/REVISORES

AUTORES

- Dra. Nuria Rodríguez Núñez. Servicio de Neumología.
- Dr. Gerardo Atienza Merino. Unidad de Calidad.
- Dra. Helena Esteban Cartelle. Servicio de Farmacia.
- Dr. Cristobal Galbán Rodríguez. Servicio de Medicina Intensiva.
- Dr. José Ramón Gonzalez-Juanatey. Servicio de Cardiología.
- Dra. Beatriz Pais Iglesias. Subdirectora de Calidad.
- Dra. Milagros Pedreira Pérez. Servicio de Cardiología.
- Dr. Daniel Rey Aldana. Médico de Atención Primaria.
- Dra. María Teresa Rodríguez Jato. Servicio de Farmacia.
- Dr. Juan Carlos Sanmartín Pena. Servicio de Cardiología.
- Dr. Luis Valdés Cuadrado. Servicio de Neumología.
- Dra. Carmen Varela Donoso. Servicio de Urgencias.
- Dr. Henrique Villena García. Servicio de Urgencias.

REVISORES

- Dirección de Procesos Asistenciais.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Uresandi F, Monreal M, García-Bragadoc F et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. Arch Bronconeumol. 2013;49:534–47.
2. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2016; 149(2):315-352.
3. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014 Dec 1;35 (45):3145-6.
4. Rafael Vázquez García et al. Tromboembolismo Pulmonar: proceso asistencial integrado. 2ª ed. Sevilla, Consejería de Salud, 2007.
5. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003;58:470–484.
6. Meyer G, Vicaut E, Danays T. et al Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. Pulmonary Embolism Thrombolysis Study (PEITHO). N Engl J Med 2014;370:1402-11.
7. Goldhaber SZ. PEITHO Long-Term Outcomes Study: Data Disrupt Dogma. J Am Coll Cardiol. 2017 Mar 28;69(12):1545-1548.
8. William T. Kuo, Michael K, John D et al. Catheter-directed Therapy for the Treatment of Massive Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis of Modern Techniques. J Vasc Interv Radiol 2009; 20:1431–1440.
9. William T. Kuo , Arjun Banerjee , Paul S. Kim, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT) Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. CHEST 2015; 148 (3): 667 – 673.



10. Patel N, Patel NJ, Agnihotri K, et al. Utilization of catheter-directed thrombolysis in pulmonary embolism and outcome difference between systemic thrombolysis and catheter-directed thrombolysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015 Dec 1;86(7):1219-27.
11. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9.
12. Rodríguez-Núñez N, Ruano-Raviña A, Abelleira R et al. Factors Influencing Hospital Stay for Pulmonary Embolism. A Cohort Study. *Arch Bronconeumol.* 2017 Feb 23. [Epub ahead of print] English, Spanish. PMID: 28238515.
13. Van Doormaal FF, Terpstra W, Van der Griend R, Prins MH, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011; 9: 79–84.
14. Monreal M, Lensing AWA, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 876–81.
15. Simes J, Becattini C, Agnelli G, et al. Aspirin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. The INSPIRE Collaboration. *Circulation.* 2014;130:1062-1071.
16. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Aug 24;8(10):1382-92.
17. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ 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.
18. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE no 274, de 15/11/2002. [Internet]. [citado 2 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>.
19. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Certificación en el proceso de asistencia hospitalaria de la tromboembolia pulmonar. [consultado 05 abr 2018]. Disponible en: <https://www.separ.es/?q=node/672>



10. ANEXOS

Anexo 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica

RIESGO ALTO

Prótesis o fractura de cadera o rodilla
Cirugía mayor
Politraumatismo
Daño espinal

RIESGO MODERADO

Inmovilización con férula de escayola de EEII
Ictus con parálisis de EI
Puerperio
TEP o TVP previa
Fármacos o dispositivos hormonales estrogénicos
Trombofilia
Cáncer
Quimioterapia
Fármacos antipsicóticos
Enfermedad inflamatoria intestinal
Artroscopia de rodilla
Catéteres o dispositivos venosos centrales

RIESGO BAJO

Edad avanzada
Cirugía laparoscópica
Reposo en cama > 3 días
Viajes prolongados de > 6-8 horas
Obesidad mórbida
Varices
Embarazo

Fuente: (1).

Anexo 2. Clínica sugestiva de TEP

SOSPECHA CLÍNICA

Disnea de nueva aparición
Empeoramiento de disnea habitual
Dolor pleurítico
Síncope o presíncope
Hemoptisis
Dolor y/o inflamación de MMII
Ansiedad y palpitaciones



Anexo 3. Escalas de probabilidade clínica de TEP

ESCALA DE WELLS	Puntos
Ausencia de diagnóstico alternativo máis probable	3
Signos de TVP	3
TEP o TVP previa	1,5
FC > 100	1,5
Cirurxía o inmovilización en las 4 semanas previas	1,5
Cáncer tratado durante los 6 meses previos o en tratamento paliativo	1
Hemoptisis	1
Baja probabilidade: 0-1 punto	
Intermedia: 2-6 puntos	
Alta: ≥ 7 puntos	

ESCALA DE GINEBRA	Puntos
Edad > 65 anos	1
Antecedente de TVP o TEP	3
Cirurxía con anestesia xeral o fractura ≤ 1 mes	2
Cáncer activo sólido/hematolóxico/curado ≤ 1 ano	2
Dolor unilateral en EEII	3
Hemoptisis	2
FC 75-94	3
FC ≥ 95	5
Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral	4
Baja probabilidade: 0-3 puntos	
Intermedia: 4-10 puntos	
Alta: ≥ 11 Puntos	

Anexo 4. Criterios diagnósticos PIOPED en la gammagrafía V/Q

PROBABILIDAD	Característica clínica
ALTA	<ul style="list-style-type: none"> 2 o máis defectos grandes de perfusión segmentaria (> 75% de un segmento) sin anormalidades en la gammagrafía de ventilación o en la radiografía de tórax, o sustancialmente maiores que los defectos de ventilación o que las alteraciones radiológicas coincidentes.
	<ul style="list-style-type: none"> Un segmento grande y 2 o máis defectos de perfusión segmentaria moderados (> 25% y ≤75% de un segmento), sin alteraciones coincidentes en la gammagrafía de ventilación o en la radiografía de tórax. 4 o máis defectos de perfusión segmentaria moderados sin alteraciones en la gammagrafía de ventilación o en la radiografía de tórax.
INTERMEDIA	<ul style="list-style-type: none"> Aquella que no es diagnóstica, o aquella que no cumple criterios para definirse como de alta o baja probabilidade, pero que tampoco se considera normal.
BAJA	<ul style="list-style-type: none"> Más de 3 defectos de perfusión segmentaria pequenos (< 25%), o un defecto de perfusión de cualquier tamaño con radiografía de tórax con anormalidad evidente.



Anexo 5. Marcadores ecocardiográficos de disfunción de VD

MARCADORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE DISFUNCIÓN DE VD

Tricuspid plane systolic excursion (TAPSE)
PSAP
Dimensiones de VD: DTD basal y medio
Flujo TSVD (doppler pulsado): Tiempo de aceleración transvalvular pulmonar
Insuficiencia pulmonar (doppler continuo)

Anexo 6. Escalas clínicas de valoración pronóstica: Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) y PESI simplificada (PESIs)

Escala PESI

Edad	1/año
Sexo varón	10
Cáncer	30
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
Frecuencia cardíaca ≥ 110 /min	20
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg	30
Frecuencia respiratoria ≥ 30 /min	20
Temperatura $< 36^{\circ}$ C	20
Estado mental alterado	60
Saturación $O_2 < 90$ %	20

Estratificación de riesgo

Clase I (riesgo muy bajo): < 65 puntos
Clase II (riesgo bajo): 66-85 puntos
Clase III (riesgo intermedio): 86-105 puntos
Clase IV (riesgo alto): 106-125 puntos
Clase V (riesgo muy alto): > 125 puntos

Escala PESI simplificada

Edad > 80 años	1
Cáncer	1
Enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca ≥ 110 /min	1
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg	1
Saturación $O_2 < 90$ %	1

Estratificación de riesgo

Riesgo bajo: 0 puntos
Riesgo alto: ≥ 1 punto (s)



Anexo 7. Pautas de tratamento de la fase aguda del TEP (opciones actuales recogidas en las Guías Clínicas)

Principio	Dosis	Intervalo
Bemiparina	115 UI/kg	Cada 24 h
Dalteparina	100 UI/kg 200 UI/kg	Cada 12 h Cada 24 h
Enoxaparina	1,0 mg/kg 1,5 mg/kg	Cada 12 h Cada 24 h
Nadroparina	85,5 UI/kg 171 UI/kg	Cada 12 h Cada 24 h
Tinzaparina	175 UI/kg	Cada 24 h
Fondaparinux	5,0 mg (< 50 kg) 7,5 mg (50-100 kg) 10 mg (> 100 kg)	Cada 24 h
Heparina no fraccionada	18 UI/kg/h	Perfusión
TROMBOLÍTICOS		
r-TPA	100 mg 0,6 mg/kg en 15 min (dosis máxima, 50 mg)	En 2 h
Urocinasa	4.400 UI/kg como dosis de carga en 10 min, seguida de 4.400 UI/kg/h	En 12-24 h
	Régimen acelerado: 3 millones UI	En 2 h
ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA*		
Apixabán	10 mg (día 1-7) 5 mg (a partir del día 8) 2,5 mg (a partir de los 3 meses)	Cada 12 horas Cada 12 horas Cada 12 horas
Dabigatrán	150mg Días 1-5 en combinación con HBPM	Cada 12 horas
Rivaroxabán	15 mg (días 1-21) 20 mg (a partir día 22)	Cada 12 h Cada 24 h
Edoxabán	60 mg Días 1-5 en combinación con HBPM	Cada 24 h

rtPA: activador del plasminógeno tisular recombinante.

*En la tabla se muestran los anticoagulantes de acción directa con indicación para el tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa en el momento de aprobación del PAI. Destacar que ninguno de ellos está financiado hasta la fecha con esta indicación.

Anexo 8. Riesgo hemorrágico. Escala HAS-BLED

Letra	Característica clínica	Puntos
H	Hipertensión	1
A	Funciones renal y hepática alteradas (1 punto cada una)	1 o 2
S	ACV	1
B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada (> 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2
Máximo, 9 puntos		

ACV: accidente cerebrovascular; INR: razón internacional normalizada.



Anexo 9. Modelo de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

- Artículo 8 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Artículo 4 de la Ley 3/2001, de 28 de mayo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes, modificada por la Ley 3/2005 de 7 de marzo.

TRATAMIENTO FARMACOVASIVO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Datos del paciente:

D./Doña _____ mayor de edad, con

DNI _____, domicilio en: _____

y teléfono _____

Manifiesto que:

- Fui informado/a por el Dr./a _____ perteneciente al **Servicio de _____ del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago**, sobre las características del procedimiento de tratamiento farmacovasivo del tromboembolismo pulmonar, así como la posibilidad de modificación de la técnica prevista si surgiera una situación inesperada.
- Comprendo la información recibida sobre el objetivo de la realización del procedimiento, los riesgos existentes y complicaciones previsibles derivadas, y los beneficios esperados, habiendo formulado y aclarado satisfactoriamente las dudas presentadas.



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

En consecuencia, decido de modo libre y consciente **otorgar el consentimiento** para la realización del procedimiento de **tratamiento farmacológico del tromboembolismo pulmonar**, conociendo que puedo revocarlo en cualquier momento anterior a su realización, sin necesidad de expresar la causa de la revocación.

Santiago de Compostela, a _____ de _____ de 20__

FIRMA DEL PACIENTE
/REPRESENTANTE LEGAL

FIRMA DEL FACULTATIVO

El paciente/ representante legal recibe copia de este documento

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

D./Doña _____ mayor de edad, con
DNI _____ y domicilio en: _____

_____ **revoco** con fecha _____ el consentimiento otorgado para la realización del procedimiento **tratamiento farmacológico del tromboembolismo pulmonar**.

FIRMA DEL PACIENTE
/REPRESENTANTE LEGAL



INFORMACIÓN AL PACIENTE

TRATAMIENTO FARMACOINVASIVO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En que consiste

Se trata de un tratamiento que sirve para reabrir alguna de sus arterias pulmonares centrales ocluida por un trombo o émbolo y evitar que se produzca una insuficiencia cardíaca derecha con afectación hemodinámica (hipotensión, mareo, pérdida de conocimiento), respiratoria (disnea, sensación de ahogo y trabajo respiratorio), un infarto pulmonar, o evitar la progresión de la inestabilidad cardio-respiratoria, si esta ya se ha producido, que ponga en peligro su integridad y su calidad de vida. El procedimiento es realizado con un equipo de angiografía (digital) por personal experto del Sº de Cardiología Intervencionista. Se emplea habitualmente anestesia local en la zona de punción vascular, y ocasionalmente sedación. Se pincha un vaso sanguíneo venoso, generalmente de la ingle y a continuación se introducen en su interior unos tubos flexibles, llamados catéteres, que llegarán hasta los vasos pulmonares principales que salen de la parte derecha de su corazón. A través del catéter que se hace avanzar hasta la lesión a tratar, se introducen agentes farmacológicos para disolver los trombos (fibrinolítico – alteplasa, rtPA) o dispositivos hasta destruir o extraer el coágulo alojado en la arteria a tratar. Por regla general, tras el procedimiento ingresará en el Sº de Medicina Intensiva (UCI) para proseguir con el tratamiento y con las medidas necesarias para intentar estabilizar y superar esta situación clínica grave. Para controlar el desarrollo del procedimiento se emplean un contraste yodado (que es introducido a través de los catéteres) y rayos X, que son radiaciones ionizantes. Finalizado el procedimiento, se extraerán estos tubos y se comprimirá con la mano y / o mecanismos de compresión en el lugar de la punción para que no se acumule sangre (hematoma).

Riesgos que puede presentar el procedimiento

La mayoría de los pacientes estable sometidos a este tratamiento no experimentan ninguna complicación grave, aunque el paciente puede sentir ligeras molestias en el punto de introducción de la anestesia local o de la punción venosa. No supone ningún perjuicio para el paciente. En pacientes más inestables y graves, con riesgo de muerte previa al procedimiento, pueden darse complicaciones graves, no solo derivadas de la técnica sino también de la propia situación clínica grave producida por el Tromboembolismo Pulmonar Masivo. Puede llegar a darse el fallecimiento.

Riesgos más frecuentes y menos graves

- Los comunes a cualquier angiografía o cateterismo como son la formación de un coágulo (trombo) en el vaso que se estudia, en el tubo (catéter) o en el lugar de acceso vascular que podría excepcionalmente dejar sin retorno venoso a la extremidad inferior que se punciona. Puede aparecer, como consecuencia, edema, hinchazón, acumulación de sangre o hematoma en el lugar de la punción, aunque esto ocurre solo en un 5% de los casos.
- Los derivados del uso de contraste yodado que podría excepcionalmente, desencadenar una reacción alérgica. Esta suele ser leve e inmediata (urticaria, picor, enrojecimiento,...) o de forma muy improbable grave (edema de laringe, caída de la tensión arterial,...), pudiendo llegar a producirse el fallecimiento en uno de cada cien mil estudios.

Riesgos menos frecuentes y más graves

- Rotura de la arteria pulmonar a tratar y sangrado como consecuencia de ello, pudiendo provocar una hemorragia pulmonar grave que podría requerir una intervención quirúrgica urgente o medidas invasivas para su tratamiento.



- Aunque se utilizan medicamentos para reducir la coagulabilidad, durante la embolización podría formarse un nuevo trombo en alguna de las arterias pulmonares próximas a la lesión, o como consecuencia de los medicamentos que se utilizan para reabrir el vaso podría facilitarse una hemorragia pulmonar o algún efecto adverso no descrito anteriormente ya que alteplasa aún no está autorizado para su utilización como terapia farmacoinvasiva, sin embargo, sus características moleculares y farmacocinéticas lo hacen adecuado para esta indicación.
- Se emplean rayos X que son radiaciones ionizantes. Su utilización es muy segura y sus ventajas son muy superiores a sus inconvenientes. Sin embargo existen algunos riesgos, aunque sean mínimos, derivados de la radiación. En adultos, la probabilidad de aparición de tumores como consecuencia de la radiación es remota.
- Las complicaciones podrían ser fatales e incluso llevar a la muerte, de forma más excepcional en los pacientes estables que en los más inestable y graves.

Riesgos personalizados:

- Si Vd. es alérgico a metales o al yodo (medios de contraste), debe advertirlo antes de realizar esta prueba.
- En los casos de enfermedad cardíaca o renal, estas patologías podrían verse agravadas por la utilización del contraste yodado.

Contraindicaciones

No existen contraindicaciones absolutas salvo en el caso de que Vd. padezca una enfermedad de Ehlers Danlos conocida.

Alternativas posibles

- En la actualidad la alternativa más accesible que existe es la introducción de un fármaco con capacidad de disolver los trombos de las arterias pulmonares (fibrinólisis) a través de un catéter venoso periférico o central. Son tratamientos similares a los utilizados en la trombectomía pero con dosis 3 veces superiores a la utilizada en esta técnica, lo que multiplicaría significativamente el riesgo de sangrado y sin posibilidad de obtener una imagen que confirme la eficacia del mismo.
- Otra alternativa que existe es la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (“a corazón abierto”) reservada para los pacientes graves con grandes trombos en el origen de las arterias pulmonares y que son alérgicos a los fármacos fibrinolíticos. Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntar al equipo médico, siendo atendido con mucho gusto.

Situaciones particulares y riesgos individualizados según la situación clínica del paciente

En su caso concreto (*puntualizar de ser preciso:)

Otras consideraciones

ANEXO 3. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425. ceic@xorg.es

galicia

DITAME DO COMITÉ DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Juan Manuel Vázquez Lago, Secretario do Comité de Ética da Investigación de Santiago-Lugo

CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 19/01/2016 o estudo:

Título: Duración de la estancia hospitalaria en los pacientes Ingresados por embolia pulmonar ¿Es posible predecirla?
Promotor: Luis Valdés Cuadrado
Tipo de estudo: Outros
Código de Rexistro: 2016/007

E, tomando en consideración as seguintes cuestións:

- A pertinencia do estudo, tendo en conta o coñecemento dispoñible, así coma os requisitos legais aplicables, e en particular a Lei 14/2007, de investigación biomédica, o Real Decreto 1716/2011, de 18 de novembro, polo que se establecen os requisitos básicos de autorización e funcionamento dos biobancos con fins de investigación biomédica e do tratamento das mostras biolóxicas de orixe humana, e se regula o funcionamento e organización do Rexistro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, a ORDE SAS/3470/2009, de 16 de decembro, pola que se publican as Directrices sobre estudos Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, e a Circular nº 07/2004, investigacións clínicas con produtos sanitarios.
- A idoneidade do protocolo en relación cos obxectivos do estudo, xustificación dos riscos e molestias previsibles para o suxeito, así coma os beneficios esperados.
- Os principios éticos da Declaración de Helsinki vixente.
- Os Procedementos Normalizados de Traballo do Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para a realización do estudo polo/a investigador/a do centro:

Centros	Investigadores Principais
C.H. Universitario de Santiago	Luis Valdés Cuadrado

En Santiago de Compostela, a 19 de xaneiro de 2016

O secretario

Juan M. Vázquez Lago



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Juan Manuel Vázquez Lago, Presidente del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 24/05/18 el estudio:

Título: Características de los pacientes con tromboembolismo pulmonar no provocado

Versión:

Promotor/a: Luis Valdés Cuadrado

Investigador/a: Luis Valdés Cuadrado

Código de Registro: 2018/299

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

- **Juan Manuel Vázquez Lago (Presidente).** Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Pilar Rodríguez Ledo (Vicepresidenta).** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Cristina Márquez Riveras (Secretaria).** Enfermera. Dirección Xeral de Saúde Pública.
- **Lorenzo Armenteros del Olmo (Secretario Suplente).** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Francisco Campos Pérez.** Biólogo. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.
- **Rosana Castelo Domínguez.** Farmacéutica de Atención Primaria. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Ricardo García Martínez.** Licenciado en Derecho. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Jaime Gulín Dávila.** Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Victor Herrán Carreira.** Paciente. ADIL-Asociación de Diabéticos Lucense.
- **María Jesús Lamas Díaz.** Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Guillermo José Prada Ramallal** Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.
- **Carlos Rodríguez Moreno.** Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Sandra Vidal Martínez.** Enfermera. Área de Gestión Integrada de Santiago
- **Rafael Carlos Vidal Pérez.** Médico especialista en Cardiología. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

El Presidente del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

Juan Manuel Vázquez Lago

VAZQUEZ LAGO JUAN MANUEL -
44829259M
Firma digitalizada por
VAZQUEZ LAGO JUAN MANUEL -
44829259M
Número de documento: 876
URL del documento: 8423259M
VAZQUEZ LAGO JUAN
44829259M
Firma digitalizada por
VAZQUEZ LAGO JUAN
44829259M
Fecha: 2018/02/15 10:13:42 CEST

ANEXO 4. PERMISOS DE LAS FIGURAS INCLUIDAS EN LA TESIS

European Respiratory Society hereby grants you permission to reproduce the material as requested and full acknowledgement must be given.

[2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society \(ERS\)](#)

Stavros V. Konstantinides, Guy Meyer, Cecilia Becattini, Héctor Bueno, Geert-Jan Geersing, Veli-Pekka Harjola, Menno V. Huisman, Marc Humbert, Catriona Sian Jennings, David Jiménez, Nils Kucher, Irene Marthe Lang, Mareike Lankeit, Roberto Lorusso, Lucia Mazzolai, Nicolas Meneveau, Fionnuala Ní Áinle, Paolo Prandoni, Piotr Pruszczyk, Marc Righini, Adam Torbicki, Eric Van Belle, José Luis Zamorano, The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) European Respiratory Journal 54 (3) 1901647; **DOI:** 10.1183/13993003.01647-2019 Published 9 October 2019

Material: Figures 1,3,4,5,6 and 7. Table 4.

Acknowledgement Wording: Reproduced with permission of the © ERS 2022: European Respiratory Journal 54 (3) 1901647; **DOI:** 10.1183/13993003.01647-2019 Published 9 October 2019

Copyright remains with © ERS 2022. These publications are copyrighted material and must not be copied, reproduced, transferred, distributed, leased, licensed, placed in a storage retrieval system or publicly performed or used in any way except as specifically permitted in writing by the publishers (European Respiratory Society), as allowed under the terms and conditions of which it was purchased or as strictly permitted by applicable copyright law. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given. Altering/Modifying Material: This is not permitted, however figures and illustrations maybe altered/adapted minimally to serve your work. Please be aware that the permission fee for the requested use of this material is waived in this instance but please be advised that your future requests for materials may attract a fee. This agreement is personal to you and may not be sublicense, assigned or transferred by you to any other person without our written permission. Any unauthorised distribution or use of this text may be a direct infringement of the **publisher's** rights and those responsible may be liable in law accordingly



"Green" open access and author archiving (where applicable)

Authors who do not wish to pay for their article to be published open access in the *ERJ* will still have their manuscripts made free to access via the *ERJ* online archive following the **journal's** 18-month embargo period. Authors also have licence to make their manuscripts available in an institutional (or similar) repository for public archiving, 12 months after final publication, provided the following requirements are met:

- 1) The final, peer-reviewed, author-submitted version that was accepted for publication is used (before copy-editing and publication).
- 2) A permanent link is provided to the version of the article published in the *ERJ*, through the dx.doi.org platform. For example, if your manuscript has the DOI 10.1183/13993003.06543-2018, then the link you provide must be <https://doi.org/10.1183/13993003.06543-2018>
- 3) The repository on which the manuscript is deposited is not used for systematic distribution or commercial sales purposes.
- 4) The following required archiving statement appears on the title page of the archived manuscript: **"This** is an author-submitted, peer-reviewed version of a manuscript that has been accepted for publication in the European Respiratory Journal, prior to copy-editing, formatting and typesetting. This version of the manuscript may not be duplicated or reproduced without prior permission from the copyright owner, the European Respiratory Society. The publisher is not responsible or liable for any errors or omissions in this version of the manuscript or in any version derived from it by any other parties. The final, copy-edited, published article, which is the version of record, is available without a subscription 18 months after the date of issue **publication."**

For manuscripts with Europe PMC funding (<https://europepmc.org/Funders/>), the author retains the right to provide a copy of the final, peer-reviewed author-supplied manuscript (before copy-editing and publication) for public archiving in compliance with the requirements of the funder, i.e. 6 months after final publication for authors with funding from Europe PubMed Central Funders Group members.

For articles with Coalition S funding (<https://www.coalition-s.org/organisations/>), the author retains the right to archive the peer-reviewed author-submitted manuscript (before copy-editing and publication) under a CC-BY licence without embargo.

If your research body or employer mandates an access or archiving model that is not addressed above, please contact journals@ersnet.org



ERS

Kay Sharpe
European Respiratory Society Permissions Editor
D +44 114 267 28 61

ERS 442 Glossop Road Sheffield S10 2PX United Kingdom
Central T +44 114 267 28 60 F +44 114 266 50 64 Wersnet.org

ANEXO 5. PERMISOS DE LAS REVISTAS PARA LA PUBLICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA TESIS



Dear Mrs. Nuria Núñez,

Nancy International Ltd Subsidiary AME Publishing Company has approved your recent request. Before you can use this content, you must accept the license fee and terms set by the publisher.

Use this [link](#) to accept (or decline) the publisher's fee and terms for this order.

Request Summary:

Submit date: 26-Mar-2023

Request ID: 600116968

Title: Journal of thoracic disease

Type of Use: Republish in a thesis/dissertation

Please do not reply to this message.

To speak with a Customer Service Representative, call +1-855-239-3415 toll free or +1-978-646-2600 (24 hours a day), or email your questions and comments to support@copyright.com.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: 1-855-239-3415 / +1-978-646-2600
support@copyright.com
[Manage Account](#)



FW: Archivos de bronconeumología - Nuria

Secretaría SEPAR <secretaria@separ.es>

vie 24/03, 9:05

Rodríguez Núñez, Nuria

Buenos días,

Acusamos recibo de su petición de utilización del artículo Factores que influyen en la estancia hospitalaria por embolia pulmonar. Un estudio de cohortes publicado en Archivos de bronconeumología en agosto de 2017, del cual es autora.

No tenemos inconveniente en que lo utilice siempre que quede bien claro y expuesto bien visible, que el material y el copyright son de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Reciba un atento saludo



La información contenida en este e-mail es confidencial y privada. Si usted no es el destinatario indicado, rogamos contacte inmediatamente con el remitente. La divulgación y/o copia sin autorización de este e-mail está prohibida en virtud de la legislación vigente.

Los ingresos por tromboembolismo pulmonar en España han aumentado en los últimos años y los costes de la hospitalización representan, junto al número de procedimientos diagnósticos y las comorbilidades de estos pacientes, la mayor carga económica de la embolia pulmonar. En este trabajo se ha identificado qué factores influyen en la duración de la estancia hospitalaria por embolia pulmonar, con el fin de poder planificar de manera más adecuada la gestión hospitalaria. Se ha evaluado qué papel juegan en el tromboembolismo venoso los factores de riesgo cardiovascular y finalmente se ha evaluado si la implantación de un Proceso Asistencial Integrado de tromboembolismo pulmonar conlleva una mejora en la calidad asistencial de estos pacientes, evaluada a través de indicadores sencillos.