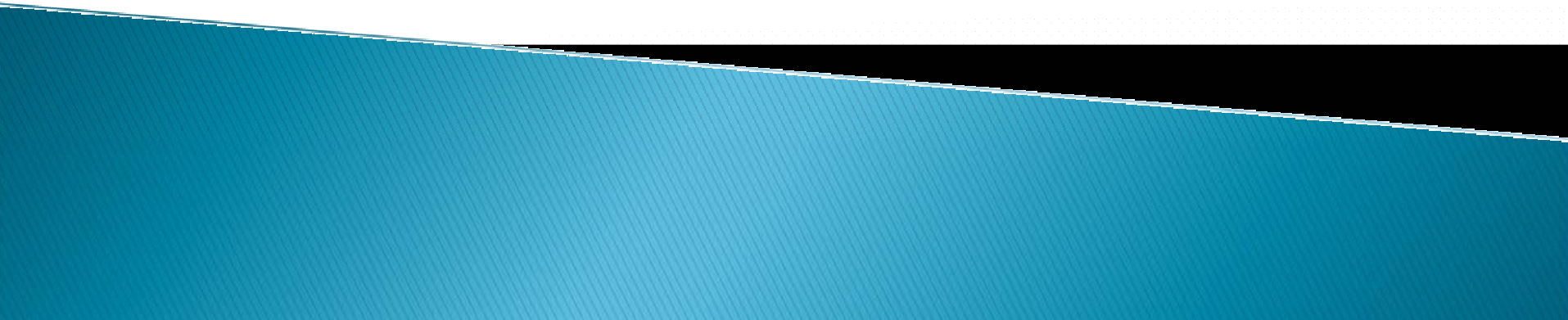


# **TROMBOLISIS en la EMBOLIA PULMONAR**

 **Bellvitge**  
Hospital

 Institut Català  
de la Salut

**A. Riera Mestre**  
Servicio de Medicina  
Hospital Universitari de Bellvitge

1. **INTRODUCCIÓN**
  2. **EVIDENCIA CIENTÍFICA**
  3. **GUÍAS CLÍNICAS**
  4. **NOVEDADES**
  5. **Estudio RIETE**
  6. **CONCLUSIONES**
- 

Los agentes fibrinolíticos activan el plasminógeno → plasmina → aceleran la lisis del trombo

- **rt-PA o alteplasa:**
  - Natural sintetizado por céls endoteliales
  - DOSIS: 100 mg en 2h iv (10 mg en bolo) + heparina Na48h
- Estreptoquinasa:
  - polipéptido derivado de Streptococos  $\beta$  hemolíticos (reacciones alérgicas)
  - DOSIS: 250.000 U iv 30 min y 100.000 U/h iv 24h
- Uroquinasa recombinante:
  - Natural sintetizado por céls uroteliales
  - DOSIS: 4400 U/kg iv 10 min y 440 U/kg/h iv 12-24h
- Otros: **tecnecteplasa (rt-PA “like”, 3 Aa)**, reteplasa

- ▶ ETV supone la 3º causa de mortalidad CV
- ▶ Mortalidad por EP a los 3m 10-17.5%
  - Inestabilidad HD (5%) mortalidad intrahospitalaria 30->50%
  - Mortalidad por EP-30d es debida a disfunción VD >50%
  - 1342/15520 (8.6%) → 260 EP fatales (1.7%)
    - 0.5% TVP, 3% EP, 9.3% EP inestabilidad HD → OR 16.3 (95% CI 8.5-31.4) respecto TVP, y 50% en los 1º 5d y 75% en los 1º 12d!

RIETE Investigators. Circulation 2008;117;1711-6


- ▶ Tto HBPM/HNF/fondaparinux 5d + ACO

- FIBRINOLISIS → controversias:

- Mejora la supervivencia?! Disminuye las recidivas?!
    - Aumenta los sangrados mayores?! Mortales?! Menores?!
    - Pautas de infusión larga ó corta? En bolus? Sistémica ó local?

Kearon C, et al. Chest 2008;133:454-545

Goldhaber SZ, et al (ICOPER). Lancet 1999;353:1386-9

1. INTRODUCCIÓN
  2. **EVIDENCIA CIENTÍFICA**
  3. **GUÍAS CLÍNICAS**
  4. **NOVEDADES**
  5. **Estudio RIETE**
  6. **CONCLUSIONES**
- 

# Evidencia científica:

## Estudios randomizados → meta-análisis

- ▶ ***Thabut G, et al. J Am Coll Cardiol 2002;40:1660-7***
  - 9 estudios → 461 p: 241 trombolisis Vs 220 heparina
- ▶ ***Agnelli G, et al. Arch Intern Med 2002;162:2537-41***
  - 9 estudios → 461 p: 241 trombolisis Vs 220 heparina
- ▶ ***Wan S, et al. Circulation 2004;110:744-9***
  - 11 estudios → 748 p:374 trombolisis Vs 374 heparina
- ▶ ***Dong BR, et al. Cochrane 2009; CD004437***
  - 8 estudios → 679 p: 335 trombolisis Vs 344 heparina

- 9 estudios (3dc) → 461 p: 241 trombolisis Vs 220 heparina
  - 24 (5.2%) presentaban TA<90 mmHg (5 estudios los excluían)
  - rt-PA en 4, UK en 2 y SK en 3
- **OBJETIVO 1º:** mortalidad, EP recurrente o hemorragia >
- NO DS en mortalidad
  - 4.6% Vs 7.7% → RR 0.63 (95% CI 0.32-1.23)
- Ni en recidiva de EP
- SÍ en hemorragia mayor
  - 13.7% Vs 7.7% → RR 1.76 (95% CI 1.04-2.98)
    - 17 NNT con trombolisis respecto heparina

*Thabut G, et al. J Am Coll Cardiol 2002;40:1660-7*

- 9 mismos estudios → 461 p: 241 trombolisis Vs 220 heparina
- **OBJETIVO 1º:** eventos adversos (mortalidad, EP recurrente o hemorragia mayor) global y por separado
- NO DS respecto eventos adversos:
  - OBJ 1º: 23.2% Vs 25.9% → RR 0.9 (95% CI 0.57-1.32)
  - Ni separadamente
    - 5 hemorragias > mortales, todas en el grupo de trombolisis
- Subgrupos:
  - Mortalidad y EP recurrente → RR 0.57 (95% CI 0.31-0.89) → NNT 14.5
  - Hemorragias > y <: 42.6% Vs 26.0% → RR 1.99 (95% CI 1.61-4.58)

*Agnelli G, et al. Arch Intern Med 2002;162:2537-41*



- 9 + 2 estudios (3 dc) → 748 p: 374 trombolisis Vs 374 heparina
  - 5 incluían pacientes con inestabilidad HD (254 p)
  - rt-PA en 5, UK en 2 y SK en 4
- **OBJETIVO 1º**: EP recurrente ó muerte
- **NO DS** en objetivo 1º (tampoco separadamente)
  - 6.7% Vs 9.6%; OR 0.67 (95% CI 0.40-1.12)
    - **SÍ en subgrupo de inestabilidad HD (NO separadamente)**

Outcome	Trials That Included Patients With Major PE			Trials That Excluded Patients With Major PE		
	Thrombolysis, n/N (%)	Heparin, n/N (%)	OR (95% CI)	Thrombolysis, n/N (%)	Heparin, n/N (%)	OR (95% CI)
Recurrent PE or death	12/128 (9.4)	24/126 (19.0)	0.45 (0.22–0.92)	13/246 (5.3)	12/248 (4.8)	1.07 (0.50–2.30)
Recurrent PE	5/128 (3.9)	9/126 (7.1)	0.61 (0.23–1.62)	5/246 (2.0)	7/248 (2.8)	0.76 (0.28–2.08)
Death	8/128 (6.2)	16/126 (12.7)	0.47 (0.20–1.10)	8/246 (3.3)	6/248 (2.4)	1.16 (0.44–3.05)
Major bleeding	28/128 (21.9)	15/126 (11.9)	1.98 (1.00–3.92)	6/246 (2.4)	8/248 (3.2)	0.67 (0.24–1.86)

- **SÍ en hemorragia <**: OR 2.63 (95% CI 1.53-4.54) → 8 NNT
  - Tendencia respecto hemorragia mayor

- 6/9 + 2 estudios (4 dc) → 679 p: 335 trombolisis Vs 344 heparina
  - rt-PA en 5, SK en 2 y UK en 1
- OBJETIVOS:
  - 1º: mortalidad / EP recurrente / sangrado mayor-intracraneal
  - 2º: mejoría en hemodinamia (PAP, PAD VD, RP, IC) o imagen

### ▶ **OBJETIVO 1º:**

- NO DS en mortalidad:
  - 4.5% Vs 4.6%; OR 0.89 (95% CI 0.45-1.78)
- NO DS en EP recurrente:
  - 5.1% Vs 7.5%; OR 0.63 (95% CI 0.33-.20)
- NO DS en sangrado mayor ni menor:

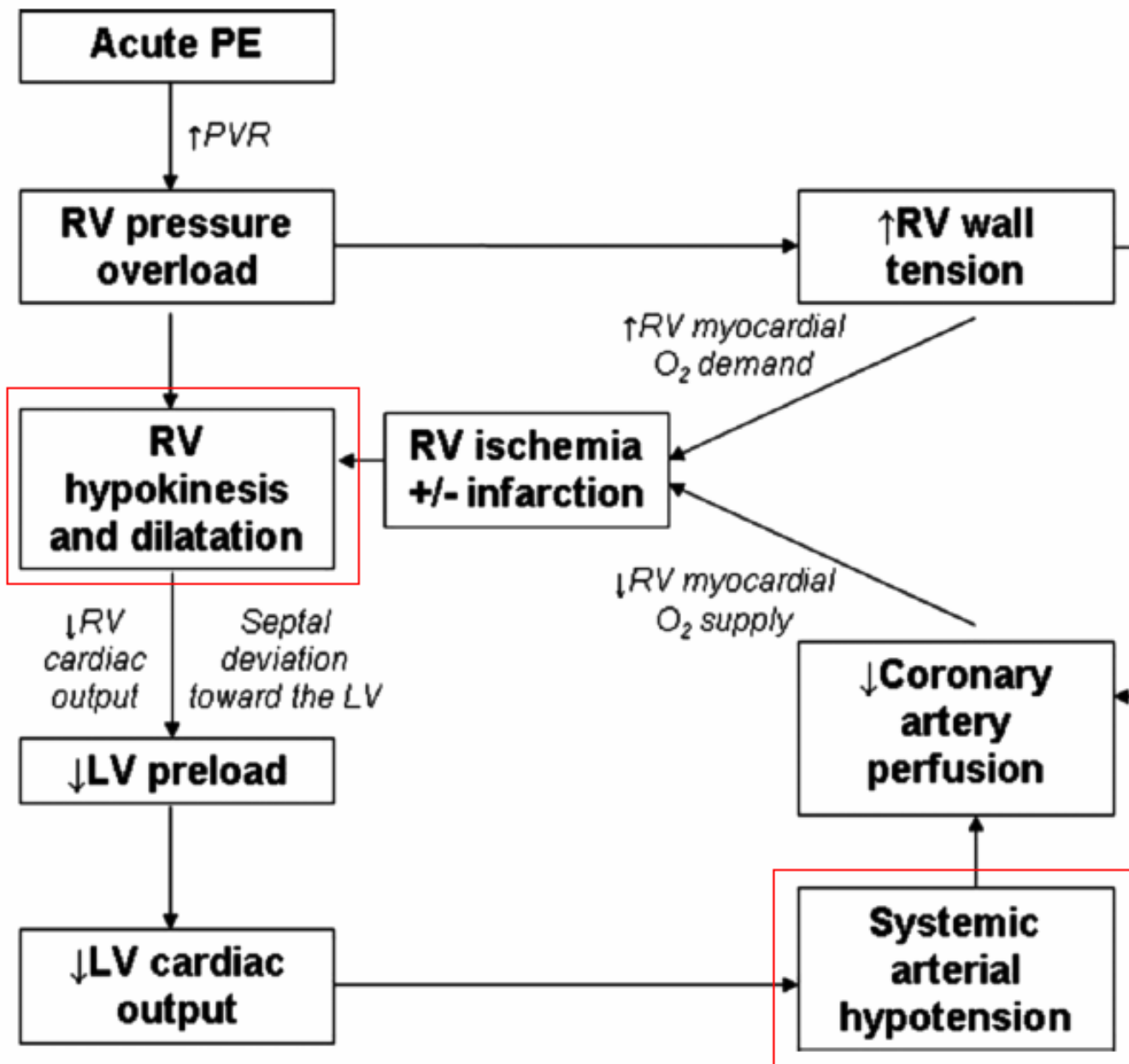
*Dong BR, et al. Cochrane 2009; CD004437*

## OJETIVO 2º:

- ▶ Mayor mejoría de la PAPs a las 24h
  - WMD -4.4 a -11.6 mmHg
- ▶ Mayor mejoría de la PAPm a las 24h
  - WMD -4.4 a -7.5 mmHg
- ▶ Mayor mejoría de la Pd y Ps VD a las 24h
  - WMD -2.2 mmHg y -6.9 mmHg
- ▶ Mayor mejoría de la R pulmonar total a las 24h
  - WMD -0.33
- ▶ Mayor mejoría del IC (L/min/m<sup>2</sup>)
  - WMD 0.2
- ▶ Mejoría de los defectos de perfusión en la TC a 24-48h
- ▶ Mejoría de la perfusión en la arteriografía
  - Í. Miller (9 segm D, 7 segm I)



**Mejoría  
PRECOZ**



1. INTRODUCCIÓN

2. EVIDENCIA CIENTÍFICA

3. GUÍAS CLÍNICAS

**ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD**

4. **Estudio RIETE**

5. **NOVEDADES**

6. **CONCLUSIONES**

## ACCP 04

- ▶ No administrar fibrinolisis para la mayoría pacientes con EP (1A)
- ▶ Administrar en pacientes seleccionados o en inestabilidad HD (2B)
- ▶ No administrar fibrinolisis local (1C)
- ▶ Utilizar pautas cortas (2C)
- ▶ Si paciente inestable HD sin tiempo para administrar o con contraindicación para fibrinolisis (2C):

◦ **Clase 1:** acuerdo de expertos que los beneficios > riesgos y costes

◦ **Clase 2:** controversia de la magnitud de beneficios, riesgos y costes

◦ **Clase 3:** fragmentación de NO efecto

- Extracción o fragmentación por cateter
  - Embolectomía pulmonar
- ▶ En Nivel de evidencia científica, de acuerdo a la metodología:

- **Nivel A:** ECR con resultados consistentes (meta-análisis)
- **Nivel B:** solo 1 ECR o con resultados inconsistentes
- **Nivel C:** e. observacionales o gralización. de pacientes de un ECR

## ACCP 08

- ▶ **Estratificar el riesgo** (1C) y no administrar fibrinolisis en la mayoría (1B)
  - ▶ Administrar en inestabilidad HD (**1B**) o pacientes alto riesgo (2B)
  - ▶ Utilizar vía periférica (**1B**)
  - ▶ Si paciente inestable HD sin tiempo para administrar o con contraindicación para fibrinolisis (**2C**, si experiencia):
- Extracción o fragmentación por cateter
  - Embolectomía pulmonar



# ESC 00

## Summary

- Echocardiography is useful in patients with suspected massive PE.
- Whether echocardiography may identify patients who could benefit from thrombolytic therapy in the absence of systemic hypotension or shock remains to be confirmed in prospective studies.

## Summary

- Thrombolytic therapy is indicated in patients with massive PE, as shown by shock and/or hypotension.
- Most contraindications for thrombolytic therapy in massive PE are relative.
- Thrombolytic therapy should be based on objective diagnostic tests.
- The use of thrombolytic therapy in patients with sub-massive PE (RV hypokinesia) is controversial.
- Thrombolytic therapy is not indicated in patients without right ventricular overload.

# ESC 08

Recommendations: prognostic assessment	Class	Level
• Initial risk stratification of suspected and/or confirmed PE based on the presence of shock and hypotension is recommended to distinguish between patients with high and non-high-risk of PE-related early mortality	I	B
• In non-high-risk PE patients, further stratification to an intermediate- or low-risk PE subgroup based on the presence of imaging or biochemical markers of RVD and myocardial injury should be considered	IIa	B

**In summary**, thrombolytic therapy is the first-line treatment in patients with high-risk PE presenting with cardiogenic shock and/or persistent arterial hypotension, with very few absolute contraindications. Routine use of thrombolysis in non-high-risk patients is not recommended, but may be considered in selected patients with intermediate-risk PE and after thorough consideration of conditions increasing the risk of bleeding. Thrombolytic therapy should be not used in patients with low-risk PE.

# ESTRATIFICACION DEL RIESGO de MORTALIDAD

## ◦ **INTESTABILIDAD HD**

### ◦ **Escalas clínicas de riesgo**

- GENEVA
- PESI
  - PESI SIMPLIFICADO

### ◦ **DAÑO MIOCÁRDICO**

- **Enzimas:**
  - TROPONINAS
  - BNP, NT-pro-BNP
- **Imagen:**
  - ECOCARDIOGRAFIA
  - TC



## ▶ **RIESGO DE SANGRADO - CONTRAINDICACIONES**



**Necesidad de protocolos**



# PESI

- Demographic characteristics

Age, per yr	0.03 (0.02–0.03)	Age, in yr
Male sex	0.17 (0.02–0.32)	+10

- Comorbid illnesses

Cancer	0.87 (0.71–1.03)	+30
Heart failure	0.31 (0.14–0.49)	+10
Chronic lung disease	0.30 (0.12–0.47)	+10

- Clinical findings

Pulse $\geq$ 110/min	0.60 (0.44–0.76)	+20
Systolic blood pressure < 100 mm Hg	0.86 (0.67–1.04)	+30
Respiratory rate $\geq$ 30/min	0.41 (0.23–0.58)	+20
Temperature < 36°C	0.42 (0.25–0.59)	+20
Altered mental status*	1.50 (1.30–1.69)	+60
Arterial oxygen saturation < 90% <sup>†</sup>	0.58 (0.37–0.79)	+20

10.354 pacientes

Obj: Mortalidad a los 30d

**Clase I**  $\leq$  65 (0-1.6%); **Clase II** 66-85 (1.7-3.5%); **Clase III** 86-105 (3.2-7.1%);  
**Clase IV** 106-125 (4-11.4%); **Clase V** > 125 (10-24%). **Bajo riesgo** (I y II)

Variable	Original	Simplified
Age, per year	Age, in years	1
Male sex	+10	-
History of cancer	+30	1
History of heart failure	+10	1
History of chronic lung disease	+10	1
Pulse $\geq$ 110 beats/min	+20	1
Systolic blood pressure < 100 mm Hg	+30	1
Respiratory rate $\geq$ 30 breaths/min	+20	-
Temperature < 36°C	+20	-
Altered mental status	+60	-
Arterial oxyhemoglobin saturation (SaO <sub>2</sub> ) < 90%	+20	1

	Original PESI Parameter (95% CI)	Simplified PESI Parameter (95% CI)
<b>Sensitivity, %</b>	88.5 (81.4-95.5)	96.1 (91.9-100)
<b>Specificity, %</b>	38.4 (35.2-41.5)	32.9 (29.9-36.0)
<b>Positive predictive value, %</b>	10.9 (8.5-13.3)	10.9 (8.5-13.2)
<b>Negative predictive value, %</b>	97.5 (95.9-99.1)	99.0 (97.9-100)
<b>Positive likelihood ratio</b>	1.44 (1.31-1.58)	1.43 (1.35-1.53)
<b>Negative likelihood ratio</b>	0.30 (0.16-0.56)	0.12 (0.04-0.36)

# DAÑO MIOCÁRDICO (I)

## Enzimas miocárdicos

- ▶ Trop (I ó T) se correlacionan con la mortalidad precoz
  - 20 estudios (1985 p): 19.7% Vs 3.7% → OR 5.2 (95% CI 3.3.-8.4) y con mortalidad por EP → OR 9.4 (95% CI, 4.1-21.5)
  - También en pacientes HD estables (7/20 & 3/12)
    - OR 5.9 (95% CI 2.7-12.9) & OR 8.3 (95% CI 3.6-19.3)  
Becattini C, et al. Circulation 2007;116:427-33  
Sánchez O, et al. Eur Heart J 2008;29:1569-77
    - Pero no permiten decision por si solas (LR no extremas → neg LR 0.59 (95% CI 0.39-0.88), pos LR 2.26 (95% CI 1.66-3.07)
      - Metaanálisis (1366p, 9 estudios)  
Jimenez D, et al. Chest 2009;136:974-82

# DAÑO MIOCÁRDICO (II)

## ▶ Pro-BNP (h<sup>a</sup> inactiva) → **BNP + NT-pro-BNP**

13 estudios (1132p): 14-18% Vs 2.2-1.3% → OR 7.5 (95% CI 3.3-17)

Klok FA, et al. Am J Resp Crit care Med 2008;178:425-30

## Imagen

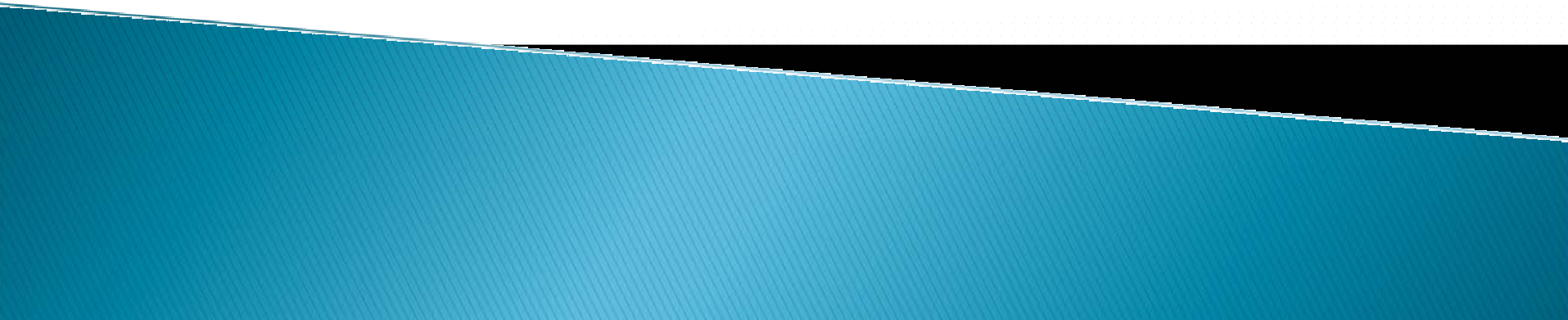
## ▶ Disfuncion VD se correlaciona con mortalidad en EP

◦ Tambien en los pacientes HD estables

• 5/12 estudios con ecocardiografia → OR 2.5 (95% 1.2-5.5)

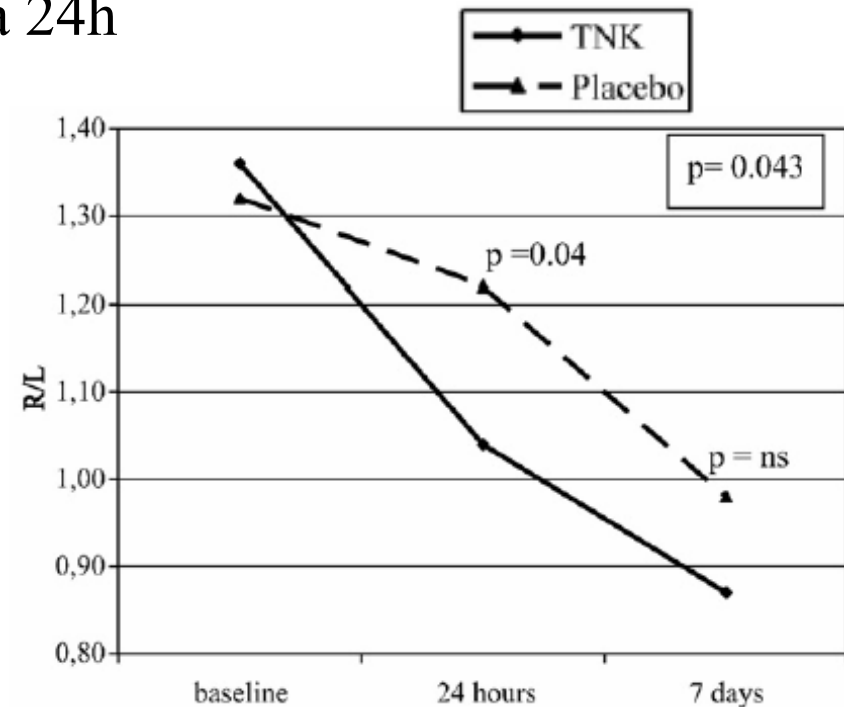
• 2/12 con TC → OR 2.3 (95% CI 0.9-5.9)

Sánchez O, et al. Eur Heart J 2008;29:1569-77

1. INTRODUCCIÓN
  2. EVIDENCIA CIENTÍFICA
  3. GUÍAS CLÍNICAS
  4. **NOVEDADES**
  5. **Estudio RIETE**
  6. **CONCLUSIONES**
- 

- TNK bolus 30-50mg + HepNa Vs placebo + HepNa
- Randomizado, multicéntrico, doble-ciego, “Fase II”
- 180p, pero finalización precoz en jul-06 (PEITHO)
- Inc: EP < 10d, TA  $\geq$  100mmHg y disfunción VD (RV/LV >1 o >0.7 en eje paraesternal)
- Obj 1º: mejoría disfunción VD a 24h

	BASELINE			24 HOUR		
	TNK (n)	Placebo (n)	p	TNK (n)	Placebo (n)	p
Apical 4 Chamber RV* EDD†	49 ± 1.60 (23)	47 ± 1.71 (28)	ns	40 ± 2.16 (23)	45 ± 2.05 (28)	0.04
RV/LV EDD‡	1.36 ± 0.05 (23)	1.32 ± 0.03 (28)	ns	1.04 ± 0.07 (23)	1.22 ± 0.06 (28)	0.02



## ▶ PEITHO

- Prospectivo, randomizado, doble-ciego, multicéntrico
- Nov-07 a nov-12, 1000 p (500 en cada grupo) HD estables con signos ecocardiográficos y laboratorio de disfunción VD
  - Tecnecteplasa bolus + HepNa Vs Placebo + HepNa
- Objetivos:
  - 1º: mortalidad ó colapso HD (RCP, ht, DPM) a los 7d
  - Secundarios:
    - Eficacia: mortalidad, colapso HD ó EP recurrente a 7d, mortalidad 30d
    - Seguridad: hemorragia IC, hemorragia >



1. INTRODUCCIÓN
  2. EVIDENCIA CIENTÍFICA
  3. GUÍAS CLÍNICAS
  4. NOVEDADES
  5. **Estudio RIETE**
  6. **CONCLUSIONES**
- 



# Objetivo:

- ✓ Mortalidad por cualquier causa **a los 3m** en los pacientes con EP y **TA < 0  $\geq$  100 mmHg con o sin fibrinólisis**

## Material y método (I):

### ▶ Variables:

- ▶ Demográficas: edad, sexo, peso (kg), IMC
- ▶ Comorbilidad: MPOC, cardiopatía, sangrado mayor reciente (<30d), tto. (AAS, AINE, corticoterapia)
- ▶ Factores riesgo ETV: cáncer, inmovilidad (baño)  $\geq$  4d (<2m), IQ (<2m)
- ▶ Clínicas: dolor torácico, síncope, FC, TA, Sat.O<sub>2</sub>, FA
- ▶ Laboratorio: creatinina, hemoglobina
- ❖ 2 grupos de acuerdo a estabilidad HD → 4 subgrupos según fibrinólisis

# Material y método (II):

- ▶ Gold standard: EC randomizado → minimizan sesgos de confusión → efecto atribuible al fármaco estudiado.
  - Pero muy restrictivos.
- ▶ EO → no aleatorización → sesgos de confusión
  - Pero población más diversa (“práctica clínica real”)
- ▶ Fibrinólisis no randomizada → pacientes que la han recibido, serán diferentes (edad, comorbilidad, clínica,..)
  - Estas variables influyen en la mortalidad → NO podemos comparar el efecto de la fibrinólisis-mortalidad
- ▶ **PROPENSITY SCORE** (1983): probabilidad condicionada de recibir un tratamiento

Rosenbaum PR et al. Biometrika 1983;70:41-55  
D'Agostino RB, et al. JAMA 2007;297:314-6

# Propensity Score

- ▶ Balancea todas las variables (distribuye homogéneamente las variables en ambos grupos)
  - Se calcula mediante reg log de las diferentes variables
  - Permite apareamiento en los EO: los individuos en ambos grupos tienen la misma probabilidad de recibir el tto, de acuerdo a las distintas variables
    - Identifica y equilibra las variables
    - Selección aleatorizada de paciente con fibrinólisis → apareamiento con el sujeto similar más cercano SIN fibrinólisis
    - Garantizar este apareamiento: análisis de posibles diferencias en estas variables en ambos grupos (GEE) → < 10%

**Resultados:**

- ▶ Mayo 2009: 12,700 pacientes con EP
  - 5832 (46%) hombres
- ▶ Diagnóstico EP:
  - 8512 (67%) por TC
  - 3959 (31%) por G V/Q
- ▶ 954 (7.5%) presentaban TA < 100 mm Hg
- ▶ 352 (2.8%) recibieron FIBRINOLISIS
- ▶ 1269 (10%) mortalidad a los 3 meses
  - 46/352 (13.1%) Vs 1223/12348 (9.9%), NS

	<b>FIBRINOLISIS</b>	<b>NO fibrinolisis</b>
TA < 100	109	845
TA ≥ 100	243	11,503

<b><u>TA &lt; 100 mmHg</u></b>	<b>TROMBOLISIS N = 109</b>	<b>NO trombolisis N = 845</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	<b>63 ± 18</b>	<b>69 ± 17</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Edad &gt; 80 años</b>	<b>13 (12%)</b>	<b>226 (27%)</b>	<b>0.001</b>
<b>Género masculino</b>	<b>49 (45%)</b>	<b>345 (41%)</b>	<b>NS</b>
<b>Peso (kg)</b>	<b>75 ± 16</b>	<b>72 ± 15</b>	<b>&lt; 0.01</b>
<b>IMC</b>	<b>29.4 ± 16</b>	<b>27.2 ± 5</b>	<b>NS</b>
<b>Ingresados</b>	<b>28 (26%)</b>	<b>266 (31%)</b>	<b>NS</b>
<b>Historia de ETV</b>	<b>10 (9.2%)</b>	<b>105 (12%)</b>	<b>NS</b>
<b>Cáncer</b>	<b>15 (14%)</b>	<b>202 (24%)</b>	<b>0.03</b>
<b>IQ reciente</b>	<b>14 (13%)</b>	<b>135 (16%)</b>	<b>NS</b>
<b>Inmovilización ≥ 4d</b>	<b>33 (30%)</b>	<b>301 (36%)</b>	<b>NS</b>
<b>MPOC</b>	<b>9 (8.3%)</b>	<b>102 (12%)</b>	<b>NS</b>
<b>Cardiopatía</b>	<b>2 (1.8%)</b>	<b>85 (10%)</b>	<b>0.009</b>
<b>Sangrado reciente</b>	<b>3 (2.8%)</b>	<b>36 (4.3%)</b>	<b>NS</b>
<b>Antiagregantes</b>	<b>12 (11%)</b>	<b>137 (16%)</b>	<b>NS</b>
<b>AINEs</b>	<b>3 (2.8%)</b>	<b>48 (5.7%)</b>	<b>NS</b>
<b>Corticoterapia</b>	<b>3 (2.8%)</b>	<b>72 (8.5%)</b>	<b>0.03</b>

<b><u>TA &lt; 100 mmHg</u></b>	<b>TROMBOLISIS N = 109</b>	<b>NO trombolisis N = 845</b>	<b>p</b>
<b>Síncope</b>	<b>64 (59%)</b>	<b>312 (37%)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Dolor torácico</b>	<b>47 (43%)</b>	<b>341 (40%)</b>	<b>NS</b>
<b>Disnea</b>	<b>89 (82%)</b>	<b>666 (79%)</b>	<b>NS</b>
<b>FC ≥ 110/min</b>	<b>73 (67%)</b>	<b>324 (38%)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Sat. O2 &lt; 90%</b>	<b>46 (58%)</b>	<b>298 (46%)</b>	<b>0.02</b>
<b>TA &lt; 90 mmHg</b>	<b>66 (61%)</b>	<b>402 (48%)</b>	<b>0.01</b>
<b>FA</b>	<b>9 (8.3%)</b>	<b>98 (12%)</b>	<b>NS</b>
<b>Creatinina, mg/dL</b>	<b>1.7 ± 0.10</b>	<b>1.98 ± 0.09</b>	<b>NS</b>
<b>Hemoglobina, g/dL</b>	<b>13.8 ± 10.2</b>	<b>13.0 ± 7.4</b>	<b>NS</b>

<b><u>TA ≥ 100 mmHg</u></b>	<b>TROMBOLISIS N = 243</b>	<b>NO trombolisis N = 11,503</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	<b>59 ± 18</b>	<b>68 ± 16</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Edad &gt; 80 años</b>	<b>11 (4.5%)</b>	<b>2639 (23%)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Género masculino</b>	<b>120 (49%)</b>	<b>5318 (46%)</b>	<b>NS</b>
<b>Peso (kg)</b>	<b>79 ± 17</b>	<b>74 ± 15</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>IMC</b>	<b>28.7 ± 6</b>	<b>28.2 ± 8</b>	<b>NS</b>
<b>Ingresados</b>	<b>54 (22%)</b>	<b>3017 (26%)</b>	<b>NS</b>
<b>Historia de ETV</b>	<b>43 (18%)</b>	<b>1744 (15%)</b>	<b>NS</b>
<b>Cáncer</b>	<b>33 (14%)</b>	<b>2397 (21%)</b>	<b>0.006</b>
<b>IQ reciente</b>	<b>23 (9.5%)</b>	<b>1512 (13%)</b>	<b>NS</b>
<b>Inmovilización ≥ 4d</b>	<b>32 (13%)</b>	<b>2805 (24%)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>MPOC</b>	<b>18 (7.4%)</b>	<b>1458 (13%)</b>	<b>NS</b>
<b>Cardiopatía</b>	<b>5 (2.1%)</b>	<b>885 (7.7%)</b>	<b>NS</b>
<b>Sangrado reciente</b>	<b>1 (0.4%)</b>	<b>273 (2.4%)</b>	<b>“0.05”</b>
<b>Antiagregantes</b>	<b>16 (6.6%)</b>	<b>1566 (14%)</b>	<b>0.001</b>
<b>AINEs</b>	<b>4 (1.6%)</b>	<b>550 (4.8%)</b>	<b>0.02</b>
<b>Corticoterapia</b>	<b>11 (4.5%)</b>	<b>774 (6.7%)</b>	<b>NS</b>



<b><u>TA ≥ 100 mmHg</u></b>	<b>TROMBOLISIS N = 243</b>	<b>NO trombolisis N = 11,503</b>	<b>p</b>
<b>Síncope</b>	<b>109 (45%)</b>	<b>1517 (13%)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Dolor torácico</b>	<b>130 (53%)</b>	<b>5634 (49%)</b>	<b>NS</b>
<b>Disnea</b>	<b>218 (90%)</b>	<b>9402 (82%)</b>	<b>0.002</b>
<b>FC ≥ 110/min</b>	<b>100 (41%)</b>	<b>2252 (20%)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Sat. O2 &lt; 90%</b>	<b>82 (34%)</b>	<b>2521 (22%)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>FA</b>	<b>14 (5.8%)</b>	<b>1000 (8.7%)</b>	<b>NS</b>
<b>Creatinina, mg/dL</b>	<b>1.71 ± 0.51</b>	<b>1.89 ± 1.95</b>	<b>NS</b>
<b>Hemoglobina, g/dL</b>	<b>13.5 ± 1.9</b>	<b>13.5 ± 7.5</b>	<b>NS</b>

# Propensity Score

## Variables de confusión

**TA < 100 mm Hg**

*95% confidence limits*

<i>Variable</i>	<i>Estimate</i>	<i>SE</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>z</i>	<i>P value</i>
Male gender	-0.11	0.22	-0.55	0.33	-0.49	0.63
<u>Age &gt; 80 years</u>	-1.02	0.34	-1.69	-0.36	-3.02	<b>0.003</b>
Previous bleeding	-0.33	0.66	-1.62	0.95	-0.51	0.61
Dyspnea	-0.30	0.29	-0.87	0.27	-1.03	0.30
<u>Syncope</u>	-0.81	0.23	-1.26	-0.36	-3.55	<b>&lt; 0.001</b>
Chest pain	-0.08	0.23	-0.53	0.36	-0.36	0.72
<u>Heart rate &gt; 110/min</u>	1.26	0.23	0.81	1.71	5.51	<b>&lt; 0.001</b>
<u>Atrial fibrillation</u>	-0.90	0.42	-1.73	-0.08	-2.16	<b>0.03</b>
<u>Cancer</u>	-0.94	0.31	-1.54	-0.33	-3.03	<b>0.002</b>
Surgery	-0.27	0.32	-0.36	0.91	0.84	0.40
Immobilization	-0.37	0.24	-0.85	0.11	-1.52	0.13
Hemoglobin (g/dL)	-0.01	0.02	-0.05	0.04	-0.24	0.81
Creatinine levels (mg/dL)	0.27	0.24	-0.21	0.75	1.10	0.27
Sat O2 < 90%	0.01	0.23	-0.43	0.46	0.05	0.96

# Propensity Score Variables de confusión

**TA  $\geq$  100 mm Hg**

*95% confidence limits*

<i>Variable</i>	<i>Estimate</i>	<i>SE</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>z</i>	<i>P value</i>
Male gender	-0.05	0.14	-0.32	0.23	-0.33	0.74
<u>Age &gt; 80 years</u>	-1.96	0.31	-2.58	-1.34	-6.22	<b>&lt; 0.001</b>
Previous bleeding	-1.55	1.01	-3.53	0.43	-1.53	0.13
<u>Dyspnea</u>	-0.83	0.22	-1.27	-0.39	-3.71	<b>&lt; 0.001</b>
<u>Syncope</u>	-1.72	0.14	-2.00	-1.44	-12.21	<b>&lt; 0.001</b>
<u>Chest pain</u>	-0.40	0.14	-0.67	-0.13	-2.92	<b>0.004</b>
<u>Heart rate &gt; 110/min</u>	1.09	0.14	0.82	1.37	7.76	<b>&lt; 0.001</b>
<u>Atrial fibrillation</u>	-0.62	0.29	-1.18	-0.06	-2.16	<b>0.03</b>
<u>Cancer</u>	-0.48	0.20	-0.86	-0.09	-2.42	<b>0.01</b>
Surgery	0.39	0.23	-0.07	0.85	1.66	0.10
<u>Immobilization</u>	-0.75	0.20	-1.14	-0.36	-3.76	<b>&lt; 0.001</b>
Hemoglobin (g/dL)	-0.01	0.02	-0.05	0.03	-0.59	0.55
<u>Creatinine levels (mg/dL)</u>	0.64	0.16	0.33	0.96	3.97	<b>&lt; 0.001</b>
<u>Sat O2 &lt; 90%</u>	0.39	0.15	0.11	0.68	2.70	<b>0.007</b>

# Propensity Score

## Variables de confusión

- ❖ Variables relacionadas con la probabilidad de recibir tto:
  - **TA < 100**
    - Fibrinolisis: más jóvenes, taquicardia
    - No fibrinolisis: cáncer, síncope, FA
  - **TA ≥ 100**
    - Fibrinolisis: más jóvenes, taquicardia, hipoxemia, creat ↑
    - No fibrinolisis: cáncer, inmovilización, FA

**Apareamiento, TA < 100 mm Hg*****Absolute standardized difference***

<b><i>Variable</i></b>	<b><i>Lysis (N = 107)</i></b>	<b><i>No lysis (N = 107)</i></b>	<b><i>Before matching</i></b>	<b><i>After matching</i></b>
Male gender	48 (44.9)	50 (46.7)	4.3%	3.7%
Age > 80 years	12 (11.2)	9 (8.4)	47.1%	8.1%
Previous bleeding	3 (2.8)	3 (2.8)	10.2%	0%
Dyspnea	87 (81.3)	87 (81.3)	14.9%	0%
Syncope	64 (59.8)	60 (56.1)	79.8%	8.6%
Chest pain	46 (43.0)	42 (39.3)	3.6%	7.5%
Heart rate $\geq$ 110/min	60 (56.1)	61 (57.0)	62.7%	2.1%
Atrial fibrillation	8 (7.5)	9 (8.4)	8.8%	3.5%
Cancer	15 (14.0)	12 (11.2)	19.7%	7.4%
Surgery	14 (13.1)	18 (16.8)	8.7%	11.5%
Immobilization	32 (29.9)	33 (30.8)	16.2%	2.3%
Hemoglobin (g/dL)	12.9 $\pm$ 2.2	12.7 $\pm$ 2.5	1.5%	4.1%
Creatinine (mg/dL)	0.33 + 0.47	0.31 + 0.46	24.0%	4.5%
Sat O2 < 90%	46 (43.0)	46 (43.0)	30.0%	0%

**Apareamiento, TA  $\geq$  100 mm Hg*****Absolute standardized difference***

<b><i>Variable</i></b>	<b><i>Lysis</i></b>	<b><i>No lysis</i></b>	<b><i>Absolute standardized difference</i></b>	
	<b><i>(N = 233)</i></b>	<b><i>(N = 233)</i></b>	<b><i>Before matching</i></b>	<b><i>After matching</i></b>
Male gender	113 (48.5)	116 (49.8)	4.3%	2.6%
Age > 80 years	11 (4.7)	11 (4.7)	47.1%	0%
Previous bleeding	1 (0.4)	0 (0)	10.2%	3.2%
Dyspnea	209 (89.7)	205 (88)	14.9%	4.8%
Syncope	102 (43.8)	106 (45.5)	79.8%	3.9%
Chest pain	123 (52.8)	118 (50.6)	3.6%	4.3%
Heart rate $\geq$ 110/min	96 (41.2)	85 (36.5)	62.7%	10.6%
Atrial fibrillation	13 (5.6)	8 (3.4)	8.8%	8%
Cancer	33 (14.2)	39 (16.7)	19.7%	6.8%
Surgery	22 (9.4)	19 (8.2)	8.7%	4.0%
Immobilization	31 (13.3)	26 (11.2)	16.2%	5.2%
Hemoglobin (g/dL)	13.5 $\pm$ 1.9	13.3 $\pm$ 1.9	1.5%	7.3%
Creatinine (mg/dL)	0.24 $\pm$ 0.43	0.27 $\pm$ 0.45	24.0%	2.8%
Sat O2 < 90%	76 (32.6)	73 (31.3)	30.0%	2.8%

# Propensity Score Apareamiento

- ▶ TA < 100 mm Hg
  - APAREAMIENTO → N = 107 pacientes, en cada grupo
  - **OR 0.76 (95% CI, 0.37 - 1.57); P = 0.47**
  
- ▶ TA ≥ 100 mm Hg
  - APAREAMIENTO → N = 233 pacientes, en cada grupo
  - **OR 1.85 (95% CI, 0.97 to 3.52); P = 0.06**

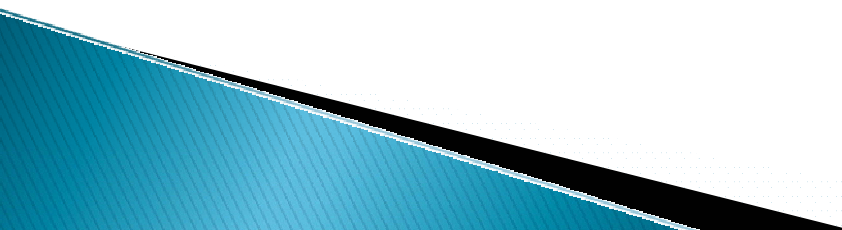
1. INTRODUCCIÓN
2. EVIDENCIA CIENTÍFICA
3. GUÍAS CLÍNICAS
4. NOVEDADES
5. Estudio RIETE
6. **CONCLUSIONES**



# Conclusiones:

- ✓ En relación a la anticoagulación, el tratamiento con fibrinolisis en la EP:
  - ✓ Una tendencia a disminuir la mortalidad en los pacientes con inestabilidad HD → **mejoría HD precoz**
  - ✓ Una tendencia a aumentarla en los pacientes normotensos
- ✓ Estratificar el riesgo → **PROTOCOLOS**
  - ✓ Escalas clínicas
  - ✓ Marcadores analíticos de daño miocárdico
  - ✓ Ecocardiografía (TC)
- ✓ Son necesarios nuevos estudios (ECR) que permitan identificar pacientes HD estables de alto riesgo





# Contraindicaciones

## Absolute contraindications

- Haemorrhagic stroke or stroke of unknown origin at any time
- Ischaemic stroke in preceding 6 months
- Central nervous system damage or neoplasms
- Recent major trauma/surgery/head injury (within preceding 3 weeks)
- Gastrointestinal bleeding within the last month
- Known bleeding

## Relative contraindications

- Transient ischaemic attack in preceding 6 months
- Oral anticoagulant therapy
- Pregnancy or within 1 week post partum
- Non-compressible punctures
- Traumatic resuscitation
- Refractory hypertension (systolic blood pressure  $>180$  mmHg)
- Advanced liver disease
- Infective endocarditis
- Active peptic ulcer

- ▶ Las contraind. absolutas (IAM) pueden resultar relativas si EP de riesgo vital inmediato
  
- ▶ Cuando contraind. o ésta haya fracasado
  - Fragmentación y aspiración
  - Fibrinólisis local?
  - Embolectomía quirúrgica

# EP

TAS < 90 mmHg ó caiguda de la TAS  
≥ 40 mmHg durant > 15 min no  
deguda a altre causa

TAS > 90 mmHg

## Estratificació pronòstica de la gravetat

1.- **Clinica:** pacients amb risc alt i molt alt de mortalitat (classes IV i V de l'escala PESI-Taula 1-). Síntomes com dispnea sobtada, síncope, obnubilació o dolor anginos i la presència d'insuficiència respiratòria impliquen una major gravetat.

2.- **Angio-TC:** gran càrrega embòlica / augment de tamany del VD (diàmetre del VD ≥ 90% del diàmetre del VE)

3.- **Marcadors de dany miocàrdic:** elevació de troponina I

4.- **Ecocardiografia:** disfunció SEVERA VD ó trombes mòbils a cavitats dretes ó shunt dreta-esquerra

→ Considerar fibrinòlisi en pacients amb dades clíniques i/o radiològiques de gravetat que combinin elevació de troponina I + dades ecocardiogràfiques de severitat

Pacients SENSE cap  
d'aquests 4 parametres  
positiu

(els pacients amb PESI  
Classes I-II, no requeririen  
mes exploracions  
d'estratificació pronòstica)

Heparina de baix pes  
molecular

Es considera  
indicació de  
fibrinòlisi?

No

Si

Alt risc de  
sagnat (Taula 2)

Si

No

FIBRINÒLISI\*  
Ingrés a UCI