



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ

**DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN MODELO DE ATENCIÓN
INTERINSTITUCIONAL PARA EL TRATAMIENTO INTEGRAL DE PACIENTES
CON TROMBOEMBOLIA PULMONAR AGUDA Y CRÓNICA**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
DR. JUAN MANUEL MUÑOZ BRAVO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:
DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS:
DR. DIEGO ARAIZA GARAYGORDOBIL

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN MODELO DE ATENCIÓN
INTERINSTITUCIONAL PARA EL TRATAMIENTO INTEGRAL DE
PACIENTES CON TROMBOEMBOLIA PULMONAR AGUDA Y
CRÓNICA**

FIRMAS



RESIDENTE:
DR. JUAN MANUEL MUÑOZ BRAVO



DIRECTOR DE ENSEÑANZA:
DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ



ASESOR DE TESIS:
DR. DIEGO ARAIZA GARAYGORDOBIL



INDICE

INTRODUCCION.....	4
MARCO TEORICO.....	5
EPIDEMIOLOGÍA.....	5
FISIOPATOLOGÍA.....	5
- <i>Factores de Riesgo</i>	5
- <i>Historia Natural</i>	7
CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO.....	8
- <i>Signos y síntomas</i>	8
- <i>Probabilidad pretest</i>	8
- <i>Estudios de laboratorio y gabinete</i>	10
TRATAMIENTO.....	12
- <i>Tratamiento guiado por estratificación de riesgo</i>	13
DESENLACES A LARGO PLAZO DE UN EVENTO DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR.....	16
JUSTIFICACION.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	17
OBJETIVOS.....	17
MATERIAL Y METODOS (DISEÑO DEL MODELO).....	18
RESULTADOS.....	23
DISCUSION.....	26
CONCLUSIÓN.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	30

INTRODUCCION

La tromboembolia pulmonar aguda (TEP) es una entidad en la que se genera la obstrucción de la arteria pulmonar, o de alguna de sus subdivisiones, debido a un trombo proveniente de otra región del sistema venoso del cuerpo. Es considerada la tercera causa de muerte cardiovascular a nivel mundial, precedido únicamente por el infarto agudo del miocardio y el evento vascular cerebral. En los últimos años la incidencia de TEP en otras poblaciones ha incrementado de 85.3 eventos por cada 100,000 habitantes en 2005, a 108.7 eventos en 2015. Esto gracias a los nuevos métodos diagnósticos que se han implementado. Así mismo, la mortalidad intrahospitalaria ha disminuido hasta 13.9% en algunas series debido al uso de nuevas estrategias de tratamiento.¹

A pesar del tratamiento óptimo del evento agudo según las últimas guías internacionales, existe progresión a un estadio crónico con desarrollo de hipertensión pulmonar con una incidencia variable que va del 0.4% al 6.2%.² En un registro internacional de pacientes con diagnóstico reciente de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH), hasta el 25% no tenían diagnóstico previo de TEP aguda.³

La presencia de CTEPH implica una condición de evolución insidiosa e incapacitante con deterioro progresivo de clase funcional que se traduce en una limitante importante en la calidad de vida de los pacientes afectados, además del pobre pronóstico que representa.⁴

La creación de equipos de respuesta (PERT) intrahospitalarios ha mejorado el abordaje de pacientes complejos con TEP aguda y crónica según el escenario clínico, optimizando los tiempos de respuesta para brindar el tratamiento mas adecuado e individualizado para cada paciente y con esto mejorar los desenlaces y la mortalidad intrahospitalaria de pacientes con TEP.⁵

En el siguiente estudio se describe el diseño de una red de atención de pacientes con diagnóstico de TEP aguda y crónica procedentes de centros hospitalarios cercanos con poblaciones con factores de riesgo para tromboembolismo venoso.

MARCO TEORICO

Epidemiología

El espectro de tromboembolismo venoso (VTE) incluye la trombosis venosa profunda (DVT) y la tromboembolia pulmonar (TEP). Según la estadística de Estados Unidos, un evento de VTE se presenta en alrededor de 300 000 a 600 000 individuos de forma anual.⁶ De forma particular, la incidencia de TEP va de 39 a 115 por cada 100 000 individuos al año.⁷ De los pacientes hospitalizados por TEP en una unidad de terapia intensiva, alrededor del 5% morirán de forma intrahospitalaria. De las muertes por TEP aproximadamente el 11% morirán en la primera hora. Hasta el 30% de los pacientes con TEP morirán por cualquier causa en los primeros 30 días. Los primeros tres meses luego del evento de agudo de TEP son los de mayor riesgo de mortalidad.⁸

En México, se ha reportado la incidencia de tres centros hospitalarios. En un centro hospitalario se realizaron 1685 necropsias de las cuales 252 (15%) el informe fue de TEP, siendo esta la causa de muerte en 28% y fue únicamente un hallazgo incidental en el 10% de los casos.⁹ En el Instituto Nacional de Cardiología se revisaron 1032 necropsias de las cuales en el 24.4% (231) de los casos se encontró TEP. Sin embargo, el diagnóstico de TEP solamente se sospechó en el 18% de los casos.¹⁰ En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se analizaron 808 necropsias en un periodo de 10 años, encontrando una incidencia de TEP de 12.6%. Se reportó como la causa de muerte en el 20.6%.¹¹

Fisiopatología

-Factores de Riesgo

Los factores de riesgo para VTE se dividen en heredados y adquiridos, estos últimos se subdividen a su vez en factores de riesgo provocados y no provocados. Dentro de los factores de riesgo heredados se encuentran principalmente anomalías genéticas que alteran la actividad de factores de la coagulación o que incrementan la producción de proteínas procoagulantes; los principales ejemplos son factor V de Leiden, mutación del gen de protrombina (A20210G), deficiencia de antitrombina (gen SERPINC1), deficiencia de proteína C (gen PROC), deficiencia de proteína S (gen PROS1) y la hiperhomocisteinemia.^{12,13}

Dentro de los factores de riesgo adquiridos provocados destacan cirugía, trauma, inmovilización prolongada, cáncer activo, embarazo, terapia hormonal, presencia de catéteres vasculares. Las cirugías ortopédicas y oncológicas son las que tienen mayor riesgo de VTE posterior al

procedimiento. El daño vascular directo y la liberación de citosinas inflamatorias por lesión del tejido circundante contribuyen al riesgo elevado de VTE. Los pacientes con cáncer tienen un estado hipercoagulable debido a la producción de factores procoagulantes. Así mismo, tienen el doble de incidencia de DVT y TEP comparado con la población general, siendo mayor en el primer año del diagnóstico, al inicio del tratamiento y durante la progresión de la enfermedad.^{13,14} Los pacientes con inmovilización prolongada, incluyendo aquellos pacientes con fijación de articulaciones, hospitalizaciones y viajes prolongados, tienen mayor riesgo de presentar un evento de VTE. Se ha encontrado que la incidencia de VTE puede alcanzar el doble, comparado con controles, en aquellos pacientes con fijación articular por más de 72 horas. Los viajes prolongados aumentan hasta 3 veces el riesgo de VTE, con un aumento de 18% por cada 2 horas de aumento en la duración. En un estudio se encontró que la incidencia de TEP era mayor en vuelos de más de 5,000km (1.5 casos por millón contra 0.01 casos por millón) y de hasta 4.8 casos por millón en vuelos mayores a 10,000km.¹⁵ A pesar de este riesgo relativo, el riesgo absoluto de VTE en viajes prolongados es bajo.¹³ El uso de anticonceptivos combinados aumenta el riesgo de VTE. El riesgo es similar en combinaciones de 30-35mcg de etinilestradiol con desogestrel, acetato de ciproterona o drospirenona, mientras que fue 50-80% mayor que en combinaciones con levonogestrel. Mayores dosis de etinilestradiol se asocian con riesgo aumentado de trombosis.¹⁶ De igual forma, el uso de terapia de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas se ha asociado con un aumento de 2 veces mayor riesgo de VTE, siendo mayor en el primer año de tratamiento.^{17,18} De acuerdo a un meta-análisis, durante el embarazo la incidencia de VTE fue de 1.4%.¹⁹ De los eventos de VTE, DVT ocurre en 75-80%, la mayoría de localización ileofemoral en comparación con las mujeres no embarazadas, con un riesgo mayor de progresión a TEP, que representa el 20-25% de los episodios de VTE en el embarazo.²⁰ Se pueden presentar durante los tres trimestres, sin embargo, hasta el 50% ocurre durante las primeras 20 semanas de gestación. Durante el puerperio, el riesgo relativo estimado incrementa hasta 20 veces, principalmente en las primeras 3 semanas.²¹

Dentro de los factores de riesgo adquiridos no provocados se encuentran edad avanzada, obesidad, insuficiencia venosa, tabaquismo, episodio previo de VTE, enfermedades reumatológicas y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Conforme avanza la edad se agregan factores de riesgo de VTE que aumentan la incidencia de DVT en estas poblaciones. Así mismo, la insuficiencia venosa es común en los ancianos, con lo que aumenta la estasis venosa y el riesgo de formación de coágulos.²² Las personas con obesidad tienen mayor riesgo de VTE, con una relación proporcional al aumento del índice de masa corporal (IMC), siendo hasta 6 veces

mayor en aquellos individuos con IMC>35.²³ Diversos estudios han demostrado la relación de la obesidad y TEP comparado con pacientes no obesos.²⁴ Un evento previo de VTE es un factor de riesgo mayor para recurrencia. En un estudio se observó que el riesgo era mayor conforme aumentaba el tiempo de seguimiento, siendo del 17.5% a los dos años del evento índice y hasta 30.3% a los 8 años.²⁵ Otro estudio demostró que los pacientes con evento inicial de TEP tuvieron más riesgo de otro evento de TEP al momento de la recurrencia del episodio de VTE, en lugar de DVT.²⁶ El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) es una causa de trombosis arterial y venosa. La tromboembolia pulmonar es la manifestación pulmonar más común en paciente con SAAF y puede ser la presentación inicial de la enfermedad.²⁷ Se han identificado anticuerpos antifosfolípidos hasta en 20% de los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH).²⁸ El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos puede manifestarse como enfermedad primaria o en conjunto con otras patologías autoinmunes como lupus eritematoso sistémico.²⁹

-Historia Natural

La triada de Virchow (estasis venosa, estado hipercoagulable, lesión endotelial) favorece la trombosis venosa. En los pacientes con DVT la mayoría de los trombos presentarán lisis espontánea, sin embargo, una proporción se extenderá a vasos más proximales. La trombosis en venas proximales aumenta el riesgo de progresión a TEP. Hasta el 50% de pacientes con TEP no presentarán DVT debido a que el trombo ha migrado al momento de la evaluación.^{13,30}

Cuando un trombo venoso llega a la circulación pulmonar este puede fragmentarse y alojarse en las regiones más periféricas de la vasculatura pulmonar o permanecer en las ramas principales de la arteria pulmonar. Esta obstrucción genera aumento de la postcarga del ventrículo derecho (VD). La mortalidad de la tromboembolia pulmonar radica en la progresión de la falla ventricular derecha que pone al paciente en riesgo de inestabilidad hemodinámica. El ventrículo derecho esta formado por miofibrillas cuya morfología y disposición le permiten adaptarse a cambios de volumen, pero no a cambios súbitos de presiones en la circulación pulmonar como ocurre en los pacientes con tromboembolia pulmonar. Cuando aumentan las resistencias vasculares pulmonares el ventrículo derecho se dilata de forma inicial y posteriormente presenta disminución de la contractilidad y del volumen expulsado. Un ventrículo derecho sin hipertrofia tiene una capacidad de adaptación limitada, por lo que, ante un aumento de la postcarga de forma aguda, solo podrá generar una presión de hasta 40mmHg. Cuando la postcarga aumenta por arriba de este valor la dilatación ventricular no es suficiente y sobreviene la falla del ventrículo derecho.

Debido a que la circulación derecha e izquierda están conectadas, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se verá disminuida. Aunado a esto la dilatación del ventrículo derecho genera interdependencia ventricular, comprometiendo el llenado del ventrículo izquierdo y la presión arterial sistémica. La diferencia de presiones que se genera entre el ventrículo derecho y la circulación coronaria compromete su perfusión y la isquemia resultante contribuye al deterioro de la función ventricular derecha en un ciclo continuo en espiral que lleva al compromiso hemodinámico. Además del *mismatch* ventilación/perfusión que contribuye a la hipoxemia, la activación neurohormonal favorece al aumento de las resistencias vasculares pulmonares a través de la liberación de mediadores como serotonina, tromboxano A2 e histamina. Los pacientes con tromboembolia pulmonar presentarán taquicardia como respuesta para mantener el volumen de eyección derecho y secundario al cronotropismo estimulado por la cascada neurohormonal, lo cual puede significar un deterioro inminente. En el caso de los pacientes con estadios crónicos de la enfermedad, con aumento progresivo y gradual de la presión en la arteria pulmonar, el ventrículo derecho tiene un proceso de adaptación por medio de hipertrofia de la pared, lo cual ayuda a disminuir la tensión parietal y aumentar la contractilidad.^{12,31}

Cuadro clínico y diagnóstico

-Signos y síntomas

El cuadro clínico esta conformado usualmente por tos, disnea en reposo y dolor torácico. El dolor torácico puede ser de inicio súbito con características anginosas en los casos de TEP central. Por otro lado, puede caracterizarse como pleurítico en los casos de embolismos más distales con infarto pulmonar e irritación pleural. En cuadros más graves se puede presentar hemoptisis y síncope. Dentro de los signos más frecuentes se encuentran taquicardia, taquipnea, hipoxemia, datos de DVT en extremidades inferiores. Cabe destacar que hasta 40% de los casos puede tener saturación de oxígeno normal. En los casos más graves de disfunción ventricular se puede presentar hipotensión.^{7,12,32}

-Probabilidad pretest

En un paciente con sospecha diagnóstica de tromboembolia pulmonar aguda el primer paso de la evaluación es valorar la probabilidad pretest. Para ello, escalas validadas incluyen los criterios de Wells (tabla 1) y el puntaje de Ginebra (tabla 2). En los pacientes con baja probabilidad clínica se puede usar la regla PERC (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria) la cual evalúa ocho criterios como edad ≥ 50 años, FC ≥ 100 lpm, saturación de oxígeno $<95\%$, evento previo de VTE, trauma o cirugía reciente, uso de estrógenos, hemoptisis y edema de extremidad inferior

unilateral. Si ninguno de estos criterios esta presente se puede excluir de forma segura el diagnóstico de TEP. La regla PERC tiene menor valor predictivo en escenarios en los que la prevalencia de TEP es mayor a 15%, por lo que no debe usarse en pacientes de probabilidad intermedia o alta, ni en aquellos que se encuentran hospitalizados.

Variables	Original	Simplificado
Datos clínicos de DVT	3	1
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	3	1
FC > 100 lpm	1.5	1
Inmovilización (≥3 días) o cirugía en las últimas 4 semanas	1.5	1
Evento previo de TEP o DVT	1.5	1
Cáncer activo	1	1
Hemoptisis	1	1
Probabilidad clínica		
Tradicional		
<i>Bajo (5.7%)</i>	0 - 1	
<i>Intermedio (23.2%)</i>	2 - 6	
<i>Alto (49.3%)</i>	≥ 7	
Modificado		
	Original	Simplificado
<i>TEP no probable</i>	0 - 4	0 - 1
<i>TEP probable</i>	≥ 5	≥ 2

Tabla 1. Criterios de Wells. TEP: tromboembolia pulmonar. DVT: trombosis venosa profunda. FC: frecuencia cardíaca. lpm: latidos por minuto.

Variables	Puntos
Evento previo de TEP o DVT	3
Cirugía o fractura de miembros inferiores en el último mes	2
Cáncer activo	2
Edad > 65 años	1
Dolor en extremidad inferior unilateral	3
Hemoptisis	2
FC 75-94 lpm	3
Dolor a la palpación venosa profunda de extremidades inferiores y edema unilateral	4
FC ≥ 95 lpm	5
Probabilidad clínica	
Bajo	0 - 3
Intermedio	4 - 10
Alto	≥ 11

Tabla 2. Puntaje de Ginebra. TEP: tromboembolia pulmonar. DVT: trombosis venosa profunda. FC: frecuencia cardíaca. lpm: latidos por minuto.

-Estudios de laboratorio y gabinete

Una vez establecida la probabilidad pretest de TEP se debe medir Dímero D en pacientes de probabilidad baja o intermedia. El Dímero D es un producto de degradación de la fibrinólisis, incrementado en los pacientes con tromboembolismo venoso. Sin embargo, también se puede encontrar incrementado en otras condiciones como edad avanzada, infecciones, estados inflamatorios, cáncer o embarazo, por lo que carece de especificidad y puede tener resultados falsos positivos. La utilidad del Dímero D radica en su capacidad para excluir TEP junto con las reglas de probabilidad clínica. En los pacientes mayores de 50 años se realiza un ajuste para aumentar su especificidad al multiplicar la edad por 10 para usarlo como valor de corte para descartar TEP en cifras por debajo de este (ej. corte de 760ng/mL en un paciente de 76 años).³³ En los pacientes con baja probabilidad y Dímero D <500ng/mL se puede excluir el diagnóstico de TEP sin hacer mas estudios de gabinete. En el estudio YEARS³⁴ se evaluó la efectividad de un algoritmo para excluir el diagnóstico de TEP de forma segura al evaluar tres criterios clínicos (datos de DVT, hemoptisis y si TEP era el diagnóstico más probable), junto con dos valores de corte de Dímero D de 500ng/mL y 1000ng/mL. Se descartaba el diagnostico de TEP en los pacientes con ningún criterio clínico y Dímero D <1000ng/mL, o en aquellos con uno o más criterios clínicos y Dímero D <500ng/mL. En el resto de los pacientes se realizó angiotomografía de tórax. En 85% de los pacientes evaluados se descartó TEP sin mayor abordaje ni tratamiento y de estos solo el 0.61% presentó un episodio de VTE en el seguimiento a 3 meses. En el estudio PEGeD³⁵ se observó que en los pacientes con baja probabilidad y Dímero D <1000ng/mL, así como los de probabilidad intermedia y Dímero D <500ng/mL, se podía excluir el diagnóstico de TEP sin hacer estudios de imagen. De estos, ninguno presentó evento de VTE en el seguimiento a 3 meses.

Los pacientes con alta probabilidad pretest y/o Dímero D positivo deben continuar su abordaje con angiotomografía de tórax, la cual tiene una sensibilidad y especificidad de 83% y 96%, respectivamente, según el estudio PIOPEd II. Una angiotomografía negativa para TEP aguda tiene un alto valor predictivo negativo en pacientes de probabilidad baja (96%) e intermedia (89%). Por otro lado, un estudio positivo tendrá un gran valor predictivo positivo en pacientes de probabilidad intermedia (92%) y alta (96%), pero no para pacientes de probabilidad clínica baja (58%).³⁶ En pacientes de probabilidad baja pero con niveles de Dímero D > 500ng/mL se recomienda usar angiotomografía de tórax como siguiente paso en el algoritmo diagnóstico. Otra ventaja de la angiotomografía de tórax, además de su alta disponibilidad en la mayoría de los centros hospitalarios, es su utilidad para brindar información adicional para el diagnóstico

diferencial de dolor torácico y/o hipoxemia, por lo que puede detectar otras etiologías como enfermedad coronaria, patologías de la aorta, neumonía, malignidad, fibrosis pulmonar, trauma, entre otros.

El gammagrama ventilación / perfusión (V/Q) es una opción reservada para pacientes con alguna contraindicación para la elaboración de angiotomografía de tórax (alergia moderada-grave a medio de contraste, riesgo elevado de nefropatía por contraste en pacientes con filtrado glomerular $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, obesidad mórbida, intolerancia al decúbito como en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, inestabilidad hemodinámica), y puede considerarse en algunos casos en mujeres jóvenes y en el embarazo, al igual que en casos en los que la angiotomografía de tórax no es concluyente.

Dentro de los hallazgos ecocardiográficos de sobrecarga y/o disfunción del ventrículo derecho se encuentran la dilatación del ventrículo derecho (VD) con índice basal $\text{VD}/\text{VI} > 1.0$ y signo de McConnell (acinesia de la porción media de la pared libre del VD con contractilidad apical conservada) en la proyección apical de cuatro cámaras, aplanamiento del septum interventricular en la proyección paraesternal eje corto, la distensión de la vena cava inferior sin colapso inspiratorio en la proyección subcostal, el signo de 60/60 (aceleración del tracto de salida del VD <60 ms con muesca mesosistólica y gradiente sistólico pico de la válvula tricúspide <60 mmHg), así como alteración de la función longitudinal del VD dado por la disminución de la excursión sistólica del anillo tricúspideo en modo M (TAPSE $<16\text{mm}$) y disminución de la onda S' del anillo tricúspideo en Doppler tisular. En pacientes con inestabilidad hemodinámica, el ecocardiograma transtorácico (ECOTT) es una herramienta muy útil y puede justificar el inicio de tratamiento anticoagulante y de reperfusión en pacientes con datos específicos de sobrecarga del ventrículo derecho como el signo de McConnell y el signo de 60/60, o en los que se visualiza el trombo movable en las ramas principales de la arteria pulmonar, siempre que no existan causas alternas de sobrecarga del VD y cuando otros métodos diagnósticos como la angiotomografía de tórax no se encuentren disponibles o estén contraindicados.

La ecografía de compresión puede detectar trombosis venosa proximal con una sensibilidad y especificidad de $>90\%$ y 95% respectivamente. En pacientes con sospecha de TEP, el hallazgo de DVT proximal justifica el inicio de terapia anticoagulante. El uso conjunto de diversos estudios de gabinete puede aumentar la certeza diagnóstica. En un estudio se encontró 100% de especificidad para diagnóstico de TEP al detectar dilatación del VD por ecocardiograma y DVT

proximal en ultrasonido venoso en pacientes con sospecha clínica y choque (definido por presión arterial sistólica < 90 mmHg o disminución de 40 mmHg por más de 15 minutos y signos de hipoperfusión). El diagnóstico de TEP se excluyó con un valor predictivo negativo de 96% con ambos estudios negativos.³⁷

Tratamiento

La presentación clínica de los pacientes con TEP es variable, desde el paciente con dolor torácico, disnea, taquicardia y discreta disminución en la saturación periférica de oxígeno, hasta el paciente que cursa con hipotensión e hipoxemia importantes. El mismatch ventilación-perfusión, el incremento del espacio muerto y el cortocircuito derecha-izquierda son factores causantes de hipoxemia, la cual tendrá requerimiento de oxígeno cuando la saturación periférica sea <90%. Las cánulas de alto flujo, la ventilación mecánica no invasiva y el manejo avanzado de la vía aérea por medio de intubación orotraqueal son otras opciones de soporte en casos más graves. Ambas modalidades de ventilación mecánica deben usarse con cautela debido a que la presión positiva puede deteriorar el retorno venoso y en consecuencia, el gasto cardiaco. De igual forma, los fármacos utilizados durante la secuencia de intubación pueden causar hipotensión importante. En pacientes con falla ventricular y compromiso hemodinámico se debe iniciar reanimación hídrica con soluciones cristaloides en dosis bajas (<500ml) en búsqueda de optimizar el gasto cardiaco sin el efecto deletéreo de la reanimación agresiva que suele causar la reducción paradójica del mismo debido al deterioro de la interdependencia ventricular. Se complementará el manejo de choque cardiogénico con fármacos vasopresores e inotrópicos para mejorar la función ventricular y mantener la perfusión tisular. Las opciones terapéuticas incluyen Norepinefrina (0.2-1.0 mcg/kg/min) y Dobutamina (2-20 mcg/kg/min).³¹

La piedra angular en el tratamiento de TEP es la anticoagulación parenteral, la cual debe iniciarse de forma inmediata incluso desde la sospecha clínica en pacientes con bajo riesgo de sangrado.^{7,38} Las opciones terapéuticas incluyen heparina de bajo peso molecular vía subcutánea o heparina no fraccionada en infusión intravenosa, dependiendo del perfil del paciente (enfermedad renal, obesidad o embarazo), así como la necesidad de una terapia de reperfusión en los pacientes que cursen con inestabilidad hemodinámica al diagnóstico o por falla al tratamiento anticoagulante inicial.

-Tratamiento guiado por estratificación de riesgo

Los pacientes con TEP deben estratificarse al momento de presentación en según el riesgo de mortalidad y desenlaces adversos. Para ello, se cuenta con escalas de riesgo como el Índice de Severidad de Tromboembolia Pulmonar (PESI) y su versión simplificada (sPESI). Así mismo, estas escalas se complementarán con la presencia o no de inestabilidad hemodinámica, disfunción ventricular y elevación de biomarcadores.

Se estratificará en riesgo alto si presenta inestabilidad hemodinámica dada por estado de paro cardíaco, choque o hipotensión persistente con presión arterial sistólica <90 mmHg o uso de vasopresores a pesar de adecuado estado hídrico, o un descenso de ≥ 40 mmHg por >15 minutos (no atribuido a arritmias, infección o hipovolemia). En los pacientes estables hemodinámicamente, se determinará la presencia de disfunción ventricular derecha por ecocardiograma transtorácico o por angiotomografía de tórax, y de elevación de biomarcadores (Troponina I) para clasificarse en riesgo intermedio-alto de contar con ambos o en riesgo intermedio-bajo si esta presente uno u otro. Estos pacientes usualmente tendrán PESI de clase III-V o $sPESI \geq 1$, sin embargo, incluso los pacientes con PESI de riesgo bajo (I-II) y disfunción ventricular derecha y/o elevación de biomarcadores deberán estratificarse como riesgo intermedio ya que se ha visto que estas condiciones aumentan la mortalidad.³⁹ Los pacientes que no presenten alguna de las características anteriores se categorizarán en riesgo bajo.

Los pacientes de riesgo bajo se pueden tratar con anticoagulantes directos (NOAC) como primera línea. Por el buen pronóstico que supone esta categoría de riesgo, se puede plantear su egreso temprano y tratamiento ambulatorio si se puede garantizar el apego al tratamiento, se cuente con la infraestructura adecuada en domicilio para ello y no exista otro motivo que requiera hospitalización. La escala Hestia evalúa estas condiciones. Los pacientes de riesgo intermedio-bajo deberán permanecer hospitalizados para monitoreo hemodinámico y tratamiento anticoagulante vía oral o parenteral (NOACs, antagonistas de vitamina K [VKA], heparina de bajo peso molecular subcutánea [LMWH], heparina no fraccionada intravenosa [UFH] y fondaparinux). En los pacientes de riesgo intermedio se prefiere LMWH o fondaparinux antes que UFH. En los pacientes con riesgo de deterioro hemodinámico o en la categoría de riesgo alto en los que se utilizará terapia de reperfusión primaria como trombólisis sistémica, terapia dirigida por catéter (TDC) o abordaje quirúrgico con embolectomía, se prefiere el uso de UFH. En los pacientes de riesgo alto se inicia anticoagulación parenteral y posteriormente terapia de reperfusión sistémica con alteplase como primera línea. Alternativas a esto son la terapia dirigida por catéter o la

embolectomía, según el perfil de sangrado del paciente, la presencia de contraindicaciones para trombólisis sistémica o falla de esta.⁴⁰

La rápida disolución de la carga trombótica que se consigue con la administración de trombólisis sistémica supone la disminución de la sobrecarga de presiones sobre las cavidades derechas, deteniendo así la espiral de eventos que llevan al deterioro hemodinámico de los pacientes con riesgo alto. La FDA (U.S. Food and Drug Administration) ha aprobado la infusión de alteplase 100mg para 2 horas en pacientes de esta categoría de riesgo. Por otro lado, se ha evaluado la utilidad de la trombólisis sistémica con alteplase en pacientes en categoría de riesgo intermedio-alto (previamente catalogado en el grupo de TEP submasiva) para evitar el colapso hemodinámico.⁴¹ En el estudio PEITHO se comparó la administración de tenecteplase y anticoagulación con heparina contra el uso de heparina únicamente en pacientes de riesgo intermedio. El grupo de trombólisis con tenecteplase resultó en la reducción del objetivo primario de muerte por cualquier causa o deterioro hemodinámico a los 7 días. El beneficio principal se observó en la reducción del colapso hemodinámico, sin embargo, se presentó un aumento en sangrado mayor y en sangrado intra y extracraneal en este grupo, principalmente en la población mayor a 75 años.⁴² Debido a que el riesgo de sangrado ha sido una limitante en la implementación de terapias de reperfusión, se han evaluado alternativas como el uso de dosis reducidas de trombolíticos. El estudio MOPETT evaluó la administración de alteplase en “dosis segura” (50mg en pacientes con peso de 50kg o mayor y 0.5mg/kg en pacientes con peso menor a 50kg) junto con heparina comparado con heparina únicamente. El grupo de dosis reducida presentó menor incidencia de hipertensión pulmonar, menor recurrencia de TEP o mortalidad y el riesgo de sangrado fue similar.⁴³ Como limitantes, este estudio incluyó pacientes con “TEP moderada” (definido por la extensión de los hallazgos en angiografía), la muestra fue limitada y pocos pacientes presentaban disfunción ventricular. En un estudio retrospectivo se observó que los pacientes tratados con dosis medias de alteplase (50mg) tenían tasas similares de mortalidad y sangrado, pero con mayor tendencia a requerir una segunda trombólisis o terapia dirigida por catéter.⁴⁴ A pesar de que hoy en día no existe una recomendación con suficiente nivel de evidencia, se puede considerar la trombólisis sistémica en pacientes estables con disfunción ventricular importante cuando el riesgo de sangrado no sea elevado ni existan contraindicaciones absolutas (sangrado activo, antecedente de sangrado intracraneal, EVC isquémico en los últimos 3 meses, sospecha de disección aórtica, cirugía de columna o de sistema nervioso central recientes, trauma craneoencefálico reciente).

La terapia dirigida por catéter (TDC) es una opción terapéutica que ha ganado terreno no solo en los casos de TEP de riesgo alto refractarios a trombólisis sistémica, sino que se ha explorado su eficacia en pacientes de riesgo intermedio-alto, con especial interés en pacientes con riesgo de sangrado. La TDC comprende la trombólisis dirigida por catéter y la embolectomía dirigida por catéter. La también llamada trombólisis *in-situ* facilita la administración de trombolítico directamente en la circulación pulmonar, con una dosis menor (alrededor de una cuarta parte de la dosis sistémica) y en contacto directo con mayor superficie de trombo sin pasar por la circulación sistémica o regiones no obstruidas, disminuyendo así el riesgo de sangrado. La embolectomía dirigida por catéter disuelve el trombo por medio de métodos mecánicos, como la fragmentación con catéter pigtail, la fragmentación reolítica con dispositivo Angiojet, dispositivos de succión (sistemas Angiovac, Penumbra y Flowtriever).⁴⁵ El uso aislado de dispositivos de fragmentación puede mejorar de forma parcial la obstrucción de ramas principales, pero conlleva el riesgo de embolización a la vasculatura distal con posible deterioro hemodinámico por aumento de las presiones vasculares pulmonares. La modalidad asistida por ultrasonido utiliza ondas de alta frecuencia y baja intensidad para disolver los filamentos de fibrina, creando más sitios de unión al trombo para facilitar el efecto trombolítico. El estudio ULTIMA reveló mejoría en la relación VD/VI y disminución de las presiones de la arteria pulmonar en pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto tratados con trombólisis facilitada por ultrasonido comparado con el grupo de anticoagulación. Sin embargo, no hubo diferencia en la mortalidad a 90 días.⁴⁶ En el estudio SEATTLE II se utilizó el sistema EKOSonic en pacientes de riesgo intermedio-alto y riesgo alto. Se observó disminución de la relación VD/VI de 25% en las primeras 48 horas, así como disminución de la presión media de la arteria pulmonar en 30%. La tasa de sangrado mayor fue de 10%, principalmente en pacientes de riesgo alto. No hubo eventos de sangrado intracraneal.⁴⁷ En el estudio OPTALYSE-PE se utilizaron 4 esquemas de infusión de alteplase facilitados por ultrasonido (8mg en 2 horas, 8mg en 4 horas, 12mg en 6 horas, 24mg en 6 horas), con los cuales se obtuvo una reducción de la relación VD/VI en las primeras 48 horas comparado con un esquema de 24mg en 12-24 horas, mejoría en la función del ventrículo derecho y en la calidad de vida en el seguimiento a 1 año.⁴⁸ En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, se realizó un estudio retrospectivo de pacientes tratados con TDC (fragmentación de trombo o aspiración, ya sea con o sin trombólisis *in situ*) en los que la reperfusión con trombólisis sistémica fue fallida, existían contraindicaciones para trombólisis o contaban con alto riesgo de sangrado. Se observó mejoría de la función ventricular derecha a los 6 meses de seguimiento.⁴⁹

El abordaje quirúrgico con embolectomía se reserva para pacientes con evidencia de trombo en cavidades derechas, pacientes de riesgo alto e intermedio-alto con factores de riesgo de deterioro clínico y contraindicaciones para trombólisis sistémica, o pacientes con falla a terapia de reperfusión (trombólisis o TDC) y compromiso hemodinámico persistente. En un estudio retrospectivo que comparó la embolectomía con la trombólisis sistémica, no se encontró diferencia significativa en la mortalidad a 30 días (13.2% contra 15.2%). Los pacientes tratados con trombólisis sistémica presentaron más eventos de EVC y reintervención a 30 días. En el análisis a 5 años no se observó diferencia en la supervivencia, sin embargo, se encontró mayor recurrencia de TEP en el grupo de trombólisis en el seguimiento posterior a este tiempo. Se infiere que la recurrencia radica en que la trombólisis sistémica reduce la carga trombótica de forma lenta e incompleta, aumentando el riesgo tromboembolia pulmonar crónica.⁵⁰

Desenlaces a largo plazo de un evento de tromboembolia pulmonar

El síndrome post tromboembolia pulmonar es una entidad heterogénea caracterizada por alteración persistente (luego de 3 meses de anticoagulación efectiva) de la función cardiaca, hemodinámica de la arteria pulmonar e intercambio de gases, aunado a disnea, disminución de la capacidad de ejercicio y clase funcional, que condicionan disminución en la calidad de vida del paciente, sin existir otra causa aparente.⁵¹ Una de las formas más graves de esto es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH), la cual se desarrolla en 3.4% (0.4%-6.2%) de los pacientes que tuvieron un evento de TEP aguda.² La definición hemodinámica incluye presión media de la arteria pulmonar >25 mmHg y presión capilar pulmonar <15 mmHg. La fisiopatología de este estadio crónico de la enfermedad es compleja, ya que se han planteado la presencia de trombo residual y alteraciones de la microvasculatura pulmonar con remodelado de los vasos de resistencia como los principales determinantes de este fenómeno. Patologías hematológicas, autoinmunes y cáncer activo, son algunas condiciones clínicas que aumentan el riesgo de presentar CTEPH.⁵² El gammagrama V/Q es el estudio inicial de elección ya que tiene gran especificidad (94-100%), por lo que un resultado normal prácticamente excluye el diagnóstico. El abordaje se complementa con angiotomografía de tórax para caracterizar los defectos de llenado con características crónicas a nivel de ramas principales y segmentarias. Las opciones de tratamiento incluyen la endarterectomía pulmonar y la angioplastia pulmonar con balón. Dentro del síndrome post tromboembolia pulmonar también se encuentra la enfermedad tromboembólica crónica donde se incluyen los pacientes que de igual forma tienen disminución de su clase funcional y hallazgos crónicos por imagen, pero que no presentan datos hemodinámicos de hipertensión pulmonar en reposo.⁵³

JUSTIFICACION

La tromboembolia pulmonar es una entidad frecuente en poblaciones con factores de riesgo debido a un evento agudo o por una condición de base previa, las cuales son atendidas en los centros hospitalarios de tercer nivel del sector salud (Institutos Nacionales) y centros de segundo nivel. Los Institutos y hospitales de segundo y tercer nivel brindan atención basada en las últimas guías clínicas. Sin embargo, no todos cuentan con la infraestructura necesaria para aplicar nuevas terapias de reperfusión que, si bien no forman parte de las recomendaciones internacionales, han demostrado su eficacia a corto y largo plazo. De igual forma no cuentan con los recursos (acceso a estudios de gabinete específicos) y logística (clínicas de tromboembolia pulmonar) para el seguimiento y correcta evaluación ambulatoria a largo plazo, así como la identificación oportuna de estadios crónicos de la enfermedad que pueden significar un deterioro en la calidad de vida de los pacientes y mayor costo a las instituciones por hospitalizaciones recurrentes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Es factible implementar un modelo de atención interinstitucional para el tratamiento integral de pacientes con tromboembolia pulmonar?

OBJETIVOS

General: Diseñar e Implementar un modelo de atención integral interinstitucional para la atención especializada de pacientes con tromboembolia pulmonar aguda y crónica.

Específicos:

- Diseñar un modelo de atención interinstitucional para el tratamiento integral de pacientes con tromboembolia pulmonar en diferentes escenarios clínicos y de alta complejidad terapéutica.
- Analizar la factibilidad de este modelo en la realidad geográfica de nuestra institución hospitalaria y los centros de tercer nivel del sector salud en una zona de la ciudad.
- Reducir la incidencia de estadios crónicos de la enfermedad para mejorar la calidad de vida de los pacientes, reducir las hospitalizaciones y los costos hospitalarios.
- Proyectar un protocolo de atención especializado para pacientes con tromboembolia pulmonar aguda de riesgo intermedio alto (ensayo clínico anidado).

MATERIAL Y METODOS (Diseño del modelo)

Se trata de una red de atención integral formada por los hospitales de mayor afluencia de pacientes con factores de riesgo para TEP aguda y crónica en una zona hospitalaria delimitada por centros de segundo y tercer nivel cercanos al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INC), el cual servirá como centro de referencia y concentración final de cada uno de los casos.

De acuerdo con las tendencias internacionales de formar equipos de respuesta (PERT) para la atención de pacientes con tromboembolia pulmonar aguda, el INC cuenta con su propio equipo de respuesta para el análisis de los casos más complejos que requieran un abordaje individual y especializado tomando en cuenta los factores de riesgo del paciente, el estado clínico previo y al momento de presentación, los hallazgos en los estudios de gabinete y la respuesta al tratamiento inicial. Este equipo de respuesta esta formado por los servicios de Cardiología clínica y Unidad Coronaria, Cardioneumología, Ecocardiografía, Cardiología Intervencionista y Cirugía Cardiovascular, con apoyo de servicios auxiliares como Hematología, Reumatología y Radiología para complementar el estudio de cada caso durante la hospitalización; todo a través de la activación del Código TEP-INC (Figura 1).



Figura 1. Código TEP-INC. Componentes del equipo de respuesta institucional.

Los centros hospitalarios que se encuentran en las inmediaciones del INC y que formarán parte del modelo de atención interinstitucional son el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), Hospital General Dr. Manuel Gea González, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) (Figura 2). Además, debido a la gran población de pacientes obstétricas, el Hospital General Ajusco Medio podría formar parte del modelo en una fase extendida.

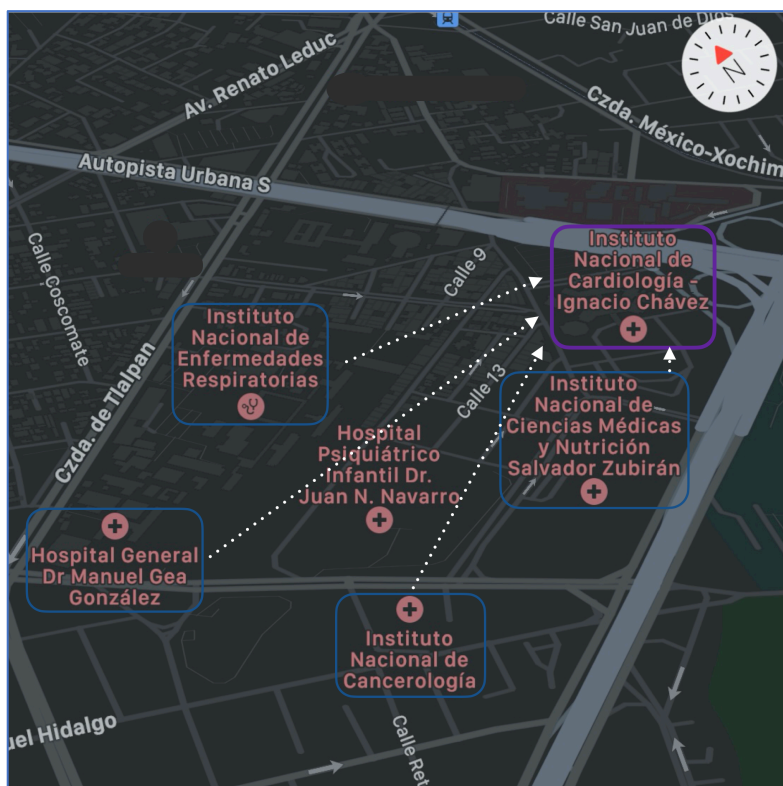


Figura 2. Centros hospitalarios que conforman la red de atención para el tratamiento de tromboembolia pulmonar.

El diagrama de flujo general interinstitucional (figura 3) incluye la detección de pacientes con alta sospecha diagnóstica de TEP aguda que cumplan alguna de las escalas clínicas de probabilidad pretest como Wells y Ginebra (figura 4). En cada centro, se iniciará el abordaje diagnóstico acorde a las recomendaciones mencionadas previamente. Los pacientes con deterioro hemodinámico o hipoxemia importante recibirán manejo de soporte inicial con reanimación de líquidos cuidadosa y apoyo vasopresor e inotrópico, así como oxígeno suplementario. Se iniciará terapia anticoagulante en los pacientes que no tengan riesgo de sangrado elevado. Una vez que se establezca el diagnóstico de TEP aguda se realizará la comunicación interinstitucional con el

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INC) para valoración del caso y evidencia obtenida en estudios de gabinete al momento. En muchos centros, el abordaje diagnóstico terminará en la evidencia de TEP aguda por angiotomografía de tórax ya que no se cuenta con el recurso de ecocardiograma transtorácico para evaluar la función ventricular derecha. En estos casos se puede inferir la disfunción del ventrículo derecho con la relación $VD/VI \geq 0.9$. Además, considerando que se trata de un estudio operador dependiente, el INC puede facilitar la realización del ecocardiograma transtorácico una vez que el paciente sea trasladado al departamento de urgencias. Con ello, se procederá a la estratificación de riesgo para plantear la opción terapéutica mas adecuada.

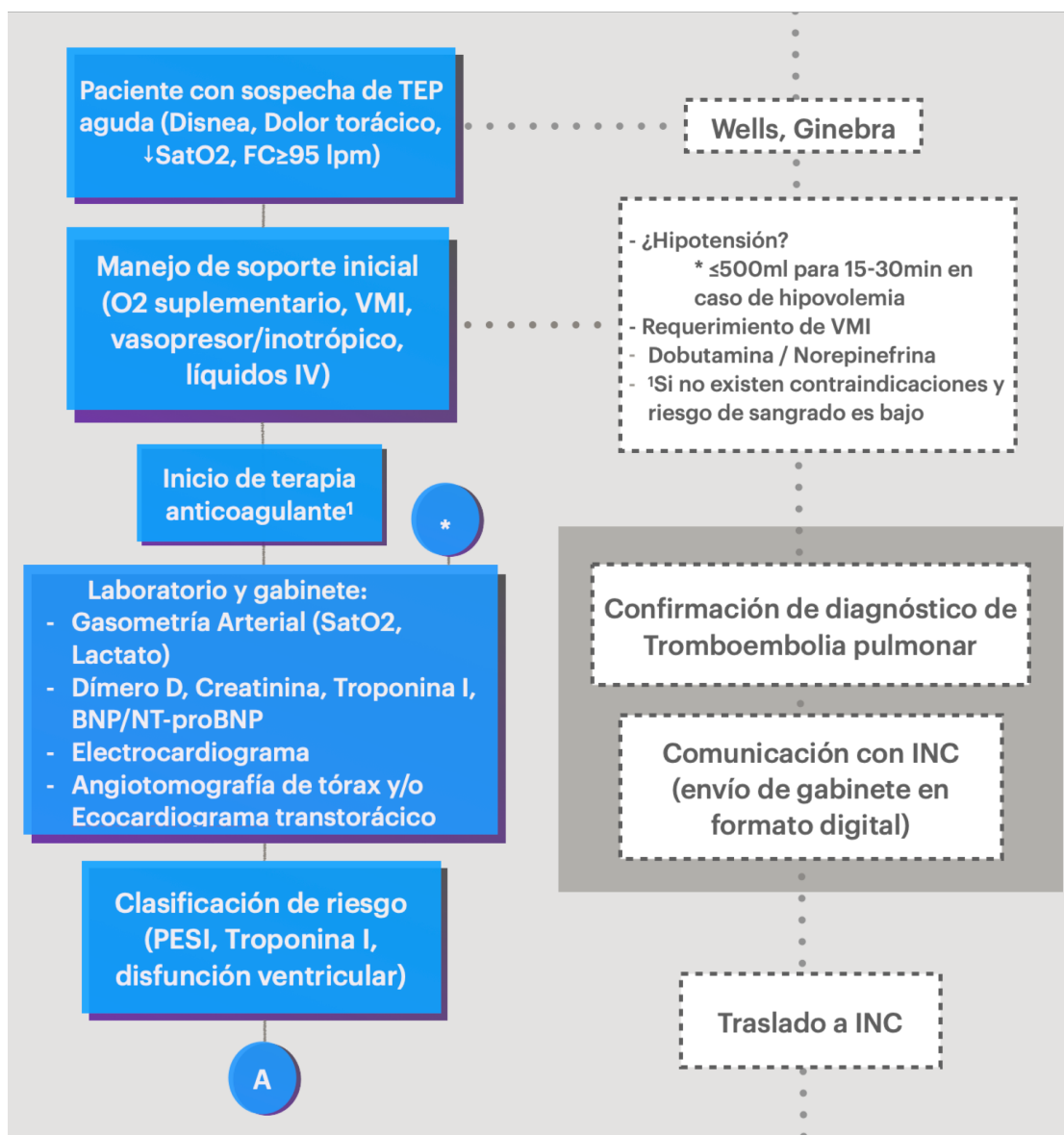


Figura 3. Diagrama de flujo general de atención interinstitucional.

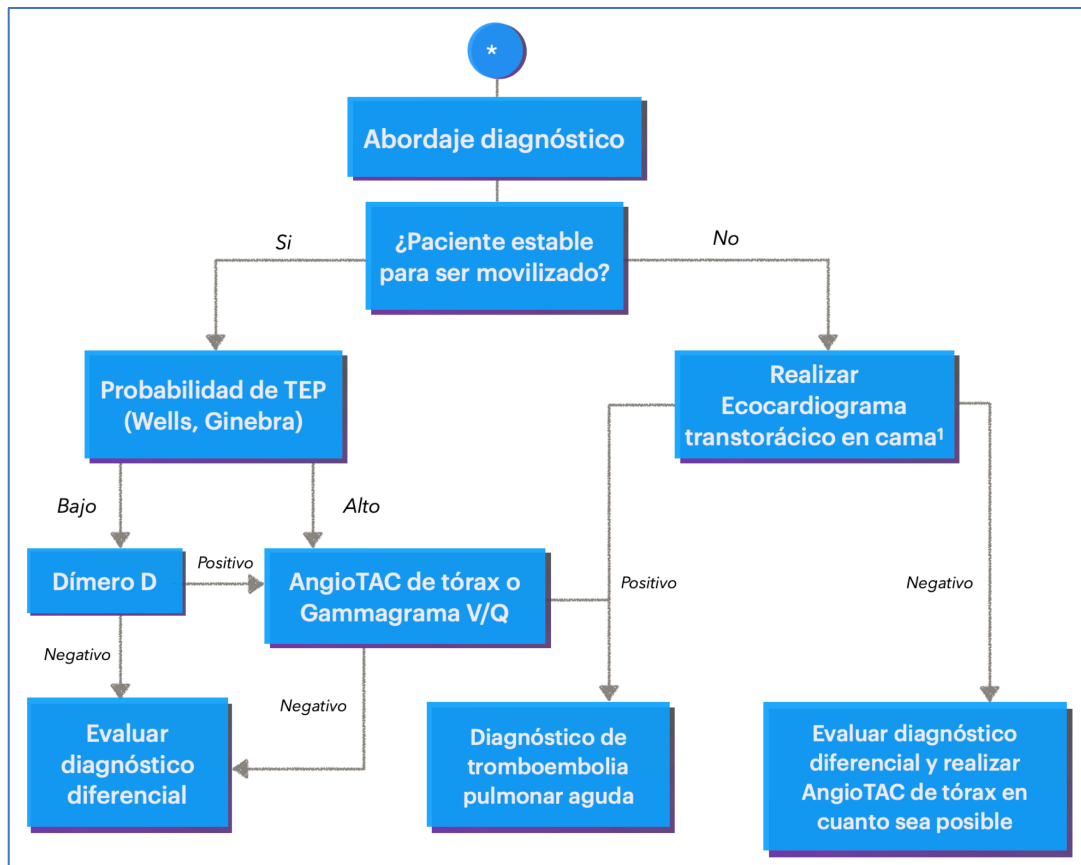


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de pacientes con sospecha de TEP. Adaptado de Rivera-Lebron B, *Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium*.⁴⁰

Una vez que se ha estratificado el paciente se coordinará el traslado al INC (figura 5). El tiempo de traslado lo determinará el estado clínico del paciente. A diferencia de condiciones como el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en los que el tiempo es determinante del pronóstico, en la tromboembolia pulmonar existe mayor tiempo de ventana descrito de hasta 14 días desde el inicio de los síntomas, ya que la circulación pulmonar amortigua la elevación de las presiones que se ejercen sobre el ventrículo derecho, teniendo mayor margen de acción antes de que se presente deterioro hemodinámico importante. En los pacientes de riesgo alto, definido por inestabilidad hemodinámica, se comentará el caso vía remota para brindar atención en la institución de origen guiado por el equipo de respuesta rápida (PERT) del INC. En casos selectos de alta complejidad se considerará el traslado inmediato para terapia de reperfusión directamente en el INC, siempre que las condiciones clínicas del paciente lo permitan. Una vez que se lleve a cabo el tratamiento del paciente, permanecerá en vigilancia intrahospitalaria de al menos 48-72 horas y posteriormente se realizará contra-referencia a su institución de origen para continuar

tratamiento de condición de base (ej. pacientes postoperados) o será egresado directamente desde el INC. En ambos casos se dará seguimiento ambulatorio en la clínica de TEP del INC con el objetivo de identificar de forma oportuna estadios tardíos de la enfermedad tromboembólica (figura 6). Una vez identificados por medio del seguimiento en la clínica de TEP, los casos de los pacientes que desarrollen hipertensión pulmonar tromboembólica crónica serán sometidos a discusión por el equipo multidisciplinario del INC para determinar si el paciente es candidato a tratamiento quirúrgico con endarterectomía, abordaje intervencionista por medio de angioplastia pulmonar con balón, o a través de un esquema de tratamiento híbrido secuencial con angioplastia de forma inicial para disminuir las resistencias vasculares pulmonares previo a la cirugía.

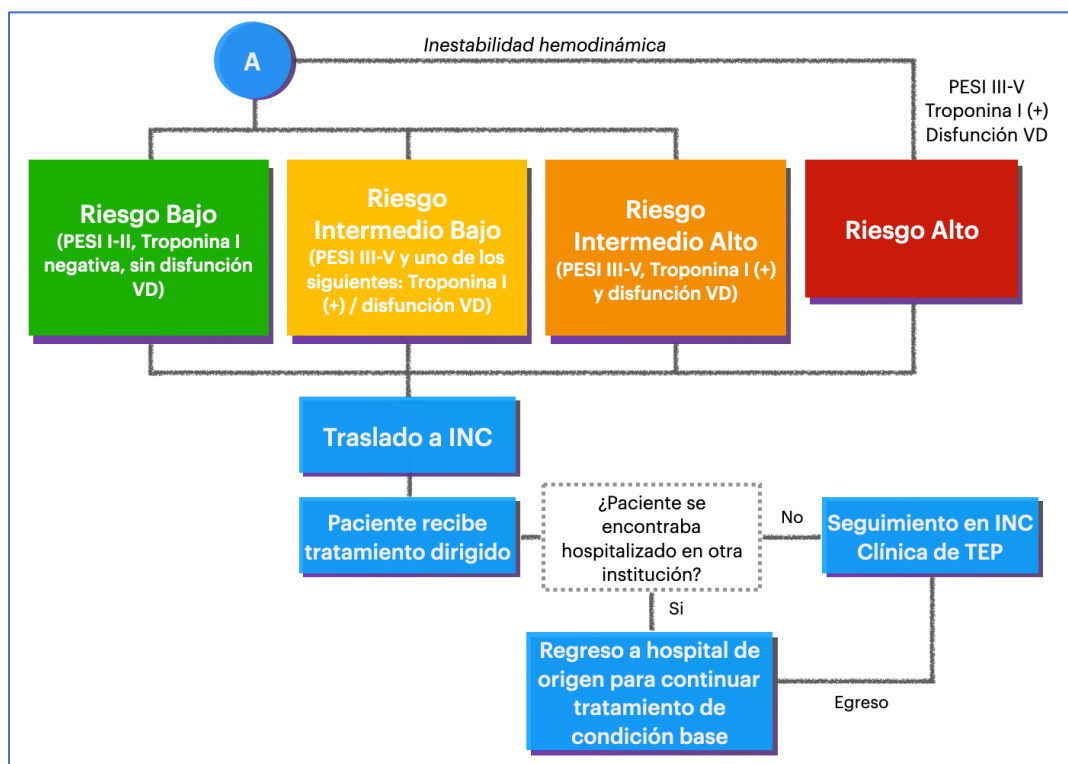


Figura 5. Estratificación de riesgo en pacientes con TEP.

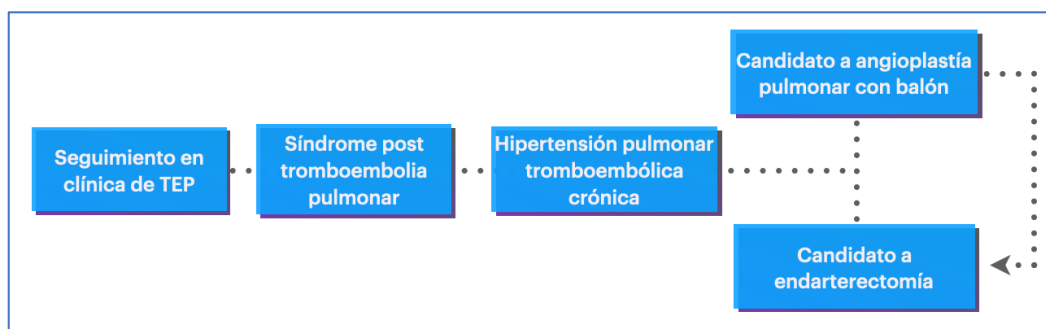


Figura 6. Seguimiento a largo plazo de pacientes con TEP.

RESULTADOS

En los últimos 18 meses (enero 2020 a julio 2021) se han registrado 74 pacientes atendidos por sospecha de TEP en el departamento de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de los cuales se confirmó el diagnóstico de TEP aguda y/o crónica en 58 (78.3%) de ellos. En el resto se documentaron diagnósticos como Hipertensión arterial pulmonar e Hipertensión pulmonar (grupos II, III y/o V), Insuficiencia cardiaca izquierda, enfermedades del parénquima pulmonar, entre otras.

De los 58 pacientes con diagnóstico de tromboembolia pulmonar se documentó TEP crónica en 3 (5.17%), de los cuales 2 (66.6%) se presentaron con datos de Insuficiencia cardiaca derecha descompensada y 1 (33.3%) con progresión de Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Se atendieron un total de 55 pacientes con diagnóstico de TEP aguda. 54.5% (30 pacientes) fueron hombres y 50.9% (28 pacientes) fueron mujeres, con una media de edad de 61.9 años. De estos pacientes, 1 (1.81%) se catalogó como de riesgo bajo, 13 (23.63%) como riesgo intermedio-bajo, 36 (65.45%) como riesgo intermedio-alto y 6 (10.91%) como riesgo alto. De los pacientes con TEP aguda, 4 (7.2%) contaban con datos de cronicidad ya sea por angiotomografía de tórax o por ecocardiograma transtorácico.

De los pacientes con diagnóstico de TEP aguda, 6 (10.9%) pacientes fallecieron. De ellos, 3 (50%) se estratificaron como de riesgo intermedio-alto al ingreso con posterior deterioro hemodinámico. El resto (50%) fue estratificado como de riesgo alto desde el ingreso. De los pacientes con riesgo intermedio-alto y descompensación, 2 (66.6%) presentaron lesión renal aguda desde el diagnóstico, 1 (33.3%) presentó datos compatibles con choque séptico, 1 (33.3%) presentó arritmias ventriculares y 1 (33.3%) paciente presentó datos de choque hipovolémico posterior a trombectomía. De los pacientes en categoría de riesgo alto que fallecieron, el primer caso se presentó como TEP aguda con datos de cronicidad en angiotomografía de tórax, lesión renal aguda y datos de choque séptico (fiebre en los primeros días de hospitalización, elevación de marcadores inflamatorios, cultivos no concluyentes). El segundo caso se presentó como TEP aguda, lesión renal aguda y choque séptico. El tercer caso tuvo una presentación similar con daño orgánico múltiple (lesión renal aguda, lesión hepática aguda, sepsis) y datos sugestivos de cronicidad por ecocardiograma (pared del ventrículo derecho de 11mm). Estos casos se presentaron previo a la formación del equipo de respuesta (PERT) INC. En este periodo de tiempo se recibió una paciente con puerperio inmediato y TEP aguda de riesgo alto desde otra institución.

En cuanto a la estrategia terapéutica utilizada, de los pacientes valorados en este periodo de tiempo, se utilizó terapia dirigida por catéter (TDC), trombofragmentación y/o trombólisis *in situ* en 8 pacientes (14.5%) de los casos y trombólisis sistémica con alteplase en 10 pacientes (18.1%) y embolectomía quirúrgica en 1 paciente (1.8%). En el resto se utilizó anticoagulación parenteral únicamente. De los pacientes trombolizados, se identificaron 2 eventos de sangrado de tubo digestivo alto (20%) y 1 evento de sangrado en extremidad superior izquierda (10%), con disminución significativa de niveles de hemoglobina, que generó síndrome compartimental. No se registraron eventos de sangrado intracraneal.

Variable	Total de pacientes (n=74)
Sexo, mujer/hombre	36 / 38
Edad, años	55.6
Estratificación de riesgo	
Riesgo Bajo	1 (1.8%)
Riesgo Intermedio-bajo	13 (23.63%)
Riesgo Intermedio-alto	36 (65.45%)
Riesgo Alto	6 (10.91%)
Tratamiento	
Anticoagulación parenteral	36 (65.4%)
Trombólisis sistémica	10 (18.1%)
Trombofragmentación	8 (14.5%)
Embolectomía quirúrgica	1 (1.8%)
Complicaciones de trombólisis	
Sangrado de tubo digestivo	2 (20%)
Otros sangrados	1 (10%)
Sangrado intracraneal	0

Tabla 3. Características de los pacientes valorados con TEP.

Se ha implementado un programa piloto en el que se han recibido pacientes con alto nivel de complejidad provenientes de otras instituciones, los cuales se han beneficiado del análisis multidisciplinario del equipo de respuesta del Instituto Nacional de Cardiología. A continuación, se mencionarán dos casos clínicos representativos. El primero es un paciente masculino de 37 años, hospitalizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González por apendicectomía tratado por laparoscopia y complicada con colecciones intraabdominales que requirieron reintervención por laparotomía con hemicolectomía derecha y colocación de ileostomía y drenajes abdominales, con posterior punción guiada de colección residual. Una semana después presentó disnea de

inicio súbito, asociado a diaforesis y dolor de tipo pleurítico. Dentro de sus signos vitales destacaban saturación periférica de oxígeno del 85% al aire ambiente y taquicardia con 110 latidos por minuto. Se documentó angiotomografía de tórax con TEP bilateral de ramas principales. El ecocardiograma transtorácico presentó dilatación de cavidades derechas y función longitudinal del ventrículo derecho disminuida. En los estudios de laboratorio se encontró elevación de biomarcadores, anemia y trombocitopenia importante. Por riesgo de sangrado y carga trombótica se comentó al Instituto Nacional de Cardiología para ser valorado por el equipo de respuesta. Se concluyó candidato a terapia dirigida por catéter por alta carga trombótica, disfunción ventricular y alto riesgo de sangrado. En angiografía pulmonar se observaron ramas principales con defectos de llenado antes descritos. Se realizó trombólisis *in situ* con alteplase 10mg en rama principal izquierda y 5mg en rama principal derecha. Se demostró mejoría de la función ventricular en ecocardiograma de control, sin datos clínicos de sangrado. Cursó sin eventualidades y fue egresado estable con NOAC a institución de origen después de vigilancia hemodinámica por 72 horas.

El segundo caso se trata de un paciente femenino de 72 años, con antecedente de hipertensión arterial sistémica y fibrilación auricular permanente. Acudió por cuadro de 1 año de evolución caracterizado por deterioro progresivo de su clase funcional hasta disnea de pequeños esfuerzos, palpitaciones y edema ascendente. Se negaron ortopnea, síncope, disnea paroxística nocturna. 5 días previos a su ingreso presentó disnea súbita en reposo. Recibió tratamiento diurético sin mejoría. Al momento de su valoración se encontró frecuencia cardíaca de 115 latidos por minutos, tensión arterial de 89/70 mmHg, saturación arterial de oxígeno de 78% al aire ambiente (con recuperación a 98% con oxígeno suplementario), deshidratación de mucosas, plétora yugular, soplo regurgitante tricuspídeo y edema de extremidades inferiores. La analítica sanguínea destacaba anemia, lesión renal con creatinina de 2.53 mg/dL, lactato de 2.4mmol/L, Dímero D de 3500ng/mL, así como elevación de biomarcadores troponina I y NT-proBNP. Por la sospecha diagnóstica se realizó angiotomografía de tórax la cual evidenció tromboembolia pulmonar con defectos de llenado en tronco principal, así como defectos de características crónicas en rama principal derecha y arterias segmentarias. El trombo visualizado en la arteria pulmonar era móvil. Así mismo presentó pérdida de la relación VD/VI, patrón de mosaico en parénquima pulmonar y reflujo de contraste en venas suprahepáticas. En el abordaje se observó masa pélvica de probable carácter neoplásico. El ecocardiograma transtorácico reveló dilatación de cavidades derechas, TAPSE 8, onda S de 7, tiempo de aceleración del tracto de salida del VD de 66ms, pared del VD de 7mm y alta probabilidad de hipertensión pulmonar. Luego del

análisis por parte del equipo de respuesta de TEP institucional se llegó a la conclusión de que se cursaba con una TEP aguda de riesgo intermedio-alto, sobre una tromboembolia en fase crónica y depleción de volumen, por lo que recibió reanimación hídrica con mejoría de cifras de tensión arterial de forma inmediata. Se decidió manejo inicial con anticoagulación parenteral con lo que se obtuvo mejoría importante de la función sistólica longitudinal del VD y reducción de la carga trombótica. Por mejoría de condiciones hemodinámicas se planteó tratamiento quirúrgico.

DISCUSION

De los pacientes valorados en el departamento de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, se confirmó el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar en el 78.3% de los casos con sospecha clínica. Podemos ver que existe una amplia gama de presentación, desde TEP aguda hasta pacientes con una superposición de TEP aguda y crónica. De los pacientes valorados en el periodo analizado, se encontró una predominancia en cuanto al género masculino, y la media de edad fue de casi 62 años. Es probable que si analizáramos un periodo de tiempo más extenso encontraríamos pacientes más jóvenes y con mayor inclinación hacia uno u otro género de acuerdo con las comorbilidades que presenten. Por ejemplo, sabemos que algunas enfermedades autoinmunes como el Lupus eritematosos sistémico (y su asociación con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos) se presenta de forma más frecuente en mujeres. Esto y otras condiciones como el uso de anticonceptivos hormonales pueden inclinar la balanza de presentación de TEP aguda hacia el género femenino. Sin embargo, la estadística puede variar según la población de pacientes que se valoren en un periodo de tiempo determinado, lo cual resalta la importancia de la investigación de los factores de riesgo que predisponen a los pacientes de padecer esta patología.

En los pacientes con TEP aguda la estratificación de riesgo es fundamental para guiar el tratamiento de acuerdo con el perfil de mortalidad que presentan. Podemos observar que solamente fue valorado 1 paciente como riesgo bajo. Estos pacientes tienen una evolución clínica más favorable, con síntomas de menor magnitud, e incluso en algunos casos se pudieran presentar con un cuadro clínico poco específico que no lleve a pensar en tromboembolia pulmonar como primera opción en el diagnóstico diferencial. La adecuada respuesta al tratamiento y el bajo perfil de mortalidad permite el tratamiento de estos pacientes de forma ambulatoria en caso de que las condiciones de la red familiar sean adecuadas. Esto puede llevar al paciente a buscar atención médica en consultorios de primer nivel de atención e incluso

hospitales de segundo nivel, siendo referidos a un tercer nivel de atención como el INC en la menor parte de los casos o en ninguna. El siguiente grupo de estratificación de riesgo observado fue el intermedio, en el cual se clasificó al 23.63% de los pacientes atendidos con diagnóstico de TEP aguda como riesgo intermedio-bajo, y de forma peculiar, el grupo intermedio-alto el cual tuvo una mayor proporción con 65.45% de los casos diagnosticados. Los pacientes en este último grupo presentaron un cuadro clínico de mayor complejidad diagnóstica y terapéutica, ya que la categoría intermedio-alto representa una escala de grises muy amplia en la que cada tonalidad representa un caso clínico individual y muy heterogéneo y diferente de los demás representado por pacientes con distintas comorbilidades, edad de presentación, riesgo de sangrado, distribución y carga trombótica, afectación unilateral o bilateral, grados de disfunción ventricular variables, presencia de TEP crónica de base, riesgo de deterioro hemodinámico, entre otras, que en conjunto representan un reto diagnóstico para el profesional de la salud. De igual forma, existen diferentes modalidades de tratamiento que han probado ser efectivas para este grupo de riesgo a corto y largo plazo, que van más allá de lo recomendado por las guías clínicas internacionales. Sin embargo, el acceso a terapias avanzadas para el tratamiento de estos pacientes puede ser limitado en algunos centros hospitalarios sin la infraestructura adecuada ni la experiencia en el manejo de estos pacientes. El grupo de riesgo intermedio-alto es el que más se beneficia de la evaluación multidisciplinaria de los miembros de equipo de respuesta (PERT) experimentados. Dentro del grupo de pacientes de riesgo alto, representado por inestabilidad hemodinámica al momento de presentación, en el INC se categorizó al 10.9% de los pacientes con TEP aguda. Cabe destacar que previo a la implementación del equipo de respuesta, se estratificaron como riesgo alto pacientes con hipotensión en los que se presentó choque séptico en las primeras horas de hospitalización como contribuyente al mal estado clínico que padecían. Además, la presencia de lesión renal aguda se observó de forma frecuente en estos pacientes lo cual, junto con el componente infeccioso, contribuyó al desenlace adverso de estos pacientes. Esto pone de manifiesto la importancia de la identificación de factores que pueden ser la causa del compromiso hemodinámico del paciente como infección, arritmias o hipovolemia, más que la propia sobrecarga de presiones ejercida por la carga trombótica del evento de TEP aguda, ya que esto puede influir en la elección de la estrategia de tratamiento más adecuada para cada paciente.

Como se ha visto previamente, la creación de un sistema de atención integral e interinstitucional para pacientes con diagnóstico de tromboembolia pulmonar requiere la organización efectiva de cada centro hospitalario junto con el centro receptor con el objetivo de brindar la mejor opción

terapéutica y de forma individualizada para cada paciente. La creación del equipo de respuesta (PERT) del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez ha demostrado ser una herramienta eficaz para el abordaje diagnóstico de cada caso en particular con excelentes resultados al aprovechar las aportaciones de expertos del equipo multidisciplinario de forma coordinada.

El primer equipo PERT fue creado en el Hospital General de Massachusetts en 2012. En 2015 se creó la definición de los equipos PERT como un equipo multidisciplinario e institucional con la habilidad para evaluar rápidamente y proveer tratamiento a pacientes con tromboembolia pulmonar aguda, con la capacidad de aplicar terapias endovasculares y quirúrgicas, proporcionar seguimiento multidisciplinario adecuado y, de ser posible, reunir, analizar y compartir información acerca de la efectividad de los tratamientos aplicados. Desde entonces, la conformación de los equipos de respuesta ha variado para incluir al menos especialistas de Cardiología clínica, Cuidados críticos cardiopulmonares, Cardiología intervencionista, Urgencias cardiovasculares, Cirugía cardiovascular, Hematología, entre otros.⁵⁴

En el diseño de esta red de atención es importante la implementación de protocolos de transferencia interhospitalaria para pacientes con tromboembolia pulmonar. En general, la distancia entre cada hospital incluido en la red y el INC es de alrededor de 1.2km o menos, lo cual disminuye los tiempos de traslado a no más de 10 minutos. Esto es importante en los casos en los que se requiera trasladar un paciente con diagnóstico de TEP aguda de riesgo alto debido a la complejidad del escenario clínico o en pacientes en los que la trombólisis sistémica no fue efectiva y se necesite escalar el tratamiento con terapia dirigida por catéter o cirugía. Lo mismo aplica para los pacientes con riesgo intermedio-alto en los que se prevé deterioro clínico inminente. Otras consideraciones al momento del traslado que deben tomarse en cuenta incluyen la posibilidad de contacto del médico de la ambulancia con el equipo de respuesta INC para la toma de decisiones en caso de que el paciente presente deterioro durante el traslado, en cuyo caso se podría acordar administrar trombólisis sistémica previo a su arribo al instituto con revaloración a su llegada. En caso de expandir la zona de cobertura, el INC cuenta con helipuerto, lo cual aceleraría los traslados por aire desde hospitales más lejanos.

Uno de los objetivos del diseño de esta red es la aplicación de terapias avanzadas para prevenir o disminuir la incidencia del desarrollo de TEP crónica ya que esta entidad, además de suponer una disminución importante en la calidad de vida del paciente, también representa costos importantes para las instituciones por hospitalizaciones frecuentes. El tratamiento de pacientes

con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica requiere de endarterectomía pulmonar o de angioplastia pulmonar con balón en los casos con riesgo prohibitivo o con lesiones no susceptibles de tratamiento quirúrgico, así como los pacientes que requieren tratamiento híbrido. Actualmente, una hospitalización de 1 a 2 semanas por endarterectomía pulmonar representa un costo para el INC de alrededor de \$295,000 pesos mexicanos. Al prevenir el desarrollo de esta entidad, se podría generar un ahorro considerable para las instituciones. Por otro lado, tienen especial interés los pacientes oncológicos que se someten a ensayos clínicos con nuevos fármacos para la remisión de la enfermedad. Sin embargo, hay protocolos en los que la presencia de estados avanzados de disminución de clase funcional podría excluirlos de dichos estudios clínicos.

Al ser un centro de concentración de pacientes con tromboembolia pulmonar en sus diferentes presentaciones, se podrá promover la investigación clínica y generar nueva información que pueda servir para emitir recomendaciones de tratamiento, así como datos innovadores con respecto a tiempos desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento de reperfusión y sus desenlaces. Hoy en día se lleva a cabo un ensayo clínico aleatorizado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que evalúa la eficacia de las terapias dirigidas por catéter. La recepción de pacientes con diferente perfil de comorbilidades y factores de riesgo enriquecerá dicho estudio para ser aplicado a todas las poblaciones y tener carácter reproducible.

CONCLUSIÓN

Las redes de atención para el tratamiento de pacientes tanto de tromboembolia pulmonar aguda como crónica, permitirán aplicar el conocimiento y experiencia del equipo de respuesta PERT del INC para tratar a los pacientes de cada uno de los hospitales que formarán parte de este sistema de atención, así como la infraestructura y recursos con los que solo cuenta el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en la aplicación de terapias avanzadas a los pacientes más complejos con diagnóstico de tromboembolia pulmonar.

BIBLIOGRAFIA

1. 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
2. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01915-2018
3. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-1981. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
4. Madani M, Ogo T, Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146). doi:10.1183/16000617.0105-2017
5. McDaniel MC, Jaber WA, Ross CB. Pulmonary Embolism Response Teams. *J Med Assoc Ga*. Published online 2016;10. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.036
6. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693-4738. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830
7. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
8. Baram M. Pulmonary Embolism in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin*. Published online 2020:1-9. doi:10.1016/j.ccc.2020.02.001
9. Cabrera-Rayó A, Nellen-Hummel H. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. *Gac Med Mex*. 2007;143(SUPPL. 1):3-5.
10. Pulido T, Aranda A, Zevallos MA, et al. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart disease: An autopsy study. *Chest*. 2006;129(5):1282-1287. doi:10.1378/chest.129.5.1282
11. Medina H, Ángeles A, Ponce-de-León S. Tromboembolia pulmonar nosocomial en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Estudio clinicopatológico. Published online 1999:93-97.
12. Huisman M V, Barco S, Cannegieter SC, Gal G Le. Pulmonary embolism. *Nat Rev*. Published online 2018. doi:10.1038/nrdp.2018.28
13. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20(3):135-140. doi:10.1053/j.tvir.2017.07.002
14. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer. *Cancer*. 2011;117(7):1334-1349. doi:10.1002/cncr.25714
15. Lapostolle F. Severe Pulmonary embolism associated with air travel. *NEJM*. 2001;345(11):779-783.
16. Stegeman BH, De Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347(7925):1-12. doi:10.1136/bmj.f5298
17. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136(9):680-690. doi:10.7326/0003-4819-136-9-200205070-00011
18. Eisenberger A, Westhoff C. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:76-82. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.08.016
19. Meng K, Hu X, Peng X, Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2015;28(3):245-253. doi:10.3109/14767058.2014.913130
20. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Pulmonary thrombo-embolism in pregnancy: Diagnosis and management. *Breathe*. 2015;11(4):282-289. doi:10.1183/20734735.008815
21. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:203-207. doi:10.1182/asheducation.v2012.1.203.3798262
22. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933-938. doi:10.1001/archinte.1991.00400050081016
23. Yang G, Staercke C De, Hooper WC. The effects of obesity on venous thromboembolism: A review. *Open J Prev Med*. 2012;02(04):499-509. doi:10.4236/ojpm.2012.24069

24. 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
25. Prandoni P, Anthonie WA, Lensing AW, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7.
26. Eichinger S, Weltermann A, Minar E. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *ACC Curr J Rev*. 2004;13(4):14-15. doi:10.1016/j.accreview.2004.03.085
27. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(3):195-198. doi:10.1136/ard.61.3.195
28. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000;15(2):395-399. doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15b28.x
29. Unlu O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(2):75-84. doi:10.5152/eurjrheum.2015.0085
30. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(SUPPL. 23):22-30. doi:10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78
31. Zhao S, Friedman O. Management of Right Ventricular Failure in Pulmonary Embolism. *Crit Care Clin*. 2020;36(3):505-515. doi:10.1016/j.ccc.2020.02.006
32. Hepburn-brown M. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. Published online 2018:15-27. doi:10.1111/imj.14145
33. Righini M, Es J Van, Exter PL Den, Roy P, Verschuren F, Ghuyssen A. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism The ADJUST-PE Study. 2014;311(11):1117-1124. doi:10.1001/jama.2014.2135
34. Hulle T Van Der, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre , cohort study. Published online 2017. doi:10.1016/S0140-6736(17)30885-1
35. Kearon C, Wit K de, Parpia S, Schulman S, Afilalo M. Diagnosis of Pulmonary Embolism with D-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *NEJM*. Published online 2019. doi:10.1056/NEJMoa1909159
36. 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
37. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2018;13(4):567-574. doi:10.1007/s11739-017-1681-1
38. Piazza G. Advanced Management of Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18):2117-2127. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.028
39. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides S V., Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(11):902-910A. doi:10.1093/eurheartj/ehy873
40. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb*. 2019;25:1076029619853037. doi:10.1177/1076029619853037
41. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus Alteplase Compared with Heparin Alone in Patients with Submassive Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1143-1150. doi:10.1056/NEJMoa021274
42. 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
43. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis (from the MOPETT Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111(2):273-277. doi:10.1016/j.amjcard.2012.09.027
44. Kiser TH, Burnham EL, Clark B, et al. Half-Dose Versus Full-Dose Alteplase for Treatment of Pulmonary Embolism. *Crit Care Med*. 2018;46(10):1617-1625. doi:10.1097/CCM.00000000000003288
45. Chopard R, Ecarnot F, Meneveau N. Catheter-directed therapy for acute pulmonary embolism: navigating gaps in the evidence. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl 1):I23-I30. doi:10.1093/eurheartj/suz224

46. 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;129(4):479-486. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544
47. 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;8(10):1382-1392. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.020
48. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(14):1401-1410. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.04.008
49. Eid-Lidt G, Gaspar J, Sandoval J, et al. Persistent pulmonary hypertension and right ventricular function after percutaneous mechanical thrombectomy in severe acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600910. doi:10.1183/13993003.00910-2016
50. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(3):1084-1090.e12. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.07.074
51. Sista AK, Klok FA. Late outcomes of pulmonary embolism: The post-PE syndrome. *Thromb Res*. 2018;164:157-162. doi:10.1016/j.thromres.2017.06.017
52. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):1-14. doi:10.1183/16000617.0112-2016
53. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: Update on management and controversies. *BMJ*. 2020;370. doi:10.1136/bmj.m2177
54. Rosovsky R, Zhao K, Sista A, Rivera-Lebron B, Kabrhel C. Pulmonary embolism response teams: Purpose, evidence for efficacy, and future research directions. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(3):315-330. doi:10.1002/rth2.12216