



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

**MORTALIDAD Y SANGRADO EN PACIENTES CON
EMBOLIA DE PULMÓN Y SÍNCOPE. HALLAZGOS EN EL
REGISTRO RIETE.**

D. JOSE CARLOS ESCRIBANO STABLE

2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Mortalidad y sangrado en pacientes con embolia de pulmón
y síncope. Hallazgos en el registro RIETE

Autor: D. José Carlos Escribano Stablè

Directora: Dra. Ana Maestre Peiró



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. JOSÉ CARLOS ESCRIBANO STABLÈ

doctorando del Programa de Doctorado en

CIENCIAS DE LA SALUD

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

MORTALIDAD Y SANGRADO EN PACIENTES CON EMBOLIA DE PULMÓN Y SÍNCOPE.
HALLAZGOS EN EL REGISTRO RIETE.

y dirigida por,

D./Dña. ANA MAESTRE PEIRÓ

D./Dña.

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 14 de SEPTIEMBRE de 2023

Fdo.: José Carlos Escribano Stablè

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

AGRADECIMIENTOS:

A mi querida Dra Ana Maestre, por su inmensa ayuda y dedicación. Por ser siempre un referente desde mis inicios en la medicina. Sin sus consejos y su experiencia, este trabajo no habría sido posible.

Al grupo de trabajo de RIETE, por haberme permitido aprovechar su gran fuente de conocimiento y ser parte activa de su proyecto.

A María, por su amor sincero y sin reservas. Por su apoyo siempre incondicional.

A mi padre y a mi madre, porque sin ellos mi camino en la vida nunca habría llegado tan lejos, ni habría sido tan pleno.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS	11
1. INTRODUCCIÓN:	14
1.1. Conceptos generales:	
1.1.1. Definición de síncope y clasificación etiológica.	15
1.1.2. Conceptos, diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de la embolia pulmonar.	16
1.2. Epidemiología del síncope y la embolia pulmonar:	
1.2.1. Síncope.	23
1.2.2. Embolia pulmonar.	24
1.2.3. Prevalencia de la embolia pulmonar en pacientes con síncope.	26
1.2.4. Prevalencia de síncope en pacientes diagnosticados de embolia pulmonar.	32
1.3. Fisiopatología del síncope en la embolia de pulmón .	33
1.4. Síncope como predictor de disfunción del ventrículo derecho y mortalidad en pacientes con embolia del pulmón.	38
1.5. Factores predictores de síncope como forma de presentación en la embolia de pulmón.	56
1.6. Síncope como predictor de sangrado mayor en pacientes con embolia de pulmón.	58
2. JUSTIFICACIÓN.	67

3. OBJETIVOS:	69
3.1. Objetivo principal.	70
3.2. Objetivos específicos.	70
4. MATERIALES Y MÉTODOS:	72
4.1. Fuente documental. Registro RIETE:	73
4.1.1. Características del registro RIETE.	73
4.1.2. Objetivos del RIETE.	73
4.1.3. Criterios de inclusión y exclusión en RIETE.	74
4.1.4. Conjunto de variables y eventos analizados en RIETE.	74
4.1.5. Empleo de la base de datos.	75
4.1.6. Manejo de datos y confidencialidad.	75
4.1.7. Requisitos éticos.	76
4.1.8. Miembros del proyecto.	76
4.2. Diseño del estudio:	77
4.2.1. Tipo de estudio.	77
4.2.2. Criterios de inclusión.	77
4.2.3. Pacientes y procedimientos.	77
4.2.4. Variables del estudio.	78
4.2.5. Definición eventos clínicos y otras variables consideradas relevantes.	80
4.2.6. Análisis estadístico.	82
5. RESULTADOS:	84
5.1. Prevalencia de síncope y características basales de los pacientes con embolia pulmonar, según la presencia o ausencia de síncope.	85

5.2. Indicadores de gravedad de la embolia pulmonar. Tratamiento inicial y a largo plazo.	88
5.3. Eventos clínicos relevantes en los primeros 90 días de seguimiento.	91
5.4. Asociación entre síncope, sangrado mayor y sangrado fatal.	94
5.5. Asociación entre síncope y la enfermedad tromboembólica recurrente.	105
5.6. Asociación entre síncope y mortalidad por embolia pulmonar.	111
6. DISCUSIÓN.	117
7. CONCLUSIONES.	134
8. BIBLIOGRAFÍA.	137
9. ANEXOS.	162
9.1. Anexo 1. Escalas PESI y PESI simplificada.	163
9.2. Anexo 2. Clasificación de riesgo de la embolia de pulmón y riesgo de muerte precoz. Guía ESC 2019.	164
9.3. Anexo 3. Artículo con referencia bibliográfica nº 52.	165
9.4. Anexo 4. Artículo con referencia bibliográfica nº 66.	166
9.5. Anexo 5. Artículo con referencia bibliográfica nº 67.	167

9.6. Anexo 6. Artículo con referencia bibliográfica nº 68.	168
9.7. Anexo 7. Artículo con referencia bibliográfica nº 69.	169
9.8. Anexo 8. Artículo con referencia bibliográfica nº 70.	170
9.9. Anexo 9. Artículo con referencia bibliográfica nº 71.	171
9.10. Anexo 10. Artículo con referencia bibliográfica nº 72.	172
9.11. Anexo 11. Artículo con referencia bibliográfica nº 73.	173
9.12. Anexo 12. Artículo con referencia bibliográfica nº 74.	174
9.13. Anexo 13. Artículo con referencia bibliográfica nº 76.	175
9.14. Anexo 14. Artículo con referencia bibliográfica nº 77.	176
9.15. Anexo 15. Artículo con referencia bibliográfica nº 78.	177
9.16. Anexo 16. Artículo con referencia bibliográfica nº 79.	178
9.17. Anexo 17. Artículo con referencia bibliográfica nº 99.	179
9.18. Anexo 18. Publicación “ <i>Major bleeding in pacientes with pulmonary embolism presenting with syncope</i> ”.	180

ABREVIATURAS:

AAS: ácido acetilsalicílico.

ACOD: anticoagulante de acción directa.

AHA: American Heart Association.

ATP: adenosin trifosfato.

AVK: antagonistas de la vitamina K.

CIE (9 ó 10): clasificación internacional de enfermedades.

CrCl: aclaramiento de creatinina (ml/min).

DAI: desfibrilador automático implantable.

DE: desviación estándar.

DM: diabetes mellitus.

DVD: disfunción de ventrículo derecho.

ECG: electrocardiografía.

EP: embolia pulmonar.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESC: European Society of Cardiology.

EDEV: enfermedad tromboembólica venosa.

ETT: ecocardiografía transtorácica.

FA: fibrilación auricular.

FC: frecuencia cardiaca.

FR: frecuencia respiratoria.

FVC: filtro de vena cava.

Abreviaturas

HBPM: heparina bajo peso molecular.

HD: hemodinámico/a.

HNF: heparina no fraccionada.

HTA: hipertensión arterial.

HTP: hipertensión pulmonar.

IAM: infarto agudo de miocardio.

INR: International Normalized Ratio (Ratio Normalizada Internacional)

IC: intervalo de confianza.

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

IMC: índice de masa corporal.

IR: insuficiencia renal.

IS: índice de shock (cociente que resulta de la división de la frecuencia cardiaca entre la presión arterial sistólica).

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

LES: lupus eritematoso sistémico.

NOS: Newcastle-Ottawa Scale.

OR: odds ratio.

PAP: presión arteria pulmonar.

PAS: presión arterial sistólica.

PESI: Pulmonary Embolism Severity Index.

PESIs: escala PESI simplificada.

Abreviaturas

RRa: riesgo relativo ajustado.

RCP: reanimación cardiopulmonar.

RIETE: Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica.

Sat O2: saturación de oxígeno.

TA: tensión arterial.

TAC: tomografía axial computerizada.

TAD: tensión arterial diastólica.

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo).

TAS: tensión arterial sistólica.

TVP: trombosis venosa profunda.

TVS: trombosis venosa superficial.

VD: ventrículo derecho.

VI: ventrículo izquierdo.

VM: ventilación mecánica.

V/P: ventilación/perfusión (gammagrafía).

1. INTRODUCCIÓN.

1. Conceptos generales:

1.1.1. Definición de síncope y clasificación etiológica:

El síncope se define, según la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), como una pérdida transitoria de conciencia debida a una hipoperfusión cerebral. Se caracteriza por tener un inicio rápido, duración corta y recuperación espontánea *ad integrum* ⁽¹⁾.

De forma genérica, el síncope se encuentra dentro de las denominadas “pérdidas transitorias de conciencia”. En ocasiones es difícil distinguir un síncope “verdadero” de otras entidades clínicas que cursan con pérdida de conocimiento a través de mecanismos fisiopatológicos distintos (epilepsia, pseudosíncope psicógeno, síndrome de robo de la arteria subclavia, etcétera). Una adecuada historia clínica, basada fundamentalmente en el testimonio de testigos presenciales del episodio, puede ayudarnos a distinguir unas patologías de otras.

Dentro de la clasificación del síncope ⁽¹⁾ propiamente dicho, encontramos:

- Síncope reflejo o neuromediado: vasovagal (ortostático, emocional), situacional (miccional, ejercicio, tos), síndrome del seno carotídeo, atípicos ^(2,3).
- Síncope debido a hipotensión ortostática (durante el ejercicio físico, postprandial, fármacos, deplección de volumen) ⁽⁴⁾, disfunción autonómica primaria (enfermedad de Parkinson) ⁽⁵⁾, disfunción autonómica secundaria a patologías habitualmente crónicas (diabetes, amiloidosis, lesiones medulares).
- Síncope de origen cardiaco: arritmias (trastorno de sistema de conducción aurículo-ventricular o taquiarritmias ventriculares) ^(6,7), cardiopatía estructural (estenosis aórtica severa, miocardiopatía hipertrófica, mixoma auricular, infarto agudo de miocardio) ^(8,9), otros (disección aórtica aguda, embolia de pulmón).

1.1.2. Conceptos, diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de la embolia pulmonar:

En la embolia pulmonar (EP) se produce la obstrucción de una o varias arterias pulmonares por material trombótico ⁽¹⁰⁾. En otros contextos clínicos menos habituales, podemos encontrar que la ocupación de los vasos se produce por aire o por grasa.

La EP puede ser central, cuando se afectan las arterias pulmonares principales (una de ellas o ambas), las arterias lobares o la denominada trombosis en silla de montar (el material trombótico se aloja en la bifurcación de ambas arterias principales, extendiéndose frecuentemente a las mismas). La EP también puede ser periférica cuando se produce una migración del trombo, a través del árbol arterial, hacia segmentos más distales, arterias segmentarias y subsegmentarias ⁽¹⁰⁾. Aunque, clásicamente la EP central (sobre todo la trombosis en silla de montar) se ha asociado con un mayor riesgo de inestabilidad hemodinámica y muerte, los resultados de estudios observacionales no han corroborado dichas asociaciones ⁽¹¹⁾.

Hasta en el 56% de los casos ^(10,12), el origen de la EP se encuentra en una trombosis del sistema venoso profundo proximal de los miembros inferiores (vena iliaca, femoral o poplítea). El trombo ascendería por la vena cava inferior hasta las cavidades cardíacas derechas para alojarse finalmente en las arterias pulmonares. Es poco frecuente que las trombosis localizadas en las venas profundas distales (peroneas, tibiales anterior y posterior) y en las venas superficiales del miembro inferior progresen y embolicen hacia el pulmón ⁽¹³⁾.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) se clasifica habitualmente en provocada y no provocada, en función de la existencia de factores de riesgo que pueden intervenir en su génesis. Dichos factores pueden ser:

- a) **Adquiridos:** inmovilización por fractura de miembro inferior, colocación de prótesis de cadera o rodilla, politraumatismo grave, lesión medular, ETE previa, cáncer con tratamiento activo (fundamentalmente con quimioterapia), infarto agudo de miocardio, hospitalización en los 3 meses previos por insuficiencia cardiaca (todos los enumerados hasta este punto serían factores de riesgo fuertemente asociados con el desarrollo de ETE), toma de anticonceptivos orales, trombofilias no hereditarias (síndrome antifosfolípido), embarazos, viajes de más de 6 horas en coche o avión (como factores de riesgo leves-moderados).
- b) **Hereditarios:** mutación del factor V Leiden, mutación del gen de protrombina, déficit de proteína C y S y déficit de antitrombina III.

Uno de los aspectos más importantes de esta clasificación es su implicación en la toma de decisiones con respecto a la duración del tratamiento anticoagulante, una vez transcurridos los tres primeros meses tras el diagnóstico de la EP ^(23,24).

La variedad sintomática en la EP es amplia, siendo la disnea de aparición brusca el síntoma más habitual. La hemoptisis, el dolor torácico de tipo pleurítico, la tos y la sensación de palpitations son igualmente frecuentes. El síncope, sólo o acompañado de otros síntomas, es una manifestación clínica inicial bien descrita en la EP. La pérdida transitoria de conciencia, sin una explicación etiológica alternativa, debe hacer al clínico barajar la posibilidad de una EP como causa del mismo.

Introducción

El diagnóstico de la EP se realiza, inicialmente, mediante una sospecha clínica y la valoración de la probabilidad pretest, para lo cual se emplea habitualmente la escala de Wells ⁽¹⁴⁾. La determinación analítica del dímero-D interviene de forma crucial en el algoritmo diagnóstico de la EP. Cuando la probabilidad pretest es baja o intermedia, un valor positivo de dímero-D nos indica que debemos realizar una prueba de imagen para confirmar o descartar la EP ^(15,23). Si la probabilidad pretest es alta, el examen radiológico se realiza independientemente del valor del dímero-D ⁽²³⁾. La tomografía computerizada de arterias pulmonares (angioTAC pulmonar) es la prueba confirmatoria que se realiza en la mayoría de los casos, ya que se encuentra disponible prácticamente en todos los centros hospitalarios. Como alternativa, se puede emplear la gammagrafía de ventilación/perfusión (V/P).

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es una herramienta diagnóstica de gran utilidad en situaciones de gravedad, inestabilidad hemodinámica, fracaso renal o alergia a contrastes yodados que no permiten realizar de forma inmediata un diagnóstico de EP por imagen TAC. Sin embargo, debido a las particularidades anatómicas y geométricas del ventrículo derecho (VD), las mediciones ecocardiográficas que aportan información sobre el tamaño y la función ventricular varían de unos estudios a otros. La aproximación ecocardiográfica, en el contexto clínico de la EP, pretende encontrar datos de sobrecarga y disfunción del VD, así como mediciones indirectas de hipertensión pulmonar (HTP). No obstante, estas alteraciones ecocardiográficas no están siempre presentes, ni son exclusivas de la EP, pudiendo encontrarse en otras patologías cardíacas y pulmonares. Es por ello que el valor predictivo negativo estimado de la ETT en el diagnóstico de la EP no supera el 50% en el mejor de los casos ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Introducción

Los parámetros ecocardiográficos que sugieren sobrecarga del VD son los siguientes ⁽²³⁾:

- Agrandamiento del VD. Eje paraesternal largo.
- Aplanamiento del septo interventricular. Eje paraesternal corto.
- Vena cava inferior distendida con disminución del colapso inspiratorio en el plano subcostal.
- Dilatación del VD con una ratio diámetro VD/VI mayor de 1 y signo de McConnell (disminución de la contractilidad de la pared libre del VD, comparado con el ápex) en el plano de 4 cámaras.
- Aceleración del flujo eyectivo pulmonar (medido en tracto de salida del VD) inferior a 60 milisegundos con un gradiente pico en válvula tricúspide inferior a 60 mmHg (signo 60/60). Estos hallazgos combinados con el signo de McConnell tienen un alto valor predictivo positivo en el diagnóstico de EP por ecocardiografía ⁽¹⁹⁾. Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo están presentes en el 10% (signo 60/60) y 20% (signo de McConnell) de los pacientes con EP ⁽²⁰⁾.
- TAPSE (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo) < 16 mm ^(21, 22).
- Velocidad máxima sistólica del Doppler pulsado tisular a nivel del anillo tricúspide lateral (onda S') menor de 10 cm/segundo ^(21, 22).

Adicionalmente, la ETT permitiría valorar la presencia de trombos en las cavidades cardíacas derechas.

Como se ha comentado, la ETT tiene un valor limitado en el diagnóstico de la EP. No obstante, en situaciones de estabilidad hemodinámica es una herramienta crucial para la estratificación de riesgo de los pacientes. En escenarios de inestabilidad hemodinámica

Introducción

donde se sospecha una EP, la guía ESC ⁽²³⁾ propone realizar una ETT a pié de cama y si se aprecian datos de disfunción del VD, realizar un angioTAC pulmonar si está disponible la prueba y el paciente puede someterse a ella. En caso de no poder llevar a cabo el test radiológico de confirmación, los datos de disfunción del VD aportados por la ETT serían suficientes para iniciar un tratamiento acorde con una situación de alto riesgo (trombolisis sistémica, embolectomía pulmonar quirúrgica o mecánica vía catéter). En caso de no existir disfunción del VD, la ETT puede ayudar en el diagnóstico diferencial de otras patologías, fundamentalmente cardíacas, que pueden desembocar en una situación de inestabilidad hemodinámica.

El tratamiento en la fase aguda de la EP depende de la gravedad de la EP y del riesgo de muerte precoz (intra-hospitalaria y a los 30 días) en el momento del diagnóstico. La guía ESC para el diagnóstico y manejo de la EP ⁽²³⁾ establece 4 categorías de riesgo (bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto) en función de parámetros clínicos de inestabilidad hemodinámica, puntuación en las escalas predictoras de mortalidad (PESI (Pulmonary embolism Severity Index) ^(131,132) o PESI simplificada (PESIs) ^(133,134), ambas en Anexo 1) y datos de disfunción del VD en parámetros analíticos (troponina) y/o mediciones realizadas por ecocardiografía o angioTAC de tórax (Anexo 2).

La inestabilidad hemodinámica se define por una de las siguientes ⁽²³⁾:

- 1) Parada cardíaca (necesidad reanimación cardiopulmonar).
- 2) Shock obstructivo: presión arterial sistólica (PAS) menor de 90 mmHg, necesidad de drogas vasoactivas para remontar dicha cifra de PAS y datos de hipoperfusión orgánica.

- 3) Hipotensión arterial mantenida: PAS menor de 90 mmHg o caída mayor o igual a 40 mmHg que dura más de 15 minutos y no está justificada por la aparición de arritmias, hipovolemia o sepsis.

Los pacientes con signos de inestabilidad hemodinámica (riesgo alto) deben ser sometidos de forma urgente a terapias de reperfusión. La trombolisis sistémica ha demostrado disminuir la mortalidad de los pacientes con EP en esta situación clínica (25,26). El mayor beneficio de la trombolisis, en cuanto a mejoría de los parámetros ecocardiográficos de disfunción del VD, se obtiene en las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas de la EP, siendo útil incluso hasta 14 días después (26). No obstante, conviene recordar que la mejoría en la mortalidad aparece un aumento del riesgo de sangrado, siendo el intracraneal el de mayor gravedad y peor pronóstico (110,111).

La embolectomía pulmonar quirúrgica puede ser una alternativa a la trombolisis sistémica. Aunque parece no haber diferencias entre las dos terapias con respecto a la mortalidad de los pacientes a los 30 días, la evidencia procede de estudios observacionales retrospectivos con limitaciones en su diseño (27). Actualmente es un tratamiento en desuso por la aparición de técnicas de intervencionismo vascular, menos agresivas y con mejor perfil de efectos secundarios.

La trombectomía, mecánica o por ultrasonidos, guiada por catéter puede ser una opción en la EP de riesgo intermedio o alto. Aunque la información de los estudios es limitada, este abordaje parece mejorar los parámetros de disfunción del VD e hipertensión pulmonar, con una baja proporción de complicaciones hemorrágicas (28-30). El intervencionismo vascular se posiciona como tratamiento de la EP hemodinámicamente

Introducción

inestable cuando la fibrinólisis sistémica está contraindicada (por alto riesgo hemorrágico) o ha sido empleada inicialmente sin éxito.

En la fase aguda de la EP hemodinámicamente estable, los pacientes reciben tratamiento anticoagulante, habitualmente con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), aunque también podría ser con fondaparinux ⁽²³⁾. Los anticoagulantes de acción directa (ACOD), debido a su rapidez de acción, también son una opción. En los ensayos clínicos, rivaroxaban y apixaban resultaron no inferiores a los AVK y HBPM en el tratamiento de la ETEV ⁽³¹⁻³³⁾. Además de no precisar controles analíticos para ajuste de dosis, presentan una proporción de sangrados mayores, fundamentalmente de hemorragia intracraneal, significativamente menor que los AVK ^(31,34). La heparina no fraccionada (HNF) ha caído progresivamente en desuso en los últimos años ⁽⁴⁷⁾, por lo que no se comentará de forma específica.

En fase de mantenimiento, se dará preferencia a los ACODs (por encima de los AVK y la HBPM). La duración del tratamiento, más allá de los 3 meses recomendados en las guías ^(23,24), viene condicionada por 3 factores:

- 1) Clasificación de la ETEV en provocada o no provocada. Dentro de ETEV provocada, es relevante conocer si el factor desencadenante es reversible o no.
- 2) Si estamos ante un primer episodio de ETEV o es un problema recidivante.
- 3) Riesgo de sangrado mayor (según escalas específicas para ETEV ^(120-123,125)).

Habitualmente, en el caso de un episodio tromboembólico no provocado o provocado por un factor no reversible y en la ETEV recidivante, se debe valorar junto con el paciente, mantener una anticoagulación extendida, más allá de los 3 meses iniciales, siempre y cuando el riesgo de sangrado no supere el de recidiva trombótica ⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾.

1.2. Epidemiología:

1.2.1. Síncope:

El síncope es un motivo frecuente de consulta en urgencias. En los Estados Unidos puede suponer hasta el 1.5% de las hospitalizaciones anuales. Además, el síncope, como diagnóstico final, tiene una elevada proporción de reingresos en los primeros 30 días tras el alta hospitalaria, pudiendo llegar hasta el 9.3% ⁽³⁵⁾. La edad, el sexo masculino, la estancia hospitalaria prolongada y las enfermedades cardio y cerebrovasculares parecen ser los principales factores relacionados con las readmisiones hospitalarias ⁽³⁵⁻³⁹⁾. En un estudio llevado a cabo en la cohorte Framingham Heart Study se incluyeron 7.814 pacientes que fueron seguidos durante 17 años ⁽⁴⁰⁾. La incidencia reportada del síncope en este trabajo fue de 6.2 por 1.000 personas/año. El tipo de síncope más frecuentemente diagnosticado fue el vasovagal (21.2%), seguido del cardíaco (9.5%) y finalmente, el ortostático (9.4%). El 36.6% de los síncope no tuvieron una causa reconocible. En algunos estudios con un menor tamaño muestral, el tipo de síncope más habitual fue el de origen cardiológico (hasta en el 30% de los casos), seguido del vasovagal ^(39,41).

1.2.2. Embolia pulmonar:

Dentro de las patologías cardiovasculares, la ETEV es la tercera en frecuencia tras las enfermedades arteriales (ictus e infarto agudo de miocardio) ^(10,42,43).

La EP tiene una incidencia anual de 39-115 casos por 100.000 habitantes ^(23,42,44-46). Aunque la incidencia de la EP parece ser ligeramente superior en los hombres, con el envejecimiento de los pacientes, el número de nuevos diagnósticos aumenta, especialmente en las mujeres ⁽⁴⁵⁾.

Los datos del registro ICOPER (Cooperative Pulmonary Embolism Registry), que incluyó pacientes de hospitales europeos y americanos, desvelaron una mortalidad global (por todas las causas) de 15.3% en los pacientes con EP. Casi la mitad de los fallecimientos (45%) se imputaron a la propia EP ⁽¹⁰⁶⁾. A pesar del impacto que la EP genera en la supervivencia de los pacientes, gracias a un mejor conocimiento de la enfermedad y de los tratamientos disponibles para su manejo, en los últimos años se ha apreciado un descenso considerable en la mortalidad de los pacientes.

En España, se llevó a cabo un estudio epidemiológico que incluyó todas las hospitalizaciones a nivel nacional por EP entre los años 2002 y 2011. La incidencia cruda de EP aumentó desde 20.4 episodios por 100.000 habitantes en 2002 hasta 32.7 en 2011 ($p < 0.05$). A pesar del aumento del número de nuevos diagnósticos, la mortalidad global disminuyó desde 12.9% en 2002 hasta 8.3% en 2011 ($p < 0.05$). De igual manera, los días de estancia hospitalaria disminuyeron, en el período analizado, en 2.8 días ⁽⁴⁵⁾.

Keller et al ⁽⁴⁶⁾, llevaron a cabo en Alemania un estudio poblacional entre los años 2005 y 2015 con el mismo objetivo. Los autores también encontraron un aumento en la incidencia de la EP, 85 por 100.000 habitantes/año en 2005 y 109 por 100.000 habitantes/

Introducción

año en 2015 ($p < 0.001$). En esta cohorte se constató un uso creciente de los tratamientos trombolíticos, 3.1% a 4.4% ($p < 0.001$), en el subgrupo de pacientes con EP e inestabilidad hemodinámica. La mortalidad asociada a EP descendió, especialmente en el subgrupo de pacientes inestables, durante el período analizado, desde 20.4% a 13.9% ($p < 0.001$).

Jiménez et al ⁽⁴⁷⁾, emplearon la base de datos internacional RIETE ⁽¹²⁹⁾ para estudiar las tendencias en cuanto al manejo de la EP y la evolución de la mortalidad en el intervalo de tiempo comprendido entre los años 2001 y 2013. La estancia media hospitalaria descendió desde 13.6 hasta 9.3 días en dicho período. Hubo un aumento significativo en el empleo de HBPM ($p < 0.001$) y embolectomía quirúrgica ($p < 0.01$). Dicho incremento no fue significativo en el caso de la fibrinólisis sistémica ($p = 0.07$). La mortalidad por todas las causas descendió desde el 6.6% (años 2001-2005) al 4.9% (años 2010-2013), $p = 0.02$. De mismo modo, la mortalidad asociada a la EP disminuyó desde el 3.3% (en el primer período) hasta el 1.8% (segundo período), $p < 0.01$. Entre los pacientes con hipotensión arterial en el momento del diagnóstico de la EP (como marcador de inestabilidad hemodinámica), la mortalidad por todas las causas en los 7 primeros días también descendió, aunque de forma no significativa ($p = 0.08$), desde el 11.1% (primer período) hasta el 6.7% (segundo período). Los autores achacaron la mejoría objetivada en la mortalidad a un mayor y mejor uso de los tratamientos disponibles para la EP, incluidas terapias más “agresivas” para casos seleccionados (trombolisis sistémica y embolectomía pulmonar).

1.2.3. Prevalencia de la EP en pacientes con síncope como motivo de consulta:

Existen varios estudios publicados hasta la fecha donde se analiza la prevalencia de la EP en pacientes diagnosticados de síncope como síntoma fundamental de consulta hospitalaria. El trabajo realizado por Prandoni et al ⁽⁴⁸⁾ ha sido uno de los más polémicos y comentados en los foros científicos de ETEV. Este grupo de trabajo llevó a cabo un estudio multicéntrico en 11 hospitales italianos en el seno del Pulmonary Embolism in Syncope Italian Trial (PESIT). Para este estudio se siguió un protocolo para el diagnóstico de EP (basado en las guías Europeas de Cardiología del año 2014), excluyéndose aquellos pacientes con un dímero D normal y una baja probabilidad pretest de EP según la escala simplificada de Wells ⁽¹⁴⁾ (debían cumplir ambas condiciones). En cada paciente se recogieron sistemáticamente los factores de riesgo para ETEV, datos clínicos y tratamientos concomitantes. En la valoración inicial se buscó de forma activa una explicación alternativa para el síncope. Se incluyeron un total de 560 pacientes con síncope que fueron atendidos en los servicios de urgencias de los centros participantes en el estudio. La EP fue confirmada en 97 de esos pacientes (todos con una alta probabilidad pretest y/o dímero-D positivo), con una prevalencia de 17.3%. La mayor parte de los pacientes fueron diagnosticados por TAC (n=72), predominando la afectación de arterias pulmonares principales (40%). En los pacientes diagnosticados por gammagrafía ventilación/perfusión (n=24), lo más habitual fue un área de afectación pulmonar bilateral menor del 25%. Un paciente fue diagnosticado, por necropsia, de afectación de ambas arterias pulmonares principales. Se encontraron 52 embolias pulmonares entre 205 pacientes con síncope de causa no aclarada (25.4%). Cuarenta y cinco embolias

Introducción

pulmonares (12.7%) fueron diagnosticadas en 355 pacientes con una potencial causa alternativa de síncope.

La inesperada prevalencia de la EP en los pacientes con síncope del trabajo de Prandoni ⁽⁴⁸⁾ motivó la realización de otras investigaciones con el objeto de aclarar esta cuestión. En estudios observacionales posteriores, la prevalencia de EP y ETEV (analizadas en conjunto la EP y la TVP) entre los pacientes que consultaron por un episodio sincopal estuvo en torno al 1.4% ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. Ammar et al ⁽⁵²⁾ llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo principal fue analizar la etiología del síncope en pacientes que consultan en urgencias hospitalarias por este motivo. Se recogieron de forma retrospectiva 408 pacientes. Según los datos recogidos en las historias clínicas, se buscó activamente la causa del síncope en todos los pacientes incluidos. Los autores encontraron síncope de causa ortostática en 116 pacientes (28.4%), etiología indeterminada en 111 (27.2%), cardiogénico en 76 (18.6%), vasovagal en 65 (15.9%), embolia pulmonar en 25 (6.1%) y situacional en 15 (3.7%).

El metaanálisis de Oqab et al ⁽⁵³⁾ incluyó los resultados de 12 estudios observacionales, entre los que no se encontraba el trabajo de Prandoni ⁽⁴⁸⁾. La muestra total fue de 7.583 pacientes con síncope como motivo de consulta en urgencias o ingreso hospitalario. La prevalencia agrupada de EP para los pacientes que acudieron a urgencias fue de 0.8% (intervalo confianza (IC) 95%: 0.5%-1.3%, índice de heterogeneidad (I^2)=0%). La prevalencia agrupada de EP en los estudios que reportaron los métodos empleados para el diagnóstico de EP (sólo lo hicieron 4 de los 12 incluidos) fue 1.1% (IC95%: 0.7%-1.8%, I^2 =5.3%). La proporción agrupada de EP en pacientes con síncope que fueron hospitalizados fue del 1% (IC95%: 0.5%-1.9%, I^2 =0%). La prevalencia

Introducción

agrupada total de EP en pacientes con síncope (hospitalizados y urgencias) fue de 0.9% (IC95%: 0.6%-1.3%, $I^2= 46.7\%$).

A continuación se revisa la información aportada por alguno de los estudios poblacionales más relevantes:

1) Kadri et al ⁽⁵⁴⁾ emplearon para su análisis, la Nationwide Readmission Database de los Estados Unidos de Norteamérica. La envergadura de esta base de datos poblacional abarca 22 estados, contando aproximadamente con el 51% de la población censada en Estados Unidos y el 49% de todas las hospitalizaciones anuales. Los objetivos principales de este estudio fueron averiguar la prevalencia de ETEV (definida como EP o trombosis venosa profunda (TVP) diagnosticados durante el ingreso) en pacientes hospitalizados con y sin síncope y evaluar los reingresos dentro de los 30 primeros días tras el alta. Para la obtención de los diagnósticos de síncope, EP y TVP se empleó el sistema de codificación CIE-9. La prevalencia de ETEV fue establecida en 5 grupos diferentes, dependiendo del factor de riesgo asociado al episodio tromboembólico (arritmias, trombofilia, antecedente de ETEV, inmovilización y neoplasias activas). Se creó una herramienta de cálculo de riesgo de EP basada en la codificación CIE-9 de las variables que componen la escala Wells ⁽¹⁴⁾. En la cohorte total se incluyeron 38.655.570 pacientes. Se recogieron 258.511 diagnósticos de síncope, como principal motivo de contacto con centros sanitarios. La prevalencia total de la EP en esta población fue de 0.2 +/- 0.04% en pacientes ingresados por síncope vs 1.2 +/- 0.11% en pacientes sin síncope ($p < 0.001$). La prevalencia total de ETEV también fue menor en los pacientes con síncope comparados con los paciente sin síncope, 0.5 +/- 0.07 % vs 2.1 +/- 0.14%, $p < 0.001$). Se analizaron los episodios de TVP, EP y ETEV en las readmisiones durante los 30 primeros días tras el

Introducción

alta hospitalaria, en el grupo de pacientes con un ingreso previo por síncope sin diagnóstico de ETEV y en los pacientes con un ingreso previo por un diagnóstico diferente a síncope y sin ETEV. En esta comparación sólo alcanzó la significación estadística la EP que fue ligeramente superior en los pacientes con un ingreso previo por síncope sin diagnóstico de ETEV, 1.4 +/- 0.12% vs 1.2 +/- 0.11% en el grupo de pacientes sin síncope, ni ETEV en hospitalización anterior ($p= 0.01$).

2) Constantino et al ⁽⁵⁵⁾ emplearon en su estudio la información de las bases de datos longitudinales de varios países (provincia de Alberta en Canada, Dinamarca, Milan, US Healthcare Cost and Utilization Project, US National Insurance Provider). En el análisis retrospectivo, se seleccionaron los pacientes con un primer episodio de síncope (codificado por CIE-9 o CIE-10). La base de datos combinada aglutinó 1.671.944 pacientes. La prevalencia global de EP en pacientes con un primer síncope que acuden a urgencias osciló desde 0.06% (IC95%:0.05%-0.06%) hasta 0.55% (IC95%: 0.5%-0.61%). Atendiendo al subgrupo de pacientes hospitalizados, el porcentaje varió desde 0.15% (IC95%: 0.14%-0.16%) hasta 2.1% (IC95%: 1.84%-2.39%). En este estudio se realizaron dos análisis de sensibilidad. El primero considerando el diagnóstico de EP dentro de los primeros 90 días de seguimiento, con lo que se obtuvo una prevalencia de 0.14% (IC95%: 0.3%-0.14%) a 0.83% (IC95%: 0.8%-0.86%) para todos los pacientes de la muestra y de 0.35% (IC95% 0.34%-0.37%) a 2.63% (IC95% 2.34%-2.95%) para los pacientes hospitalizados. En el segundo análisis se consideraron todos pacientes con diagnóstico CIE de ETEV dentro de los primeros 90 días de seguimiento (el objetivo de este análisis fue identificar todos los casos posibles de EP no reconocidos por ausencia de una adecuada sospecha diagnóstica o porque no se codificaron correctamente los

Introducción

diagnósticos). En este caso, se obtuvo una prevalencia de 0.3% (IC95%: 0.29%-0.31%) a 1.37% (IC95%: 1.33%-1.41%) para todos los pacientes de la muestra y una prevalencia de 0.75% (IC95%: 0.73%-0.78%) a 3.86%: (IC95% 3.51%-424%) para el subgrupo de pacientes hospitalizados.

La disonancia entre los resultados de Prandoni ⁽⁴⁸⁾ y los obtenidos por otros estudios observacionales y metaanálisis ^(49-55,62) puede ser debida a varias causas. En el estudio italiano se siguió un protocolo bien establecido para el diagnóstico y manejo de los pacientes con EP (basado en las guías europeas de EP), con lo que es posible que, en los pacientes con síncope, se llevara un proceso diagnóstico de EP más preciso que en otros trabajos donde los datos se recogen de manera retrospectiva de historias clínicas o bases de datos. En contraposición a este argumento, en el estudio de Pop et al ⁽⁵⁶⁾, aunque con un tamaño muestral inferior, también se llevó a cabo un seguimiento prospectivo de los pacientes, con un protocolo diagnóstico de EP similar al que siguió Prandoni ⁽⁴⁸⁾. En este trabajo, la prevalencia de EP, entre los pacientes que acudieron por un síncope a urgencias durante el período de estudio, fue de 2.5%. La prevalencia de la EP fue de 11.4%, cuando se analizaron exclusivamente los pacientes con síncope que fueron hospitalizados. Por otro lado, cabe destacar que en el estudio de Prandoni ⁽⁴⁸⁾ no se tomaron valores de dímero D ajustados a la edad de los pacientes (tal y como recomiendan las guías). A casi el 59% de los pacientes incluidos se les realizó un TAC diagnóstico basándose exclusivamente en un dímero D positivo (con una probabilidad pretest de EP baja, según la escala simplificada de Wells ⁽¹⁴⁾). Esto puede traducir un sobrediagnóstico de casos de EP, siendo la mayoría incidentales con afectación arterial periférica (en el trabajo de Prandoni ⁽⁴⁸⁾, el 26.4% de las embolias fueron segmentarias y

Introducción

casi el 7% subsegmentarias). Aunque el angioTAC pulmonar tiene una elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la EP ⁽⁵⁷⁾, en algunos trabajos se ha puesto de manifiesto que esta técnica puede arrojar una proporción de falsos positivos de hasta el 42% cuando la probabilidad pretest de EP es baja ^(58,59). Igualmente, la concordancia interobservador para la valoración de EP diagnosticada por TAC puede ser baja cuando la trombosis afecta exclusivamente al lecho vascular periférico (en este caso, la probabilidad de discordancia puede llegar hasta el 67%) ⁽⁶⁰⁾.

Todos estos datos sugieren que el diagnóstico de EP en pacientes con síncope, como motivo de atención en urgencias hospitalarias o de ingreso, es mucho menos frecuente de lo que se pudiera pensar a raíz de los datos del estudio PESIT ⁽⁴⁸⁾. Aunque este trabajo tuvo las limitaciones anteriormente comentadas, conviene recordar que el resto de estudios observacionales que emplearon bases de datos multicéntricas o internacionales, extrajeron los diagnósticos objeto de estudio, empleando el sistema de codificación CIE 9 ó 10 . La identificación de la EP mediante CIE pudo ser dificultosa por una incorrecta clasificación y selección de los códigos diagnósticos relacionados ⁽⁶¹⁾. Hasta qué punto ésto afectó la prevalencia de la EP en los estudios observacionales que analizaron miles de pacientes, es difícil de saber. En este sentido, la ausencia de un algoritmo diagnóstico de EP en algunos estudios (como en el caso de Constantino et al ⁽⁵⁵⁾), también pudo infraestimar la verdadera prevalencia de la EP.

Teniendo en cuenta que el síncope es un motivo extremadamente frecuente de consulta urgencias hospitalarias y dada la baja prevalencia de la EP como causa del mismo ^(49-56,62), algunos autores plantean si es necesario el dispendio económico que supone el estudio de la EP en este contexto. Para los pacientes con un primer episodio

sincopal sin una explicación alternativa, seguir el algoritmo diagnóstico basado en la probabilidad clínica pretest de EP y en la determinación del dímero-D (superando la solicitud de pruebas de imagen a sus resultados) continua siendo, a día de hoy, el abordaje más seguro y coste-eficaz ⁽⁶³⁾.

1.2.4. Prevalencia del síncope en los pacientes con diagnóstico de EP:

En la literatura científica se han publicado numerosos estudios observacionales que han analizado la prevalencia del síncope, como forma de presentación clínica, en pacientes con EP ⁽⁶⁴⁻⁷⁸⁾. En ellos, la prevalencia osciló entre el 2.3% y el 19%.

En los trabajos de Beigel et al ⁽⁷⁶⁾ y Natanzon et al ⁽⁷⁷⁾ se seleccionó específicamente una cohorte de pacientes con EP de riesgo intermedio (según la estratificación de riesgo de la ESC ⁽²³⁾). La prevalencia del síncope fue del 19% en ambos estudios.

Keller et al ⁽⁷⁴⁾ recopilaron una cohorte retrospectiva de casi 346.000 pacientes con EP, usando el Registro Alemán de Pacientes. La cohorte se obtuvo empleando el sistema de codificación CIE-10 para los diagnósticos relacionados con los objetivos del estudio. Se analizaron los pacientes según su situación hemodinámica: estables e inestables (alto riesgo según la ESC). La prevalencia del síncope en la cohorte total fue del 2.3%. Cuando se analizaron los subgrupos de pacientes con EP según su situación hemodinámica, la prevalencia del síncope fue similar, 2.3% para los pacientes estables y 2.2% para los inestables. En otro estudio, Keller et al ⁽⁷⁹⁾ investigaron una eventual asociación entre los síntomas de presentación de la EP (disnea, dolor torácico, hemoptisis y síncope), la gravedad de la misma y la mortalidad intrahospitalaria. Este estudio incluyó 182 pacientes. Se estructuraron 4 grupos en función del número de síntomas presentes al

diagnóstico de la EP (grupo 0: no síntomas, grupo 1: 1 síntoma, grupo 2: 2 síntomas, grupo 3: 3 ó 4 síntomas). Además del valor pronóstico de la sintomatología inicial de la EP, que se comentará en el apartado específico, los autores analizaron la prevalencia del síncope por grupos. Éste fue especialmente frecuente en los grupos 2 y 3, con una prevalencia de 22.2% y 66.7%, respectivamente. Estos resultados apuntaron a que el síncope, como forma de presentación clínica de la EP, suele aparecer acompañado de otros síntomas clásicos.

1.3. Fisiopatología del síncope en la EP:

Se ha teorizado mucho sobre los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la génesis del síncope en los pacientes con EP. La disfunción del VD parece encontrarse en el centro de las hipótesis, tal y como se expone a continuación:

1) En la EP se genera un aumento de liberación de serotonina y tromboxano A₂ que conducen a una disminución de la distensibilidad arterial y a una vasoconstricción, con el consecuente aumento de la resistencia vascular pulmonar ⁽⁸⁰⁾ y disminución de la distensibilidad arterial ⁽⁸¹⁾. El aumento repentino de esta resistencia vascular favorece la dilatación del VD y el aumento de la tensión en su pared. En esta situación, se produce una activación neurohormonal intensa que da lugar a la estimulación cronotropa e inotropa del miocardio y a una inflamación de los miocitos (miocarditis). Estas acciones compensatorias aumentan la presión arterial pulmonar (PAP) para mejorar el aporte sanguíneo en el área vascular comprometida, estabilizando la presión arterial sistémica de forma pasajera, ya que la capacidad de un VD comprometido en esta situación de estrés,

Introducción

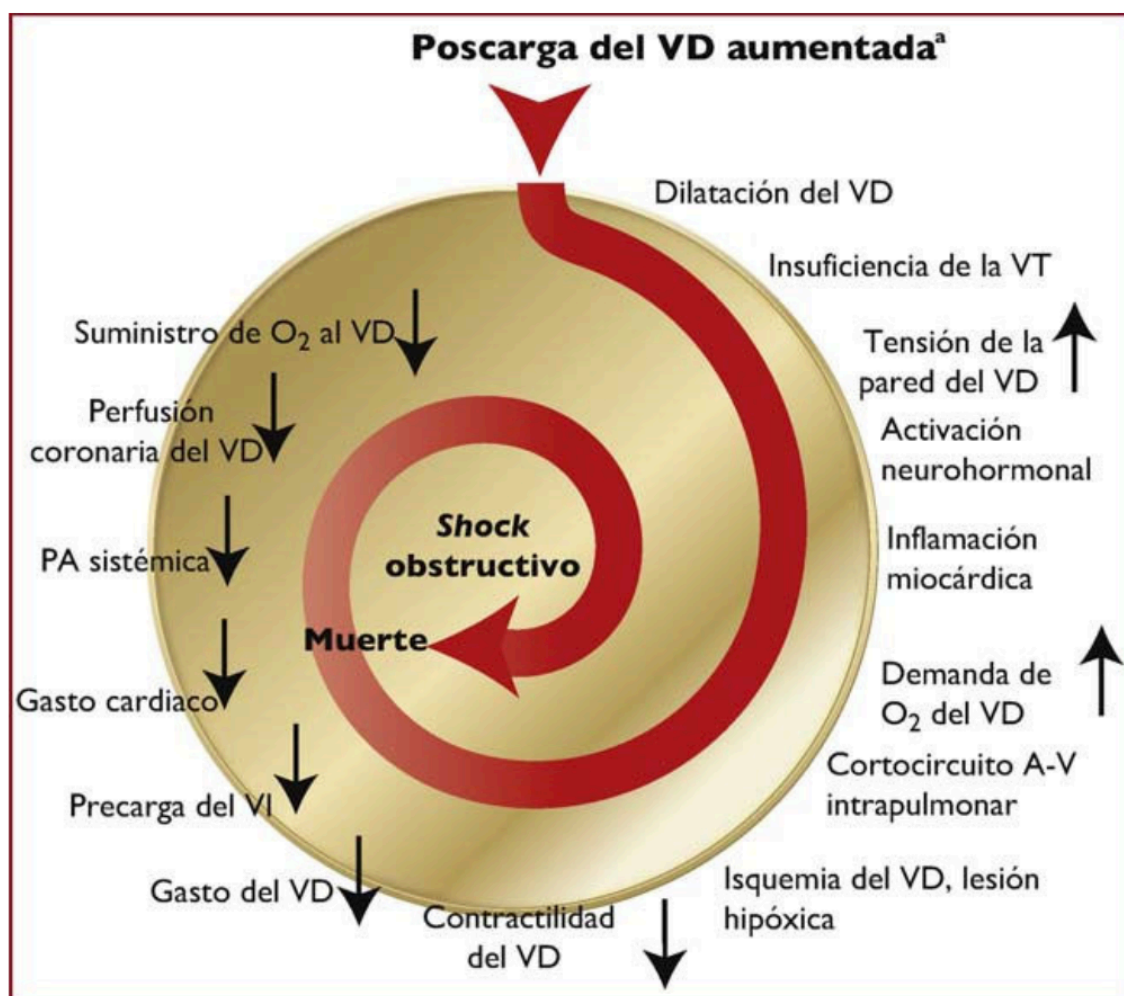
es limitada. La contracción prolongada del VD durante la diástole del ventrículo izquierdo (VI), produce un abombamiento del septo interventricular hacia la izquierda (82). La consecuencia principal es que el llenado del VI puede verse, a su vez, comprometido. En situaciones de sobrecarga del VD es habitual que, además, se produzcan bloqueos de rama derecha del haz de His que agravan la contracción asíncrona de los ventrículos (83). El resultado final es una disminución del gasto cardiaco e hipotensión arterial mantenida que conducen a una situación de inestabilidad hemodinámica (84,104). En este contexto, la circulación coronaria puede verse afectada, por una disminución en la presión de distensión de dichas arterias, favoreciendo de este modo la isquemia del VD (85, 86).

Las comentadas alteraciones hemodinámicas son la causa principal de la insuficiencia respiratoria en los pacientes con EP. El desequilibrio en la ventilación/perfusión de las distintas zonas del pulmón (donde coexisten áreas de bajo flujo por la obstrucción arterial y áreas hiperperfundidas por vasos no colapsados) es lo que genera la hipoxemia o la insuficiencia respiratoria aguda (típicamente parcial por una tendencia a la hipocapnia en los pacientes con EP) (87). Los émbolos distales de pequeño tamaño pueden crear áreas de hemorragia alveolar que se traducen en hemoptisis y derrame pleural, causante del típico dolor torácico pleurítico.

En resumen, este circuito de acontecimientos fisiopatológicos en la EP conducirían, en última instancia, a una situación de bajo gasto cardiaco, isquemia miocárdica e hipotensión arterial mantenida que podrían desencadenar una disminución transitoria del flujo sanguíneo cerebral como causa de la pérdida de conciencia.

En la siguiente figura se representa la espiral de acontecimientos fisiopatológicos que pueden concatenarse en un paciente con EP de riesgo intermedio-alto o alto:

Figura I. Fisiopatología del shock hemodinámico y muerte en pacientes con EP aguda (extraída de la Guía Europea 2019 para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con EP.)



2) Es bien conocido que la sobrecarga y la disfunción del VD, en distintos tipos de miocardiopatías, pueden favorecer las alteraciones en la conducción ventricular, fundamentalmente bloqueos de rama derecha, pero también pueden desencadenar taquiarritmias, tanto supraventriculares como ventriculares ⁽⁸⁹⁾. En un paciente con una situación hemodinámica comprometida, las alteraciones del ritmo cardiaco pueden contribuir al descenso del gasto cardiaco, llevando, en consecuencia, a una pérdida de conciencia.

3) Además de la EP, existen otras situaciones clínicas que pueden cursar con disfunción del ventrículo derecho como la cardiopatía isquémica ⁽⁸⁸⁾ o la miocardiopatía hipertrófica ⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾. Aunque el síncope puede ser una manifestación clínica en estas patologías, su génesis no parece explicarse completamente por la disfunción ventricular. En la EP se han intentado buscar otras vías fisiopatológicas que justifiquen la aparición del síncope. Algunos trabajos han estipulado que existe una relación entre el grado de la carga trombotica en las arterias pulmonares (afectación de más del 50% del lecho vascular) y la aparición del síncope ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. La obstrucción súbita del flujo sanguíneo a nivel de la circulación pulmonar proximal y el aumento de la postcarga del VD llevan a un descenso del gasto cardiaco como causa principal de la pérdida de conciencia (tal y como se ha expuesto en el apartado 1 de la fisiopatología) ⁽⁸⁰⁻⁸⁷⁾. En varios estudios observacionales ^(48,64,66,67,72,78,96), el síncope se asoció con mayor frecuencia de EP con afectación de vasos centrales. Aunque también estuvo presente en pacientes con EP periférica (hasta en el 40% de los pacientes en el estudio de Prandoni ⁽⁴⁸⁾). Cabe destacar que, en los estudios donde existió una alta prevalencia de EP central en los pacientes con síncope, no hubo mayor prevalencia de disfunción del VD e HTP (por ecocardiografía),

Introducción

cuando se compararon con los pacientes sin síncope ^(64,96). A tenor de estos resultados, la trombosis de arterias pulmonares centrales, no parece ser una causa única y suficiente para generar un cuadro sincopal en este contexto.

Otro aspecto controvertido es la relación entre la EP central y la mortalidad. Ryu et al ⁽¹¹⁾ analizaron esta asociación en una cohorte de 546 pacientes con EP en silla de montar, encontrando un bajo porcentaje de casos que precisaron tratamiento trombolítico (7%) y nula mortalidad intrahospitalaria en la muestra analizada. Actualmente, la guía ESC para el manejo de la EP ⁽²³⁾, no considera la carga trombótica un factor predictor de gravedad, ni tampoco de mortalidad a corto plazo.

4) Finalmente, la embolia pulmonar puede detonar una respuesta neuromediada denominada reflejo de Bezold-Jarisch ⁽⁹⁷⁾. Ante diferentes situaciones, el sistema nervioso autónomo produce una respuesta presora mantenida para que la perfusión cerebral se mantenga estable. En determinados escenarios, se puede producir una estimulación de los receptores mecánicos sensoriales conectados a las vías aferentes vagales, lo que produce una respuesta paradójica vasodepresora (hipotensión arterial por descenso de la actividad simpática), cardioinhibitoria (bradicardia por aumento del tono parasimpático) o mixta ⁽³⁾. El efecto cardioinhibidor puede manifestarse en forma de bradicardia sinusal, prolongación del segmento PR y bloqueos auriculoventriculares. Ambas respuestas pueden ser causa de pérdida de conciencia.

En este sentido, la liberación de adenosina 5'-trifosfato (ATP) juega un papel importante en la estimulación de las vías aferentes vagales ⁽⁹⁸⁾. El ATP se encuentra en todas las células del organismo, siendo crucial en todos sus procesos metabólicos. Los efectos extracelulares del ATP se encuentran mediados por los receptores de superficie P2 (P2R).

Este receptor forma parte de la pared de varios tipos de células del tracto respiratorio. Las alteraciones ventilatorias que se producen en algunas patologías pulmonares, incluyendo la EP, generan una activación plaquetaria masiva. Dicha activación produce, a su vez, la liberación de ATP, serotonina e histamina del interior de las plaquetas. A través de los receptores celulares, el ATP estimula las terminaciones nerviosas vagales a nivel pulmonar y cardiaco. La intensidad de la activación plaquetaria en la EP parece relacionarse con la gravedad de la disfunción del VD. Además, niveles suficientemente elevados de ATP en el ventrículo derecho, son capaces de desencadenar una respuesta vasovagal intensa en el ventrículo izquierdo (efecto cardioinhibitorio).

A tenor de la evidencia científica existente con respecto a la fisiopatología del síncope en la EP, no parece que la pérdida de conciencia se justifique a través de un único mecanismo de acción. La interacción entre varias de las vías expuestas anteriormente parece ser la causa más lógica y probable.

1.4. El síncope como predictor de disfunción del VD, inestabilidad hemodinámica y la mortalidad en pacientes con EP:

En los últimos 10 años la producción científica sobre las implicaciones pronósticas del síncope en la EP ha sido abundante pero, en ciertos aspectos, ha mostrado resultados contradictorios. Muchos trabajos han intentado demostrar la asociación del síncope con la aparición de determinados eventos adversos y la mortalidad entre los pacientes con EP. Tanto la inestabilidad hemodinámica en el momento del diagnóstico de la EP, como la disfunción del VD son los principales predictores de mortalidad en la

Introducción

embolia de pulmón ⁽²³⁾. La mayoría de los estudios se han centrado en intentar demostrar una asociación significativa entre el síncope y estos parámetros de gravedad y riesgo.

Los resultados de los estudios más notables se comentan a continuación:

1) Seyyedi et al ⁽⁶⁸⁾ llevaron a cabo un estudio prospectivo con 351 pacientes diagnosticados de EP (39 de ellos con síncope, 11%). Sólo un 3% de los pacientes presentaron inestabilidad hemodinámica (sin diferencias entre los grupos). A pesar de que existió un mayor porcentaje de disfunción del VD en el grupo de pacientes con EP y síncope (94.7% vs 72.5%, $p= 0.003$), en el análisis uni y multivariante, el síncope no se asoció con la aparición de eventos adversos (ver Anexo 6), ni con la mortalidad a los 30 días. De hecho, en el análisis multivariante, ajustado a la presencia de dolor torácico y disfunción del VD, el síncope se comportó como un factor protector frente a la mortalidad (odds ratio (OR): 0.223, $p= 0.038$). La proporción de mortalidad en toda la muestra de pacientes fue de 9.7%. La mortalidad por todas las causas a los 30 días fue del 5.1% en pacientes con EP y síncope vs 10.3% en los pacientes sin síncope ($p= 0.401$). Veinticinco muertes fueron atribuidas a la propia EP. Los autores justificaron esta asociación “contradictoria” entre el síncope y la mortalidad por un diagnóstico más precoz de la EP en los pacientes que debutan con una pérdida de conciencia. Además, en este grupo de pacientes, la disfunción del VD por ETT fue diagnosticada antes y el tratamiento anticoagulante o trombolítico instaurado más rápidamente. La evidencia científica aportada por varios estudios ha asociado el tratamiento precoz de la EP con una menor mortalidad de los pacientes ^(26,100,107).

2) Omar et al ⁽⁷⁰⁾, analizaron retrospectivamente una cohorte de 552 embolias de pulmón. Definieron la EP masiva como aquella con TAS mantenida menor de 90 mmHg o

Introducción

la necesidad de drogas inotrópicas. La EP submasiva fue aquella que cursó con cifras de PAS mayor de 90 mmHg pero con datos de disfunción del VD o hipocinesa/acinesia por ecocardiografía. Los autores encontraron una mayor prevalencia de EP masiva en los pacientes con síncope comparados con los pacientes sin síncope (14.7% VS 2.9%, $p < 0.001$). Basalmente, los pacientes con síncope tuvieron más frecuentemente, y de forma significativa, datos ecocardiográficos de disfunción del VD. En el análisis univariante, el síncope se asoció con dilatación e hipocinesia del VD (OR: 2.48 y 2.28, respectivamente) y con la necesidad de tratamiento trombolítico (OR: 4.7). En el análisis multivariante, el síncope fue un predictor independiente de EP masiva, OR: 2.45, $p = 0.03$. No hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad hospitalaria entre los grupos (1.5% vs 3.3%, $p = 0.412$).

3) Lee et al ⁽⁷²⁾ en su estudio retrospectivo incluyeron 1.084 pacientes con EP, con una baja prevalencia de síncope en la muestra (4%, $n=45$). Basalmente, no hubo diferencias en la prevalencia de EP con inestabilidad hemodinámica entre los pacientes con y sin síncope (4.4% vs 3.7%, $p = 0.68$). El análisis multivariado no halló una asociación significativa entre el síncope y la aparición de eventos adversos (ver definición en Anexo 10). Sí lo hicieron la EP central, la dilatación del VD y tener una escala de PESI IV-V. La mortalidad intrahospitalaria asociada a EP fue similar entre los pacientes con y sin síncope (2.2% vs 1.4, $p = 0.47$). La baja prevalencia del síncope entre los pacientes con EP pudo afectar de forma significativa los resultados de este estudio.

4) Roncon et al ⁽⁷³⁾ llevaron a cabo un trabajo retrospectivo que, además, aportó la particularidad de hacer un distinguo entre pacientes con síncope y presíncope (definido como síntomas prodrómicos sin llegar a una pérdida total del nivel de conciencia). Los

Introducción

autores extrajeron una cohorte de 1.716 pacientes con EP de la base de datos prospectiva IPER (Italian Pulmonary Embolism Registry). El 16% de los pacientes con síncope o presíncope, en comparación con el 6% de los pacientes sin síncope o presíncope presentaron inestabilidad hemodinámica ($p < 0.001$). El primer grupo tuvo un índice de shock (IS: cociente que resulta de la división de la frecuencia cardiaca entre la presión arterial sistólica) de 0.9 vs 0.7 en el segundo ($p < 0.001$). No hubo diferencias entre los grupos con respecto a la disfunción del VD (por mediciones ecocardiográficas) en el momento del ingreso, ni al alta. En la comparación entre los pacientes con síncope y presíncope, los primeros tuvieron una mayor prevalencia de inestabilidad hemodinámica (21.5% vs 12.6%, $p < 0.01$). A pesar de ello y como dato llamativo, entre los pacientes con inestabilidad hemodinámica y presíncope hubo una mayor probabilidad de disfunción del VD al ingreso (68% síncope vs 96.7% presíncope, $p = 0.003$). En el análisis multivariante, el presíncope se asoció significativamente con un mayor riesgo de mortalidad a los 30 días en pacientes hemodinámicamente inestables (Riesgo Relativo (RR): 2.13, $p = 0.02$). La mortalidad por todas las causas en los pacientes con síncope/presíncope fue significativamente superior comparada con los pacientes sin síncope/presíncope, 42.5% vs 6%, $p < 0.001$. Los pacientes con presíncope tuvieron una mortalidad por todas las causas a los 30 días mayor que los pacientes con síncope (37.4% síncope vs 47.2% presíncope, $p = 0.03$). Lo mismo sucedió con la mortalidad en el subgrupo de pacientes hemodinámicamente inestables (21.2% síncope vs 43.3% presíncope, $p = 0.04$). La mayor mortalidad en los pacientes con presíncope pudo estar en relación con un abordaje terapéutico menos agresivo, en lo que a uso de trombolisis sistémica se refiere, comparado con los pacientes con síncope. Ésto podría estar ligado, de algún modo, con

Introducción

una tendencia a pensar, por parte de los profesionales médicos, que la gravedad de los pacientes con EP que debutan con un síncope es mayor que la de aquellos con un presíncope o cualquier otra manifestación clínica, independientemente de la situación hemodinámica del paciente al diagnóstico.

Aunque el IPER recoge la definición de presíncope entre sus variables, la interpretación de los síntomas clínicos y la asignación de los diagnósticos (síncope o presíncope) a cada paciente queda siempre sujeta al criterio de los facultativos. Este hecho pudo afectar a la prevalencia del síncope y el presíncope encontrada en este estudio y, consecuentemente, a los resultados obtenidos.

5) Beigel et al ⁽⁷⁶⁾ desarrollaron una escala predictiva de mala evolución para los pacientes con EP de riesgo intermedio de su cohorte. Los parámetros empleados en su escala son los considerados de alto riesgo para experimentar deterioro clínico o escalar en las medidas terapéuticas, en los análisis uni y multivariante. El deterioro clínico fue definido como la evolución de una situación de estabilidad a una de inestabilidad hemodinámica o fallecimiento. Se consideró como escalada en el tratamiento, la necesidad de drogas vasoactivas, reanimación cardiopulmonar, ventilación mecánica o tratamiento de reperfusión sistémico para la EP. La escala tuvo una puntuación de 0 a 4 e incluyó los siguientes parámetros: síncope, disfunción de VD moderada-severa, elevación de la troponina, ratio VD/VI > 0.1425 en TAC de tórax. Un incremento en la escala de 0 a 4 se asoció con un aumento significativo del riesgo de deterioro clínico o necesidad de escalar tratamiento ($p < 0.001$). Los pacientes con 0 puntos tenían una probabilidad del 2% de necesitar escalar el tratamiento inicial ($p < 0.001$) y aquellos con 4 puntos tenían una probabilidad de hasta el 57% ($p < 0.001$). En el análisis multivariante, el síncope y la

Introducción

disfunción del VD fueron predictores independientes de necesidad de escalar el tratamiento (RR: 2.8, $p= 0.03$ y RR 3.5, $p= 0.03$, respectivamente). En este estudio, la mortalidad por todas las causas fue baja (1.1% la hospitalaria y 1.7% a los 30 días).

6) Al igual que Beigel ⁽⁷⁶⁾, Natanzon et al ⁽⁷⁷⁾ elaboraron una cohorte de 212 pacientes con EP de riesgo intermedio que estudiaron de forma retrospectiva. Los pacientes con EP y síncope tuvieron una prevalencia mayor de inestabilidad hemodinámica, comparados con los pacientes con EP sin síncope (18% vs 3%, $p= 0.002$). En el momento del diagnóstico de la EP, el grupo del síncope tuvo una mayor probabilidad de disfunción del VD por mediciones ecocardiográficas. No hubo diferencias en cuanto al tratamiento trombolítico o embolectomía quirúrgica entre los grupos. El análisis multivariante mostró que tanto el síncope, como el diámetro VD/VI fueron factores independientes de eventos adversos mayores (OR: 3.8, $p= 0.005$ y OR: 3.37, $p= 0.003$, respectivamente). La mortalidad global hospitalaria y a los 90 días fue baja (inferior al 3%) y sin diferencias entre los grupos.

7) Moheballi et al ⁽⁷⁸⁾ realizaron un estudio retrospectivo descriptivo en 477 pacientes con EP. La definición de síncope y estratificación de riesgo de mortalidad fue establecida por los propios autores (ver anexo 15). Una de sus fortalezas fue que los parámetros indicativos de sobrecarga y disfunción de VD fueron evaluados minuciosamente mediante electrocardiografía (ECG), ETT y TAC. Dichos datos fueron analizados de forma independiente por tres investigadores distintos. En el grupo con síncope, la EP en silla de montar fue significativamente más frecuente en comparación con los pacientes sin síncope (24% vs 10%, $p= 0.008$), no así la trombosis de arterias pulmonares principales donde no hubo diferencias entre los grupos. La sobrecarga/

disfunción del VD por ECG, ETT y TAC fue significativamente más prevalente en los pacientes con síncope. La prevalencia de la inestabilidad hemodinámica fue superior en los pacientes con EP y síncope, 33% vs 6% sin síncope, $p < 0.001$. Como consecuencia de una mayor probabilidad de inestabilidad hemodinámica y disfunción del VD, los pacientes con síncope recibieron más frecuentemente tratamiento avanzado para la EP (trombolisis sistémica o embolectomía pulmonar) que los pacientes sin síncope y sin disfunción de VD (20% vs 5%, $p = 0.02$). Por último, la mortalidad por todas las causas fue claramente superior en los pacientes con EP y síncope (20% vs 8%, $p = 0.02$). La mortalidad específica por EP en toda la cohorte fue del 4%, llegando a ser del 36% en los pacientes con EP de alto riesgo y síncope (OR: 20.7, $p < 0.001$).

8) Keller y su grupo de trabajo analizan, desde hace varios años, el Registro Alemán de Pacientes, llevando a cabo muchos estudios y publicaciones que versan sobre el síncope en diferentes contextos clínicos. Ya comentado en el apartado de epidemiología de esta tesis, Keller et al analizaron de forma retrospectiva una cohorte de 293.640 EP hemodinámicamente estables (6.792 síncope) y 52.249 EP inestables (1.144 síncope) (74). En el grupo de la EP estable, la trombolisis se aplicó más frecuentemente en los pacientes con síncope. Además la mortalidad fue menor en los sujetos tratados (2% vs 6.6% (no tratados), $p = 0.004$). En la EP hemodinámicamente inestable, no hubo diferencias en la proporción de trombolisis entre pacientes con y sin síncope. La mortalidad por todas las causas fue menor en los pacientes con síncope tanto en el grupo de la EP hemodinámicamente estable (6.4% vs 7.6%, $p < 0.001$), como en la EP hemodinámicamente inestable (48.4%, síncope vs 55%, no síncope, $p < 0.001$). La disfunción del VD, entre otros parámetros, se asoció de forma independiente con una

Introducción

mayor mortalidad por todas las causas. La supervivencia acumulada, ajustada por edad y género, relativa a la estancia hospitalaria favoreció a los pacientes con EP hemodinámicamente estable y síncope, RR: 0.72, $p < 0.001$. El RR fue similar, tras ajuste por edad, género y comorbilidades, 0.69, $p < 0.001$. La mayor frecuencia de tratamientos trombolíticos en este grupo de pacientes fue la explicación para el aumento de la supervivencia acumulada observada, pero también fue la causa de un mayor número de sangrados intracraneales (1.4%, síncope vs 0.3%, no síncope, $p = 0.029$).

Del mismo modo, Keller et al investigaron la asociación entre los síntomas clásicos de EP (dolor torácico, disnea, hemoptisis y síncope), la mortalidad intrahospitalaria, el IS mayor o igual a 1, la disfunción del VD y la necrosis miocárdica ⁽⁷⁹⁾. Se incluyeron 182 pacientes que se dividieron en 4 grupos según el número de síntomas que presentaron al diagnóstico (ver apartado de epidemiología). El grupo 3 de pacientes (3 ó 4 síntomas) fue el único con un IS de 1.1. En el análisis univariante, el grupo 3 se asoció significativamente con una IS mayor o igual a 1 (OR: 6.1, $p = 0.018$). En este análisis, el número creciente de síntomas no se correlacionó con la disfunción del VD. En la regresión logística multivariante, el síncope fue un factor independiente de IS mayor o igual a 1 (OR: 4.9, $p = 0.001$) y disfunción del VD (OR: 5.2, $p = 0.04$). La asociación entre el síncope, la mortalidad intrahospitalaria y la necrosis miocárdica se encontró en el límite de la significación estadística. La mortalidad intrahospitalaria en este estudio fue de 2.7% (5 pacientes).

Nuevamente, empleando el Registro Alemán de Pacientes, Keller et al elaboraron un cohorte retrospectiva de más de un millón de pacientes con fibrilación o flutter auricular (FA) ⁽⁹⁹⁾. El objetivo fue realizar una comparación entre pacientes con FA y síncope ($n = 23.694$) y aquellos con FA sin síncope ($n = 1.082.325$). La prevalencia de EP en ambos

Introducción

grupos fue muy baja (0.3%, n= 63 vs 0.1%, n= 1240, $p < 0.001$). La proporción de EP de alto riesgo en los grupos fue de 0.04% en los pacientes con FA/síncope (n= 9) y 0.01% en el grupo FA/sin síncope (n= 114), $p = 0.01$. Se analizó la mortalidad específica por EP que resultó, como era de esperar, anecdótica y no significativa para la comparación (0.02%, n= 4 vs 0.01%, n= 87). La mortalidad hospitalaria de los pacientes con FA/síncope y EP llegó a ser del 13%. En el análisis multivariante para mortalidad intrahospitalaria realizado en la cohorte general de pacientes, el síncope no se comportó como un factor predictor. En el mismo análisis, el síncope sí fue un predictor independiente de EP (OR 1.83, $p < 0.001$).

En los estudios revisados hasta este momento, no quedó clara la correlación entre el síncope y la mortalidad por todas las causas en los pacientes con EP. Roncon et al ⁽⁷³⁾ sí establecieron una mayor probabilidad de fallecimiento por todas las causas en el grupo de pacientes con EP y síncope/presíncope comparado con aquellos sin síncope/presíncope. Por subgrupos, la mortalidad fue superior en los pacientes con EP y presíncope, comparados con aquellos con EP y síncope. Esta diferencia en la mortalidad por todas las causas también se inclinó del lado del presíncope en los pacientes hemodinámicamente inestables. De la misma forma, en el estudio de Mohebalí ⁽⁷⁸⁾, los pacientes con EP y síncope tuvieron una mayor proporción de fallecimientos. La mortalidad asociada a EP fue especialmente elevada en el subgrupo de pacientes con EP hemodinámicamente inestable y síncope. Conviene recordar que en este estudio no se llevó a cabo ningún tipo de análisis multivariante que despejara la posible presencia de factores de confusión para las asociaciones establecidas.

Introducción

Como ya se ha comentado, las causas de la heterogeneidad en los resultados de estos estudios se encuentran en los diferentes objetivos, diseño y metodología seguida por los investigadores, fuentes de obtención de la cohorte analizada (registros, bases de datos nacionales, historia clínica de pacientes atendidos a nivel hospitalario), tamaño muestral, codificación diagnóstica y definición de las principales variables y eventos clínicos que son objeto de estudio.

Además de los estudios observacionales, por su repercusión en la literatura científica, merecen especial mención los metaanálisis realizados por Barco y *de Winter*.

1) Barco et al ⁽¹⁰¹⁾ investigaron una eventual asociación entre el síncope, los parámetros hemodinámicos de gravedad en la EP y la aparición de eventos adversos. En este trabajo la inestabilidad de hemodinámica se definió según los criterios de la ESC.

Se incluyeron 28 estudios (varios de ellos han sido comentados previamente) que aportaron un total de 21.956 pacientes con EP y síncope. La prevalencia total del síncope fue de 16.9% (3706 pacientes), oscilando entre 6.8% y 29.9% en los distintos estudios.

Con respecto a la asociación del síncope con la gravedad clínica de la EP (10 estudios ofrecieron datos del estatus hemodinámico al diagnóstico), la OR agrupada (comparación entre EP con síncope y sin síncope) para la hipotensión arterial sistémica o inestabilidad hemodinámica al ingreso fue 3.5 (IC95%: 2.67-4.58). Ésto se correspondió con una prevalencia de 16.2% (IC95%: 7.8%-26.8%) en el grupo de la EP con síncope en comparación con un 5.9% en el grupo de pacientes con EP sin síncope (IC95%: 3%-8%; I² 0%) y una diferencia absoluta de +11% (+1% - +20%).

Los datos ecocardiográficos de disfunción de VD fueron recogidos en 14 estudios. La prevalencia de disfunción del VD fue 69.4% en pacientes con EP y síncope (IC95%:

Introducción

53.6%-83.4%). En el grupo sin síncope fue 48.9% (IC95%: 36.9%-61%), OR agrupada: 2.1 (IC95%: 1.6-2.77, I² 32%).

El síncope se asoció con un aumento de la mortalidad a corto plazo (muerte hospitalaria o a los 30 días), OR: 1.73 (IC95%: 1.22-2.47, I² 63.2%), con una probabilidad agrupada de mortalidad intrahospitalaria de 11.2% en pacientes con síncope y 7% en pacientes sin síncope. Igualmente la prevalencia de la mortalidad a los 30 días fue 7.4% y 5.2%, respectivamente.

En 5 estudios el objetivo principal del análisis fue un evento compuesto de mortalidad por EP, shock hemodinámico y EP recurrente en los 30 primeros días tras el diagnóstico de EP. En otros 2 estudios el evento compuesto, objeto de análisis, no incluyó la EP recurrente. Los pacientes con síncope tuvieron el doble de riesgo de presentar eventos relacionados con la EP a los 30 días, OR: 2 (IC95%: 1.11-3.5, I² 61.5%), comparado con los pacientes sin síncope (prevalencia 12.8% en pacientes con síncope y 7.2% en pacientes sin síncope). Los autores también estudiaron la asociación entre el síncope, la disfunción del VD, la mortalidad a corto plazo y los eventos adversos a los 30 días, específicamente en el subgrupo de pacientes con EP hemodinámicamente estable. La asociación entre el síncope y la disfunción del VD arrojó una OR de 1.87 (IC95%: 1.42-2.45) con una diferencia absoluta de riesgo, entre pacientes con síncope y sin síncope, de +12% (+6% - +18%). Dicha asociación en los estudios con población mixta (EP estable e inestable hemodinámicamente) tuvo una OR de 2.87 (IC95%: 1.57-5.26) y una diferencia absoluta de riesgo de +23% (+14% - +32%), la *p* para la comparación entre subgrupos fue 0.05. En el grupo de pacientes con EP hemodinámicamente estable, el síncope tuvo un efecto neutro con respecto a la mortalidad a corto plazo, OR: 1.12

Introducción

(IC95%: 0.61-2.05), con una diferencia de riesgo absoluto -1% (-2% - +1%). La diferencia de riesgo para los estudios con población mixta fue +6% (+1% - +10%), p para la comparación de 0.01. En la mortalidad por todas las causas, la diferencia de riesgo absoluto, entre pacientes con y sin síncope, fue -1% (-2% - -1%) en estudios con población hemodinámicamente estable y +5% (-1% - +10%) en los estudios con población mixta ($p= 0.09$). Con respecto a los eventos relacionados con la EP a los 30 días (shock hemodinámico y EP recurrente), en los estudios que incluyeron EP hemodinámicamente estable, la OR para la asociación con el síncope fue 1.62 (IC95%: 0.97-2.7), con una diferencia de riesgo absoluto de +3% (-2% - +8%). La diferencia de riesgo absoluto fue +10% (-6% - +25%) en los estudios con población mixta, $p= 0.42$.

El análisis de sensibilidad para la asociación entre los pacientes con EP y síncope al diagnóstico y la mortalidad a corto plazo (intra-hospitalaria y a los 30 días) encontró que los estudios con baja puntuación en la escala de calidad (Newcastle-Ottawa Scale) ⁽¹⁰²⁾ mostraron una OR mayor que aquellos con una puntuación de calidad superior, OR: 3 (IC95%: 1.68-5.35), diferencia de riesgo +11% (+4% - +18%) vs OR: 1.05 (IC95% 0.82-1.36), diferencia de riesgo 0% (-1% - +0%), p para la comparación entre subgrupos de 0.001. El índice de heterogeneidad para los estudios de baja calidad fue del 70% y para los de alta calidad del 4%. De igual modo, cuando se analizaron parámetros específicos relacionados con la calidad (estudios unicéntricos, multicéntricos, tipo de diseño, trabajos con síncope correctamente definido entre sus variables, análisis de mortalidad por todas las causas y asociada a la EP, etcétera) se encontró que los estudios retrospectivos tomados en conjunto arrojaron una OR (para la asociación entre el síncope y la mortalidad a corto plazo) de 2.5 (IC95%: 1.48-4.23), diferencia de riesgo +9% (+2% -

Introducción

+15%) y los prospectivos una OR de 1.18 (IC95%: 0.8-2.47), diferencia riesgo absoluto 0% (-2% - +2%), $p= 0.009$. El resto de los aspectos de calidad analizados no mostraron diferencias significativas.

La asociación entre síncope y mortalidad por todas la causas tuvo una OR de 1.84 (IC95%: 1.22-2.78) y para la mortalidad por EP de 1.23 (IC95%: 0.67-2.26), p para la comparación entre subgrupos de 0.07).

En este trabajo, los autores encontraron que los pacientes con EP y síncope presentaron más frecuentemente datos de inestabilidad hemodinámica y disfunción del VD (EP de alto riesgo) que aquellos pacientes sin síncope. Del mismo modo, el síncope se asoció con una mayor prevalencia de mortalidad a corto plazo por todas las causas. Sin embargo, cuando se realizó un análisis por subgrupos atendiendo sólo los estudios que incluyeron pacientes con EP hemodinámicamente estable, la asociación con la mortalidad a corto plazo y por todas las causas dejó de ser estadísticamente significativa, siendo la diferencia de riesgo absoluto (entre pacientes con y sin síncope) significativamente superior en los estudios con población mixta (EP estable e inestable). Con respecto a los eventos adversos (shock hemodinámico y EP recurrente en los 30 primeros días tras el diagnóstico de EP) la diferencia del riesgo absoluto en los estudios con EP mixta volvió a ser superior a la diferencia de riesgo aportada por los estudios con EP estable .

Todos estos datos sugirieron que el estatus hemodinámico pudo ser un factor de confusión en este análisis, indicando que la inestabilidad hemodinámica, más que el síncope per se, fue el principal predictor de eventos adversos precoces, incluida la mortalidad por todas las causas. En el caso de los pacientes con EP hemodinámicamente estable, el mecanismo generador del síncope podría estar relacionado con una reacción vasovagal (reflejo de

Introducción

Bezold-Jarisch) y/o arritmias cardíacas, más que con el grado de obstrucción del lecho vascular pulmonar, la disfunción del ventrículo derecho y el deterioro hemodinámico consecuente.

El resultado del análisis de sensibilidad apuntó que la asociación entre el síncope y la mortalidad a corto plazo pudo estar sesgada, ya que dicha correlación se fundamentó en los resultados de estudios retrospectivos y de baja calidad. Cuando se atendió exclusivamente a los estudios que reportaron mortalidad por todas las causas y aquellos que sólo analizaron la mortalidad relacionada con la EP, la asociación con el síncope fue más robusta en los primeros. Hay que tomar en consideración que el número de estudios que se incluyeron para el análisis agrupado de cada variable de mortalidad y sus índices de heterogeneidad fueron considerablemente diferentes. Finalmente, en este metaanálisis no se pudieron descartar sesgos de publicación. En concreto, los estudios que no mostraron asociación entre el síncope, la mortalidad y los eventos adversos pudieron estar infrarrepresentados, ya que se incluyó un bajo número de ellos en el análisis.

2) En metaanálisis de *de Winter et al* ⁽¹⁰³⁾ tuvo como objetivo principal estudiar el valor pronóstico del síncope con respecto a la mortalidad a corto plazo en pacientes con EP, analizando en esta ocasión el subgrupo de pacientes con inestabilidad hemodinámica.

La mortalidad a corto plazo se correspondió con los fallecimientos ocurridos durante el ingreso por EP y en los 30 días siguientes. El síncope y la inestabilidad hemodinámica, siguieron las definiciones de la ESC. Se incluyeron 26 estudios (355.120 pacientes con EP, 9.419 con síncope (3%)). La mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días fue del 13% (IC95%: 13%-14%) en pacientes con síncope y 15% en pacientes sin síncope (IC95%: 14%-15%). Los estudios mostraron resultados contradictorios con respecto a la

Introducción

asociación entre el síncope y mortalidad a corto plazo. La OR agrupada fue 1.82 (IC95% 1.14-2.9), I^2 88%, test Q de Cochran $P= 0.01$, con una diferencia de riesgo absoluto +4% (IC95% +1% - +8%), lo que indicó un mayor riesgo de muerte en los pacientes con síncope. Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo los datos reportados por el estudio del Registro Alemán de Pacientes (Keller et al ⁽⁷⁴⁾) ya que aportaba al metaanálisis el 97% de los pacientes totales. Se incluyeron 9.234 pacientes con EP de los que 1.213 (13%) debutaron con clínica de síncope. La mortalidad a corto plazo fue del 18% en el grupo de los pacientes con síncope y del 8% en el grupo sin síncope. La OR fue 1.95 (IC95% 1.3-2.93, I^2 65%, test Q de Cochran $P < 0.01$). La diferencia de riesgo entre grupos fue +6% (+1% - +10%). Se llevó a cabo otro análisis de sensibilidad excluyendo los 4 estudios que aportaban un mayor número de pacientes. Con esto, se consiguió mejorar la heterogeneidad, I^2 del 35%, una P (test Q de Cochran) no significativa y resultados similares (OR: 1.95).

Se tomaron datos de EP con inestabilidad hemodinámica de 17 estudios. Entre los 7.592 pacientes con síncope, el 17% ($n= 1.315$) presentaron datos de inestabilidad. En el grupo sin síncope, 293.891 pacientes, se encontró la misma prevalencia, 17% ($n= 51.477$). La OR agrupada para la asociación entre el síncope y la inestabilidad hemodinámica fue 4.36 (IC95% 2.27-8.37, I^2 93%), con una diferencia absoluta de riesgo de +12% (+7% - +18%). Nuevamente, se realizó un análisis de sensibilidad omitiendo los datos del estudio de Keller et al ⁽⁷⁴⁾. En la comparación entre pacientes con y sin síncope, la OR fue 4.87 (IC95%: 3.93-6.04), diferencia de riesgo de +15% (+9% - +22%), para la asociación con la inestabilidad hemodinámica. Cuando se extrajeron del análisis los estudios que consideraban la hipotensión arterial como único parámetro de inestabilidad

Introducción

hemodinámica (n=5), la OR agrupada para la misma asociación fue similar, 4.71 (IC95% 2.13-10), diferencia de riesgo de +22% (+11% - +33%). Al apartar del análisis los 4 estudios de mayor tamaño muestral, la OR se mantuvo en 5.14 (IC95% 3.91-6.76) y no se observó una heterogeneidad significativa: I² 0%, P no significativa.

Dos estudios incluidos del metaanálisis diferenciaron entre pacientes con síncope y presíncope (definido como cuadro de mareo sin pérdida completa de consciencia) (73,104).

La mortalidad fue superior en los pacientes con EP y síncope o presíncope (comparados con los pacientes sin síncope, ni presíncope) con una OR agrupada de 11 (IC95%: 8.25-14.77, I² 0%). Los pacientes con EP y síncope o presíncope presentaron con más frecuencia datos de inestabilidad hemodinámica (OR 3.25, IC95%: 2.34-4.53, I² 0%).

Con respecto al análisis de sensibilidad para la asociación entre el síncope y la mortalidad a corto plazo, se empleó la herramienta de evaluación de calidad de estudios, QUIPS (Quality in Prognostic Studies) (105). Nueve estudios tuvieron un riesgo alto de sesgos por no proveer en su metodología una definición clara de síncope o tener una inadecuada codificación diagnóstica CIE 9 ó 10. Cuando se eliminaron del análisis los estudios sin una definición apropiada de síncope y con alto riesgo de sesgos, la asociación entre la EP con síncope y la mortalidad a corto plazo encontró una OR de 1.98 (IC95%: 1.09-3.62), en la comparación con los pacientes sin síncope. La asociación también se mantuvo significativa cuando se prescindió de los estudios en el cuartil superior de riesgo de sesgos, OR: 1.91 (IC95%: 1.23-2.97). Al retirar del análisis los estudios que revisaron la mortalidad a 30 días, la OR para la asociación con la EP y síncope fue de 2.23 (IC95%: 1.34-3.72). Sin embargo, tras excluir los trabajos que incluyeron la mortalidad intrahospitalaria, se encontró una OR no significativa para la asociación entre el síncope y

Introducción

la mortalidad a corto plazo. Lo mismo sucedió con el análisis de sensibilidad para los estudios prospectivos, OR 1.36 (IC95%: 0.68-2.7). Cuando se prescindió de los trabajos con pacientes mayores de 60 años, la OR para la asociación entre síncope y mortalidad a corto plazo fue inferior a 1.

Para dilucidar si la alta mortalidad en pacientes con EP y síncope estuvieron relacionadas con la inestabilidad hemodinámica (tal y como se encontró en el metaanálisis de Barco ⁽¹⁰¹⁾), se realizó una metarregresión univariante que mostró un ascenso de la OR de mortalidad en relación con el aumento de la diferencia de proporción de pacientes, con y sin síncope, hemodinámicamente inestables. Otro análisis univariante mostró que una mayor diferencia en la edad media, proporción de trombolisis administrada, cáncer o patología cardíaca, en pacientes con y sin síncope, no se asoció con una mayor probabilidad de muerte.

de Winter et al ⁽¹⁰³⁾ encontraron, en su metaanálisis para la asociación entre el síncope y la inestabilidad hemodinámica, unos elevados índices de heterogeneidad en los estudios incluidos. Sólo tras retirar aquellos que aportaron un mayor número de pacientes al metaanálisis, se consiguió una heterogeneidad considerada baja, manteniendo una OR significativa para la asociación entre el síncope y la inestabilidad hemodinámica (la probabilidad llegó a ser 5 veces superior en los pacientes con síncope comparada con la de aquellos sin síncope). En el análisis de sensibilidad, la OR para la asociación entre el síncope y la mortalidad a corto plazo se mantuvo significativa tras eliminar del análisis los estudios con alto riesgo de sesgos y sin definición clara de síncope. Sin embargo, tras retirar los estudios prospectivos, aquellos que incluían la mortalidad intrahospitalaria y pacientes mayores de 60 años la significación para la asociación entre la mortalidad y el

Introducción

síncope se perdió. La metarregresión univariante mostró que el incremento en la diferencia de edad entre los pacientes con y sin síncope, no se asoció con un mayor probabilidad de muerte.

Como se ha comentado previamente, Barco et al ⁽¹⁰¹⁾ apuntaron que la inestabilidad hemodinámica pudo ser un factor de confusión en la relación entre el síncope y la mortalidad. Es por ello que *de Winter* et al ⁽¹⁰³⁾ realizaron en su estudio una metarregresión univariante cuyos resultados confirman que la OR de mortalidad aumenta progresivamente con el incremento de la diferencia absoluta en la inestabilidad hemodinámica (como variable independiente) entre los pacientes con y sin síncope.

Este estudio sufrió las limitaciones ya comentadas en otros trabajos de tipo observacional. Las definiciones de síncope, inestabilidad hemodinámica e hipotensión arterial (su punto de corte) variaron entre los estudios incluidos en el metaanálisis. Qué cuadro clínico fue considerado un síncope verdadero y cuál no, se supeditó a la valoración del facultativo que atiende en primera instancia al paciente y posteriormente a la interpretación que hicieron los investigadores de las historias clínicas y codificación de los diagnósticos. De igual forma, sólo se reportaron en algunos estudios los posibles factores de confusión en la asociación entre el síncope y la mortalidad. Finalmente, en los trabajos incluidos en este metaanálisis, no se analizó la existencia de traumatismos craneales o sangrados intracraneales que pudieran ser secundarios a la pérdida de conciencia. De este modo, no fue posible saber si estas complicaciones pudieron jugar un papel en la asociación entre el síncope y la mortalidad.

1.5. Factores predictores de síncope como forma de presentación clínica en la EP:

Existen estudios que analizan la presencia de factores predictores de aparición del síncope, como forma de presentación clínica, en pacientes con EP.

Tanto en la cohorte retrospectiva de Jenab et al ⁽⁶⁶⁾, como en la prospectiva de Altinsoy et al ⁽⁶⁷⁾, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la EP central (en el estudio de Jenab se hace referencia exclusiva a la trombosis en silla de montar) y el síncope como síntoma de debut (OR 2.35, Jenab ⁽⁶⁶⁾ y OR 9.08, Altinsoy ⁽⁶⁷⁾). Lee et al ⁽⁷²⁾ encontraron que la EP no provocada (OR: 8), el sexo femenino (OR: 3.4) y, nuevamente, la EP central (OR: 2.8) se asociaron, en el análisis multivariante, de forma independiente y significativa con la presentación del síncope en la EP.

En la cohorte específica de pacientes con EP hemodinámicamente estable de Keller et al ⁽⁷⁴⁾ se realizó un análisis multivariado, encontrando que las siguientes variables se asociaron de forma independiente con la aparición del síncope: edad, obesidad, antecedente de neoplasia, EPOC, insuficiencia renal, ictus, síndrome del seno carotídeo, síndrome del nodo sinusal, neumonía, marcapasos/DAI disfuncionante, taquicardia y disfunción del VD. Tanto la insuficiencia renal, como la disfunción del VD tuvieron una prevalencia creciente en todos los grupos edad, sugiriendo un papel más crucial en el desarrollo del síncope conforme aumenta la edad de los pacientes. Al igual que en este trabajo, la disfunción del VD volvió a ser un factor asociado con la presentación del síncope en el análisis multivariante de Jenab et al (OR: 11.7) ⁽⁶⁶⁾ y univariante de Ozyurt et al ⁽⁷¹⁾ (OR: 3.5). En este último estudio, la elevación de la troponina también se asoció con la aparición del síncope, en el análisis univariante (OR: 16.8). Los autores excluyeron

Introducción

la disfunción del VD, el valor de la troponina y la puntuación en la escala de PESI (por ser variables incluidas en la escala de riesgo de mortalidad de la ESC) de su análisis multivariante, encontrando que el riesgo intermedio-alto en la EP fue el principal factor independiente para la presentación del síncope (OR: 30.9). La asociación entre la troponina, como marcador de daño miocárdico, y la aparición del síncope también se halló en el análisis multivariado de Altinsoy (OR: 4.67) ⁽⁶⁷⁾.

Finalmente, Iqbal et al ⁽⁶⁹⁾ detectaron en su cohorte retrospectiva una asociación significativa entre la hipotensión arterial y el desarrollo del síncope (OR: 5.23).

Aunque todos los estudios comentados tuvieron un tamaño muestral pequeño (salvo el de Keller ⁽⁷⁴⁾), sus resultados apoyan la teoría de la implicación de la disfunción del VD y la afectación trombótica de las arterias pulmonares proximales, como vías fisiopatológicas en la génesis del síncope. La elevación de la troponina, como marcador analítico de disfunción o sufrimiento del miocardio del ventrículo derecho, también se asoció secundariamente con la aparición del síncope en pacientes con EP. Del mismo modo, la hipotensión arterial, probablemente en el contexto de una EP con inestabilidad hemodinámica y bajo gasto cardíaco, se relacionó con la aparición del síncope por un posible mecanismo de hipoperfusión cerebral.

1.6. El síncope como factor predictor de sangrado mayor en pacientes con EP:

La trombolisis sistémica es el tratamiento a considerar en los pacientes con EP de alto riesgo. También debe plantearse en situaciones de riesgo intermedio-alto, cuando se produce un deterioro hemodinámico del paciente ^(23,24). Varios estudios han encontrado que los pacientes con EP que debutan con síncope, tienen una mayor probabilidad de recibir tratamiento de reperfusión por una asociación reconocida entre el síncope, la disfunción del VD y la inestabilidad hemodinámica (como marcadores de riesgo para mortalidad en pacientes con EP). Sin hacer distinción entre EP hemodinámicamente estable e inestable, los estudios de Jenab et al ⁽⁶⁶⁾ y Seyyedi et al ⁽⁶⁸⁾ mostraron un porcentaje de trombolisis discretamente superior en los pacientes con EP y síncope, aunque sin diferencias significativas en la comparación con el grupo de EP sin síncope (33% vs 28.4%, $p > 0.05$, 33% vs 28.5%, $p = 0.533$, respectivamente). Omar et al ⁽⁷⁰⁾, también describieron frecuencias mayores de trombolisis en los pacientes con EP y síncope (7.4% vs 1.7%, $p = 0.014$). En su análisis univariado el síncope se asoció con la necesidad de trombolisis de forma estadísticamente significativa (OR 4.7, $p = 0.008$). En la misma línea, Roncon et al ⁽⁷³⁾ encontraron una frecuencia de trombolisis sistémica del 17.6% en grupo de pacientes con EP y síncope o presíncope y del 8.2% en el grupo de pacientes sin síncope, ni presíncope ($p < 0.001$). Cuando se compararon los pacientes con síncope y aquellos con presíncope, la proporción de trombolisis fue de 22.8% y 12.9% respectivamente ($p = 0.006$). En el subgrupo de la EP hemodinámicamente inestable, el 53% en pacientes con síncope y del 36.6% en pacientes con presíncope fueron sometidos a fibrinólisis sistémica ($p = 0.16$). De igual forma, Altinsoy et al ⁽⁶⁷⁾ investigaron el uso de

Introducción

trombolíticos en la EP hemodinámicamente inestable, no hallando diferencias entre los pacientes con síncope y sin síncope (17.4% en pacientes con síncope vs 14% sin síncope, $p= 0.751$). Keller et al ⁽⁷⁴⁾, en su análisis específico de EP hemodinámicamente estable encontró que la trombolisis se empleó con más frecuencia en los pacientes con síncope, 3.1%, que en aquellos sin síncope, 2.1%, $p < 0.001$. El porcentaje de trombolisis realizadas en los pacientes hemodinámicamente inestables fue similar entre los grupos (17.7% síncope y 18% no síncope, $p= 0,34$). En este trabajo, la trombolisis se asoció con una menor mortalidad en los pacientes con síncope y EP, tanto hemodinámicamente estable como inestable, pero también fue la causa de un mayor número de sangrados intracraneales (1.4%, síncope vs 0.3%, no síncope, $p= 0.029$).

El síncope al diagnóstico de la EP se asoció en varios de estos estudios con una mayor frecuencia de tratamientos trombolíticos. En algunos de los trabajos mencionados, el uso de trombolisis sistémica dependió de la situación hemodinámica de los pacientes, más que de la presencia o ausencia del síncope al diagnóstico

Tanto el tratamiento anticoagulante ^(100,107,108), como el trombolítico ^(68,74,110,111) se han asociado con un descenso de la mortalidad por EP. Sin embargo, el sangrado mayor es una de las complicaciones más temidas de este tipo de terapias por su implicación directa en la mortalidad de los pacientes ^(108,109,112-117).

El impacto del sangrado mayor en la mortalidad de los pacientes con EP ha sido estudiado en un gran número de publicaciones científicas. Prandoni et al ⁽¹¹²⁾ se valieron del registro RIETE ⁽¹²⁹⁾ para analizar una muestra de 29.903 pacientes consecutivos con ETEV aguda que recibieron tratamiento anticoagulante y fueron seguidos durante, al menos, 3 meses. En esta cohorte hubo un 3% de sangrados mayores (888 pacientes). Los sangrados más

Introducción

frecuentes fueron los gastrointestinales, 38%, seguidos de los cerebrales, 16.4%. El resto de sangrados tuvieron otras localizaciones (muscular, urinario y retroperitoneal, por orden de frecuencia). Los pacientes con sangrado mayor, comparados con los que no sangraron, fueron mayores y con una prevalencia superior de cáncer, insuficiencia renal grave, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica, anemia y hemorragias previas. Con respecto al tratamiento inicial de la ETEV aguda, los pacientes con sangrado mayor habían sido sometidos más frecuentemente a tratamiento trombolítico (3.3% vs 1.3%, $p < 0.001$) y HNF (9.9% vs 7.3%, $p = 0.004$). En total murieron 411 pacientes en el grupo del sangrado mayor. Hubo 222 sangrados fatales en las primeras 24 horas. El resto de los fallecimientos ($n=189$) acontecieron en los días siguientes (una media de 5 días) tras el episodio de sangrado mayor. La mortalidad en el grupo de pacientes con sangrado mayor fue del 46.3% y del 10.6% en los sujetos sin sangrado mayor. Las tres causas más frecuentes de fallecimiento, tras excluir los sagrados fatales, en ambos grupos fueron el cáncer (28% vs 32.6%), la insuficiencia cardiaca/respiratoria (16% vs 12%) y la EP (11.6% vs 15.2%). En el análisis multivariante (ajustado a todas las variables que pudieron influenciar en la aparición del sangrado mayor), el RR para la mortalidad en pacientes que habían presentado sangrado mayor, comparados con los que no, fue 5.7 (IC95%: 5.0-6.3, $p < 0.001$). Tras obviar las muertes relacionadas con el sangrado, el RR fue 2.6 (IC95%: 2.2-3.0, $p < 0.001$).

VTE-BLEED ^(120,121) es una escala predictiva de hemorragias para pacientes con ETEV anticoagulados. Cuenta con 6 variables ponderadas: cáncer activo (2 puntos), hombres con HTA mal controlada (1 punto), anemia (1.5 puntos), edad mayor o igual a 60 años (1.5 puntos) e insuficiencia renal (1.5 puntos). Los pacientes con menos de dos

Introducción

puntos son clasificados como de bajo riesgo y aquellos con 2 o más puntos, de alto riesgo para sangrado mayor. Kresoja et al ⁽¹¹³⁾ llevaron a cabo un estudio que buscó como objetivo principal validar la escala VTE-BLEED ^(120,121) en una cohorte de vida real de pacientes con EP y analizar la repercusión del sangrado mayor en la mortalidad intrahospitalaria y al año de seguimiento. Para ello se obtuvo una muestra de 522 pacientes del registro PERGO (Pulmonary Embolism Registry of Goettingen) ⁽¹¹⁴⁾. Una puntuación en la escala VTE-BLEED de 2 o más puntos en esta cohorte se asoció con un aumento del riesgo de sangrado mayor de hasta 3.7 veces. Las OR y los estadísticos-C fueron comparables a los obtenidos en los estudios de derivación ⁽¹²⁰⁾ y validación ⁽¹²¹⁾. En esta cohorte los pacientes fueron mayores y con más comorbilidades, comparados con los pacientes incluidos en los estudios de desarrollo de la escala. Por este motivo, el porcentaje de sujetos de alto riesgo fue superior. Consecuentemente, la prevalencia de sangrado mayor también fue más elevada, 3.5% (18 sangrados mayores, 2 de ellos fueron hemorragias intracraneales) vs 1.4% (estudio de derivación ⁽¹²⁰⁾) y 1.6% (estudio de validación ⁽¹²¹⁾). En este estudio, la mortalidad intrahospitalaria fue mayor en los pacientes con sangrado mayor, 22%, que en aquellos sin sangrado, 3.6%, $p=0.005$. De igual manera, el sangrado mayor fue un predictor de mortalidad intrahospitalaria y al año del diagnóstico de la EP, especialmente en pacientes normotensos, OR: 12.1 (IC95%: 3.5-43.0, $p<0.001$) y OR: 3.2 (IC95%: 1.5-6.6, $p<0.001$), respectivamente. El cáncer tuvo un especial impacto en el pronóstico de los pacientes con sangrado mayor (fue responsable del 38% de los fallecimientos). En la cohorte analizada, ningún paciente con cáncer y sangrado mayor durante el ingreso hospitalario, sobrevivió en el año posterior al diagnóstico de la EP. Por último, el estudio de factores predictores de mortalidad

Introducción

intra-hospitalaria y al año, encontró una asociación significativa entre el síncope y la mortalidad intra-hospitalaria cuando se consideraron todos los pacientes de la muestra (OR: 3.3, IC95%: 1.3-8.5, $p= 0.013$). No obstante, dicha asociación dejó de ser significativa cuando se consideró en el análisis sólo los pacientes normotensos.

Tanto en el estudio de Prandoni ⁽¹¹²⁾, como en el de Kresoja ⁽¹¹³⁾, la presencia del cáncer fue un factor determinante en la mortalidad de los pacientes. En el trabajo de Prandoni, el diagnóstico de cáncer fue la principal causa de fallecimiento (tras excluir las muertes relacionadas con la hemorragia) tanto en pacientes con sangrado mayor, como en aquellos sin sangrado. De modo que el cáncer pudo comportarse como un factor confusional, al menos parcial, para la asociación entre el sangrado mayor y la mortalidad. Otras variables asociadas con un mayor riesgo de muerte, como la edad, la insuficiencia renal o la ICC también pudieron comportarse como factores confusionales. La alta mortalidad entre los pacientes con sangrado mayor observada en estos trabajos estuvo en la línea de otros estudios observacionales ^(108,109,115) y metaanálisis publicados ^(116,117).

La ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), en su documento sobre el manejo del riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados con ETEV ⁽¹¹⁸⁾, revisó las principales variables predictoras de sangrado mayor identificadas en los estudios. Se identificaron 14 factores pronósticos. El antecedente de sangrado previo, la edad avanzada, la insuficiencia renal y la anemia fueron los predictores que más consistentemente se asociaron con el sangrado mayor en las publicaciones revisadas, presentando un incremento del riesgo entre límite (OR: 1-2) y moderado (OR: 2-5) ^(120,122-124). En la actualidad existen una decena de escalas pronósticas de sangrado mayor originalmente diseñadas para la ETEV. La mayoría de ellas incluyen entre sus variables

las anteriormente mencionadas. Es preciso comentar que el desarrollo de estas escalas ha sido muy heterogéneo en varios aspectos: diseño y metodología, duración del seguimiento de los pacientes, puntos de corte de las variables cuantitativas, definición de sangrado mayor y de los factores pronósticos, así como su ponderación en las distintas escalas. A día de hoy, no existen estudios que valoren prospectivamente y comparen dos o más de estos modelos pronósticos. Las escalas HAS-BLED ⁽¹¹⁹⁾, VTE-BLEED ^(120,121), RIETE ⁽¹²²⁾, ACCP (American College of Chest Physicians) ⁽¹²³⁾ y Kujjer ⁽¹²⁵⁾ han sido las más estudiadas en la literatura científica. La ISTH aconseja realizar una valoración del riesgo de sangrado en pacientes con EP antes de inicio del tratamiento anticoagulante, tras completar el manejo terapéutico en la fase aguda y durante los tratamientos extendidos (más allá de 3 meses), al menos una vez al año ⁽¹¹⁸⁾. De las escalas mencionadas, VTE-BLEED ^(120,121), RIETE ⁽¹²²⁾ y ACCP ⁽¹²³⁾ son las recomendadas con preferencia por la ISTH, debido a que han sido desarrolladas específicamente para pacientes con ETEV y a la amplia validación externa que han seguido. Todas las escalas pronósticas anteriormente mencionadas hacen referencia a pacientes con ETEV bajo tratamiento anticoagulante y ninguna incluye al síncope como variable predictora de sangrado.

Jara-Palorames et al ⁽¹²⁶⁾ publicaron en el año 2020 su escala BACS, diseñada para predecir el riesgo de sangrado a 30 días en pacientes con EP tratada con trombolisis sistémica. Los autores se sirvieron del registro RIETE ⁽¹²⁹⁾ para obtener una muestra de 1.172 pacientes con las características anteriormente mencionadas. En esta cohorte hubo 69 episodios de sangrado mayor (5.9%). Las localizaciones más frecuentes fueron la intracraneal, 26%, y la gastrointestinal, 14% (ambos porcentajes calculados sobre el total de episodios de sangrado mayor). En el análisis multivariante para predictores

Introducción

independientes de sangrado mayor a los 30 días, se incluyeron 19 variables (clínicas, hemodinámicas y analíticas). El análisis final fue llevado a cabo en 1.084 pacientes, obteniendo significación estadística en 4 variables que son las que finalmente se incluyeron en la escala, denominada por los autores, BACS: antecedente de sangrado mayor reciente (Bleeding), edad mayor de 75 años (Age), cáncer activo (Cancer) y síncope (Syncope) como forma de presentación clínica de la EP. El sangrado mayor reciente recibió una ponderación de 3 puntos y el resto de las variables de 1 punto. La escala estableció 3 categorías de riesgo: bajo (0 puntos), intermedio (1-3 puntos) o alto (más de 3 puntos). La probabilidad de sangrado mayor, a los 30 días, fue de 2.9% (IC95%: 1.6%-4.9%) en los pacientes de la cohorte RIETE clasificados como riesgo bajo, 7.3% en riesgo intermedio y 44% (IC95%: 14%–79%) en los pacientes de riesgo alto. Para la validación externa de esta escala se tomó una cohorte de 290 pacientes del registro COMMAND VTE (Contemporary Management AND outcomes in patients with Venous ThromboEmbolicism) que cumplieron las características de inclusión de este estudio. El 51% de los pacientes de esta cohorte de validación fueron clasificados como riesgo bajo, 46% riesgo intermedio y 2.4% riesgo alto. La incidencia acumulada de sangrados mayores a 30 días en cada subgrupo fue 1.3%, 6.7% y 29%, respectivamente. El modelo predictivo tuvo un índice-C de 0.72 (IC95%: 0.60-0.84) en la cohorte de validación externa.

Chopard et al ⁽¹²⁷⁾, en el desarrollo de la escala PE-SARD (Pulmonary Embolism Sincopa-Anemia-Renal Dysfunction) para la predicción de sangrado mayor intrahospitalario en pacientes con EP anticoagulada, volvieron a encontrar en su análisis multivariante que el síncope fue un predictor independiente de sangrado. Se incluyeron

Introducción

otras dos variables: anemia (hemoglobina menor de 12 g/dl) e insuficiencia renal (filtrado glomerular menor de 60 ml/min por fórmula CKD-EPI). La ponderación de las distintas variables fue las siguiente: anemia, 2.5 puntos; síncope, 1.5 puntos; insuficiencia renal, 1.5 puntos. La OR para cada punto de aumento en la escala fue de 1.82 (IC95%: 1.51-2.52, $p < 0.001$). Hubo 3 categorías de riesgo: bajo (0 puntos). Intermedio (1-2.5 puntos) y alto (>2.5 puntos). Entre los 2.754 pacientes incluidos en el estudio de desarrollo, la proporción de sangrados fue de 0.97% (IC95%: 0.53%-1.62%) en aquellos con un puntuación de bajo riesgo y de 8.93% (IC95%: 6.15%-12.44%) en los pacientes de alto riesgo. Aunque la escala PE-SARD tuvo una buena capacidad predictiva de sangrado mayor intrahospitalario con un índice-C de Harrell de 0.74 (IC95%: 0.71-0.77) y una puntuación Brier de 0.0354, no ha conseguido ser validada externamente a fecha de hoy. Villiger et al ⁽¹²⁸⁾, intentaron validarla de forma independiente en una muestra de 687 pacientes mayores de 65 años con EP. Tras evaluar la discriminación y la calibración de la escala en esta cohorte, los autores concluyeron que PE-SARD no fue una herramienta precisa en la estimación del riesgo de sangrado mayor, dentro de los 7 primeros días tras el diagnóstico de la EP. La insuficiencia renal, la anemia y el síncope son problemas muy prevalentes en personas mayores de 65 años. Por este motivo, la coincidencia de estas tres variables es altamente probable en este grupo poblacional, no implicando necesariamente un mayor riesgo de sangrado en el contexto de una EP.

Los estudios observacionales ^(66,68,70,73,96) comentados al inicio de este apartado indicaron que los pacientes con EP y síncope tuvieron una mayor probabilidad de encontrarse en situaciones de inestabilidad hemodinámica y en consecuencia, de recibir tratamiento trombolítico. Dentro de las herramientas clínicas que estiman la probabilidad

Introducción

de sangrado mayor, la escala BACS ⁽¹²⁶⁾ ha sido desarrollada específicamente para predecir este riesgo en los pacientes con EP que reciben trombolisis sistémica. En esta escala, el síncope irrumpió como una de las variables a tener en cuenta en la predicción del sangrado mayor. Chopard et al ⁽¹²⁷⁾, también encontraron en su escala PE-SARD que el síncope fue un factor independiente para la aparición de sangrado mayor en pacientes con EP. El motivo real por el que el síncope es relevante en este contexto no se conoce con exactitud.

Como ya se ha comentado, la ISTH ⁽¹¹⁸⁾ enfatiza en la importancia de conocer las variables predictoras de sangrado mayor en pacientes con ETEV anticoagulados y usar las escalas pronósticas validadas. El síncope parece encontrar su lugar en este contexto, especialmente en los pacientes que van a ser sometidos a tratamiento trombolítico.

2. JUSTIFICACIÓN.

Justificación

En la mayoría de la literatura científica revisada, el síncope, como forma de manifestación clínica inicial de la EP, fue un factor pronóstico independiente de disfunción del VD e inestabilidad hemodinámica (68,70,73,76-79,101,103). Igualmente, el síncope se relacionó con la mortalidad a corto plazo, aunque esta asociación estuvo supeditada al estatus hemodinámico de los pacientes en el momento del diagnóstico de la EP (101,103). La información obtenida en el desarrollo de las escalas BACS (126) y PE-SARD (127) en pacientes con EP, abre la puerta a otras posibles implicaciones pronósticas del síncope, concretamente con el sangrado mayor y la mortalidad ligada a éste. Hasta la fecha, no hemos encontrado estudios que evalúen la hipotética existencia de esta correlación y su repercusión en la práctica clínica y manejo de los pacientes con EP.

La base de datos RIETE (129) es un registro estructurado de miles de pacientes consecutivos, con diagnóstico de ETEV, incluidos hasta la fecha actual. El análisis de los datos específicos de pacientes con EP puede ser de ayuda para profundizar en el estudio del síncope como predictor de sangrado mayor y mortalidad asociada. El carácter prospectivo de RIETE permite, además, analizar la evolución temporal de los eventos clínicos anteriormente mencionados.

De igual modo, el estudio de la cohorte de pacientes con EP de RIETE puede ser de utilidad para corroborar las evidencias encontradas en los estudios previos, con respecto a la asociación entre el síncope, la disfunción del VD, la inestabilidad hemodinámica y la mortalidad por todas las causas y, específicamente, la relacionada con la EP.

3. OBJETIVOS.

3.1. Objetivo principal:

Determinar el valor pronóstico del síncope, como forma de presentación, en la evolución clínica de una cohorte de pacientes con embolia pulmonar durante un periodo de seguimiento de 90 días, especialmente su asociación con el sangrado y la mortalidad.

3.2. Objetivos específicos:

1) Establecer la prevalencia del síncope como manifestación clínica inicial en una cohorte de pacientes con EP. Describir las características clínicas, los factores de riesgo de ETEV, las comorbilidades, los valores analíticos basales y los tratamientos concomitantes en los pacientes con EP según la presencia o ausencia de síncope al diagnóstico.

2) Describir la gravedad inicial de la EP mediante parámetros hemodinámicos, datos de laboratorio, pruebas de imagen y escalas pronósticas de mortalidad. Describir el tratamiento empleado en la fase aguda y a largo plazo de la EP en los pacientes con síncope y sin síncope.

3) Analizar la aparición de eventos clínicos relevantes (sangrado mayor, ETEV recurrente y mortalidad) durante los primeros 90 días tras la EP y comparar la frecuencia de estos eventos entre los pacientes con síncope y sin síncope.

Objetivos

4) Analizar la incidencia acumulada de sangrado mayor y fatal en los primeros 90 días de la EP, en función de la presencia o ausencia del síncope al diagnóstico. Del mismo modo, estudiar las localizaciones más frecuentes del sangrado mayor y los factores pronósticos independientes asociados. Realizar un subanálisis de los pacientes que recibieron tratamiento trombolítico sistémico.

5) Analizar la incidencia acumulada de recurrencia trombótica en los primeros 90 días de la EP, en función de la presencia o ausencia del síncope al diagnóstico, y los factores pronósticos independientes de recurrencia.

6) Analizar la incidencia acumulada de mortalidad por EP en los primeros 90 días de la EP, en función de la presencia o ausencia del síncope al diagnóstico, y los factores pronósticos independientes de mortalidad por EP.

4. MATERIALES Y MÉTODOS.

4.1. Fuente documental:

Los datos para el presente estudio fueron extraídos del Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica o RIETE (ClinicalTrials.gov, identificador NCT02832245).

4.1.1. Características del registro RIETE:

RIETE ⁽¹²⁹⁾ es un registro prospectivo, internacional, multicéntrico que recluta pacientes consecutivos con ETEV desde el año 2001.

A fecha de 1 de febrero 2023, RIETE cuenta con más de 200 centros hospitalarios participantes, dentro y fuera de España, y más de 110.000 pacientes incluidos, constituyendo la mayor base de datos prospectiva de ETEV a nivel mundial.

4.1.2. Objetivos de RIETE:

El objetivo fundamental es proporcionar información en Internet que ayude a los médicos a conocer mejor la historia natural de la enfermedad tromboembólica y, especialmente, de los subgrupos de pacientes que raramente entran en los ensayos clínicos (mujeres embarazadas, pacientes muy ancianos, neoplasias diseminadas, insuficiencia renal grave, pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación, pesos extremos, etcétera). La finalidad principal es lograr disminuir la mortalidad, la frecuencia de recidivas tromboembólicas, complicaciones hemorrágicas y eventos arteriales.

Como objetivo adicional se pretende también crear escalas predictivas que ayuden a identificar mejor a los pacientes con alto riesgo de padecer alguna de estas complicaciones.

4.1.3. Criterios de inclusión y exclusión en RIETE:

Los hospitales participantes incluyen todos los pacientes que reúnan los criterios de elegibilidad predefinidos. Se incluyen los pacientes diagnosticados de una TVP, una EP y/o una trombosis venosa superficial (TVS) confirmada mediante: ecografía-doppler, venografía, pletismografía o resonancia magnética para la TVP; gammagrafía pulmonar, angioTAC o arteriografía para la EP; ecografía-doppler para la TVS.

Se excluyen los pacientes que estén participando en ensayos clínicos o aquellos que no puedan estar disponibles para el seguimiento mínimo establecido de 3 meses.

4.1.4. Conjunto de variables y eventos analizados en RIETE:

El registro incluye variables demográficas, aquellas relacionadas con factores de riesgo de ETEV, comorbilidades, formas clínicas de presentación, tratamientos concomitantes, estudios diagnósticos y terapias antitrombóticas empleadas (dosis, duración y evolución en los 3 primeros meses tras el diagnóstico del episodio trombótico). Por otro lado, no solamente se incluyen pacientes con diagnósticos más habituales de ETEV como la EP o la TVP de extremidades, sino también aquellos con trombosis menos prevalentes como las esplácnicas, cerebrales o retinianas.

Los principales eventos analizados en RIETE son la mortalidad por todas las causas, mortalidad asociada a EP, sangrado mayor y sangrado no mayor pero clínicamente relevante. El registro también analiza los eventos relacionados con la evolución de los pacientes como el síndrome posttrombótico, la recidivas tromboembólicas sintomáticas y la hipertensión pulmonar crónica.

4.1.5. Empleo de la base de datos:

El Registro no pretende aconsejar sobre el tratamiento de los pacientes que participan en él. Los datos recogidos en RIETE están disponibles en la web del Registro (www.riete.org) para su uso por los médicos participantes, pero también por todos los médicos que puedan estar interesados en este área.

Seleccionando una condición clínica subyacente o coexistente de un listado se muestran los datos de RIETE, reflejando tratamientos, dosis y evolución de los pacientes con similares perfiles clínicos. De este modo, el médico que consulta puede comparar diversos tratamientos y decidir cuál es el más adecuado para sus pacientes, basándose en resultados previos reales.

4.1.6. Manejo de datos y confidencialidad:

S & H Medical Science Service es el centro coordinador del registro, siendo responsable de todas las actividades de manejo de datos. Los datos de todos los pacientes se cumplimentan en una hoja de recogida de datos estándar y se envían al centro coordinador vía Internet a través de un dominio seguro.

La confidencialidad de los datos del paciente, médico y hospital están protegidos antes del envío de los datos, mediante la asignación de un número de estudio único para cada paciente, en el momento de la inclusión y mediante la supresión o codificación de cualquier otra información que pudiese identificar persona o centro hospitalario. Los datos electrónicos confidenciales están, además, protegidos por contraseñas y todas las copias e informes en papel son guardados en lugar seguro.

La calidad de la información es monitorizada y se realizan auditorias completas de los datos de forma periódica.

4.1.7. Requisitos éticos:

De acuerdo con las condiciones del comité ético de RIETE, todos los pacientes o sus representantes legales deben dar su consentimiento oral o escrito por el que se permite incluir la información relacionada con su diagnóstico ETEV en el registro.

4.1.8. Miembros del proyecto:

- Coordinador de RIETE: Dr. Manuel Monreal Bosch, Servicio de Medicina Interna, Hospital Germans Trías i Pujol, Badalona, Barcelona, España.
- Asesor en epidemiología y estadística: el registro cuenta con la asesoría de un experto en epidemiología y estadística, que participa activamente en las reuniones en las que se requiera su presencia.
- Grupo de estudio: compuesto por un representante de cada uno de los centros participantes. En cada hospital es la persona que lleva directamente la responsabilidad de los pacientes con ETEV quien participa, independientemente de su especialidad médica y/ o su adscripción a uno u otro servicio clínico.

4.2. Diseño del estudio:

4.2.1. Tipo de estudio:

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que analiza los datos recogidos, prospectivamente, de pacientes consecutivos con EP incluidos en el Registro RIETE.

4.2.2. Criterios de inclusión:

Para este estudio se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con EP sintomática aguda confirmada mediante gammagrafía de ventilación-perfusión o angioTAC de arterias pulmonar incluidos en el Registro RIETE desde marzo 2001 a enero de 2021.

4.2.3. Pacientes y procedimientos:

En enero de 2021 había registrados en RIETE 45.765 diagnósticos de EP sintomática. En esta muestra, se identificaron 6.760 pacientes que presentaron un síncope como manifestación clínica inicial de la EP.

Se recogieron datos demográficos, clínicos, analíticos, resultados de pruebas de imagen, escalas pronósticas y tratamientos concomitantes basales de ambos grupos (pacientes con EP con y sin síncope al diagnóstico). Todos los pacientes fueron tratados según la práctica clínica de los médicos y centros hospitalarios participantes en el registro (no se aplicó un tratamiento estandarizado a los pacientes incluidos). La información sobre el tipo tratamiento de la EP, tanto en fase aguda como a largo plazo, fue recopilada para su análisis descriptivo.

Tras el diagnóstico de EP, los pacientes de ambos grupos fueron seguidos durante un período mínimo de 3 meses. En cada visita se registró cualquier signo o síntoma de sangrado y su localización, recurrencias tromboembólicas y fallecimientos.

Las sospechas de ETEV recurrente fueron evaluadas, apropiadamente, mediante estudios analíticos y de imagen (ecografía-doppler de extremidades, TAC torácico helicoidal, gammagrafía de ventilación-perfusión o angiografía pulmonar). Se recogieron los datos de mortalidad por todas las causas y la mortalidad específicamente asociada a la EP, fracaso respiratorio o sangrado, así como las muertes inesperadas.

Dado el estudio retrospectivo de los datos, no hubo pérdidas de pacientes en los análisis realizados.

4.2.4. Variables del estudio:

Todas las variables empleadas en el presente estudio fueron obtenidas de RIETE.

El registro recoge el valor de las variables más próximo (en tiempo) a la fecha del diagnóstico de la EP. Se imputaron los valores perdidos.

Las variables incluidas en el análisis fueron las siguientes:

- Demográficas: edad, género.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Procedencia del paciente en el momento del diagnóstico de la EP (domicilio, intrahospitalario).
- Factores de riesgo para ETEV: cirugía previa, inmovilización reciente, cáncer activo, embarazo o puerperio, uso de estrógenos, EP no provocada.

Materiales y métodos

- Enfermedades y condiciones clínicas subyacentes: enfermedad pulmonar crónica, ICC, sangrado mayor reciente, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), tabaquismo activo.
- Determinaciones analíticas: anemia, recuento de plaquetas menor de 100.000/ μ l, aclaramiento de creatinina (CrCl) 30-60 ml/min y menor de 30 ml/min, niveles elevados de troponina.
- Tratamientos concomitantes: antiagregantes plaquetarios y corticoesteroides.
- Signos y síntomas clínicos: PAS media, PAS menor de 90 mmHg, frecuencia cardiaca (FC) igual o mayor a 110 latidos por minuto, saturación de oxígeno inferior a 90%.
- Mediciones ecocardiográficas: disfunción de VD, TAPSE menor de 16 mm y presión arteria pulmonar (PAP) estimada mayor de 45 mmHg.
- Carga trombótica de la EP (por TAC): afectación de arterias subsegmentarias, segmentarias, lobares, principales o centrales, no reportado.
- Escalas pronósticas: PESI mayor de 85 puntos, PESIs mayor de 0 puntos.
- Tratamiento empleado en la fase aguda de la EP: HBPM, HNF, ACODs, filtro de vena cava inferior, trombolíticos sistémicos y embolectomía pulmonar.
- Tratamiento a largo plazo: HBPM, AVK, ACODs.
- Eventos clínicos: TVP y EP recurrentes. Hematoma en cualquier localización, sangrado mayor, sangrado según su ubicación anatómica (gastrointestinal, intracraneal, retroperitoneal, hematuria, hemoptisis, vaginal). Mortalidad por todas las causas, mortalidad específica (asociada a EP, fracaso respiratorio o sangrado), muertes inesperadas.

4.2.5. Definición de eventos clínicos y otras variables consideradas relevantes:

- Síncope: pérdida transitoria del nivel de conciencia de rápida aparición, corta duración y recuperación espontánea *ad integrum* (definición de la ESC).

- Sangrado mayor: cualquier tipo de sangrado clínicamente relevante que precise de la transfusión de dos o más concentrados de hematíes. Hemorragias de localización retroperitoneal, espinal o cerebral. Sangrados fatales (causa de muerte). La definición de sangrado mayor de RIETE ⁽¹²⁹⁾ es anterior a la utilizada por la ISTH. No obstante, dada su similitud, en este estudio se ha mantenido la definición empleada en RIETE.

- Mortalidad:

1) Por todas las causas: fallecimientos acontecidos tras el diagnóstico de EP y durante el período de seguimiento de 3 meses.

2) Específica asociada a EP: a falta de una autopsia confirmatoria, cualquier muerte ocurrida dentro de los 10 primeros días tras el diagnóstico de EP, en ausencia de una causa de muerte alternativa.

3) Específica asociada a sangrado (o sangrado fatal): cualquier fallecimiento ocurrido tras los 10 primeros días de un episodio de sangrado mayor, en ausencia de una causa de muerte alternativa.

- TVP recurrente: nuevo segmento venoso no compresible o aumento mayor de 4mm del diámetro de la vena, comparado con la última medición disponible mediante ecografía-doppler venosa.

- EP recurrente: defecto de ventilación-perfusión en gammagrafía pulmonar o ausencia de repleción arterial en angioTAC o angiografía pulmonar, de nueva aparición.

Material es y métodos

- Tratamiento en fase aguda: definido por RIETE como el tratamiento empleado (anticoagulante, trombolítico, embolectomía quirúrgica o guiada por catéter) durante los primeros 7-10 días tras el diagnóstico del episodio tromboembólico.
- Tratamiento a largo plazo: definido por RIETE como el tratamiento anticoagulante empleado tras los primeros 7-10 días desde el diagnóstico del episodio tromboembólico.
- Anemia: hemoglobina menor de 13 g/dl en hombres y menor de 12 g/dl en mujeres.
- Cáncer activo: neoplasia de reciente diagnóstico (3 meses previos) o que está bajo cualquier tipo de tratamiento antineoplásico (cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia o tratamientos combinados).
- EP no provocada: cuando no se atestigua ningún factor de riesgo para la presentación de la EP (cirugía reciente, inmovilización durante más de 4 días, cáncer activo, embarazo, puerperio o uso de estrógenos).
- Fracaso respiratorio: insuficiencia respiratoria aguda, parcial o global, según parámetros gasométricos arteriales.
- Hematoma: hemorragias que requieren asistencia médica pero que no cumplen criterios de sangrado mayor.
- Inmovilización: restricción de movimientos (reposo en cama completo con o sin posibilidad de desplazamiento al aseo) de causa no quirúrgica durante 4 o más días en los dos meses previos al diagnóstico del episodio tromboembólico.
- Paciente quirúrgico: aquel sometido a una intervención quirúrgica en los dos meses previos al diagnóstico del episodio tromboembólico.

4.2.6. Análisis estadístico:

Las variables categóricas se muestran como frecuencias (porcentajes) y se comparan mediante el test de chi cuadrado (dos colas) y el test exacto de Fisher (dos colas).

Las variables continuas se expresan como medias y desviación estándar (DE) o media con rango intercuartílico si no siguen una distribución normal. La comparación entre variables continuas se realiza usando el test de la t de Student. Se calcularon las odds ratios (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

El riesgo de sangrado mayor en relación con la presencia o ausencia de síncope (como forma de presentación de la EP) fue evaluado usando un modelo de regresión de Cox. Para el análisis multivariante, consideramos factores predictores de sangrado mayor, reportados en estudios previos como significativos o que se piensa que son clínicamente relevantes, así como las covariables identificadas en el análisis bivariante como predictoras de sangrado mayor. Las covariables empleadas en los modelos ajustados fueron: género (masculino, femenino), edad, IMC, factores de riesgo para ETEV, episodios previos de ETEV, enfermedad pulmonar crónica, ICC, episodio de sangrado mayor reciente, síncope, PAS, anemia, recuento de plaquetas, CICr, uso de antiagregantes, corticoesteroides, tratamiento inicial empleado para la EP. Se realizó un análisis de riesgo competitivo para valorar el riesgo de sangrado mayor, siendo la muerte de causa no hemorrágica el factor competitivo.

Del mismo modo, se llevaron a cabo análisis multivariantes para el riesgo de ETEV recurrente y EP fatal relacionado con la presencia o ausencia del síncope. Las

covariables empleadas fueron las mismas que las incluidas en el análisis multivariado para sangrado mayor.

Realizamos un estudio de sensibilidad para la asociación entre el síncope y el sangrado mayor, la ETEV recurrente y la mortalidad asociada a EP, al séptimo y nonagésimo día de seguimiento, repitiendo el análisis primario bajo diferentes suposiciones sobre la población en estudio. Para este análisis se consideraron las siguientes variables: PAS menor de 90 mmHg, PAS mayor o igual a 90 mmHg, tratamiento con trombolisis sistémica, tratamiento exclusivo con anticoagulantes y, finalmente, los episodios de sangrado mayor, ETEV recurrente y muerte asociada a EP que acontecieron 48 horas después del episodio sincopal.

Los resultados del análisis multivariante y de sensibilidad se expresaron como riesgo relativo ajustado con intervalo de confianza al 95%.

El número de casos nuevos, de un evento clínico concreto, durante el período de estudio se calculó como incidencia acumulada (eventos por 100 pacientes/años de seguimiento).

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 25.

5. RESULTADOS.

5.1. Prevalencia del síncope y características clínicas basales de los pacientes con EP según la presencia o ausencia de síncope:

Desde marzo de 2001 hasta enero de 2021 se incluyeron en RIETE ⁽¹²⁹⁾ 45.765 pacientes con EP aguda sintomática. De éstos, 6760 (14.8%) tuvieron un síncope como forma de presentación clínica de la EP en el momento del diagnóstico.

Con respecto a las características basales (Tabla I), los pacientes con síncope eran significativamente mayores (70 vs 67 años, $p < 0.001$) y fundamentalmente mujeres, en comparación con el grupo de pacientes sin síncope. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al IMC y a la procedencia del ingreso (la mayoría de los pacientes, en el momento del diagnóstico de la EP, procedían de un entorno extrahospitalario).

Los pacientes con síncope tuvieron mayor probabilidad de padecer una EP no provocada, OR: 1.26 (IC95%: 1.19-1.32). Sin embargo, la cirugía reciente, el cáncer activo, el embarazo/puerperio y el uso de estrógenos, como factores de riesgo para ETEV, fueron básicamente más habituales en el grupo de pacientes sin síncope, OR: 0.80 (IC95%: 0.73-0.87), OR: 0.68 (IC95%: 0.63-0.73), OR: 0.64 (IC95%: 0.46-0.90) y OR: 0.87, (IC95%: 0.77-0.98), respectivamente.

Los pacientes con síncope eran más frecuentemente hipertensos, OR: 1.25 (IC95%: 1.18-1.33) y diabéticos en tratamiento, OR: 1.21 (IC95%: 1.12-1.31). Por el contrario, la enfermedad pulmonar crónica, la ICC y el tabaquismo fueron más prevalentes entre los pacientes sin síncope, OR: 0.73 (IC95%: 0.68-0.80), OR: 0.90 (IC95%: 0.82-0.99), OR: 0.75 (IC95%: 0.68-0.83), respectivamente.

Resultados

En el grupo del síncope hubo un mayor número de pacientes con un recuento de plaquetas menor de $100.000/\mu\text{l}$ (OR: 1.32 (IC95%: 1.13-1.55)) e insuficiencia renal (ClCr 30-60 ml/min, OR: 1.42 (IC95%: 1.34-1.50) y ClCr menor de 30 ml/min, OR: 1.43 (IC95%: 1.30-1.58)).

En cuanto a los tratamientos concomitantes en el momento del diagnóstico de la EP, el grupo de pacientes con síncope tomaban más frecuentemente antiagregantes plaquetarios, OR: 1.10 (IC95%: 1.03-1.18). El uso de corticoterapia fue más habitual entre los pacientes sin síncope, OR: 0.67 (IC95%: 0.61-0.74).

Tabla I: Características clínicas de los pacientes según si presentaron síncope o no en el momento del diagnóstico de la EP.

	Síncope	No síncope	OR (IC95%)
Pacientes, N	6.760	39.005	
Características clínicas:			
Género masculino	3.053 (45%)	18.536 (48%)	0.91 (0.86-0.96)
Edad (edad media±DE)	70±16	67±17	p <0.001
Índice Masa Corporal (media±DE)	28±5.6	28±6.0	p <0.937
Pacientes ambulatorios	4.772 (71%)	26.616 (68%)	1.12 (1.06-1.18)
Factores de riesgo para ETEV:			
Cirugía reciente	637 (9.4%)	4.498 (12%)	0.80 (0.73-0.87)
Inmovilización reciente ≥4 días	1.519 (22%)	8.488 (22%)	1.04 (0.98-1.11)
Cáncer activo	873 (13%)	6.995 (18%)	0.68 (0.63-0.73)
Embarazo o puerperio	38 (0.56%)	340 (0.87%)	0.64 (0.46-0.90)
Uso de estrógenos	330 (4.9%)	2.178 (5.6%)	0.87 (0.77-0.98)
Ninguno de los anteriores (no provocada)	3.789 (56%)	19.647 (50%)	1.26 (1.19-1.32)
Patologías subyacentes:			
Enfermedad pulmonar crónica	763 (11%)	5.759 (15%)	0.73 (0.68-0.80)
Insuficiencia cardíaca congestiva	547 (8.1%)	3.465 (8.9%)	0.90 (0.82-0.99)
Sangrado mayor reciente	189 (2.8%)	930 (2.4%)	1.18 (1.00-1.38)
Hipertensión arterial (N=33.653)	2.735 (56%)	14.739 (51%)	1.25 (1.18-1.33)
Diabetes Mellitus (N=33.653)	893 (19%)	4.583 (16%)	1.21 (1.12-1.31)
Tabaquismo activo (N=33.653)	516 (11%)	4.009 (14%)	0.75 (0.68-0.83)
Pruebas de laboratorio:			
Anemia	2.124 (31%)	12.673 (32%)	0.95 (0.90-1.01)
Recuento plaquetas <100.000/μl	194 (2.9%)	851 (2.2%)	1.32 (1.13-1.55)
Aclaramiento creatinina 30-60 ml/min	2.583 (38%)	11.845 (30%)	1.42 (1.34-1.50)
Aclaramiento creatinina <30 ml/min	532 (7.9%)	2.198 (5.6%)	1.43 (1.30-1.58)
Tratamientos concomitantes:			
Antiagregantes	1.240 (20%)	6.654 (18%)	1.10 (1.03-1.18)
Corticosteroides	436 (6.9%)	3.637 (10.0%)	0.67 (0.61-0.74)

5.2. Indicadores de gravedad de la EP . Tratamiento inicial y a largo plazo:

Con respecto a los datos clínicos, analíticos o ecocardiográficos indicativos de gravedad en la EP (Tabla II), los resultados fueron los siguientes: la PAS media, en el momento del diagnóstico de la EP, fue inferior en los pacientes con síncope comparados con los pacientes sin síncope (121+/-26 vs 131+/-24, $p < 0.001$). La probabilidad de tener una PAS menor de 90 mmHg fue mayor en los pacientes con síncope, 9.9% vs 2.2%, OR: 4.81 (IC95%: 4.33-5.34). Lo mismo sucedió con la frecuencia cardíaca superior o igual a 110 lpm, la saturación de oxígeno inferior a 90% y los niveles de troponina aumentados en el momento del diagnóstico de la EP, OR: 1.66 (IC95%: 1.56-1.76), OR: 1.54 (IC95%: 1.43-1.65) y OR: 2.34 (IC95%: 2.18-2.50), respectivamente.

En lo concerniente a los hallazgos ecocardiográficos, el porcentaje de disfunción del VD fue mayor en los pacientes con síncope, 38% vs 20%, OR: 2.43 (IC95%: 2.24-2.64). Del mismo modo, en el grupo del síncope hubo una prevalencia superior de PAP mayor de 45 mmHg, OR: 1.64 (IC95%: 1.49-1.81) y TAPSE menor de 16 mm, OR: 2.18 (IC95%: 1.90-2.50).

Los pacientes con síncope presentaron más frecuentemente afectación de las arterias pulmonares principales o centrales en el estudio por angioTAC, 30% vs 20%, OR: 1.75 (IC95%: 1.65-1.85). La trombosis de arterias lobares, segmentarias y subsegmentarias fue más habitual en los pacientes sin síncope.

En lo referente a las escalas pronósticas de mortalidad a los 30 días, la prevalencia de una puntuación PESI mayor de 85 o PESI simplificada mayor de 0, fue superior en los

Resultados

pacientes con síncope, OR: 1.62 (IC95%: 1.54-1.71) y OR: 1.64 (IC95%: 1.55-1.74), respectivamente.

La mayoría de los pacientes, en ambos grupos, fueron tratados inicialmente con HBPM, 76% y 85% respectivamente. El grupo del síncope fue tratado más frecuentemente con trombolisis sistémica, 8.1% vs. 1.6%, OR: 5.44 (IC95%: 4.83-6.12) y embolectomía pulmonar, 1.5% vs. 0.7%, OR: 2.23 (IC95%: 1.77-2.81). Igualmente, a los pacientes con síncope se le colocó en un mayor número de ocasiones un filtro de vena cava inferior, 3.8% (n=256) vs. 2.7% (n=1.049), OR: 1.42 (IC95%: 1.24-1.64).

Con respecto al tratamiento a largo plazo, no hubo diferencias entre los grupos en cuanto al uso de AVK y HBPM. El tratamiento con ACODs fue más común en los pacientes sin síncope, OR: 0.81 (IC95%: 0.74-0.88).

Tabla II: Gravedad inicial de la EP y tratamiento.

	Síncope (6.760)	No síncope (39.005)	OR (IC95%)
PAS (media mm Hg±DE)	121±26	131±24	P <0.001
PAS <90 mm Hg	668 (9.9%)	869 (2.2%)	4.81 (4.33-5.34)
Frecuencia cardiaca ≥110 lpm (N=37.653)	1.818 (33%)	7.362 (23%)	1.66 (1.56-1.76)
Datos de laboratorio:			
Saturación oxígeno <90% (N=26.965)	1.534 (37%)	6.350 (28%)	1.54 (1.43-1.65)
Elevación de troponina (N=22.946)	2.319 (55%)	6.447 (34%)	2.34 (2.18-2.50)
Ecocardiograma (N=17.404):			
Disfunción de VD	1.159 (38%)	2.848 (20%)	2.43 (2.24-2.64)
PAP >45 mmHg (N=10.944)	1.081 (52%)	3.515 (40%)	1.64 (1.49-1.81)
TAPSE <16 mm (N=7.621)	374 (29%)	987 (16%)	2.18 (1.90-2.50)
Carga trombótica por angioTAC:			
Arterias subsegmentarias	126 (1.9%)	1.115 (2.9%)	0.65 (0.54-0.78)
Arterias segmentarias	570 (8.4%)	5.078 (13%)	0.62 (0.56-0.67)
Arterias lobares	764 (11%)	6.351 (16%)	0.66 (0.60-0.71)
Arterias principales o centrales	2.057 (30%)	7.798 (20%)	1.75 (1.65-1.85)
No reportado	2.184 (32%)	11.708 (30%)	1.11 (1.05-1.18)
Escalas pronósticas			
PESI >85 puntos	4.577 (68%)	21.984 (56%)	1.62 (1.54-1.71)
PESI simplificado >0 puntos	5.068 (75%)	25.195 (65%)	1.64 (1.55-1.74)
Tratamiento inicial			
Trombolíticos	546 (8.1%)	620 (1.6%)	5.44 (4.83-6.12)
HBPM	5.170 (76%)	33.079 (85%)	0.58 (0.55-0.62)
Heparina no fraccionada	819 (12%)	3.086 (7.9%)	1.60 (1.48-1.74)
Anticoagulantes de acción directa	87 (1.3%)	1.026 (2.6%)	0.48 (0.39-0.60)
Filtro de vena cava inferior	256 (3.8%)	1.049 (2.7%)	1.42 (1.24-1.64)
Embolectomía pulmonar	100 (1.5%)	261 (0.7%)	2.23 (1.77-2.81)
Tratamiento largo plazo			
Antagonistas de la vitamina K	4.196 (62%)	23.316 (60%)	1.10 (1.04-1.16)
HBPM	1.608 (24%)	9.688 (25%)	0.94 (0.89-1.00)
Anticoagulantes de acción directa	592 (8.8%)	4.155 (11%)	0.81 (0.74-0.88)

5.3. Eventos clínicos relevantes en los primeros 90 días de seguimiento:

Durante los primeros 90 días de seguimiento (tras el diagnóstico de la EP), se reportaron 1.097 sangrados mayores (2.4% sobre la muestra total), 239 en el grupo de pacientes con síncope (3.5%) y 858 en el grupo sin síncope (2.2%), OR: 1.63 (IC95%: 1.41-1.89) (Tabla III).

Hubo 271 hematomas en diferentes ubicaciones anatómicas, 1.2% vs 0.5%, OR: 2.52 (IC95% 1.94-3.27).

La distribución del resto de sangrados según su localización fue la siguiente (síncope vs no síncope): 335 hemorragias gastrointestinales, 0.9 vs 0.7%, OR: 1.31 (IC95%: 1.00-1.73); 123 sangrados intracraneales 0.6 vs 0.3%, OR: 1.70 (IC95%: 1.18-2.45); 91 retroperitoneales (0.2% en ambos grupos); 74 hematurias, 0.3 vs 0.1%, OR: 2.00 (IC95%: 1.18-3.36); 35 episodios de hemoptisis (0.1% en ambos grupos); 29 sangrados vaginales, 0.03% vs 0.1% (sin diferencias significativas en la comparación).

Con respecto a la mortalidad por todas las causas a 90 días, se comunicaron 3.611 fallecimientos (7.9% sobre la muestra total), 529 entre los pacientes con síncope (7.8%) y 3.082 en aquellos sin síncope (7.9%). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, OR: 0.99 (IC95%: 0.90-1.09). Se registraron 697 EP fatales (1.5% sobre la muestra total): 167 (síncope) y 530 (no síncope), 2.5% vs 1.4%, OR: 1.84 (IC95%: 1.54-2.19). La prevalencia del sangrado fatal fue, en general, baja (158 casos en total, 0.34% sobre la muestra total). Cuando se compararon ambos grupos, ésta fue discretamente superior, aunque no estadísticamente significativa, entre los pacientes con síncope (0.5% vs 0.3%, OR: 1.47 (IC95%: 0.99-2.17)). Igualmente, el número de fracasos

Resultados

respiratorios fue pequeño en nuestra cohorte (344 casos entre ambos grupos), siendo significativamente superior en el grupo de pacientes sin síncope (0.5 vs 0.8%, OR 0.57 (IC95%: 0.39-0.82)). No se apreciaron diferencias con respecto a los fallecimientos inesperados (84 casos en total, 0.2% en cada grupo).

Un total de 654 pacientes (1.42% sobre la muestra total) desarrollaron un episodio recurrente de ETEV, 119 (1.8%), síncope vs 535 (1.4%), no síncope, OR: 1.29 (IC95%: 1.05-1.57). Se reportaron 412 EP recurrentes (sin diferencias entre los grupos, 1.1% vs 0.9%, OR: 1.22 (IC95%: 0.95-1.58)) y 242 TVP recurrentes, con una proporción superior en los pacientes con síncope (0.7% vs 0.5%, OR: 1.39 (IC95%: 1.01-1.92)).

Tabla III: Eventos clínicos durante los primeros 90 días.

	Síncope	No síncope	OR (IC95%)
<i>Pacientes, N</i>	6.760	39.005	
TVP recurrente	47 (0.7%)	195 (0.5%)	1.39 (1.01-1.92)
EP recurrente	72 (1.1%)	340 (0.9%)	1.22 (0.95-1.58)
ETEV recurrente	119 (1.8%)	535 (1.4%)	1.29 (1.05-1.57)
Sangrado mayor	239 (3.5%)	858 (2.2%)	1.63 (1.41-1.89)
<i>Lugar del sangrado:</i>			
Gastrointestinal	62 (0.9%)	273 (0.7%)	1.31 (1.00-1.73)
Hematoma	82 (1.2%)	189 (0.5%)	2.52 (1.94-3.27)
Intracraneal	37 (0.6%)	126 (0.3%)	1.70 (1.18-2.45)
Retroperitoneal	17 (0.2%)	74 (0.2%)	1.33 (0.78-2.25)
Hematuria	19 (0.3%)	55 (0.1%)	2.00 (1.18-3.36)
Hemoptisis	4 (0.1%)	31 (0.1%)	0.74 (0.26-2.11)
Vaginal	2 (0.03%)	27 (0.1%)	0.43 (0.10-1.80)
Muertes	529 (7.8%)	3.082 (7.9%)	0.99 (0.90-1.09)
<i>Causas de la muerte:</i>			
EP	167 (2.5%)	530 (1.4%)	1.84 (1.54-2.19)
Repentina, inesperada	15 (0.2%)	69 (0.2%)	1.25 (0.72-2.19)
Fracaso respiratorio	31 (0.5%)	313 (0.8%)	0.57 (0.39-0.82)
Sangrado	32 (0.5%)	126 (0.3%)	1.47 (0.99-2.17)

5.4. Asociación entre síncope, sangrado mayor y sangrado fatal:

En la Figura II se expone la incidencia acumulada de sangrado mayor y sangrado fatal a lo largo de 90 días de seguimiento, pudiendo apreciar que el mayor número de nuevos casos de sangrado mayor se aglutinó en la primera semana de seguimiento. En este punto, 420 pacientes (0.92% sobre la muestra total de pacientes) desarrollaron un sangrado mayor: 121 en el grupo del síncope (incidencia acumulada 1.82%) y 299 entre los pacientes sin síncope (0.77%), $p < 0.001$ para la comparación. En el mismo punto de corte temporal (séptimo día), se recogieron 54 sangrados fatales (0.12%): 17 (incidencia acumulada 0.26%) y 37 (0.1%), respectivamente ($p < 0.001$).

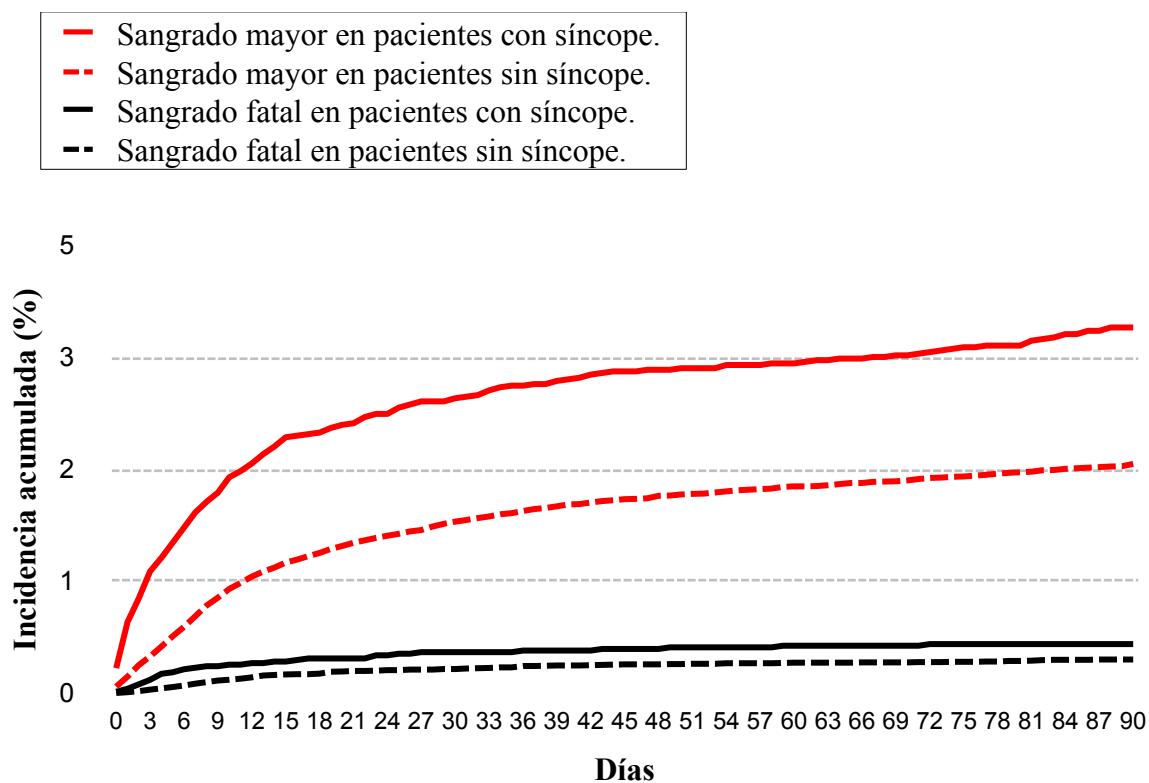
A 90 días de seguimiento, en el grupo de pacientes con síncope, la mitad de los sangrados mayores y fatales, 51 y 53% respectivamente, ocurrieron dentro de los primeros 7 días, en comparación con el 35% de los sangrados mayores y 29% de sangrados fatales en el grupo de pacientes sin síncope. Uno de cada tres pacientes que sufrieron un sangrado mayor (29%) o fatal (31%) durante la primera semana, presentó un cuadro sincopal en el momento del diagnóstico de la EP.

En ambos grupos, el diagnóstico de nuevos casos de sangrado mayor se estabilizó a partir del séptimo día hasta el final del período de seguimiento. La incidencia acumulada de sangrado mayor, en todos los puntos de corte temporal, fue significativamente superior en el grupo del síncope (tabla de incidencia acumulada de la Figura II).

Resultados

En la Figura II también se especifica la incidencia acumulada del sangrado fatal a lo largo del tiempo de seguimiento. Ésta fue notablemente inferior a la reportada para el sangrado mayor. Las diferencias en las incidencias acumuladas, entre los pacientes con y sin síncope, fueron estadísticamente significativas en todas las comparaciones realizadas (a favor del síncope).

Figura II: Incidencia acumulada de sangrado mayor y sangrado fatal en los primeros 90 días de seguimiento, en función de la presencia o ausencia de síncope en el momento del diagnóstico de la EP.



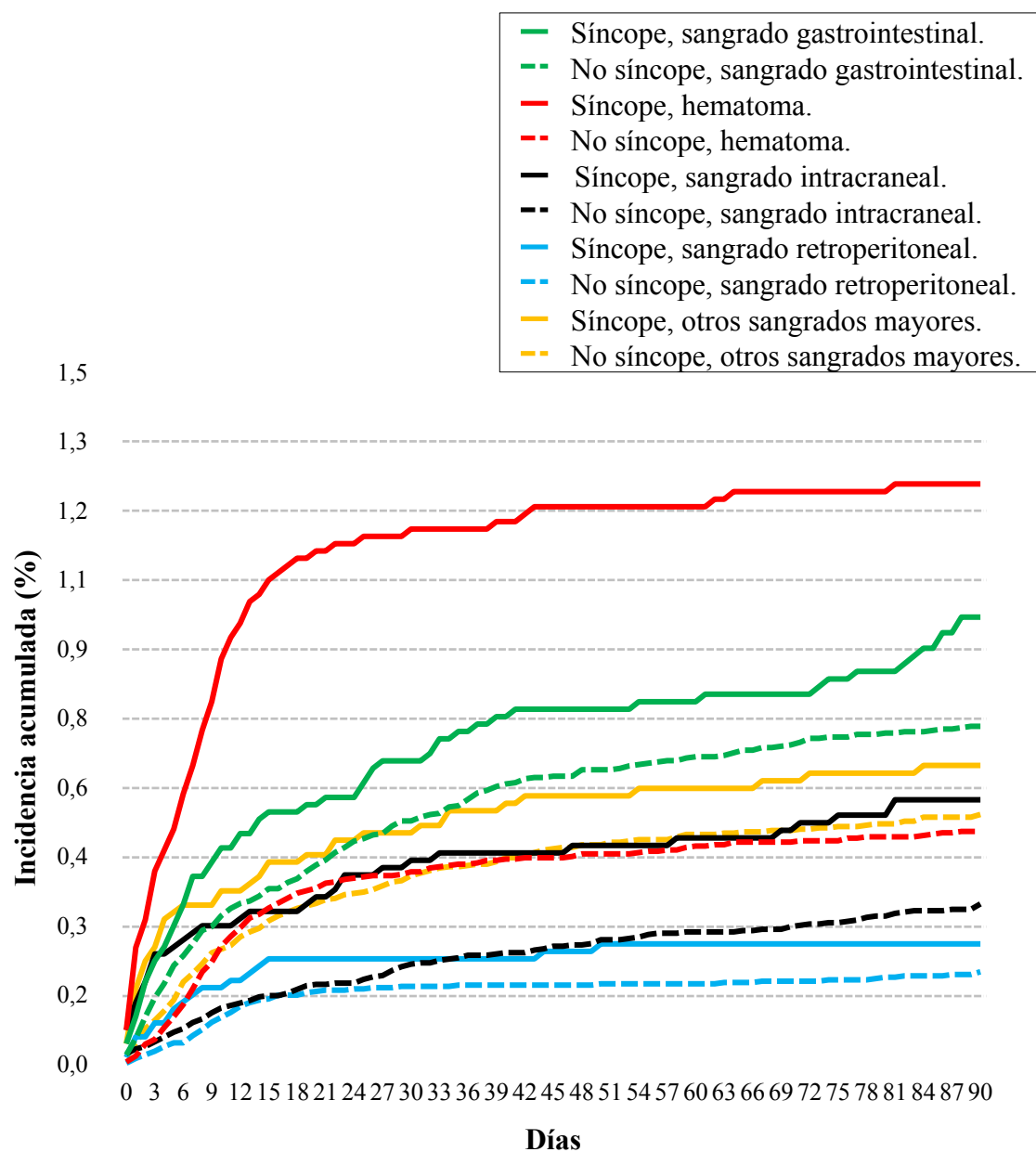
		Día 1	Día 2	Día 7	Día 30	Día 90
Sangrado mayor	Síncope	48 (0.71%)‡	64 (0.96%)‡	121 (1.82%)‡	195 (2.97%)‡	239 (3.68%)‡
	No síncope	65 (0.17%)	110 (0.28%)	299 (0.77%)	655 (1.73%)	858 (2.31%)
Sangrado fatal	Síncope	3 (0.04%)*	6 (0.09%)†	17 (0.26%)‡	27 (0.41%)*	32 (0.49%)*
	No síncope	4 (0.01%)	8 (0.02%)	37 (0.10%)	92 (0.24%)	126 (0.34%)

Comparación entre pacientes con y sin síncope: * $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$.

Resultados

La evolución de la incidencia acumulada de cada tipo de sangrado a lo largo del tiempo se indica de forma detallada en la Figura III. La mayoría de las diferencias, entre los dos grupos comparados, ya estaban presentes en los dos primeros días tras el diagnóstico e inicio de tratamiento de la EP y persistieron hasta llegar al día 90 de seguimiento. Durante las primeras 24 horas de tratamiento, se reportaron 24 casos de hematoma (cualquier localización) y 22 de sangrado intracraneal. Diecisiete pacientes de los 24 con hematoma (71%) y casi la mitad los que tuvieron una hemorragia intracraneal (9 de 22, 41%) tuvieron un síncope en el momento del diagnóstico de la EP. En la Figura III se puede visualizar como la incidencia acumulada del hematoma (cualquier localización) y de los distintos tipos de sangrado (según su ubicación anatómica) fue siempre superior en el grupo de pacientes con síncope.

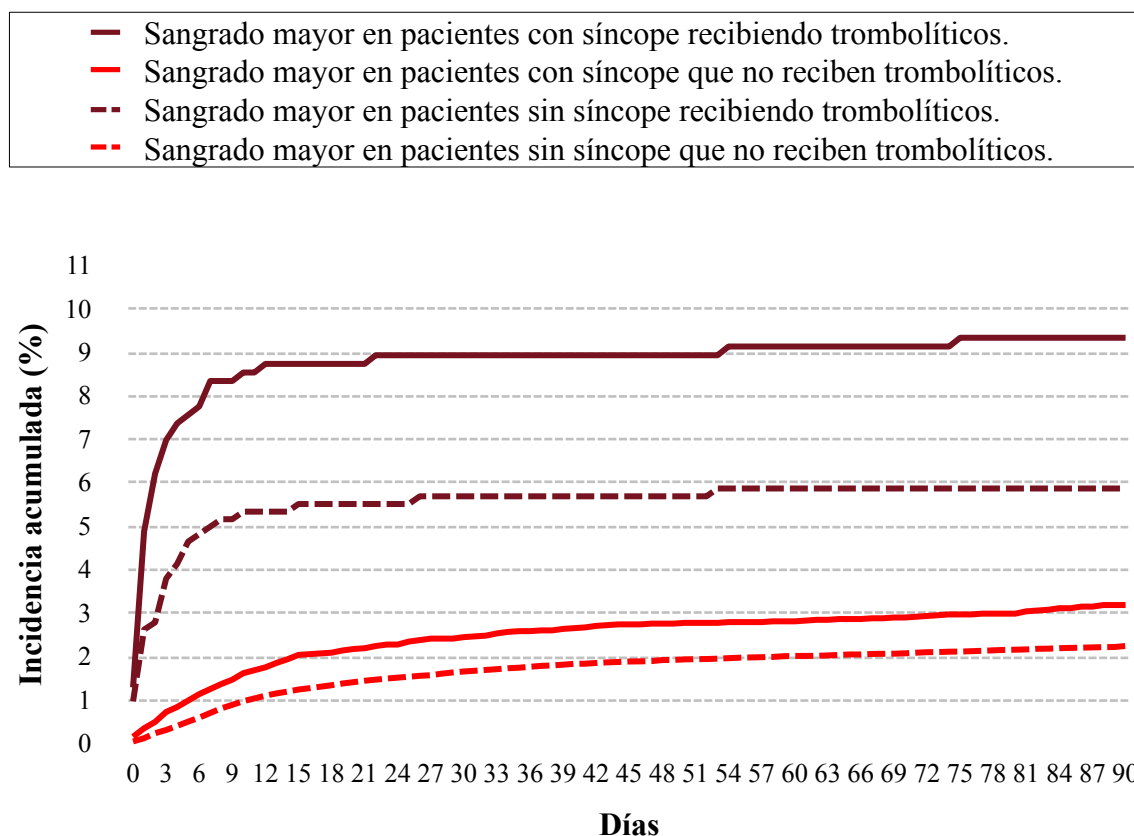
Figura III: Sitios más frecuentes de sangrado durante los primeros 90 días de seguimiento (pacientes con y sin síncope).



Resultados

En la Figura IV, se detalla la incidencia acumulada de sangrado mayor durante los primeros 90 días de seguimiento, en función del uso inicial de trombolisis sistémica o tratamiento anticoagulante exclusivo, en pacientes con y sin síncope. Entre los pacientes tratados con fibrinólisis, el 88% de los sangrados mayores (74 de 84) aparecieron durante los primeros 7 días de seguimiento: 44 pacientes presentaron síncope (incidencia acumulada 8.35%) vs 30 pacientes sin síncope (5%). El 34% de los sangrados mayores (346 de 1.013) acontecieron en la primera semana de seguimiento, entre los pacientes que sólo recibieron tratamiento anticoagulante (HBPM, HNF, AVK o ACODs): 77 pacientes con síncope (incidencia acumulada 1.26%) vs 269 sin síncope (0.71%). Como muestra la Figura IV, tras el séptimo día de seguimiento, la incidencia acumulada de sangrado mayor en los 4 subgrupos analizados se estabiliza hasta el nonagésimo día de seguimiento. La incidencia acumulada de sangrado mayor, en los pacientes con y sin síncope, fue significativamente superior en aquellos que se trataron con fibrinólisis sistémica, en comparación con los que sólo recibieron terapia anticoagulante.

Figura IV: Incidencia acumulada de sangrado mayor durante los primeros 90 días de seguimiento, en función del uso inicial de tratamientos trombolíticos vs terapia anticoagulante exclusiva en pacientes con y sin síncope en el momento del diagnóstico de la EP.



		Día 1	Día 2	Día 7	Día 30	Día 90
Síncope	Trombolíticos	26 (4.88%)‡	33 (6.22%)‡	44 (8.35%)‡	47 (8.94%)‡	49 (9.34%)‡
	No trombolíticos	22 (0.36%)	31 (0.50%)	77 (1.26%)	148 (2.45%)	190 (3.19%)
No síncope	Trombolíticos	16 (2.63%)‡	17 (2.79%)‡	30 (5.00%)‡	34 (5.69%)‡	35 (5.87%)‡
	No trombolíticos	49 (0.13%)	93 (0.24%)	269 (0.71%)	621 (1.66%)	823 (2.25%)

Comparación entre pacientes con y sin síncope: * $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$

Análisis uni y multivariante:

El análisis multivariante (análisis de riesgo competitivo para todas las causas de muerte) confirmó que los pacientes con síncope tuvieron un riesgo mayor de sangrado, riesgo relativo ajustado (RRa): 1.34 (IC95%: 1.15-1.55). Otros predictores independientes de sangrado mayor fueron la edad mayor de 70 años, RRa: 1.36 (IC95%: 1.16-1.6); cáncer activo, RRa: 1.97 (IC95%: 1.68-2.3); presencia de un factor de riesgo transitorio de ETEV, RRa: 1.34 (IC95%: 1.16-1.55); enfermedad pulmonar crónica, RRa: 1.18 (IC95%: 1.00-1.39); sangrado mayor reciente, RRa: 2.73 (IC95%: 2.16-3.44); anemia, RRa: 1.64 (IC95%: 1.45-1.86); recuento de plaquetas menor de 100.000/ μ l, RRa: 1.94 (IC95%: 1.49-2.52); insuficiencia renal (mayor riesgo con ClCr menor de 30ml/min, RRa: 2.21 (IC95%: 1.76-2.76)); uso concomitante de corticoesteroides, RRa: 1.44 (IC95%: 1.2-1.72); PAS menor de 90 mmHg, RRa: 1.44 (IC95%: 1.14-1.81) y el tratamiento inicial con HNF, RRa: 1.26 (IC95%: 1.04-1.53) o trombolíticos, RRa: 3.53 (IC95% 2.76-4.52) (Tabla IV).

Tabla IV: Análisis uni y multivariante (análisis de riesgo competitivo) para sangrado mayor a 90 días.

	Univariante	Multivariante
Características clínicas:		
Género masculino	0.83 (0.74-0.93) [†]	0.92 (0.81-1.04)
Edad ≥ 70 años	1.79 (1.58-2.03) [‡]	1.36 (1.16-1.6) [‡]
Peso ≤ 75 kg	1.34 (1.19-1.51) [‡]	0.94 (0.82-1.07)
Factores de riesgo de ETEV:		
No provocado	Referencia	Referencia
Active cancer	1.95 (1.71-2.22) [‡]	1.97 (1.68-2.3) [‡]
Factor de riesgo transitorio	1.17 (1.04-1.33) [*]	1.34 (1.16-1.55) [‡]
ETEV previa	0.81 (0.68-0.98) [*]	0.92 (0.77-1.11)
Enfermedades concomitantes:		
Enfermedad pulmonar crónica	1.32 (1.13-1.54) [‡]	1.18 (1.00-1.39) [*]
Insuficiencia cardiaca congestiva	1.36 (1.13-1.64) [†]	0.99 (0.81-1.21)
Sangrado mayor recientes	3.56 (2.86-4.44) [‡]	2.73 (2.16-3.44) [‡]
Anemia	2.22 (1.97-2.5) [‡]	1.64 (1.45-1.86) [‡]
Recuento plaquetas < 100.000/ μ l	2.73 (2.12-3.51) [‡]	1.94 (1.49-2.52) [‡]
CrCl 30-60 ml/min	1.63 (1.44-1.84) [‡]	1.57 (1.33-1.84) [‡]
CrCl < 30 ml/min	2.35 (1.97-2.81) [‡]	2.21 (1.76-2.76) [‡]
Tratamiento concomitante:		
Antiagregantes	1.32 (1.15-1.53) [‡]	1.11 (0.95-1.30)
Corticosteroides	1.75 (1.48-2.07) [‡]	1.44 (1.2-1.72) [‡]
Presentación inicial de la EP:		
Síncope	1.62 (1.41-1.87) [‡]	1.34 (1.15-1.55) [‡]
PAS < 90 mmHg	2.72 (2.19-3.37) [‡]	1.44 (1.14-1.81) [†]
Tratamiento inicial:		
HBPM	Referencia	Referencia
HNF	1.31 (1.09-1.59) [†]	1.26 (1.04-1.53) [*]
Trombolíticos	3.35 (2.67-4.2) [‡]	3.53 (2.76-4.52) [‡]
Otros tratamientos	0.76 (0.56-1.02)	0.91 (0.67-1.23)

* $p < 0.05$; [†] $p < 0.01$; [‡] $p < 0.001$

Análisis de sensibilidad:

En el análisis de sensibilidad para sangrado mayor a los 7 y 90 días, se seleccionaron las variables que, a criterio de los investigadores, más pudieron influenciar en la asociación entre el síncope y la aparición de sangrado mayor: PAS al diagnóstico de EP menor y mayor de 90 mmHg, uso de trombolíticos, anticoagulantes y finalmente, siguiendo un criterio de temporalidad, sólo se consideraron los sangrados mayores acontecidos entre el tercer y nonagésimo día de seguimiento. El análisis estadístico se repitió sucesivamente, retirando del mismo los pacientes que cumplían alguna de las condiciones mencionadas anteriormente. Los resultados avalaron la asociación entre el síncope y el sangrado mayor tanto en el día 7, como en el 90 de seguimiento (Tabla V). Además, el análisis multivariante para dicha asociación fue estadísticamente significativo tras prescindir del subgrupo de pacientes con PAS mayor de 90mmHg tanto en el séptimo día de seguimiento, RRa: 1.42 (IC95%: 1.10-1.84), como en el nonagésimo, RRa: 1.31 (IC95%: 1.12-1.54). También hubo significación estadística en subanálisis de pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante exclusivamente, en el día 7, RRa: 1.47 (IC95%: 1.13-1.91) y en el día 90, RRa: 1.33 (IC95%: 1.13-1.56). El aumento del riesgo de sangrado en pacientes con síncope, persistió incluso tras excluir los episodios de sangrado acontecidos durante las primeras 48 horas tras el diagnóstico de EP, RRa: 1.37 (IC95%: 1.01-1.87) en el día 7 y 1.26 (IC95%: 1.07-1.50) en el día 90 de seguimiento.

Tabla V: Análisis de sensibilidad para sangrado mayor al 7° y 90° día de seguimiento.

	Análisis univariante	Análisis multivariante
PAS < 90 mmHg:		
Sangrado mayor a los 7 días	2.09 (1.26-3.47) [†]	1.57 (0.92-2.67)
Sangrado mayor a los 90 días	1.65 (1.10-2.49) [*]	1.41 (0.92-2.16)
PAS ≥ 90 mmHg,		
Sangrado mayor a los 7 días	1.90 (1.48-2.42) [‡]	1.42 (1.10-1.84) [†]
Sangrado mayor a los 90 días	1.45 (1.24-1.70) [‡]	1.31 (1.12-1.54) [†]
Tratamiento trombolítico:		
Sangrado mayor a los 7 días	1.69 (1.07-2.68) [*]	1.43 (0.93-2.26)
Sangrado mayor a los 90 días	1.61 (1.05-2.48) [*]	1.38 (0.89-2.13)
Tratamiento anticoagulante exclusivo:		
Sangrado mayor a los 7 días	1.77 (1.38-2.28) [‡]	1.47 (1.13-1.91) [†]
Sangrado mayor a los 90 días	1.43 (1.22-1.68) [‡]	1.33 (1.13-1.56) [‡]
Del día 3 al día 90:		
Sangrado mayor a los 7 días	1.81 (1.35-2.42) [‡]	1.37 (1.01-1.86) [*]
Sangrado mayor a los 90 días	1.39 (1.18-1.63) [‡]	1.26 (1.07-1.50) [†]

**p < 0.05; †p < 0.01; ‡p < 0.001.*

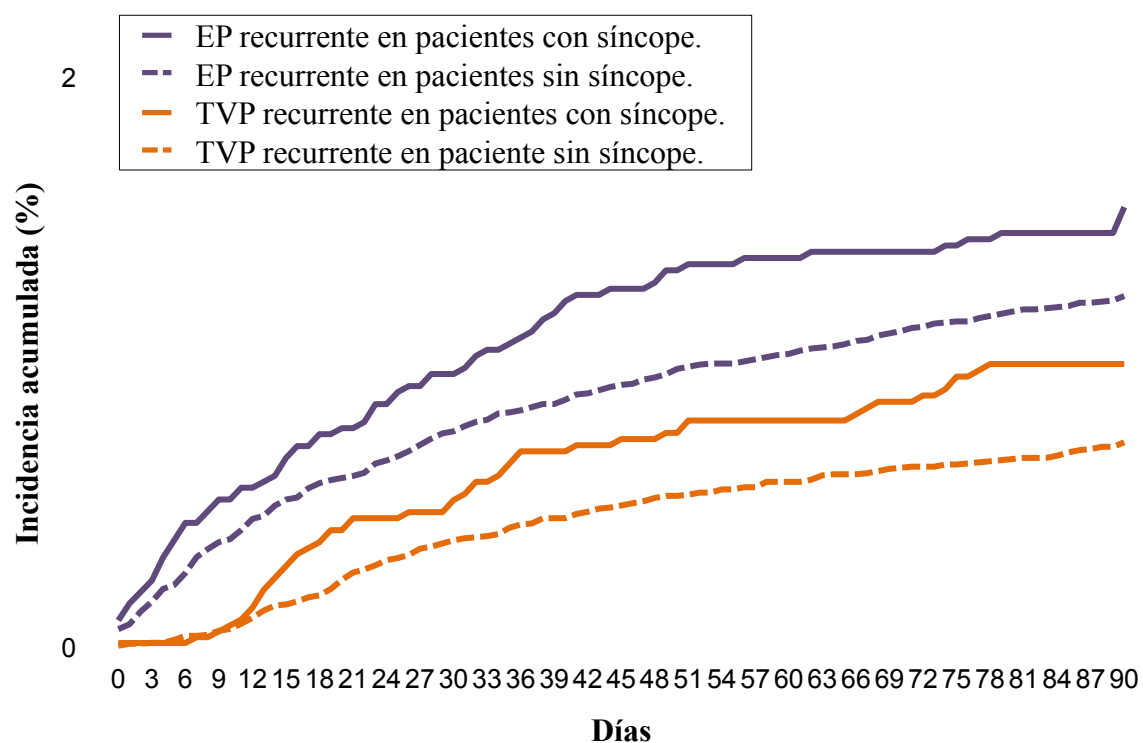
5.5. Asociación entre síncope y ETEV recurrente:

En la Figura V se refleja como la incidencia acumulada de EP y TVP recurrente fue progresivamente en ascenso, en ambos grupos de pacientes, durante los primeros 90 días de seguimiento.

La incidencia acumulada de EP recurrente fue superior en los pacientes con síncope aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Al final del período analizado, hubo 412 EP recurrentes (0.9% sobre el total de la muestra); 72 en el grupo con síncope (incidencia acumulada 1.16%) vs 340 (0.93%) en los pacientes sin síncope. El 65% de las EP recurrentes en pacientes con síncope se produjeron dentro de los 30 primeros días de seguimiento. Igualmente, entre los pacientes sin síncope la mayoría de las EP recurrentes acontecieron dentro del primer mes (hasta el 63.5%).

Con respecto a la TVP recurrente, hubo 242 nuevos episodios en el día 90 de seguimiento (0.5% sobre el total de la muestra); 47 en los pacientes con síncope (incidencia acumulada 0.75%) y 195 (0.54%) en los pacientes sin síncope ($p < 0.05$ para la comparación). Al igual que lo sucedido con la EP recurrente, en ambos grupos, la mayoría de los casos de TVP recidivante se produjeron dentro de los 30 primeros días: 25 nuevos diagnósticos (53%, síncope) vs 106 (54%, no síncope).

Figura V: Incidencia acumulada de recurrencias de EP y TVP durante los primeros 90 días de seguimiento, en función de la presencia o ausencia de síncope en el momento del diagnóstico de la EP.



		Día 1	Día 2	Día 7	Día 30	Día 90
EP recurrente	Síncope	8 (0.12%)	10 (0.15%)	22 (0.33%)	47 (0.72%)	72 (1.16%)
	No síncope	25 (0.06%)	38 (0.10%)	93 (0.24%)	216 (0.57%)	340 (0.93%)
TVP recurrente	Síncope	1 (0.01%)	1 (0.01%)	2 (0.03%)	25 (0.39%)	47 (0.75%)*
	No síncope	5 (0.01%)	5 (0.01%)	13 (0.03%)	106 (0.29%)	195 (0.54%)

* $p < 0.05$

Resultados

Análisis uni y multivariante:

En el análisis univariante a los 90 días (Tabla VI), el síncope se asoció significativamente con un mayor riesgo de ETEV recurrente, RRa: 1.29 (IC95%: 1.05-1.57). Dicha significación se mantuvo en el análisis multivariante, RRa: 1.34 (IC95%: 1.09-1.64). El análisis univariante también demostró una asociación significativa para el género (masculino), presencia de un cáncer activo, factores de riesgo transitorios, ETEV previa, sangrado reciente mayor, anemia, recuento de plaquetas inferior a 100.000/ μ l, CrCl 30-60 ml/min, uso concomitante de antiagregantes y corticoides, PAS menor de 90 mmHg y uso de HFN para el tratamiento de la EP. En el análisis multivariante mantuvieron la significación estadística, como predictores independientes de ETEV recurrente: el género masculino, RRa: 1.21 (IC95%: 1.03-1.43); cáncer activo, RRa: 2.95 (IC95%: 2.42-3.60); episodio previo de ETEV, RRa: 1.43 (IC95%: 1.17-1.75); sangrado mayor reciente, RRa: 1.97 (IC95%: 1.39-2.80) y el uso de HNF como tratamiento inicial de la EP, RRa: 1.84 (IC95%: 1.48-2.29).

La edad mayor de 70 años fue un factor protector para la recurrencia de ETEV tanto en el análisis univariante, como en el multivariante.

Tabla VI: Análisis uni y multivariante (análisis de riesgo competitivo) para ETEV recurrente a 90 días.

	Univariante	Multivariante
Características clínicas:		
Género masculino	1.30 (1.12-1.52)‡	1.21 (1.03-1.43)*
Edad ≥70 años	0.66 (0.56-0.76)‡	0.67 (0.56-0.80)‡
Peso ≤75 kg	1.13 (0.97-1.32)	1.17 (0.98-1.39)
Factor de riesgo para ETEV:		
No provocado	Referencia	Referencia
Cáncer activo	2.89 (2.47-3.39)‡	2.95 (2.42-3.60)‡
Factor de riesgo transitorio	0.77 (0.64-0.91)†	1.14 (0.93-1.40)
ETEV previa	1.30 (1.07-1.59)*	1.43 (1.17-1.75)‡
Enfermedades concomitantes:		
Enfermedad pulmonar crónica	1.12 (0.91-1.38)	1.15 (0.92-1.44)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1.06 (0.81-1.38)	1.31 (0.98-1.74)
Sangrado mayor reciente	2.36 (1.68-3.31)‡	1.97 (1.39-2.80)‡
Anemia	1.39 (1.19-1.63)‡	1.02 (0.85-1.21)
Recuento plaquetas < 100.000/μl	2.03 (1.40-2.94)‡	1.43 (0.97-2.09)
CrCl 30-60 ml/min	0.83 (0.70-0.98)*	0.97 (0.79-1.19)
CrCl < 30 ml/min	0.90 (0.64-1.27)	1.00 (0.69-1.45)
Tratamientos concomitantes:		
Antiagregantes	0.76 (0.61-0.95)*	0.83 (0.65-1.05)
Corticosteroides	1.34 (1.05-1.70)*	1.05 (0.81-1.35)
Presentación inicial de la EP:		
Síncope	1.29 (1.05-1.57)*	1.34 (1.09-1.64)†
PAS < 90 mmHg	1.60 (1.13-2.26)†	1.17 (0.81-1.70)
Tratamiento inicial:		
HBPM	Referencia	Referencia
HNF	1.93 (1.56-2.39)‡	1.84 (1.48-2.29)‡
Trombolíticos	1.48 (0.98-2.22)	1.51 (0.98-2.33)
Otros tratamientos	0.68 (0.45-1.03)	0.79 (0.52-1.20)

* $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$

Análisis de sensibilidad:

Para el análisis de sensibilidad (7 y 90 días) se consideraron las mismas variables que para el sangrado mayor (PAS menor y mayor de 90 mmHg, uso de tratamiento trombolítico, anticoagulante exclusivo y episodios recurrentes de ETEV acontecidos a partir del segundo día del diagnóstico de la EP). Los resultados del análisis multivariante para la PAS mayor de 90 mmHg a los 7 y 90 días, así como la consideración de los episodios de ETEV acontecidos en entre el tercer y séptimo día de seguimiento, mostraron un RRa muy próximo a 1. Esto pudo significar que estas variables actuaron como factores de confusión para la asociación entre el síncope y la ETEV recurrente.

Tabla VII: Análisis de sensibilidad para ETEV recurrente al 7° y 90° día de seguimiento.

	Análisis univariante	Análisis multivariante
PAS < 90 mmHg:		
ETEV a los 7 días	1.63 (0.44-6.05)	1.46 (0.3-7.18)
ETEV a los 90 días	1.30 (0.67-2.55)	1.46 (0.3-7.18)
PAS ≥ 90 mmHg:		
ETEV a los 7 días	1.17 (0.72-1.90)	1.14 (0.7-1.86)
ETEV a los 90 días	1.23 (1.01-1.53)	1.14 (0.7-1.86)
Tratamiento trombolítico:		
ETEV a los 7 días	1.70 (0.29-10.2)	1.69 (0.26-10.8)
ETEV a los 90 días	1.90 (0.83-4.33)	El modelo no converge
Tratamiento anticoagulante exclusivo:		
ETEV a los 7 días	1.25 (0.78-1.99)	1.18 (0.73-1.9)
ETEV a los 90 días	1.22 (0.99-1.51)	1.18 (0.73-1.9)
Del día 3 al día 90:		
ETEV a los 7 días	1.20 (0.66-2.19)	1.05 (0.58-1.89)
ETEV a los 90 días	1.28 (1.04-1.58)*	1.29 (1.05-1.60)*

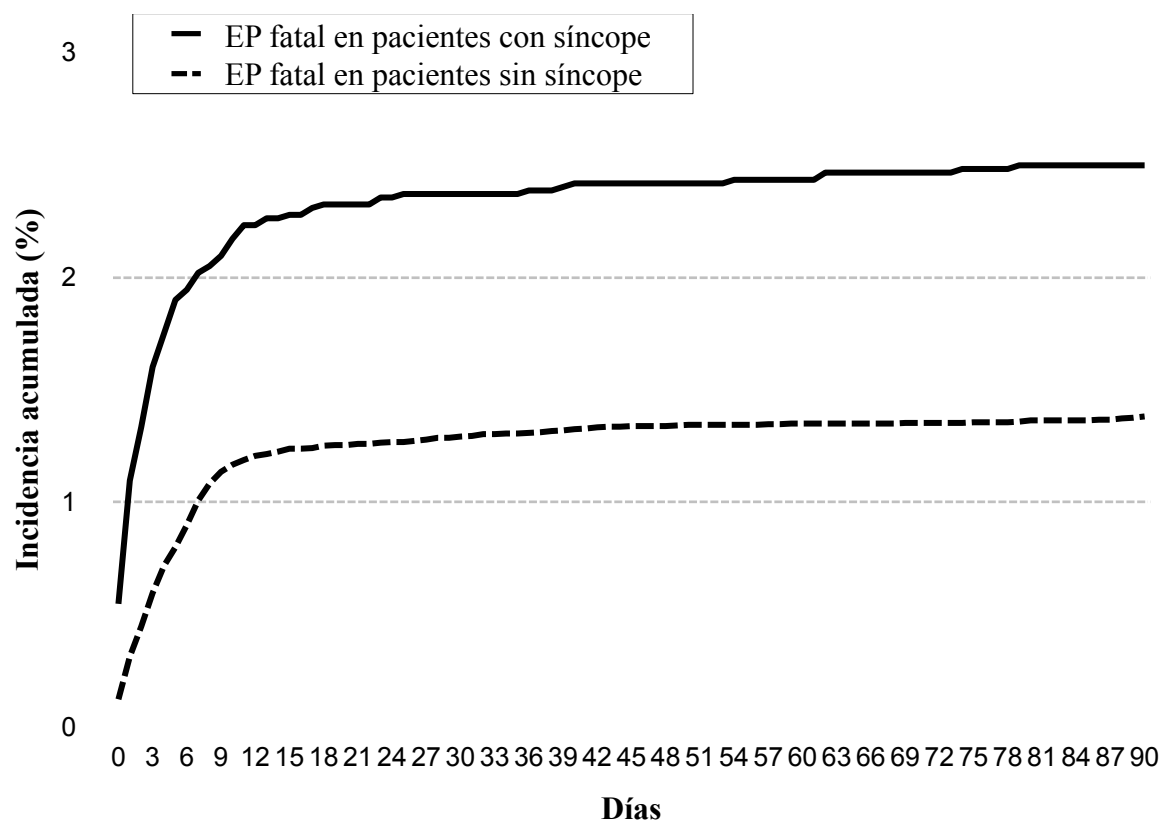
* $p < 0.05$.

5.6. Asociación entre síncope y mortalidad por EP:

En la cohorte analizada, se registraron 697 EP fatales (1.52% sobre la muestra total) en el nonagésimo día de seguimiento: 167 en los pacientes con síncope (incidencia acumulada 2.5%) y 530 en el grupo sin síncope (1.38%), $p < 0.001$. De igual manera, la incidencia acumulada de EP fatal, en el resto de los puntos de corte temporal (días 1, 2, 7 y 30), fue significativamente superior en el grupo del síncope.

En la Figura VI se puede visualizar cómo la incidencia acumulada de EP fatal asciende rápidamente hasta el décimo día de seguimiento para luego permanecer estable hasta el final del período analizado. Al igual que sucedió con la evolución temporal del sangrado mayor y fatal, la mayor parte de los casos de EP fatal se concentraron dentro de los 7 primeros días de seguimiento: 81% en el grupo con síncope y 73% en el grupo sin síncope.

Figura VI. Incidencia acumulada de EP fatal durante los primeros 90 días de seguimiento, en función de la presencia o ausencia de síncope en el momento del diagnóstico de la EP.



		Día 1	Día 2	Día 7	Día 30	Día 90
EP fatal	Síncope	74 (1.10%)‡	90 (1.33%)‡	136 (2.02%)‡	159 (2.37%)‡	167 (2.50%)‡
	No síncope	122 (0.31%)	174 (0.45%)	391 (1.01%)	499 (1.29%)	530 (1.38%)

Comparación entre pacientes con y sin síncope: * $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$.

Resultados

Análisis uni y multivariante:

El análisis univariante para EP fatal mostró una asociación estadísticamente significativa con el síncope como manifestación clínica de la EP, RRa: 1.83 (IC95%: 1.54-2.18). La significación se mantuvo en el análisis multivariante, RRa: 1.37 (IC95%: 1.13-1.65).

El análisis univariante evidenció otras asociaciones significativas con la edad de los pacientes (mayor o igual a 70 años), peso menor o igual a 75kg, cáncer activo, factores de riesgo transitorios, comorbilidades (todas las incluidas en el análisis), tratamiento concomitante con antiagregantes y corticoides, PAS menor de 90 mmHg al diagnóstico de la EP, tipo de abordaje terapéutico en la fase aguda (HNF, trombolíticos). El análisis multivariante sostuvo dichas asociaciones de forma significativa en el caso de la edad, RRa: 1.39 (IC95%: 1.14-1.70); cáncer activo, RRa: 3.29 (IC95%: 2.71-4.00); factores de riesgo transitorio, RRa: 1.88 (IC95%: 1.55-2.27); enfermedad pulmonar crónica, RRa: 1.32 (IC95%: 1.08-1.61); sangrado mayor reciente, RRa: 1.48 (IC95%: 1.04-2.12); recuento de plaquetas menor de 100.000/ μ l, RRa: 2.60 (IC95%: 1.95-3.46); insuficiencia renal CrCl 30-60 ml/min, RRa: 2.05 (IC95%: 1.67-2.52) y CrCl menor de 30 ml/min, RRa: 4.38 (IC95%: 3.40-5.65); uso concomitante de corticoides, RRa: 1.43 (IC95%: 1.15-1.77); PAS menor de 90mmHg, RRa: 2.43 (IC95%: 1.89-3.12); empleo de HNF en el tratamiento inicial de la EP, RRa: 1.81 (IC95%: 1.46-2.24) y trombolíticos, RRa: 2.63 (IC95%: 1.88-3.68).

Tabla VIII: Análisis uni y multivariante (análisis de riesgo competitivo) para EP fatal a 90 días.

	Univariante	Multivariante
Características clínicas:		
Género masculino	0.92 (0.80-1.07)	1.12 (0.96-1.32)
Edad ≥ 70 años	2.18 (1.85-2.57)‡	1.39 (1.14-1.70)†
Peso ≤75 kg	1.66 (1.42-1.93)‡	1.02 (0.86-1.22)
Factores de riesgo para ETEV:		
No provocado	Referencia	Referencia
Cáncer activo	2.57 (2.20-3.00)‡	3.29 (2.71-4.00)‡
Factores de riesgo transitorios	1.25 (1.07-1.46)†	1.88 (1.55-2.27)‡
ETEV previa	0.52 (0.40-0.68)‡	0.61 (0.46-0.80)‡
Enfermedades concomitantes:		
Enfermedad pulmonar crónica	1.52 (1.26-1.83)‡	1.32 (1.08-1.61)†
Insuficiencia cardiaca congestiva	1.61 (1.30-2.00)‡	1.06 (0.83-1.35)
Sangrado mayor reciente	2.08 (1.48-2.94)‡	1.48 (1.04-2.12)*
Anemia	1.84 (1.59-2.14)‡	1.12 (0.95-1.32)
Recuento de plaquetas <100.000/μl	3.98 (3.04-5.21)‡	2.60 (1.95-3.46)‡
CrCl 30-60 ml/min	1.71 (1.47-1.98)‡	2.05 (1.67-2.52)‡
CrCl <30 ml/min	4.20 (3.50-5.04)‡	4.38 (3.40-5.65)‡
Tratamientos concomitantes:		
Antiagregantes	1.39 (1.16-1.66)‡	1.04 (0.86-1.26)
Corticosteroides	1.95 (1.59-2.39)‡	1.43 (1.15-1.77)†
Presentación inicial de la EP:		
Síncope	1.83 (1.54-2.18)‡	1.37 (1.13-1.65)†
PAS < 90 mm Hg	5.00 (4.04-6.19)‡	2.43 (1.89-3.12)‡
Tratamiento inicial:		
HBPM	Referencia	Referencia
HNF	1.94 (1.58-2.38)‡	1.81 (1.46-2.24)‡
Trombolíticos	3.04 (2.28-4.06)‡	2.63 (1.88-3.68)‡
Otros tratamientos	0.46 (0.29-0.75)†	0.69 (0.42-1.12)

* $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$

Análisis de sensibilidad:

Del mismo modo que en las asociaciones investigadas anteriormente entre el síncope y otros eventos clínicos, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad a los 7 y 90 días de seguimiento (Tabla IX). Las variables incluidas en el análisis fueron las mismas que en los estudios previos.

En este análisis, tanto la PAS menor de 90mmHg, como el empleo de trombolíticos en el manejo de la EP pudieron haber actuado como factores de confusión en la asociación entre el síncope y la EP fatal. Este posible efecto confusional no se encontró cuando se excluyeron del análisis el subgrupo de pacientes con una PAS al diagnóstico mayor 90 mmHg y aquellos que fueron tratados exclusivamente con anticoagulantes. Además, en ambos casos, el análisis multivariante mostró resultados estadísticamente significativos tanto al séptimo como al nonagésimo día. PAS mayor de 90 mmHg, RRa: 1.42 (IC95%: 1.12-1.8) y RRa: 1.38 (IC95%: 1.13-1.7), respectivamente. Tratamiento anticoagulante, RRa: 1.41 (IC95%: 1.12-1.75) y RRa: 1.38 (IC95%: 1.13-1.68), respectivamente.

La exclusión del análisis de los episodios de EP fatal ocurridos dentro de las primeras 48 horas tras el diagnóstico, pudo influenciar en la asociación entre el síncope y la EP fatal, siendo, al igual que la PAS menor de 90 mmHg y el tratamiento trombolítico, un posible factor de confusión.

Tabla IX: Análisis de sensibilidad para EP fatal al 7° y 90° día de seguimiento.

	Análisis univariante	Análisis multivariante
PAS < 90 mmHg:		
EP fatal a los 7 días	1.13 (0.75-1.69)	1.09 (0.71-1.68)
EP fatal a los 90 días	1.12 (0.76-1.65)	1.06 (0.71-1.60)
PAS ≥ 90 mmHg:		
EP fatal a los 7 días	1.72 (1.36-2.16)‡	1.42 (1.12-1.8)†
EP fatal a los 90 días	1.60 (1.31-1.95)‡	1.38 (1.13-1.7)†
Tratamientos trombolíticos:		
EP fatal a los 7 días	1.31 (0.73-2.33)	0.99 (0.52-1.87)
EP fatal a los 90 días	1.23 (0.71-2.14)	1.01 (0.55-1.83)
Tratamiento anticoagulante exclusivo:		
EP fatal a los 7 días	1.88 (1.52-2.32)‡	1.4 (1.12-1.75)†
EP fatal a los 90 días	1.73 (1.44-2.09)‡	1.38 (1.13-1.68)†
Del día 3 al día 90:		
EP fatal a los 7 días	1.24 (0.90-1.7)	0.98 (0.71-1.37)
EP fatal a los 90 días	1.26 (0.98-1.62)	1.08 (0.83-1.40)

* $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$.

6. DISCUSIÓN.

Discusión

En diversos estudios observacionales (68,70,73,75-79,104) y metaanálisis (101,103), el síncope, como manifestación clínica inicial de la EP, se ha asociado con una mayor probabilidad de disfunción del VD e inestabilidad hemodinámica. Ambos parámetros son la base de la estratificación de riesgo de mortalidad a corto plazo de las guías ESC para el manejo de la EP (23). La consecuencia lógica de estos hallazgos es que los pacientes con síncope y EP deberían recibir más frecuentemente tratamiento trombolítico sistémico, en virtud de la gravedad y el riesgo de fallecimiento que conlleva una situación de inestabilidad hemodinámica. Efectivamente, en el mayoría de los estudios revisados, los pacientes con síncope y EP recibieron más frecuentemente tratamiento trombolítico (71,75,78,96). En aquellos trabajos donde se analizó específicamente los subgrupos de EP estable e inestable hemodinámicamente (73,74), se encontró que en situaciones de inestabilidad no existieron diferencias en cuanto a la frecuencia de la trombolisis entre los pacientes con y sin síncope, apuntando a que el estatus hemodinámico fue el principal condicionante para administrar este tipo de tratamiento y no la presencia o ausencia del síncope al diagnóstico.

La asociación entre el síncope y la mortalidad a corto plazo en pacientes con EP mostró resultados contradictorios en diversos estudios observacionales (68,70,73-79,99). El metaanálisis de *de Winter* et al (103) concluyó que la mortalidad a corto plazo fue más probable en los pacientes con EP y síncope. Esta asociación fue explicada por una mayor proporción de inestabilidad hemodinámica en este grupo.

Para el análisis de los objetivos de esta tesis, se dispuso de una muestra de 45.765 pacientes con EP, 6.760 con síncope y 39.005 sin síncope. La prevalencia del síncope en esta cohorte fue de 14.8%. Con respecto a las características basales de los pacientes, no

Discusión

hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución de sexos entre ambos grupos, pero sí con respecto a la edad, los pacientes con síncope fueron discretamente mayores (edad media de 70 años vs 67 años). En lo referente a los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, en el grupo del síncope, la HTA, la DM y la insuficiencia renal fueron más frecuentes, no así el tabaquismo, la enfermedad pulmonar crónica y la ICC, más habituales en el grupo sin síncope. Cuando estudiamos los factores desencadenantes de ETEV, los pacientes con síncope tuvieron una mayor proporción de EP no provocadas. El resto de los factores de riesgo, que clásicamente se asocian con el desarrollo de un episodio tromboembólico (cirugía reciente, cáncer activo, embarazo o posparto, uso de estrógenos), fueron más frecuentes en el grupo de pacientes sin síncope, salvo el estado de inmovilización superior a 4 días donde no hubo diferencias entre los grupos.

Con respecto a los datos de gravedad en el momento del diagnóstico de la EP, la PAS media al diagnóstico fue inferior en los pacientes con síncope (121 vs 131 mmHg, $p < 0.001$). En el grupo del síncope (comparado con los pacientes sin síncope) hubo una mayor proporción de casos con PAS menor de 90 mmHg (9.9% vs 2.2%, OR: 4.81) y FC mayor o igual a 110 lpm (33% vs 23%, OR: 1.66). Estos hallazgos estuvieron en la línea de los resultados de otros estudios observacionales ^(73,75,77-79) y metaanálisis ^(101,103) que reconocieron una mayor probabilidad de inestabilidad hemodinámica en los pacientes con EP y síncope.

En RIETE ⁽¹²⁹⁾ se recogen parámetros relacionados con la disfunción del VD como la hipocinesia ventricular, diámetro diastólico del VD (en eje paraesternal largo), cociente diámetro VD/VI mayor o igual a 1 y el TAPSE. Como medidas de estimación indirecta

Discusión

de la PAP, RIETE analiza la velocidad pico del jet tricuspídeo y la presión estimada en la aurícula derecha. La importancia de estas mediciones no sólo radica en la estratificación del riesgo de muerte en la EP. También parece jugar un papel en la predicción de deterioro clínico en determinados subgrupos. Weekes et al ⁽¹³⁰⁾ llevaron a cabo un estudio observacional prospectivo cuyo principal objetivo fue determinar el valor de los parámetros ecocardiográficos como predictores de deterioro clínico (definido como fallecimiento, insuficiencia respiratoria aguda, parada cardiorrespiratoria, arritmia con inestabilidad hemodinámica de nueva aparición e hipotensión arterial con necesidad de fluidoterapia intravenosa o drogas vasoactivas) en pacientes con EP de riesgo intermedio. Los autores encontraron que los pacientes que experimentaban deterioro clínico, en los 5 primeros días tras el diagnóstico de la EP, presentaban un mayor aumento del cociente diámetro VD/VI y del diámetro basal del VD, así como un descenso del diámetro basal del VI y de la función sistólica del VD (medida por TAPSE y/o velocidad tisular sistólica lateral del anillo tricuspídeo (onda S')), en comparación con los pacientes que no desarrollaban deterioro clínico. En la regresión logística, el aumento de la ratio VD/VI fue un factor pronóstico independiente de deterioro clínico en los 5 primeros días tras el diagnóstico de la EP.

Gracias al tamaño muestral de nuestro estudio, pudimos disponer de los datos de 17.404 ecocardiografías transtorácicas. En nuestro trabajo, tanto la disfunción del VD (valorada por TAPSE (menor de 16mm) y/o por otras mediciones ecocardiográficas), como la hipertensión pulmonar (PAP estimada mayor de 45 mmHg), aparecieron con más frecuencia en el grupo de pacientes con síncope. Del mismo modo, este grupo tuvo una mayor probabilidad de tener cifras elevadas de troponina, como marcador de disfunción o

Discusión

sufrimiento del miocardio, en el momento del diagnóstico (55% vs 34%, OR: 2.34). Nuevamente, estos datos refrendaron los resultados de otros estudios ^(68,70,77-79) que establecieron una relación entre el síncope y el aumento de la probabilidad de sufrir disfunción ventricular derecha en los pacientes con EP.

La escala PESI ⁽¹³¹⁾ es una herramienta pronóstica de mortalidad a los 30 días en pacientes con EP. El objetivo de esta escala es identificar, en los servicios de urgencias médicas, las embolias pulmonares con riesgo muy bajo (0-1.6%) y bajo (1.7-3.5%) de fallecimiento, ayudando de esta manera a adecuar el manejo terapéutico de los pacientes.

La escala PESI fue validada en un estudio multicéntrico que incluyó más de 100 centros sanitarios europeos ⁽¹³²⁾. La sensibilidad de la misma, con respecto a la mortalidad total, en pacientes de muy bajo (clase I) y bajo riesgo (clase II) fue del 91% (IC95%: 81%-97%), con un valor predictivo negativo del 99% (IC95%: 97%-100%). La sensibilidad de PESI para la mortalidad por EP fue del 86% (IC95%: 81%-97%), con un valor predictivo negativo del 99% (IC95%: 98%-100%). Las áreas bajo las curvas ROC fueron 0.80 (IC95%: 0.75-0.86) para la mortalidad total y 0.77 (IC95%: 0.68-0.86) para la mortalidad exclusivamente asociada a la EP. PESI cuenta con 11 variables clínicas ponderadas. Se dispone de una versión simplificada con sólo 6 variables (PESIs), igualmente validada para la predicción de riesgo de mortalidad en pacientes con EP ^(133,134) (Anexo 1). La clasificación de PESI III-V (riesgo de muerte moderado, alto o muy alto) y PESIs mayor o igual a 1 punto (riesgo de muerte a los 30 días: 10.9%) forman parte de la estratificación del riesgo de muerte de la ESC ⁽²³⁾ (Anexo 2).

En nuestro estudio, más de dos tercios de los pacientes con síncope (68%) tuvieron una puntuación PESI superior a 85 puntos y tres cuartas partes (75%) contaron con un PESI

Discusión

mayor de 0 puntos. Esta prevalencia fue igualmente elevada en los pacientes sin síncope (56% PESI > 85 puntos y 65% PESIs > 0 puntos) aunque inferior cuando se comparó con el grupo del síncope (OR: 1.62 y 1.64, respectivamente).

Los pacientes con síncope tuvieron una mayor probabilidad de padecer una EP con afectación de las arterias pulmonares principales (EP central) que los pacientes sin síncope (30% vs 20%, OR 1.75). El resto de las localizaciones anatómicas (trombosis de arterias lobares, segmentarias y subsegmentarias) fueron más frecuentes en los pacientes sin síncope. En el apartado de fisiopatología de esta tesis, se comenta la posible implicación de la alta carga trombótica y la afectación de las arterias pulmonares centrales en la génesis del síncope. Al igual que en nuestra cohorte, varios estudios observacionales encontraron una mayor prevalencia de afectación de arterias pulmonares principales y trombosis en silla de montar entre los pacientes con síncope, comparados con aquellos sin síncope (48,64,66,67,96). Sin embargo, la carga y la centralidad de la trombosis no parecen ser mecanismos únicos y suficientes en la producción del síncope, ya que esta manifestación clínica también puede encontrarse en pacientes con EP periférica. En nuestro estudio, 696 pacientes con síncope (10.3% sobre el total de la muestra con síncope) tuvieron una EP segmentaria o subsegmentaria (esta proporción de EP periférica en pacientes con síncope llegó a ser hasta del 40% en el ya comentado estudio Prandoni et al (48)). La carga trombótica y la afectación de arterias pulmonares centrales no se correlacionaron con la gravedad de la EP, ni con una mayor mortalidad en la literatura científica revisada (11,64,96).

En la EP de riesgo intermedio-alto y alto, las guías ESC (23), aconsejan valorar el uso de medidas terapéuticas más “agresivas”, como la trombolisis sistémica o la embolectomía pulmonar. En consonancia con esta recomendación, en nuestra cohorte, los

Discusión

pacientes con síncope (con una mayor proporción de disfunción del VD y datos de inestabilidad hemodinámica) precisaron con una frecuencia superior (más de 5 veces) el uso de trombolíticos y embolectomía pulmonar (más del doble) en comparación con el grupo control.

Los principales metaanálisis que han revisado la implicación de la trombolisis sistémica en la mortalidad de los pacientes con EP, corroboran el beneficio neto de este tratamiento en cuanto a mortalidad por todas las causas y específicamente por EP (25,26,110,111). La principal complicación de la trombolisis sistémica es el desarrollo de sangrados mayores que pueden comprometer la supervivencia de los pacientes (112-116), fundamentalmente la hemorragia intracraneal (110,111). En la actualidad, existe un importante número de escalas predictoras de sangrado validadas para pacientes con ETEV anticoagulados (119,120,122,123,125). Jara-Palorames et al (126) elaboraron una herramienta clínica para pronosticar el sangrado mayor en los pacientes con EP específicamente tratados con trombolíticos sistémicos. En el análisis multivariante realizado para el desarrollo de su escala, encontraron que el síncope fue un predictor independiente de sangrado mayor.

En el análisis de eventos clínicos a los 90 días de seguimiento de nuestra cohorte, los pacientes con síncope tuvieron una proporción significativamente superior de sangrado mayor (3.5% vs 2.2%, OR: 1.63), comparados con los pacientes sin síncope. En el análisis multivariante específico para sangrado mayor, el síncope se mostró, de forma significativa, como un factor de riesgo independiente, RRa: 1.34.

En el estudio de incidencias acumuladas (desde el día 1 hasta el 90 de seguimiento), el 51% de los sangrados mayores y el 53% de los sangrados fatales, en los pacientes con síncope, ocurrieron dentro de la primera semana tras el diagnóstico de la EP (en

Discusión

comparación con el 29% y 31% en el grupo de pacientes sin síncope). Nuestros resultados establecieron este período de tiempo como el de mayor riesgo para la aparición de estas complicaciones entre los pacientes con síncope.

El hematoma en cualquier localización fue el tipo de sangrado más frecuente tras 90 días de seguimiento en los pacientes con EP y síncope. Su prevalencia fue, de igual forma, superior en los pacientes con síncope, comparados con aquellos sin síncope (1.2% vs 0.5%, OR: 2.5). Los sangrados considerados mayores también fueron más habituales en el grupo del síncope (3.5% vs 2.2%, OR: 1.63). Por orden de frecuencia, la hemorragia gastrointestinal, la intracraneal, la urinaria y la retroperitoneal fueron las más comunes en este grupo. Todos los tipos de sangrado, según su ubicación, fueron más prevalentes en los pacientes con síncope, salvo la hemorragia retroperitoneal donde no hubo diferencias. En ambos grupos, la incidencia acumulada del hematoma (en cualquier localización) y del resto de hemorragias (gastrointestinal, intracraneal, retroperitoneal) aumentó progresivamente entre la primera y la tercera semana de seguimiento para luego estabilizarse hasta el final del período analizado.

Como era esperable, los pacientes de nuestra cohorte que recibieron tratamiento trombolítico, como parte del manejo inicial de la EP, tuvieron una incidencia acumulada de sangrado mayor superior a la de aquellos que no lo recibieron. Este efecto se apreció en los dos grupos objeto de estudio, pero la incidencia acumulada fue superior en los pacientes con síncope. En la primera semana de seguimiento se concentra el mayor número de nuevos sangrados mayores en los pacientes de ambos grupos que recibieron terapia trombolítica.

Discusión

Como dato adicional, consecuencia de los resultados anteriormente expuestos, los pacientes con síncope recibieron más frecuentemente un filtro de vena cava inferior (3.8% vs 2.7%, OR: 1.42). Éste hecho fue reflejo de una mayor complejidad en el manejo de los pacientes con síncope, en los que el riesgo hemorrágico fue significativamente superior.

Como ya se ha comentado, la escala BACS ⁽¹²⁶⁾ incluyó al síncope entre sus variables predictoras de sangrado a los 30 días en pacientes con EP sometidos a fibrinólisis. Del mismo modo, Chopard et al ⁽¹²⁷⁾, en el desarrollo de su escala PE-SARD, también encontraron que el síncope se asociaba de forma independiente con el sangrado mayor intrahospitalario en pacientes con EP tratada con anticoagulación. Ambas escalas fueron las primeras en incluir al síncope entre sus variables ponderadas para la predicción del riesgo de sangrado a corto plazo. Los resultados de nuestro estudio dan robustez a los hallazgos de estas publicaciones y, además, amplían el intervalo de riesgo de sangrado mayor hasta los primeros 90 días tras el diagnóstico de la EP. En nuestra cohorte, un importante porcentaje de los sangrados mayores (49% en pacientes con síncope y 65% en el grupo sin síncope) se produjeron entre los días 7 y 90 de seguimiento. El motivo por el que los pacientes con EP que debutan con un cuadro sincopal presentan mayor riesgo de sangrado, no se sabe con exactitud. En algunos casos, el síncope podría ser una consecuencia derivada de una situación de bajo gasto cardiaco tras una hemorragia que se produciría el contexto del uso de anticoagulantes o trombolíticos. En otros pacientes, el síncope se encontraría en el contexto de la propia EP (motivado por alguno de los mecanismos expuestos en el apartado de fisiopatología de esta tesis), siendo causa de una eventual hemorragia postraumática tras la caída motivada por la pérdida de conciencia.

Discusión

Sin embargo, estas hipótesis no justifican que el riesgo de sangrado mayor se mantenga elevado hasta la décimo segunda semana tras el diagnóstico de la EP. Algunos pacientes, sin hemorragia inicialmente manifiesta, podrían presentar un síncope como consecuencia de algunas comorbilidades (como el cáncer activo o la insuficiencia renal) que asocian una mayor probabilidad de sangrado en los 90 días posteriores al diagnóstico de la EP. En este escenario, el síncope se comportaría más bien como un marcador de riesgo.

La ISTH ⁽¹¹⁸⁾ recomienda evaluar, antes de iniciar el tratamiento anticoagulante, el riesgo hemorrágico de los pacientes con EP ^(119,120,122,123,125). Los resultados de nuestro estudio vienen a reforzar esta recomendación. Aunque la primera semana tras el diagnóstico de la EP es el período de mayor riesgo, sobre todo en los pacientes con síncope, el tiempo de vigilancia debe prolongarse hasta, al menos, el tercer mes. La indicación de la trombolisis sistémica como parte del manejo de la EP debe ser siempre cuidadosa, con especial atención a los pacientes que debutan con un cuadro sincopal como manifestación clínica inicial.

Además del síncope, en nuestro análisis multivariante encontramos otros factores que se asociaron de forma independiente con la aparición del sangrado mayor en los primeros 90 días tras el diagnóstico de EP. Tanto el antecedente de sangrado mayor reciente, como el uso de trombolíticos triplicaron esta probabilidad. El cáncer activo, el recuento de plaquetas inferior a 100.000/ μ l y la insuficiencia renal (CICr menor de 30 ml/min) doblaron la probabilidad de padecer un sangrado mayor en este período de tiempo. Otros factores como la anemia, el uso de corticoides, la edad mayor de 70 años, el CICr 30-60 ml/min o la PAS menor de 90 mmHg también mostraron significación estadística, con

Discusión

ORs comprendidas entre 1 y 2. Todas estas variables han sido reconocidas en otros trabajos como predictoras de sangrado mayor en los pacientes con ETEV ^(120,122-124).

En nuestro estudio, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para comprobar que las asociación entre el síncope y el sangrado mayor se mantenía a pesar de la intervención de ciertas variables. Tras repetir el análisis multivariante considerando la retirada de determinados subgrupos de pacientes, se sostuvo la asociación entre el síncope y el sangrado mayor en todos los casos, dando de esta manera consistencia a nuestros hallazgos.

En la mayoría de los modelos predictivos de recurrencia de ETEV tras la retirada del tratamiento anticoagulante, el sexo masculino, la edad, el IMC, el dímero-D en rango de positividad (durante y tras el cese de la terapia anticoagulante) y la ubicación anatómica de la trombosis (pulmón o extremidad) fueron las variables más frecuentemente incluidas. Algunos estudios incluyeron en su análisis otros factores de riesgo para el desarrollo de ETEV, tales como el cáncer activo con o sin uso concomitante de quimioterapia, la cirugía reciente, la mutación para el Factor V de Leiden o el gen de la protrombina, etcétera ^(134,135). Además de los factores pronósticos que tradicionalmente se han asociado con la recurrencia de la ETEV, en el caso concreto de la EP, se han investigado otros eventuales predictores como la inestabilidad hemodinámica en el momento del diagnóstico ⁽¹³⁶⁾ o la localización anatómica de la trombosis (central o periférica) ⁽¹³⁷⁾, no encontrando una asociación significativa entre estas variables y la repetición de un nuevo episodio tromboembólico tras la retirada de la anticoagulación. Varias escalas pronósticas de recurrencia de ETEV han sido desarrolladas atendiendo a la clasificación de evento provocado o no provocado. *de Winter* et al ⁽¹³⁸⁾ realizaron una

Discusión

revisión sistemática de los modelos predictores, encontrando un número considerable de escalas en la literatura científica pero, la inmensa mayoría de ellas estuvieron sujetas a sesgos en el desarrollo de las mismas y su capacidad predictiva, en las validaciones externas independientes, no fue considerada como satisfactoria. En esta revisión, tres modelos destacaron positivamente por encima del resto: 1) L-TRRiP⁽¹³⁹⁾ tuvo un bajo riesgo de sesgos, buena aplicabilidad clínica y se ajustó de forma adecuada a la predicción de recurrencias a dos años en pacientes con un primer episodio de ETEV tanto provocada, como no provocada, salvo en los casos de cáncer (antecedente o activo). 2) DAMOVES⁽¹⁴⁰⁾ fue desarrollada como una escala pronóstica para pacientes con ETEV no provocada, tuvo un buen comportamiento en los estudios de derivación y validación pero se detectaron posibles sesgos en el análisis estadístico y en la aplicabilidad de la misma. 3) El modelo Post dímero-D⁽¹⁴¹⁾ se diseñó solamente para pacientes con ETEV no provocada, tuvo un bajo riesgo de sesgos y una adecuada capacidad predictiva de recurrencias en la validación interna-externa. Sin embargo, carece de estudios de validación externa independiente.

En nuestra cohorte de pacientes, la proporción de EP y TVP recidivante fue baja, 0.9% y 0.5 % (sobre la muestra total) respectivamente. No hubo diferencias entre los grupos en la incidencia acumulada de EP recurrente en el nonagésimo día de seguimiento. Sin embargo, la incidencia acumulada a 90 días de TVP recurrente sí fue significativamente superior en los pacientes con síncope (0.75% vs 0.54%, $p < 0.05$). El 65% de las EP y el 63.5% de las TVP recurrentes en los pacientes con síncope se produjeron dentro de los 30 primeros días de seguimiento. En el análisis multivariante, el síncope se mostró como un factor predictor independiente de ETEV recurrente, RRA: 1.34. Otros factores de riesgo

Discusión

asociados de forma independiente fueron el género masculino, antecedente previo de ETEV, sangrado mayor reciente y el uso de HNF como tratamiento inicial de la EP. El cáncer fue un predictor moderado de recurrencia (RRa: 2.95). El análisis de sensibilidad para la asociación entre el síncope y la ETEV recurrente incluyó las mismas variables consideradas para el sangrado mayor. Los resultados del análisis multivariante para alguna de las variables incluidas (PAS mayor de 90 mmHg a los 7 y 90 días, así como la consideración de los episodios de ETEV acontecidos entre el tercer y séptimo día de seguimiento) mostraron un RRa muy próximo a 1, pudiendo haber actuado como factores de confusión en la asociación entre el síncope y la ETEV recurrente. Sin duda, el pequeño tamaño de la muestra incluida en este análisis específico influyó en los resultados obtenidos.

En los pacientes con EP de reciente diagnóstico que sufren un sangrado en el contexto del tratamiento (trombolisis y/o anticoagulación) y otras comorbilidades, la primera medida a considerar sería la retirada de los anticoagulantes e intentar revertir su efecto en los casos más graves (necesidad de transfusión de concentrados de hematíes, shock hemodinámico, uso de drogas vasoactivas), controlar el foco de la hemorragia y, en última instancia, implantar un filtro de vena cava inferior. En nuestro estudio, los pacientes con EP y síncope que sufrieron un sangrado mayor, es posible que fueran sometidos a una o varias de las medidas comentadas anteriormente. En el contexto de una eventual retirada del tratamiento anticoagulante, la repetición de un nuevo episodio tromboembólico (EP o TVP) sería probable. Esta hipótesis podría justificar la conexión entre el síncope y la ETEV recidivante, no obstante las limitaciones encontradas en este subanálisis (tamaño

Discusión

muestral y posibles factores de confusión) no nos permiten descartar que esta asociación fuese simplemente casual.

Finalmente, en nuestro estudio la mortalidad global fue del 7.8% para los pacientes con síncope y del 7.9% para los pacientes sin síncope. A los 90 días, la proporción de EP fatal fue significativamente superior en el grupo del síncope (2.5% vs 1.4%, OR: 1.84). Sin embargo, la mortalidad asociada a fracaso respiratorio, aunque baja, fue más frecuente en los pacientes sin síncope (0.5% vs 0.8%, OR: 0.57). La proporción de muertes secundarias a sangrados fue superior en el grupo del síncope, aunque en la comparación con los pacientes sin síncope no existió significación estadística. No hubo diferencias en lo referido a fallecimientos no esperados.

En nuestra cohorte la gran mayoría de los casos de EP fatal se produjeron en la primera semana de seguimiento, 81% en el grupo con síncope y 73% en el grupo sin síncope. Nuevamente, en el análisis multivariante el síncope se asoció de forma independiente con la EP fatal, RRa: 1.37. De igual modo, el cáncer activo, el recuento de plaquetas menor de 100.000/ μ l, la insuficiencia renal (CrCl 30-60 ml/min y CrCl menor de 30 ml/min), la PAS menor de 90mmHg y el uso de trombolíticos fueron factores predictores moderados de EP fatal (OR entre 2 y 5).

El cáncer activo es un factor pronóstico de mortalidad en la EP ampliamente reconocido en la literatura científica ^(131-134,142,143). No es posible desechar que su presencia pudiera haber influenciado en la mortalidad achacada, inicialmente, a la propia EP en nuestro estudio.

La asociación entre el síncope en la EP y la inestabilidad hemodinámica ha sido referida en numerosas ocasiones en esta tesis. A su vez la inestabilidad hemodinámica es uno de

los principales factores a considerar en la estratificación del riesgo de muerte a corto plazo en la EP ⁽²³⁾. En nuestro trabajo, la PAS menor de 90 mmHg como marcador de inestabilidad hemodinámica, mostró, como era esperable, una asociación significativa con la EP fatal. En el análisis de sensibilidad la PAS menor de 90mmHg pudo comportarse como un factor de confusión en la correlación entre el síncope y la EP fatal. Este hallazgo se alinea con el resultado del metaanálisis de *de Winter et al* ⁽¹⁰³⁾, donde la asociación entre el síncope y la mortalidad en la EP estuvo supeditada al estatus hemodinámico de los pacientes. En el análisis de sensibilidad el empleo de trombolíticos en el manejo de la EP también pudo actuar como un factor de confusión. De igual manera, cuando se excluyeron del análisis los episodios de EP fatal ocurridos en las primeras 48 horas de seguimiento, la asociación con el síncope dejó de ser significativa. Una posible explicación para este resultado es que casi la mitad de los fallecimientos atribuidos a la EP, acontecieron precisamente en ese período de tiempo. No obstante, conviene recordar que el número de pacientes incluidos en este subanálisis fue reducido .

Limitaciones del estudio:

1) RIETE es un registro donde los pacientes no son randomizados a recibir un tipo de intervención terapéutica u otra, quedando esta elección al criterio individual del médico responsable del paciente.

2) En el registro RIETE no se especifica la etiología del síncope (neuromediado, ortostático o cardiogénico). Con nuestros datos, no es posible saber si el mecanismo fisiopatológico que origina el cuadro sincopal pudo haber influenciado en la aparición y

desarrollo de alguno de los eventos clínicos analizados (sangrados, ETEV recurrente y mortalidad) .

3) Nuestro estudio no obtuvo suficientes datos para evaluar la influencia en el riesgo de sangrado de algunas variables como la insuficiencia renal, los niveles de INR, las comorbilidades y de algunos fármacos usados de forma concomitante. La particularidad de estas variables es que su valor o estatus (presencia o ausencia) puede sufrir modificaciones a lo largo del período de estudio. En nuestro análisis sólo tuvimos en cuenta sus valores basales en el momento del diagnóstico de la EP.

4) La medición de la PAS sistólica basal (menor de 90 mmHg) no fue un buen marcador de inestabilidad hemodinámica de la EP, ya que se trata de una medición única y puntal, no siendo posible conocer la evolución temporal de la misma. No obstante, conocer el estatus hemodinámico de los pacientes y su implicación en la aparición de eventos clínicos no fue uno de los objetivos de este estudio.

5) Entre las variables empleadas en el análisis de sensibilidad para la asociación entre el síncope, el sangrado mayor, la ETEV recurrente y la EP fatal, habría sido interesante incluir otras (como el cáncer) que se han relacionado específicamente, en estudios previos, con los eventos clínicos anteriormente mencionados.

6) Además de la probable presencia de factores de confusión, los resultados de los análisis de sensibilidad llevados a cabo para la ETEV recurrente y EP fatal pudieron verse afectados por el reducido tamaño de la muestra obtenida para el estudio de estos eventos clínicos.

Fortalezas del estudio:

1) Las principales ventajas de este estudio son aquellas referidas a la propia naturaleza del registro RIETE: diseño prospectivo, multicéntrico internacional que permite tener, a día de hoy, una gran muestra de vida real, representativa de la práctica clínica a nivel mundial. Otras de las fortalezas de RIETE, gracias a las características anteriormente mencionadas, es su gran capacidad para generar hipótesis relacionadas con la ETEV.

2) En nuestro estudio, las definiciones de sangrado mayor, ETEV recurrente y mortalidad, fueron claras y concisas, lo que permitió una correcta identificación de estos eventos clínicos.

3) La implicación pronóstica del síncope en el desarrollo del sangrado mayor en pacientes con EP encontrada en nuestro trabajo, ha sido corroborada en otros estudios observacionales.

7. CONCLUSIONES.

Conclusiones

1) El síncope, como forma de presentación clínica de la EP, se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de sangrado mayor independientemente del tratamiento con anticoagulación o fibrinólisis. El síncope también se asoció con una mayor probabilidad de sangrados fatales aunque la comparación con los pacientes sin síncope no fue significativa.

2) La prevalencia del síncope, en nuestra cohorte de pacientes con diagnóstico de EP, fue de 14.8%. Entre los grupos de estudio hubo diferencias significativas en cuanto a características clínicas basales, factores de riesgo de ETEV, comorbilidades, valores analíticos y tratamientos concomitantes.

3) En el momento del diagnóstico de la EP, los pacientes con síncope tuvieron una mayor prevalencia de inestabilidad hemodinámica, disfunción del VD, HTP y riesgo moderado-alto de fallecimiento según las escalas pronósticas (PESI y PESIs). El grupo del síncope se sometió con más frecuencia a tratamiento trombolítico sistémico y embolectomía pulmonar.

4) El hematoma, en cualquier localización, y la hemorragia gastrointestinal fueron los sangrados más frecuentes. Todos los tipos de sangrado, salvo el retroperitoneal, fueron más frecuentes en los pacientes con síncope. La prevalencia de TVP recurrente, no así de la EP recurrente, fue superior en el grupo del síncope. Finalmente, la mortalidad por todas las causas fue similar en ambos grupos. Como causas de fallecimiento, la EP y el sangrado fueron las más frecuentes entre los pacientes con síncope.

Conclusiones

5) La incidencia acumulada de sangrado mayor y sangrado fatal fue significativamente superior en los pacientes con síncope. El riesgo de aparición de estas complicaciones fue especialmente elevado en la primera semana tras el diagnóstico de la EP. Hubo diferencias en la incidencia acumulada específica de cada tipo de sangrado a lo largo del período de seguimiento. La incidencia acumulada de sangrado mayor entre los pacientes que recibieron trombolisis sistémica fue mayor en el grupo del síncope. El riesgo de sangrado mayor, en este subgrupo de pacientes, fue más importante en los primeros 7 días de seguimiento.

6) La incidencia acumulada de TVP recurrente fue significativamente superior en el grupo del síncope, no así la incidencia de EP recurrente.

7) La incidencia acumulada de mortalidad por EP fue significativamente superior en el grupo del síncope.

8. BIBLIOGRAFÍA.

Bibliografia

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope [2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope]. *Kardiol Pol.* 2018;76(8):1119-1198.
2. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000;102:2898–2906.
3. van Dijk JG, van Rossum IA, Thijs RD. The pathophysiology of vasovagal syncope: Novel insights. *Auton Neurosci.* 2021 Dec;236:102899.
4. Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, Beightol LA, Hoag JB, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Diedrich AM. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation* 1997;96:2509–2513.
5. Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol* 1999;246:893–898.
6. Brignole M, Deharo JC, De Roy L, Menozzi C, Blommaert D, Dabiri L, Ruf J, Guieu R. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 5;58(2):167-73.
7. Mittal S, Hao SC, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Lerman BB. Significance of inducible ventricular fibrillation in patients with coronary artery disease and unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Aug;38(2):371-6.

Bibliografia

8. da Silva RMFL, Brugada J. Cardiac and Vascular Causes of Syncope and Atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep.* 2022 Oct;24(10):1241-1249.
9. Santos Mateo JJ, Sabater Molina M, Gimeno Blanes JR. Hypertrophic cardiomyopathy. *Med Clin (Barc).* 2018 Jun 8;150(11):434-442.
10. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, Rodger M, Vonk Noordegraaf A, Klok FA. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 May 17;4:18028.
11. Ryu JH, Pellikka PA, Froehling DA, Peters SG, Aughenbaugh GL. Saddle pulmonary embolism diagnosed by CT angiography: frequency, clinical features and outcome. *Respir Med.* 2007 Jul;101(7):1537-42.
12. Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Hervé P, Lamer C, Parent F, Tardy B; PREPIC Study Group. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Sep 15;164(6):1033-7.
13. Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, Rodorigo G, Guazzaloca G, Brusi C, Valdré L, Conti E, Sartori M, Legnani C. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CALTHRO study. *Thromb Haemost.* 2010 Nov;104(5):1063-70.

14. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):416-20.
15. Leclercq MG, Lutisan JG, van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AH, van der Leur JJ, Büller HR. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost.* 2003 Jan;89(1):97-103.
16. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ.* 2005 Jul 30;331(7511):259.
17. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-2822.
18. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999;13:616-621.
19. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzynska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90:507-511.

20. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Palczewski P, Grudzka K, Krupa M, Koc M, Pruszczyk P. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:907-913.
21. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, MD, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713.
22. Lang RM, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.
23. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Áinle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019 Oct 9; 54(3):1901647.

24. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, Huisman MV, Kearon C, King CS, Knighton AJ, Lake E, Murin S, Vintch JRE, Wells PS, Moores LK. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021 Dec;160(6):e545-e608.
25. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*. 2012 May;125(5):465-70.
26. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184-188.
27. 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;155:1084-1090.
28. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, Jones NJ, Gurley JC, Bhatheja R, Kennedy RJ, Goswami N, Natarajan K, Rundback J, Sadiq IR, Liu SK, Bhalla N, Raja ML, Weinstock BS, Cynamon J, Elmasri FF, Garcia MJ, Kumar M, Ayerdi J, Soukas P, Kuo W, Liu PY, Goldhaber SZ. 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;8:1382-1392.

29. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, Maholic RL, Ross CB, Natarajan K, Fong P, Greenspon L, Tamaddon H, Piracha AR, Engelhardt T, Katopodis J, Marques V, Sharp ASP, Piazza G, Goldhaber SZ. 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;11:1401-1410.
30. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK, De Gregorio MA. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter Registry. *Chest* 2015;148:667-673.
31. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-1393.
32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.

33. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297.
34. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014 Sep 18;124(12):1968-75.
35. Kadri AN, Abuamsha H, Nusairat L, Kadri N, Abuissa H, Masri A, Hernandez AV. Causes and Predictors of 30-Day Readmission in Patients With Syncope/Collapse: A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018 Sep 18;7(18):e009746.
36. Sun BC, Derose SF, Liang LJ, Gabayan GZ, Hoffman JR, Moore AA, Mower WR, Mangione CM. Predictors of 30-day serious events in older patients with syncope. *Ann Emerg Med*. 2009 Dec;54(6):769-778.
37. Gabayan GZ, Derose SF, Asch SM, Chiu VY, Glenn SC, Mangione CM, Sun BC. Predictors of short-term (seven-day) cardiac outcomes after emergency department visit for syncope. *Am J Cardiol*. 2010;105:82–86.
38. Sandhu RK, Sheldon RS, Savu A, Kaul P. Nationwide trends in syncope hospitalizations and outcomes from 2004 to 2014. *Can J Cardiol*. 2017; 33:456–462.

39. Khera S, Palaniswamy C, Aronow WS, Sule S, Doshi JV, Adapa S, Balasubramaniam N, Ahn C, Peterson SJ, Nabors C. Predictors of mortality, rehospitalization for syncope, and cardiac syncope in 352 consecutive elderly patients with syncope. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:326–330.
40. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002 Sep 19;347(12):878-85.
41. Saravi M, Ahmadi Ahangar A, Hojati MM, Valinejad E, Senaat A, Sohrabnejad R, Khosoosi Niaki MR. Etiology of syncope in hospitalized patients. *Caspian J Intern Med.* 2015 Fall;6(4):233-7.
42. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363-2371.
43. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res.*2016;118:1340-1347.
44. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):585-93.
45. de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Jimenez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, Hernandez-Barrera V, Trujillo-Santos J, Lopez de Andres A, Carrasco-Garrido P. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014;44:942-950.

46. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):522-529.
47. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, Muriel A, Meyer G, Yusen RD, Monreal M; RIETE Investigators. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jan 19;67(2):162-170.
48. Prandoni P, Lesing A, Prins M.H, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, Bucherini E, Visonà A, Bova C, Imberti D, Camprostrini S, Barbar S. Prevalence of Pulmonary Embolism among patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med*. 2016; 315 (16): 1524-1531.
49. Frizell A, Fogel N, Steenblik J, Carlson M, Bledsoe J, Madsen T. Prevalence of pulmonary embolism in patients presenting to the emergency department with syncope. *Am J Emerg Med*. 2018 Feb;36(2):253-256.
50. Verma AA, Masoom H, Rawal S, Guo Y, Razak F; GEMINI Investigators. Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in Patients Hospitalized With Syncope: A Multicenter Cross-sectional Study in Toronto, Ontario, Canada. *JAMA Intern Med*. 2017 Jul 1;177(7):1046-1048.

Bibliografia

51. Badertscher P, du Fay de Lavallaz J, Hammerer-Lercher A, Nestelberger T, Zimmermann T, Geiger M, Imahorn O, Miró Ò, Salgado E, Christ M, Cullen L, Than M, Martin-Sanchez FJ, Di Somma S, Peacock WF, Keller DI, Costabel JP, Walter J, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Méndez A, Gospodinov B, Puelacher C, Wussler D, Koechlin L, Kawecki D, Geigy N, Strebel I, Lohrmann J, Kühne M, Reichlin T, Mueller C; BASEL IX Investigators. Prevalence of Pulmonary Embolism in Patients With Syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug 13;74(6):744-754.
52. Ammar H, Ohri C, Hajouli S, Kulkarni S, Tefera E, Fouda R, Govindu R. Prevalence and Predictors of Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients with Syncope. *South Med J*. 2019 Aug;112(8):421-427.
53. Oqab Z, Ganshorn H, Sheldon R. Prevalence of pulmonary embolism with syncope. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018; 36(4): 551-555.
54. Kadri AN, Zawit M, Al-Adham R, Hader I, Nusairat L, Almahmoud MF, Senussi M, Altibi A, Barakat A, Hernandez AV, Masri A. Prevalence of venous thromboembolism in admissions and readmissions with and without syncope: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 Jan 25;7(1):52-58.
55. Constantino G, Ruwald M.H, Quinn J, Camargo C.A, Dalgaard F, Gislason G, Goto T, Hasegawa K, Kaul P, Montano N, Numé A-K, Russo A, Sheldon R, Solbiati M, Sun B, Casazza G. Prevalence of Pulmonary Embolism in Patients With Syncope. *JAMA Inter Med*. 2018; 178(3): 356-362.
56. Pop C, Ianos R, Matei C, Mercea D, Todea B, Dicu D, Tarus M, Filip D, Kozma G, Cotoraci C, Petris A, Tint D. Prospective Study of Pulmonary Embolism Presenting as Syncope. *Am J Ther*. 2019 May/Jun;26(3):e301-e307.

57. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurole B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, Mignon F, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Lacombe P. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*. 2000 Nov;217(2):447-55.
58. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of Pulmonary Embolism by Pulmonary CT Angiography. *J Roentgenol*. 2015; 205 (2): 271-277.
59. Batty JA, Tang M. Pulmonary Embolism in Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med*. 2017 Feb 2;376(5):494-5.
60. Costantino G, Norsa AH, Amadori R, Ippolito S, Resta F, Bianco R, Casazza G, Biagiotti S, Rusconi AM, Montano N. Interobserver agreement in the interpretation of computed tomography in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2009 Nov;27(9):1109-1111.
61. Burles K, Innes G, Senior K, Lang E, McRae A. Limitations of pulmonary embolism ICD-10 codes in emergency department administrative data: let the buyer beware. *BMC Med Res Methodol*. 2017 Jun 8;17(1):89.
62. Joy PS, Kumar G, Olshansky B. Syncope: Outcomes and Conditions Associated with Hospitalization. *Am J Med*. 2017 Jun;130(6):699-706.e6.
63. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism in Patients With Syncope: Horse or Zebra? *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug 13;74(6):755-758.

64. Castelli R, Tarsia P, Tantardini C, Pantaleo G, Guariglia A, Porro F. Syncope in patients with pulmonary embolism: comparison between patients with syncope as the presenting symptom of pulmonary embolism and patients with pulmonary embolism without syncope. *Vasc Med.* 2003 Nov;8(4):257-61.
65. Jiménez D, Díaz G, Valle M, Martí D, Escobar C, Vidal R, Picher J, Sueiro A. El síncope como forma de presentación de la embolia de pulmón: valor pronóstico [Prognostic value of syncope in the presentation of pulmonary embolism]. *Arch Bronconeumol.* 2005 Jul;41(7):385-8.
66. Jenab Y, Lotfi-Tokaldany M, Alemzadeh-Ansari M-J, Seyyedi S R, Shirani S, Soudaee M, Ghaffari-Marandi N. Correlates of Syncope in Patients With Pulmonary Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; 21(8): 772-776.
67. Altinsoy B, Erboy F, Tanrıverdi H, Uygur F, Örnek T, Atalay F, Tor M. Syncope as a presentation of acute pulmonary embolism. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Jun 27;12:1023-8.
68. Seyyedi S-R, Jenab Y, Tokaldany ML, Shirani S, Sadeghian S, Jalali A. Syncope paradox in the outcome of patients with pulmonary thromboembolism: short-term and midterm outcome. *Clin Resp J.* 2016;10:90-97.
69. Iqbal U, Jameel A, Anwar H, Scribani M.B, Bischof E, Chaudhary A. Does Syncope Predict Mortality in Patients With Acute Pulmonary Embolism? A Retrospective Review. *J Clin Med Res.* 2017; 9(6): 516-519.
70. Omar HR, Mirsaeidi M, Weinstock M, Enten G, Mangar D, Camporesi EM. Syncope on presentation is a surrogate for sub- massive and massive acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2018;36:297-300.

Bibliografia

71. Ozyurt S, Ozsu S, Erbay M, Oztuna F, Gumus A, Sahin U. Syncope as a subject of the risk assessment of pulmonary thromboembolism to be used for: a cross-sectional study. *Clin Respir J*. 2018;12(6):2136-2140.
72. Lee YH, Cha SI, Shin KM, Lim JK, Yoo SS, Lee SY, Lee J, Kim CH, Park JY, Lee WK. Clinical relevance of syncope in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2018 Apr;164:85-89.
73. Roncon L, Zuin M, Casazza F, Becattini C, Bilato C, Zonzin P. Impact of syncope and pre-syncope on short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med*. 2018; 54:27-33.
74. Keller K, Hobohm L, Münzel T, Ostad M.A, Espinoza-Klein C. Syncope in haemodynamically stable and unstable patients with acute pulmonary embolism. Results of the German nationwide inpatient sample. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 15789.
75. Ploesteanu RL, Nechita AC, Andrucovici S, Delcea C, Miha EM, Gae D, Stamate SC. Is syncope a predictor of mortality in acute pulmonary embolism? *J Med Life*. 2019 Jan-Mar;12(1):15-20.
76. Beigel R, Mazin I, Goitein O, Herscovici R, Natanzon S, Chernomordik F, Ben-Zekry S, Fefer P, Grupper A, Matetzky S. Intermediate-risk pulmonary embolism: Aiming to improve patient stratification. *Eur J Intern Med*. 2019 Jul;65:32-36.
77. Natanzon SS, Matetzky S, Chernomordik F, et al. Significance of syncope at presentation among patients with pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2020;125:982-987.

Bibliografia

78. Mohebbali D, Heidinger BH, Feldman SA, Matos JD, Dabreo D, McCormick I, Litmanovich D, Manning WJ, Carroll BJ. Right ventricular strain in patients with pulmonary embolism and syncope. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):157-164.
79. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Typical symptoms for prediction of outcome and risk stratification in acute pulmonary embolism. *Int Angiol*. 2016 Apr;35(2):184-91.
80. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:2333.
81. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Marques KMJ, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1731-H1737.
82. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750-757.
83. Parato VM, Scarano M, Cicchitti V, Cannavà G, Currò A. Involvement of the right ventricle in hypertrophic cardiomyopathy and occurrence of right bundle branch block. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 1;202:75-6.
84. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011;97:473-478.

85. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011;124:2716-2724.
86. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1018-1025.
87. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011;1:365-376.
88. Vargas-Barrón J, Romero-Cárdenas A, Roldán FJ, Vázquez-Antona CA. Infarto agudo de aurícula y ventrículo derechos [Acute right atrial and ventricular infarction]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jan;60(1):51-66.
89. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 2;73(12):1463-1482.
90. Mascia G, Crotti L, Groppelli A, Canepa M, Merlo AC, Benenati S, Di Donna P, Della Bona R, Soranna D, Zambon A, Porto I, Olivotto I, Parati G, Brignole M, Cecchi F. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part I): An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2023 Feb 1;372:150.

Bibliografia

91. Keramida K, Lazaros G, Nihoyannopoulos P. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy: Patterns and implications. *Hellenic J Cardiol*. 2020 Jan-Feb;61(1):3-8.
92. Oser RF, Zuckerman DA, Gutierrez FR, Brink JA. Anatomic distribution of pulmonary embolism at pulmonary emboli at pulmonary angiography: implications for cross-sectional imaging. *Radiology* 1996; 199: 31–35.
93. Sasahara AA, Sharma GV, Barsamian EM, Schoolman M, Cella G. Pulmonary thromboembolism. Diagnosis and treatment. *JAMA* 1983; 249: 2945–50.
94. Klofas ES. Massive pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 1989; 7: 593–97.
95. Ataya A, Cope J, Alnuaimat H. Pulmonary Embolism in Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med*. 2017 Feb 2;376(5):496-7.
96. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Aug;4(4):353-8.
97. Somers VK, Abboud FM. Neurocardiogenic syncope. *Adv Intern Med*. 1996;41:399-435.
98. Pelleg A, Schulman ES, Barnes PJ. Adenosine 5'-triphosphate's role in bradycardia and syncope associated with pulmonary embolism. *Respir Res*. 2018 Jul 28;19(1):142.
99. Keller K, Hobohm L, Münzel T, Ostad MA. Syncope in the German Nationwide inpatient sample - Syncope in atrial fibrillation/flutter is related to pulmonary embolism and is accompanied by higher in-hospital mortality. *Eur J Intern Med*. 2019 Apr;62:29-36.

Bibliografia

100. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest*. 2010 Jun;137(6):1382-90.
101. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides SV, Klok FA. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4186-4195.
102. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25(9):603-5.
103. de Winter MA, van Bergen EDP, Welsing PMJ, Kraaijeveld AO, Kaasjager KHAH, Nijkeuter M. The prognostic value of syncope on mortality in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2020;76(4):527-541.
104. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Syncope and collapse in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2016 Jul;34(7):1251-7.
105. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013 Feb 19;158(4):280-6.
106. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-1389.
107. Becattini C, Agnelli G. Acute treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2020 Jan 30;135(5):305-316.

Bibliografia

108. Eikelboom JW, Quinlan DJ, O'Donnell M. Major bleeding, mortality, and efficacy of fondaparinux in venous thromboembolism prevention trials. *Circulation*. 2009 Nov 17;120(20):2006-11.
109. Spencer FA, Gore JM, Reed G, Lessard D, Pacifico L, Emery C, Crowther MA, Goldberg RJ. Venous thromboembolism and bleeding in a community setting. The Worcester Venous Thromboembolism Study. *Thromb Haemost*. 2009 May;101(5):878-85.
110. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2414-21.
111. Marti C, John G, Konstantinides S, Combes C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605-614.
112. Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez-Cantalejo E, Dalla Valle F, Piovella C, Pesavento R, Nieto Rodríguez JA, Monreal M; RIETE Group. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost*. 2010 Nov;8(11):2575-7.
113. Kresoja KP, Ebner M, Rogge NIJ, Sentler C, Keller K, Hobohm L, Hasenfuß G, Konstantinides SV, Pieske B, Lankeit M. Prediction and prognostic importance of in-hospital major bleeding in a real-world cohort of patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol*. 2019 Sep 1;290:144-149.

Bibliografia

114. Ebner M, Kresoja KP, Keller K, Hobohm L, Rogge NIJ, Hasenfuß G, Pieske B, Konstantinides SV, Lankeit M. Temporal trends in management and outcome of pulmonary embolism: a single-centre experience. *Clin Res Cardiol.* 2020 Jan;109(1):67-77.
115. Lecumberri R, Alfonso A, Jiménez D, Fernández Capitán C, Prandoni P, Wells PS, Vidal G, Barillari G, Monreal M; RIETE investigators. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2013 Oct;110(4):834-43.
116. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003 Dec 2;139(11):893-900.
117. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010 May 4;152(9):578-89.
118. den Exter PL, Woller SC, Robert-Ebadi H, Masias C, Morange PE, Castelli D, Hansen JB, Geersing GJ, Siegal DM, de Wit K, Klok FA. Management of bleeding risk in patients who receive anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. *J Thromb Haemost.* 2022 Aug;20(8):1910-1919.

- 119.Kooiman J, van Hagen N, Iglesias Del Sol A, Planken EV, Lip GY, van der Meer FJ, Cannegieter SC, Klok FA, Huisman MV. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. *PLoS One*. 2015 Apr 23;10(4):e0122520.
- 120.Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, Lankeit M, Konstantinides SV. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016 Nov;48(5):1369-1376.
- 121.Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2017 Jun 2;117(6):1164-1170.
- 122.Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008 Jul;100(1):26-31.
- 123.Palareti G, Antonucci E, Mastroiacovo D, Ageno W, Pengo V, Poli D, Testa S, Tosetto A, Prandoni P. The American College of Chest Physician score to assess the risk of bleeding during anticoagulation in patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2018 Oct;16(10):1994-2002.
- 124.Gaboreau Y, Zenatti N, Vermorel C, Imbert P, Bosson JL, Pernod G. Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: comment. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Jul;46(1):84-87.

125. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):457-60.
126. Jara-Palomares L, Jiménez D, Bikdeli B, Muriel A, Rali P, Yamashita Y, Morimoto T, Kimura T, Le Mao R, Riera-Mestre A, Maestre A, Moustafa F, Monreal M; RIETE investigators. Derivation and validation of a clinical prediction rule for thrombolysis-associated major bleeding in patients with acute pulmonary embolism: the BACS score. *Eur Respir J.* 2020 Jul 23:2002336.
127. Chopard R, Piazza G, Falvo N, et al. An original risk score to predict early major bleeding in acute pulmonary embolism: the syncope, anemia, renal dysfunction (PE-SARD) bleeding score. *Chest.* 2021;160(5):1832-1843.
128. Villiger R, Méan M, Stalder O, Limacher A, Rodondi N, Righini M, Aujesky D. Prediction of very early major bleeding risk in acute pulmonary embolism: an independent external validation of the Pulmonary Embolism-Syncope, Anemia, and Renal Dysfunction (PE-SARD) bleeding score. *J Thromb Haemost.* 2023 May 4:S1538-7836(23)00347-1.
129. Bikdeli B, Jiménez D, Hawkins M, Ortiz S, Prandoni P, Brenner B, et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost* 2018; 118: 214-224.
130. Weekes AJ, Fraga DN, Belyshev V, Bost W, Gardner CA, O'Connell NS. Intermediate-risk pulmonary embolism: echocardiography predictors of clinical deterioration. *Crit Care.* 2022 Jun 4;26(1):160.

Bibliografia

131. Aujesky D, Perrier A, Roy P-M, et al.: Validation of clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med* 2007; 261(6): 597-604.
132. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost.* 2010 Jul;8(7):1509-14.
133. Righini M, Roy P-M, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 2115–7.
134. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, Oi M, Akao M, Kobayashi Y, Toyofuku M, Izumi T, Tada T, Chen PM, Murata K, Tsuyuki Y, Saga S, Sasa T, Sakamoto J, Kinoshita M, Togi K, Mabuchi H, Takabayashi K, Shiomi H, Kato T, Makiyama T, Ono K, Kimura T. Validation of simplified PESI score for identification of low-risk patients with pulmonary embolism: From the COMMAND VTE Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020 Jun;9(4):262-270.
135. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, Solymoss S, Crowther M, Perrier A, White R, Vickars L, Ramsay T, Betancourt MT, Kovacs MJ. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* 2008 Aug 26;179(5):417-26.
136. Blondon M, Jimenez D, Robert-Ebadi H, Del Toro J, Lopez-Jimenez L, Falga C, Skride A, Font L, Vazquez FJ, Bounameaux H, Monreal M; RIETE investigators. Comparative clinical prognosis of massive and non-massive pulmonary embolism: A registry-based cohort study. *J Thromb Haemost.* 2021 Feb;19(2):408-416.

137. Fernández-Capitán C, Rodríguez Cobo A, Jiménez D, Madridano O, Ciammaichella M, Usandizaga E, Otero R, Di Micco P, Moustafa F, Monreal M; RIETE Investigators. Symptomatic subsegmental versus more central pulmonary embolism: Clinical outcomes during anticoagulation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Nov 18;5(1):168-178.
138. de Winter MA, van Es N, Büller HR, Visseren FLJ, Nijkeuter M. Prediction models for recurrence and bleeding in patients with venous thromboembolism: A systematic review and critical appraisal. *Thromb Res.* 2021 Mar;199:85-96.
139. Timp JF, Braekkan SK, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg A, Hansen JB, Rosendaal FR, le Cessie S, Cannegieter SC. Prediction of recurrent venous thrombosis in all patients with a first venous thrombotic event: The Leiden Thrombosis Recurrence Risk Prediction model (L-TRRiP). *PLoS Med.* 2019 Oct 11;16(10):e1002883.
140. Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, Martín Díaz RM, Madroñal Cerezo E, de Ancos Aracil CL, Cabello Clotet N, Perales Fraile I, Gimeno García S, Montero Hernández C, Zapatero Gavia A, Ruiz Giardín JM. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur J Intern Med.* 2016 Apr;29:59-64.
141. Ensor J, Riley RD, Jowett S, Monahan M, Snell Kie, Bayliss S, Moore D, Fitzmaurice D; PIT-STOP collaborative group. Prediction of risk of recurrence of venous thromboembolism following treatment for a first unprovoked venous thromboembolism: systematic review, prognostic model and clinical decision rule, and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016 Feb;20(12):i-xxxiii, 1-190.

Bibliografia

142. Alotaibi G, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Short- and long-term mortality after pulmonary embolism in patients with and without cancer. *Vasc Med.* 2018 Jun;23(3):261-266.
143. Lubetsky A. Pulmonary Embolism in Cancer Patients: A Review. *Isr Med Assoc J.* 2022 Mar;24(3):179-182.

9. ANEXOS.

Anexo 1. Escala de PESI original y simplificada. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda.

Parámetro	Versión original ²²⁶	Versión simplificada ²²⁹
Edad	Edad en años	1 punto (para edad > 80 años)
Sexo masculino	+10 puntos	–
Cáncer	+30 puntos	1 punto
Insuficiencia cardíaca crónica	+10 puntos	1 punto
Enfermedad pulmonar crónica	+10	
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	+20 puntos	1 punto
PA sistólica < 100 mmHg	+30 puntos	1 punto
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	+20	–
Temperatura < 36 °C	+20 puntos	–
Estado mental alterado	+60 puntos	–
Saturación arterial de oxihemoglobina < 90%	+20 puntos	1 punto
<i>Estratos de riesgo^a</i>		
	Clase I: ≤ 65 puntos; riesgo de muerte a 30 días muy bajo (0-1,6%) Clase II: 66-85 puntos; riesgo de muerte bajo (1,7-3,5%)	0 puntos: riesgo de muerte a 30 días del 1,0% (IC95%, 0,0-2,1%)
	Clase III: 86-105 puntos; riesgo de muerte moderado (3,2-7,1%) Clase IV: 106-125 puntos; riesgo de muerte alto (4,0-11,4%) Clase V: > 125 puntos; riesgo de muerte muy alto (10,0-24,5%)	≥ 1 punto: riesgo de muerte a 30 días del 10,9% (IC95%, 8,5-13,2%)

©ESC 2018

Anexo 2. Clasificación riesgo de la EP y riesgo de muerte precoz (hospitalaria y a los 30 días). Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda.

Riesgo de muerte precoz		Indicadores de riesgo			
		Inestabilidad hemodinámica ^a	Parámetros clínicos de la gravedad de la TEP y/o comorbilidades: clase PESI III-V o PESIs ≥ 1	Disfunción del VD en ETT o en angio-TC ^b	Alta concentración de troponinas cardiacas ^c
Alto		+	(+) ^d	+	(+)
Intermedio	Intermedio-alto	-	+ ^e	+	+
	Intermedio-bajo	-	+ ^e	Uno positivo o ninguno	
Bajo		-	-	-	Evaluación opcional; si se realiza, es negativa

©ESC 2018

Clasificación de riesgo de la EP y riesgo de muerte precoz (hospitalaria y a los 30 días)

Anexo 3. Artículo con referencia bibliográfica nº 52.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativo/os	Estratificación de riesgo EP (definición)
Ammar et al/2019 (52).	Retrospectivo. Búsqueda de diagnósticos de inclusión por el código CIE-10. Prevalencia y predictores de EP en pacientes hospitalizados por síncope.	Síncope: pérdida brusca de conciencia con pérdida de tono postural. No se incluyen en la definición pacientes con presíncope, mareo o vértigo. ** Tipos de síncope. Taquicardia > 100 lpm. Taquipnea > 20 rpm. Hipotensión arterial: TAS < 90 mmHg. Troponina I positiva si valor > percentil 99 del valor normal.	408 pacientes con síncope entre mayo 2015 y junio 2017.	Síncope secundario a EP vs síncope no secundario a EP.	No se realiza.
Prevalencia síncope/EP	Inestabilidad hemodinámica (HD)	Características basales	Factores pronósticos	Mortalidad	
Vasovagal: 65 pacientes (15,9%). Ortostático 116 (28,4%). Indeterminado 111 (27,2%). Situacional 15 (3,7%). Cardiogénico 76 (18,6%). EP 25 (6,1%)	No reportado.	- Edad Media de pacientes con EP: 68,3+/-15,3 años. - De los 76 TAC realizados, 21 mostraron signos de EP: 14 pacientes con afectación de la arteria pulmonar principal, 1 arteria lobar, 6 arteria segmentaria. - Los pacientes con síncope secundario a EP tuvieron mayor tasa de: taquicardia 48% vs 16%, disnea 44% vs 6,3%, dolor torácico 36% vs 5%, inmovilización por cirugía reciente 24% vs 4,1%, DVD 64% vs 6,8%, p<0,001, taquipnea 12% vs 2,1%, p 0,003, antecedente TVP 20% vs 8,9%, p 0,07.	UNIVARIANTE: Disnea, taquipnea, dolor torácico, troponina positiva, inmovilización, taquicardia, TAS, saturación de O ₂ , DVD se asociaron significativamente (p<0,05) con la aparición de EP en pacientes con síncope (el antecedente de TVP fue no significativo). MULTIVARIANTE: Sólo la DVD y la troponina positiva mantuvieron la significación (p<0,05).	Datos no reportados.	

**** Síncope ortostático:** caída sintomática de TAS > 20 mmHg, TAD > 10mmHg o descenso de la TAS a menos de 90mmHg tras incorporarse desde **sedestación** o decúbito. **Vasovagal:** evento **precipitante** con **pródromos** típicos o test mesa basculante positivo. **Situacional:** pérdida de consciencia tras orinar, toser, defecar o tragar. **Síndrome seno carotídeo:** síncope tras actividades que presionan o estrechan el seno carotídeo. **Cardiogénico:** estenosis valvular severa, obstrucción flujo sanguíneo, elevación de troponina, cambios ECG en caso de sospecha de IAM. Bradicardia < 40 lpm, bloqueo **sinoatrial**, pausas **sinusales** > 3 segundos, BAV **Mobitz 2** o avanzado, disfunción marcapasos, bloqueo alternante de rama, taquicardias **supraventriculares** o ventriculares paroxísticas.

Anexo 4. Artículo con referencia bibliográfica nº 66.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativo/os	Estratificación de riesgo (definición)
Jenab et al./2015 ⁽⁶⁶⁾	<p>Prospectivo.</p> <p>Relación entre el síncope y la EP. Hallazgos clínicos y de imagen, factores de riesgo.</p>	<p>ESC.</p> <p>Trombo en silla de montar (en la bifurcación de las dos arterias pulmonares principales), central (arterias principales hasta segmentarais), periférico (desde segmentarais hasta subsegmentarais).</p> <p>Disfunción VD: dilatación del VD o disfunción diastólica.</p> <p>Dilatación VD: diámetro VD >34mm.</p> <p>Disfunción diastólica: TAPSE <26mm o velocidad pico doppler en anillo tricuspídeo <10 cm/s.</p>	<p>335 casos consecutivos de EP, ingresados en centro hospitalario entre septiembre 2007 y septiembre 2012.</p>	<p>Síncope vs No síncope.</p>	<p>No realizada en el estudio.</p>
Prevalencia síncope/EP	Inestabilidad hemodinámica (HD)	Características basales	Factores pronósticos	Mortalidad	
<p>36 pacientes con síncope (10.7%).</p>	<p>TAS<90mmHg: 2.8% con síncope vs 4% sin síncope, p 0.999.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad Media 60,36 +/-17 años. No diferencias entre grupos. 121 pacientes (57%) tuvieron, al menos, un factor de riesgo para EP (obesidad, cáncer, cirugía o viaje en avión recientes, uso de estrógenos, inmovilización >3días, historia de TVP o EP previa). 27.8% inmovilizados > 3días. El grupo con síncope tuvo una prevalencia de EP previa dos veces superior a la del grupo sin síncope (p 0.086). - No hubo diferencias entre los grupos con respecto a los síntomas de presentación. El más frecuente fue la disnea (88.7%) vs 28.4%/85 sin síncope, p>0.05. - El 29% (97) recibieron trombolisis (estreptokinasa): 33%/12 síncope vs 28.4%/85 sin síncope, p>0.05. - La TVP fue más frecuente en pacientes sin síncope (44% vs 36%), 58 con TVP proximal sin síncope (30%) vs 6 con síncope (24%), p no significativa. - DVD por ETT 94% con síncope vs 72% sin síncope, p 0.04. - PESIs puntuación 0.64+/-0.68 con síncope vs 0.75+/-0.8 sin síncope, p 0.56. PESIs=>1, 52.8% vs 54.5%, p 0.843. - Localización trombo: 13% segmentario/subsegmentario, 12% silla de montar (24%/8 síncope vs 11%/29 sin síncope, p 0.044). 	<p>MULTIVARIANTE:</p> <p>Se incluyeron: trombo en silla de montar, DVD, EP previa. DVD (OR 11.7, IC95% 1.49-83, p 0.019), trombo en silla de montar (OR 2.36, IC95% 0.95-5.84, p 0.064) son factores independientes para el síncope en pacientes con EP.</p>	<p>Mortalidad hospitalaria 7.2% (24), 22 en el grupo sin síncope (7.4%) y 2 (5.6%) en el grupo con síncope, p 0.999.</p>	

Anexo 5. Artículo con referencia bibliográfica nº 67.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativo/os	Estratificación de riesgo (definición)
Alinsy et al/ 2016 (67).	Retrospectivo. Determinar características clínicas y pronósticas de los pacientes con síncope en la EP.	ESC. Presentación precoz: tiempo desde la aparición de los síntomas hasta ingreso hospitalario inferior a 24 horas. DVD: diámetro VD/diámetro VI >1 por TAC o presión sistólica en arteria pulmonar >30 mmHg por EIT.	179 pacientes con EP entre enero 2013 y mayo 2015.	Síncope vs No síncope.	No realizada en el estudio.
Prevalencia síncope/EP 23 síncope (13%).	Inestabilidad hemodinámica (HD) TAS<90mmHg 4% vs 2%, p 0.42. FC>120 lpm 35% vs 15%, p 0.023.	Características basales Los pacientes con síncope: EP diagnosticada por TAC en 18 (78%) y por gammagrafía V/P en 5 (22%). Síncope vs no síncope: - No diferencias en la edad, comorbilidades (Cáncer, DM, HTA, enfermedad cardiopulmonar), síntomas de presentación (disnea, dolor torácico, hemoptisis, tos), - FR>30 rpm 26% vs 5%, p 0.008. - Troponina positiva 80% vs 39%, p 0.001. - IS 30% vs 14%, p 0.059 - Trombo central 83% vs 43%, p 0.002. - DVD 91% vs 68%, p 0.021. - Trombolisis en HD inestables 17.4% vs 14%, p 0.751.	Factores pronósticos MULTIVARIANTE: (determinar factores independientes asociados con la ocurrencia de síncope en la EP) En el análisis se incluyó edad>60 años, presentación precoz, enfermedad cardiopulmonar, DM, FC >120 lpm, FR > 30 rpm, % troponina positiva, IS, trombo central, DVD. Trombo central (OR 9.08) y troponina positiva (OR 4.67) fueron predictores independientes de síncope en pacientes con EP.	Mortalidad Mortalidad a los 30 días, 10% en paciente sin síncope y 13% pacientes con síncope, p 0.716.	

Anexo 6. Artículo con referencia bibliográfica n° 68.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativo/os	Estratificación de riesgo (definición)
Seyyedi et al/ 2016 ⁽⁶⁸⁾ .	<p>Prospectivo. Estudio unicéntrico de pacientes ingresados en servicio de urgencias.</p> <p>Comparar eventos precoces y a medio plazo en pacientes con EP con y sin síncope. Investigar si el síncope es un factor independiente de eventos en pacientes con EP.</p>	<p>ESG.</p> <p>Trombo en silla de monta (en la bifurcación de las arterias principales ocupando ambas inclusive), central (arterias pulmonares principales hasta segmentarias), periférico (desde segmentarias hasta subsegmentarias).</p> <p>Sangrado mayor (sangrado fatal, intracranéal, necesidad de transfusión).</p> <p>Eventos a los 30 días, muerte o uno de los siguientes: VM, inestabilidad HD (TAS<90mmHg).</p> <p>DVD: diámetro VD > 34mm, TAPSE <16mm o velocidad pico doppler en anillo tricúspideo < 10 cm/s.</p>	<p>351 pacientes consecutivos con EP entre diciembre 2006 y mayo 2013.</p>	<p>Síncope vs No síncope.</p>	<p>No realizada en el estudio.</p>
Prevalencia síncope/EP (11.1%).	<p>Inestabilidad hemodinámica (HD)</p> <p>11 pacientes HD inestables (3%)</p> <p>TAS<90mmHg:</p> <p>0 pacientes con síncope vs 3 sin síncope, p 0.999.</p> <p>IS 0.84 +/-0.18 vs 0.81 +/-0.23, p 0.381.</p>	<p>Características basales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad Media 60.21 +/-16.9, TA media 128.78+/-24 (sin diferencias), factores predisponentes (cáncer, cirugía o viaje en avión recientes, uso de estrógenos, inmovilización >3días, historia de EP previa) sin diferencias entre los grupos, salvo en la frecuencia de EP previa (15% en paciente con síncope vs 6%, p 0.045). - Los pacientes con síncope presentaban menor frecuencia de dolor torácico (30,8% vs 51,4%, p 0.015). - SIQ3T3, 43% vs 28%, p 0.044. - Trombolisis 33% vs 28,5%, p 0.533. - DVD 94.7% vs 72,5%, p 0.003. - Sangrado mayor 6,3% (22 pacientes); 3 pacientes con síncope vs 19 sin síncope, p 0.723. - Todos los pacientes se siguieron correctamente hasta los 30 días, con un total de 50 eventos adversos (34 fallecidos), 4 VM, 11 HD inestables. Eventos adversos en síncope 12,8% (5/39) vs No síncope 14,4% (45/312), p 0.787. - 325 pacientes se siguieron 4 meses. 	<p>Factores pronósticos</p> <p>UNIVARIANTE:</p> <p>En los pacientes con síncope son menos probables los eventos adversos a los 30 días y fallecimiento que en los pacientes sin síncope (OR 0.87, p 0.78; OR 0.47, p 0.31, respectivamente).</p> <p>Síncope menor probabilidad de fallecimiento a medio plazo (OR 0.26, p 0.065).</p> <p>MULTIVARIANTE:</p> <p>Ajuste por FC >100 lpm, DVD, derrame pleural para eventos adversos y mortalidad a los 30 días, el síncope continuó sin alcanzar significación (OR 0.58, OR 0.39 respectivamente).</p> <p>Ajuste por dolor torácico y DVD, el síncope se asoció significativamente con menor riesgo de muerte (OR 0.223, p 0.038).</p>	<p>Mortalidad</p> <p>Mortalidad a los 30 días, 9,7% (34 pacientes), 5.1% síncope vs 10,3% sin síncope (p 0.401).</p> <p>Desde el primer mes hasta el cuarto, la tasa de mortalidad fatal, 5 sangrados, 32 por otras causas).</p>	

Anexo 7. Artículo con referencia bibliográfica nº 69.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativo/os	Estratificación de riesgo EP (definición)
Iqbal et al/2017 ⁽⁶⁹⁾ .	Retrospectivo. Prevalencia síncope, características clínicas y factores predictores de síncope.	ESC. Localización trombo: central en una de las arterias principales, periférico si afecta segmentaria, subsegmentaria o lobar. DVD: VD/VI >0.9 o hipocinesia VD (según la AHA).	219 pacientes con EP ingresados en hospital terciario entre julio 2014 y julio 2016.	Síncope vs no síncope.	No se realiza.
Prevalencia síncope/EP 15 síncope (6.8%).	Inestabilidad hemodinámica (HD) Datos no reportados.	Características basales - No diferencias en edad media 60.5 vs 64,5 años, IMC, comorbilidades (insuficiencia renal crónica, ICC, DM, inmovilización, coronariopatía, ETEV previa, cáncer), DVD, FC >100 lpm, troponina I elevada. Síncope vs No síncope: - EPOC 33.3% vs 13.7%, p 0.056. - Hemoptisis 13% vs 3%, p 0.09, disnea 40% vs 75%, p 0.006, hipotensión arterial 26.7% vs 7.4%, p 0.03. - Estancia media 6.7 días vs 6.4 días, p 0.783.	Factores pronósticos MULTIVARIANTE: Todas las variables con p <0.2 se incluyeron en el análisis de predictores de síncope. Sólo la hipotensión arterial fue un predictor de síncope, OR 5.23, (IC95% 1.3-19.7, p 0.014) . La disnea fue significativa y mayor en pacientes sin síncope, OR 0.206 (IC95% 0.068-0.62, p 0.005).	Mortalidad Mortalidad a los 30 días 8.3%. Síncope 21.3% vs no síncope 7.4%, p 0.096.	

Anexo 8. Artículo con referencia bibliográfica nº 70.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativo/os	Estratificación de riesgo EP (definición)
Omar et al/ 2017 ⁽⁷⁰⁾ .	Retrospectivo. Características clínicas, predictores y eventos en pacientes con EP que presentan síncope dentro del cuadro clínico inicial (diagnósticos CIE-9).	ESC. EP masiva: EP asociada a TAS<90mmHg, necesidad de inotópicos. EP submasiva: EP con TAS>90mmHg, con DVD o necrosis miocárdica. DVD (uno de los siguientes): dilatación VD o hipocinesia por ETT, BNP elevado, necrosis miocárdica (troponina I > 0.4 ng/ml)	552 pacientes con EP entre 2010 y 2015.	Síncope vs No síncope	No realizada en el estudio.
Prevalencia síncope/EP	Inestabilidad hemodinámica (HD)	Características basales	Factores pronósticos	Mortalidad	
68 síncope (12.3%).	TAS<90mmHg síncope vs no síncope: 14.7% vs 2.9%, p<0.001. FC>100 lpm 27.9% vs 32.2%, p 0.47.	No diferencias en los grupos con respecto a la edad, comorbilidades (EPOC, DM, cáncer, TVP previa, EP previa). Síncope vs no síncope: LES 7.4% vs 2.1%, p 0.012. Alto % de anticoagulados en el momento del diagnóstico 39.7% vs 42%, p 0.655. Antiagregación: AAS 33% vs 37%, clopidogrel 13.2% vs 7.2%, p 0.095. SatO2<88%: 15% vs 3%, p<0.001. No diferencias en FR, SatO2 media, ni datos analíticos (valor medio troponina, BNP, lactato). Dilatación VD 42% vs 22.8%, p 0.005 Hipocinesia VD 33% vs 18%, p 0.016. VM 10.3% vs 3.5%, p 0.02. Trombolisis 7.4% vs 1.7%, p 0.014.	Los pacientes con síncope se asociaron de forma significativa a TAS<90mmHg (OR 5.7, p<0.001), satO2<88% con aire ambiente (OR 5.5, p<0.001), necesidad de VM (OR 3, p 0.014). También mayor probabilidad de dilatación de VD (OR 2.48, p 0.006), hipocinesia VD (OR 2.28, p 0.018) y precisar trombolisis (OR 4.7, p 0.008). MULTIVARIANTE PARA EP MASIVA: Síncope es un predictor independiente (OR 2.45, p 0.03) tras ajuste por edad, sexo, necesidad de antibioterapia, pico creatinina, satO2 <88% y FR>100 lpm al ingreso.	Mortalidad hospitalaria: Síncope vs no síncope 1.5% vs 3.3%, p 0.412.	

Anexo 9. Artículo con referencia bibliográfica nº 71.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativo/os	Estratificación de riesgo EP (definición)
Ozyurt et al/ 2018 (71).	Retrospectivo. Intervinieron 3 centros. Asociación entre la clasificación de riesgo de la ESC y el síncope en pacientes con EP. Se excluyeron pacientes con TAS >90 mmHg (alto riesgo).	ESC DVD: VD/VI >0.9, hipocinesia de VD.	322 pacientes con EP entre los años enero 2012 y diciembre 2016.	Síncope vs No síncope.	ESC
Prevalencia síncope/EP	Inestabilidad hemodinámica (HD) No se incluyeron datos.	Características basales No diferencias entre los grupos con respecto a la edad, síntomas de presentación (disnea, dolor torácico, hemoptisis), TA, FR, FC o saturación O ₂ . Los pacientes con síncope tuvieron mayor tasa de DVD 87.5% vs 37.3%, p<0.001, elevación troponina 93.8% vs 44.4%, p<0.001. PESis alto riesgo 100% vs 69.5%, p 0.009. Clasificación de riesgo ESC (síncope vs no síncope): - Intermedio-alto 81.3% vs 22% - Intermedio-bajo 18.7% vs 53% - Bajo 0% vs 25%. 73.6% del total de las EP fue tratada en fase aguda con HBPM, 19.9% HNF, 5.6 % trombolisis, 0.9% filtro vena cava. Trombolisis en 7 pacientes con síncope (43.8%).	Factores pronósticos UNIVARIANTE: Variables asociadas al síncope: aumento troponina (OR 16.8, IC 95% 2.4-111.7, p<0.004), DVD por ETT (OR 3.5, IC95% 1.67-7.36, p<0.01). MULTIVARIANTE (troponina, PESis y DVD no incluidos en el análisis, por ser parámetros incluidos en la escala de riesgo de la ESC): FC (OR 1.03, IC95% 1-1.07, p 0.027), Riesgo intermedio-alto (OR 30.9, IC95% 3.7-257.7, p 0.002), fueron factores predictores de síncope en pacientes con EP.	Mortalidad En todos los pacientes con EP, la mortalidad hospitalaria 8.4% y a los 30 días 11.8%. Síncope 25% vs no síncope 11.1%, p no significativa.	

Anexo 10. Artículo con referencia bibliográfica nº 72.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativos	Estratificación de riesgo EP (definición)
<p>Lee et al/2018 ⁽⁷²⁾.</p> <p>45 síncope. Prevalencia 4,2%.</p>	<p>Retrospectivo.</p> <p>Prevalencia e incidencia del síncope en pacientes con EP. Factores clínicos asociados con el síncope y relación entre síncope y eventos a corto plazo (mortalidad y eventos adversos).</p>	<p>Definición de síncope según ESC (valorado por dos facultativos).</p> <p>Mortalidad hospitalaria por EP: fallecimiento por causa directa de EP y que no puede ser atribuida a otra noxa.</p> <p>Evento adverso: muerte relativa a EP. Necesidad de tratamiento intensivo, trombolisis, RCP, VM, inotrópicos, fracaso respiratorio.</p> <p>Dilatación VD (ETT, TAC): diámetro VD/VI \geq1.</p>	<p>1084 pacientes con EP entre los años marzo 2003 y diciembre 2016.</p>	<p>Pacientes con EP con síncope vs EP sin síncope.</p>	<p>ESC</p>
<p>Prevalencia síncope/EP</p>	<p>Inestabilidad hemodinámica (HD)</p> <p>Síncope vs no síncope: No diferencias en cuanto a datos de inestabilidad HD. TAS <90 mmHG: 4.4% vs 3.7%, p 0.681. FC >110 lpm: 15.6 vs 15.1%, p 0.29.</p>	<p>Características basales</p> <p>Síncope vs no síncope: - Edad, comorbilidades y PESI score sin diferencias entre ambos grupos. - EP riesgo alto: no diferencias. Intermedio: 86.7% vs 525, p<0.001. Bajo: 8.9% vs 44%, p<0.001. - E. Adversos: 17.8% vs 9.4%, p 0.07. - Dilatación VD: 64.4% vs 36%, p<0.001. - Trombolisis: 17.8% vs 4.6%, p 0.002. - EP central: 69% vs 33%, p<0.001</p>	<p>Factores pronósticos</p> <p>Predictores de síncope: Multivariante, EP no provocada (OR 8.046, p<0.001), sexo femenino (OR 3.4, p 0.01), EP central (OR 2.8, p 0.009), troponina I (OR 2.8, p<0.001).</p> <p>Predictores de E. Adversos: Multivariante, PESI IV-V (OR 3.1, p<0.001), EP central (OR 3.2, p <0.001), dilatación VD (OR 2.3, p<0.001). <u>Síncope no demostró significación.</u></p>	<p>Mortalidad</p> <p>Mortalidad intrahospitalaria relacionada con EP: 2.2% vs 1.4, p 0.47.</p>	

Anexo 11. Artículo con referencia bibliográfica nº 73.

Autor/año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativo/os	Estratificación de riesgo EP (definición)
Roncon et al/ 2018 ⁽⁷³⁾ .	<p>Prospectivo (IPER*).</p> <p>Prevalencia de síncope/presíncope en pacientes con EP</p> <p>Valor pronóstico y mortalidad a los 30 días según estatus hemodinámico al ingreso.</p>	<p>ESC**</p> <p>Inestabilidad hemodinámica: PAS \leq 90 mmHg o caída \geq 40mmHg durante más de 15 minutos.</p> <p>DVD: uno de los siguientes: diámetro telediastólico VD/VI $>$ 1 en el plano 4 cámaras; diámetro telediastólico VD/VI $>$ 0,6 en eje largo paraesternal o subcostal 4 cámaras; gradiente presión VD-AD $>$ 30mmHg.</p>	<p>1716 pacientes con EP entre los años septiembre 2006- agosto 2010.</p>	<p>Síncope/presíncope vs no síncope/presíncope.</p> <p>Síncope vs presíncope.</p>	<p>ESC</p>
Prevalencia síncope/EP	Inestabilidad hemodinámica (HD)	Características basales	Factores pronósticos	Mortalidad	
<p>458 síncope/presíncope.</p> <p>Prevalencia 26.6%. (219 síncope, 239 presíncope).</p>	<p>Al ingreso:</p> <p>16 % síncope/presíncope vs 6% no síncope/presíncope, $p < 0.001$.</p> <p>IS 0.9+/-0.3 vs 0.7+/-0.2, $p < 0.001$.</p> <p>21.5% síncope vs 12.6% presíncope, $p < 0.01$.</p> <p>Inestabilidad HD Síncope vs presíncope: DVD ingreso 68% vs 96.7%, $p 0.003$</p> <p>DVD al alta 14.9% vs 13.3%, $p 0.90$</p> <p>Trombolisis 53% vs 36.6%, $p 0.16$.</p>	<p>S/preS vs No S/preS: Edad 71.75+/- 15 vs 69.3+/-15.3, $p 0.003$.</p> <p>Trombolisis 17.6% vs 8.2% ($p < 0.001$).</p> <p>DVD, no diferencias.</p> <p>Síncope vs presíncope: TAS 113+/-30 vs 119+/-25.3, $p 0.003$.</p> <p>Troponina +, 56.9% vs 47.5%, $p 0.04$.</p> <p>Trombolisis 22.8% vs 12.9%, $p 0.006$.</p> <p>Edad, DVD, IS no diferencias.</p>	<p>MULTIVARIANTE:</p> <p>En pacientes HD inestables con EP, el presíncope se asocia con un mayor riesgo de mortalidad 30 días independientemente de la DVD, edad, niveles de troponina y uso de trombolisis. RR 2.13 (IC95% 1.08-4.22, $p 0.02$)</p>	<p>Mortalidad por todas las causas a los 30 días: S/preS 42.5% vs no S/preS 6.2%, $p < 0.001$.</p> <p>Síncope 37.4% vs Presíncope 47.2%, $p 0.03$.</p> <p>HD inestables: Síncope 21.2% vs presíncope 43.3%, $p 0.04$.</p> <p>No diferencias en HD estables.</p>	

* IPER: Italian Pulmonary Embolism Registry (registro multicéntrico, prospectivo).

** Definición de síncope según la ESC: pérdida transitoria de consciencia de inicio brusco, duración corta y recuperación completa y espontánea.

Presíncope: no existe una pérdida completa del nivel de consciencia.

Anexo 12. Artículo con referencia bibliográfica nº 74.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupos comparativos	Estratificación de riesgo EP
Keller et al/ 2018 (74)	<p>Retrospectivo.</p> <p>Registro nacional alemán.</p> <p>Investigar la patogénesis del síncope en pacientes con EP y hemodinámicamente estables e identificar predictores de eventos en este grupo de pacientes. Evaluar el beneficio de la trombolisis. Investigar el impacto del síncope en la tasa de mortalidad hospitalaria en pacientes con EP estables e inestables hemodinámicamente.</p>	<p>ESC</p> <p>Enfermedad pulmonar crónica: asma bronquial, EPOC, hipertensión pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal: incluye cualquier estadio. - Coagulopatías: hemoftia, púrpura, coagulación intravascular diseminada. - Trombofilia: déficit antitrombina III, déficit proteína C y S, mutación gen protrombina, mutación factor V Leyden, síndrome antifosfolípido. - Ictus: isquémico y hemorrágico. 	<p>345.889 pacientes diagnosticados de EP entre 2011 y 2014. 7.936 con síncope.</p>	<p>EP hemodinámicamente estable: Síncope vs No síncope,</p> <p>EP hemodinámicamente inestable: Síncope vs No síncope.</p> <p>EP y síncope: Supervivientes vs No supervivientes.</p>	<p>ESC</p>
Prevalencia síncope/EP	Inestabilidad hemodinámica (HD)	Características basales	Factores pronósticos	Mortalidad	
Prevalencia síncope en la cohorte de pacientes con EP, 2.3%.	293.640 HD estables (6.792 síncope), 52.249 HD inestables (1.144 síncope).	<p>- EP HD estable: Los pacientes con síncope eran mayores, más frecuentemente obesos y con menor estancia hospitalaria. Salvo la cirugía ortopédica, el resto de los factores de riesgo de ETEV (otras cirugías, cáncer...) fueron más frecuentes en el grupo sin síncope.</p> <p>Las comorbilidades (ICC, EPOC, CI) fueron más frecuentes en los pacientes con síncope.</p> <p>Este grupo (comparado con aquellos sin síncope) se trató con más frecuencia con trombolisis (210/6792), 3.1%.</p> <p>La mortalidad fue menor comparada con los no tratados (2% vs 6.6%, p 0.004). Más sangrados intracerebrales (1.4% vs 0.3%, p 0.029).</p> <p>- EP HD inestables: Pacientes con síncope son significativamente mayores, más frecuentemente con coronariopatía, ICC, FA, sd seno enfermo y DVD.</p> <p>La trombolisis fue similar entre pacientes con y sin síncope (17.7% vs 18%, p 0.34).</p> <p>- EP HD estables con síncope supervivientes vs no supervivientes: Los no supervivientes eran 7 años mayor, más comorbilidades (cáncer, ICC, FA, IR, coagulopatías, neumonía) y DVD.</p>	<p>- EP y síncope: Predictores estadísticamente significativos de síncope tras el análisis uni y multivariante: edad, obesidad, cáncer, EPOC, IR, ictus, sd seno carotídeo, neumonía, síndrome nodo sinusal, marcapasos o DAI disfuncionantes, taquicardia y DVD.</p> <p>IR y DVD tuvieron prevalencia creciente o elevada a través de todos los grupos edad sugiriendo un papel más crucial en el desarrollo de síncope.</p> <p>- Predictores independientes de mortalidad por todas las causas en EP HD estable con síncope: Univariante: edad, obesidad, cáncer, coronariopatía, ICC, HTA, IR, coagulopatías, FA/fluter, neumonía, DVD.</p> <p>Multivariante: todos los anteriores mantuvieron la significación salvo coronariopatía.</p> <p>- HD estables con síncope tratados con trombolisis tuvieron menor riesgo de morir en el hospital, OR 0.42 tras ajuste por edad, sexo y comorbilidades.</p>	<p>HD inestable vs estable: 55% vs 7.6%.</p> <p>EP HD estable: Síncope vs no síncope: 6.4% vs 7.6%, p<0.001</p> <p>EP HD inestable: Síncope vs no síncope: 48.4% vs 55%, p<0.001.</p> <p>Síncope en HD estables, OR 0.83, p<0.001, HD inestables OR 0.75, p<0.001. Mismos resultados tras ajuste por edad, sexo y comorbilidades (OR 0.73 y 0.65, p<0.001).</p> <p>Supervivencia acumulada (ajustada por edad y género) relativa a la estancia hospitalaria benefició a los pacientes con EP HD estables con síncope, RR 0.72, p<0.001, RR 0.69, p<0.001 tras ajuste por edad, género y comorbilidades.</p>	

Anexo 13. Artículo con referencia bibliográfica nº 76.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativo/os	Estratificación de riesgo EP (definición)
Beigel et al/2019 (76).	Retrospectivo. Identificar aquellos pacientes con EP de riesgo intermedio que no se deteriorarán hemodinámicamente a pesar de la afectación del VD.	<p>ESC</p> <p>Deterioro clínico o necesidad de ESCALAR tratamiento (uno de los siguientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inestabilidad HD (ESC). - Vasopresores para una TAS>90mmHg. - Reanimación cardiopulmonar. - Ventilación mecánica. - Tratamiento de reperfusión. - Mortalidad hospitalaria. <p>DVD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAC: diámetro VD/VI >=0,9, desplazamiento septo interventricular hacia VI, regurgitación de contraste hacia la cava inferior. - ETT: Diámetro VD/VI >=1, diámetro VD >35mm en sección media o 41mm en la base, disfunción contractilidad. 	Entre los años 2008-2014, 179 pacientes con EP y riesgo intermedio con afectación de VD por prueba de imagen (TAC y/o ETT) o troponina I elevada.	Pacientes con EP riesgo intermedio. Escalada en tratamiento vs No escalada.	ESC
Prevalencia síncope/EP 34 (18,9%) pacientes con síncope (11 (42%) en grupo escalada de tratamiento, 23 (15%) grupo no escalada).	Inestabilidad hemodinámica (HD) No reportado.	Características basales - Edad Media 66+/- 16 años. - PESIS escala: 0 en 41%, I-II en 48%. - ECG: taquicardia sinusal 56%, inversión onda T 37%. - Elevación troponina I: 75%. - DVD: TAC 80%, ETT 70%. - HTP: 78%. - Anticoagulación 98% (HNF en 90% de los pacientes). - Deterioro clínico o escalada en el tratamiento 15%. 17 terapias de reperfusión (9,5%), 6 tratamientos inotrópicos (3,4%). - Sangrado: 21 pacientes (12%). En 12, sangrado mayor.	Factores pronósticos UNIVARIANTE: * Pacientes que precisaron escalar tratamiento tuvieron significativamente mayor tasa de sincopes (42% vs 15%, p 0.001), disfunción de VD (TAC y ETT), troponina positiva, alteraciones en ECG (FA, T invertida, taquicardia sinusal). MULTIVARIANTE: SINCOPE (RR 2.8, IC95% 1.1-7.1, p 0.03), Disfunción severa VD en ETT (RR 3.5, IC95% 1.4-9.3, p 0.03) son predictores independientes de escalada en el tratamiento.	Mortalidad Mortalidad hospitalaria 1.1% (2 pacientes). Mortalidad a los 30 días 1.7% (3 pacientes).	

* En el estudio de Beigel et al se diseña una escala (0-4) predictiva de mala evolución para los pacientes de su cohorte (embolia pulmonar con riesgo intermedio) usando los parámetros considerados de alto riesgo en el estudio uni y multivariante.

Se asignó un punto a cada uno de los siguientes: síncope, disfunción de VD moderada-severa, elevación de la troponina, ratio VD/VI >0.1425 por TAC. Un ECG normal atribuye un punto negativo. Un incremento en la escala de 0 a 4 se asoció con un aumento significativo del riesgo de deterioro clínico o necesidad de escalar tratamiento (p<0.001). Los pacientes con 0 puntos tenían una probabilidad del 2% de necesitar escalar el tratamiento inicial (p<0.001) y aquellos con 4 puntos tenía una probabilidad de hasta el 57% (p<0.001).

Anexo 14. Artículo con referencia bibliográfica nº 77.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativo/os	Estratificación de riesgo EP (definición)
Natazon et al/ 2019 (77).	<p>Retrospectivo.</p> <p>Implicación clínica y pronóstica del síncope en pacientes con EP y DVD (riesgo intermedio de la ESC y submasivo según las guías americanas de EP)</p>	<p>ESC.</p> <p>Eventos adversos mayores, uno de los siguientes: 1) Caída de TAS >90 mmHg durante \geq 15 min y signos de hipoperfusión, necesidad de vasopresores (para TAS >90mmHg), RCP; 2) VM; 3) Trombolisis o embolotomía quirúrgica; 4) Mortalidad hospitalaria.</p> <p>DVD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAC: diámetro VD/VI \geq0,9, desplazamiento septo interventricular hacia VI, regurgitación de contraste hacia la cava inferior. - ETT: Diámetro VD/VI \geq1, diámetro VD >35mm en sección media o 41mm en la base, disfunción contractilidad. 	<p>212 casos consecutivos de EP de riesgo intermedio (DVD) ingresados en unidad cardiológica de cuidados intensivos entre 2008 y 2017.</p>	<p>Síncope vs No síncope.</p>	<p>ESC</p>
Prevalencia síncope/EP	Inestabilidad hemodinámica (HD)	Características basales	Factores pronósticos	Mortalidad	
40 síncope (19%).	7 pacientes con síncope (18%) vs 5(3%), p 0.002.	<ul style="list-style-type: none"> - No diferencias en características basales (edad media 64.6+/-17.2 vs 67.3+/-12.7, tabaquismo, IMC, HTA, dislipemia, DM, coronariopatía, cáncer, inmovilización, anticoagulación oral previa, ETEV previa, FC, TAS y satO2). - SIQ313, 33% vs 26%, p<0.001. - Diámetro medio VD/VI 1.7+/-0.6 vs 1.4 +/-0.4, p 0.01. - DVD moderada/severa 58% vs 40%, p 0.08. - Eventos adversos mayores 11(29%) vs 16(9%), p 0.003. - Tratamiento inotrópico 4(10%) vs 1(0,6%), p 0.005. - VM 4(10%) vs 3(2%), p 0.03. - No diferencias en trombolisis o embolotomía. - Sangrado de cualquier causa 9 (23%) vs 15 (9%), p 0.02. No diferencias en sangrado mayor. 	<p>MULTIVARIANTE:</p> <p>Tras ajuste por factores de confusión potenciales (características basales diferenciales y resultados de imagen que indican mayor DVD), SÍNCOPES es un factor independiente de eventos adversos mayores. OR 3.8 (IC95% 1.48-9.76, p 0.005). El diámetro VD/VI también fue un factor independiente de eventos clínicos adversos. OR 3.37 (IC95% 1.52-7.46, p 0.003).</p>	<p>Mortalidad intrahospitalaria 1(2.5%) vs 0, p 0.19.</p> <p>Mortalidad 90 días 1(3%) vs 2 (1%), p 0.46.</p>	

Anexo 15. Artículo con referencia bibliográfica nº 78.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativo/os	Estratificación de riesgo EP (definición)
<p>Mohebbi et al/2019⁽⁷⁸⁾</p>	<p>Retrospectivo.</p> <p>Prevalencia de la disfunción del VD (evaluada por ecocardiografía transtorácica (ETT), TAC, ECG) en pacientes con EP y síncope (diagnósticos CIE-9).</p> <p>Análisis de mortalidad.</p>	<p>Pérdida de consciencia sin otra etiología plausible</p> <p>Eventos adversos: mortalidad a los 30 días por EP, terapia avanzada (trombolisis intravenosa, por catéter o embolotomía) y necesidad de drogas vasopresoras.</p> <p>EP: Alto riesgo (PA \leq90mmHg más 15 minutos, parada cardíaca, necesidad de VM o vasopresores), intermedio (criterios anteriores ausentes pero sobrecarga VD por TAC o ETT), bajo (ninguno de los anteriores).</p> <p>DVD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ECG: patrón S I, Q I, T III, bloqueo rama derecha, T invertida en precordiales (V1-4). - ETT (4 cámaras apical, eje largo paraesternal): Diámetro VD/VI \geq0.9 y $>$=1; TAPSE $<$16 mm. - TAC: Diámetro VD/VI \geq 0.9, $>$=1. 	<p>477 pacientes con EP incluidos entre mayo 2007 y diciembre 2014.</p>	<p>Embolia pulmonar diagnosticada:</p> <p>Síncope vs no síncope.</p>	<p>Alto: TA $<$90 mmHg más de 15 minutos, parada cardíaca, ventilación mecánica, uso de vasopresores.</p> <p>Intermedio: ausencia de criterios anteriores pero sobrecarga de VD por ETT o TAC.</p> <p>Bajo: ningún criterio de los anteriores.</p>
Prevalencia síncope/EP	Inestabilidad hemodinámica (IH)	Características basales	Factores pronósticos	Mortalidad	
<p>41 pacientes con EP y síncope (8.59%).</p>	<p>La prevalencia de EP de alto riesgo (inestabilidad hemodinámica fue superior en los pacientes con síncope): 33% vs 6%, $p <$0.001.</p>	<p>Síncope vs no síncope:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad 58.4\pm19 vs 63.5\pm16, p 0.052 - Trombo silla montar (24% vs 10%, p 0.008) - Los pacientes con síncope tenían una prevalencia mayor de sobrecarga de VD por TAC y ETT de forma estadísticamente significativa. Hipocinesia de VD por ETT 63% vs 39%, p 0.004. - Sobrecarga VD por ECG fue más prevalente en el grupo del síncope. - Excluyendo la EP alto riesgo, los pacientes con síncope tuvieron mayor prevalencia de disfunción de VD (ETT+TAC+ECG) p 0.02 y eventos adversos que aquellos pacientes sin síncope. - Excluyendo la EP alto riesgo, los pacientes con síncope tuvieron mayor prevalencia de disfunción de VD (ETT+TAC+ECG) p 0.02 y eventos adversos que aquellos pacientes sin síncope. 	<p>No analizados.</p>	<p>Mortalidad a los 30 días por todas las causas fue superior en pacientes con síncope 20% vs 8%, $p=0.02$.</p> <p>Mortalidad por EP fue 4%, llegando al 36% ($p <$0,001) en pacientes con EP de alto riesgo y síncope (OR 20.7, IC95% 5,3-81, $p <$0,001).</p>	

Anexo 16. Artículo con referencia bibliográfica nº 79.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativo/os	Estratificación de riesgo EP (definición)
Keller et al/2016 ⁽⁷⁹⁾	Retrospectivo. Investigar si los síntomas típicos de EP (dolor torácico, disnea, hemoptisis, síncope) se asocian con un peor pronóstico de la EP y aumento de la mortalidad intrahospitalaria.	ESC. Daño cardíaco: necrosis miocárdica, elevación de troponina I >0,4 ng/ml. DVD (según la AHA scientific statement): cociente del diámetro septo-lateral del VD/diámetro repto-lateral del VI en el corte 4 cámaras (por TAC o ecocardiografía) > 0,9. Hipocinesia de VD o regurgitación tricuspídea (ETT). Se realizaron 4 grupos de pacientes: 0 (no síntomas típicos), 1 (1 síntoma), 2 (2 síntomas), 3 (>=3 síntomas).	182 pacientes con EP entre mayo 2006 y junio 2011. Grupo 0: 21 pacientes. Grupo 1: 98 pacientes. Grupo 2: 54 pacientes. Grupo 3: 9 pacientes.	Se realizó una comparación entre los 4 grupos establecidos.	No se realiza.
Prevalencia síncope/EP	Inestabilidad hemodinámica (HD)	Características basales	Factores pronósticos	Mortalidad	
Prevalencia de síncope: 0% en grupo 0, 2% en grupo 1, 22,2% en grupo 2, 66,7% en grupo 3.	Índice de shock (IS): - Grupo 0: 0,61 +/-0,17 - Grupo 1: 0,69 +/-0,27 - Grupo 2: 0,7 +/-0,37 - Grupo 3: 1,1 +/-0,92	Características basales - Edad Media 68.5 +/-15.3 años. - 61.5% son mujeres. - Diagnóstico se establece mediante TAC - 85.7% de los casos, 10.4% mediante gammagrafía V/P, 3.9% mediante combinación de eco-doppler/flebografía de extremidades y síntomas típicos de EP. - Se compararon los 4 grupos con respecto a las características demográficas, clínicas, comorbilidades (cirugía 3 meses previos, antecedente de ETEV, TVP actual, cáncer, infarto pulmonar+neumonía) y estudios diagnósticos, no encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellos.	Factores pronósticos REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE: - Significación límite, independiente de la edad y el sexo, para la asociación de síncope y mortalidad intrahospitalaria (OR 7.2, IC95% 0.894-5.13, p 0.0636). - La asociación entre síncope y necrosis miocárdica tuvo una significación límite (OR 2.87, IC95% 0.904-9.13, p 0.0738). - El síncope se asocia significativamente con IS >=1 (OR 4.9, IC95% 1.44-16.72, p=0,001) y con la DVD (OR 5.2, IC95% 1.078-25.7, p 0.04). - La disnea se asoció significativamente con la necrosis miocárdica (OR 3.2, IC95% 1.127-9.34, p 0.0292). REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE: - La ausencia de síntomas típicos (grupo 0), se asoció con una menor frecuencia de necrosis miocárdica (OR 0.212, IC95% 0.046-0.97, p 0.04). - El grupo 3 se asoció con mayor frecuencia de IS >=1 (OR 6.1, IC95% 1.36-27.7, p 0.018). - No existió una asociación significativa entre el número creciente de síntomas típicos y la DVD.	Mortalidad Mortalidad intrahospitalaria fue de 2,7% (5 pacientes). En el análisis de regresión univariante, no se encontró asociación entre los grupos con número creciente de síntomas típicos y la mortalidad intrahospitalaria.	

Anexo 17. Artículo con referencia bibliográfica nº 99.

Autor/Año	Diseño y objetivos	Definición síncope y otras definiciones	Tamaño muestral	Grupo/os comparativos	Estratificación de riesgo EP (definición)
Keller et al/2019 ⁽⁹⁹⁾ .	Retrospectivo. Registro Alemán de Pacientes. Se obtuvieron los casos codificados (por CIE-10) con diagnóstico de fibrilación (FA) y flutter auricular en pacientes con síncope. Comparar la mortalidad intrahospitalaria de pacientes con síncope y distintas comorbilidades. Impacto del síncope en pacientes con FA y flutter auricular.	ESC	1.106.019 FA y flutter auricular 2011 y 2014.	FA y flutter auricular con síncope vs FA y flutter auricular sin síncope.	ESC
Prevalencia síncope/EP	Inestabilidad hemodinámica (HD)	Características basales	Factores pronósticos	Mortalidad	
23.694 FA con síncope (2.1%)/ 1.082.325 FA sin síncope (97.9%). Prevalencia de EP en FA con síncope 0.3%/ FA sin síncope 0.1% (p<0.001).	FA con síncope vs FA sin síncope Shock HD: 0.5% vs 0.3% (p<0.001). Embolia pulmonar: Alto riesgo (inestabilidad HD): 0.04% vs 0.01% (p 0.01).	- Los paciente con FA/flutter y síncope eran mayores y en general con más comorbilidades de forma estadísticamente significativa (cáncer, ICC, arteriopatía periférica, EPOC, enfermedad renal, DM, coagulopatías) y patologías/situaciones graves con riesgo de muerte (neumonía, TVP, reanimación cardiopulmonar, IAM, hemorragia subaracnoidea y gastrointestinal).	UNIVARIANTE: EP (OR 8.5), neumonía (OR 11.78), IAM (OR 8.73), ictus (OR 6.28) p<0.001 son predictores de mortalidad intrahospitalaria en paciente con FA y síncope. MULTIVARIANTE: EP (OR 6.83), neumonía (OR 6.43), IAM (OR 5.35), ictus (OR 6.16), p<0.001 son predictores de mortalidad independientemente de la edad, sexo y comorbilidades. El síncope NO tuvo impacto en la mortalidad (OR 1.04) pero SI en la ocurrencia de EP (OR 1.83, p<0.001), IAM, ictus y neumonía.	Muerte por todas las causas: FA con síncope 295 (1.2%) vs FA sin síncope 7577 (0.7%) (p<0.001). EP fatal: 0.02% vs 0.01% (p 0.132). La mortalidad hospitalaria en pacientes con FA/síncope y EP fue 13%.	

Anexo 18. Maestre A, Escribano JC, Lobo JL, Jara-Palomares L, Jiménez D, Bikdeli B, Armestar F, Bura-Riviere A, Lorenzo A, Monreal M; RIETE Investigators. Major bleeding in patients with pulmonary embolism presenting with syncope. *Eur J Clin Invest.* 2022 Jul;52(7):e13774.


Received: 27 January 2022 | Accepted: 15 March 2022

DOI: 10.1111/eci.13774

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Major bleeding in patients with pulmonary embolism presenting with syncope

Ana Maestre^{1,2}  | José Carlos Escribano¹ | José Luis Lobo³ | Luis Jara-Palomares^{4,5} | David Jiménez^{6,7} | Behnood Bikdeli^{8,9,10} | Fernando Armestar¹¹ | Alessandra Bura-Riviere¹² | Alicia Lorenzo¹³ | Manuel Monreal^{14,15} | the RIETE Investigators*

¹Department of Internal Medicine, Hospital Universitario del Vinalopo, Elche, Spain

²Medicine Department, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, Spain

³Respiratory Department, Hospital Universitario Araba, Álava, Spain

⁴Respiratory Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío and Instituto de Biomedicina, Sevilla, Spain

⁵CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁶Respiratory Department, Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid, Spain

⁷Medicine Department, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain

⁸Cardiovascular Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

⁹Yale/YNHH Center for Outcomes Research & Evaluation (CORE), New Haven, Connecticut, USA

¹⁰Cardiovascular Research Foundation (CRF), New York, New York, USA

¹¹Department of Intensive Care Medicine, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

¹²Department of Vascular Medicine, Hôpital de Rangueil, Toulouse, France

¹³Department of Internal Medicine, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

¹⁴Department of Internal Medicine, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

¹⁵Chair for the Study of Thromboembolic Disease, Faculty of Health Sciences, UCAM—Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, Spain

Correspondence

Ana Maestre, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario del Vinalopo, Carrer Tónico Sansano Mora No. 14, 03293 Elche, Spain.
Email: amaestrep@gmail.com

Abstract

Introduction: Syncope has been shown to be a risk factor of bleeding in patients receiving thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism (PE). Whether syncope predicts bleeding in a broader population of patients with PE remains unknown.

Methods: We used the RIETE registry data to assess whether initial presentation with syncope could predict bleeding in PE patients receiving anticoagulant therapy, and to explore the association between presence of syncope and timing and site of major bleeding events.

Results: Among 45,765 patients with acute PE from March 2001 to January 2021, 6760 (14.8%) had syncope. Patients with syncope were older and more likely to have hypotension, tachycardia, hypoxaemia or elevated troponin levels than those without syncope. They also were more likely to receive thrombolytics.

*A full list of RIETE investigators is given in the Appendix 1.

© 2022 Stichting European Society for Clinical Investigation Journal Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

Eur J Clin Invest. 2022;00:e13774.
<https://doi.org/10.1111/eci.13774>

wileyonlinelibrary.com/journal/eci | 1 of 12

During the first 90 days, 1097 patients (2.4%) suffered major bleeding (gastrointestinal 335, hematoma 271 and intracranial 163) and 3611 died (158 had fatal bleeding). Patients with syncope had a higher rate of major bleeding (odds ratio [OR]: 1.63; 95% CI: 1.41–1.89) and a nonsignificantly higher rate of fatal bleeding (OR: 1.47; 95% CI: 0.99–2.17) than those without syncope. Multivariable analysis confirmed that patients with syncope were at increased risk for major bleeding (adjusted hazard ratio [aHR]: 1.34; 95% CI: 1.15–1.55). On sensitivity analysis, the increased risk for major bleeding was confirmed in patients initially receiving anticoagulant therapy without thrombolytics at 7 days (aHR: 1.47; 95% CI: 1.13–1.91) and 90 days (aHR: 1.33; 95% CI: 1.13–1.56).

Discussion: Syncope is a predictor of major bleeding events in patients with PE, even among those receiving anticoagulation monotherapy.

KEYWORDS

bleeding, outcome, pulmonary embolism, syncope

1 | INTRODUCTION

The association between syncope and outcomes in patients with acute pulmonary embolism (PE) is controversial.^{1–15}

In a recent study using data from the RIETE registry, we found that the presence of syncope at baseline predicted the risk for major bleeding during the first 30 days in PE patients receiving thrombolytic drugs.¹⁶ Another group recently identified syncope as a predictor for the occurrence of early major bleeding (during the hospital stay).¹⁷ However, the association between syncope and bleeding has not been evaluated in a broader cohort of patients with PE, including those receiving anticoagulant monotherapy, with a follow-up to 90 days. Bleeding is the most feared complication in patients receiving anticoagulation for PE. Early identification of at risk patients may help to decrease the risk of bleeding. Measures could include the use of safer anticoagulant drugs, avoidance of unnecessary concomitant drugs, close monitoring of patients or even the use of preventive strategies, such as proton pump inhibitors in some patients. Prior studies did not specifically focus on the association between syncope and bleeding, most likely because they were underpowered to evaluate its influence on the risk for bleeding, because of small patient populations or other reasons.

RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica) is an ongoing, multicentre, international, prospective registry of consecutive patients with objectively confirmed acute venous thromboembolism (VTE). Data from this registry have been used to evaluate outcomes after VTE, such as the frequency of recurrent VTE, major bleeding or mortality, and risk factors for such outcomes, even in subgroups of patients often excluded

from clinical trials of anticoagulant therapy.^{18,19} The aims of the current analysis were 1) to confirm the association between syncope at baseline and major bleeding also in PE patients receiving anticoagulant drugs; 2) to identify the time course of major bleeding in patients with PE, according to the presence or absence of syncope at baseline; and 3) to learn whether these results would be different based on coexisting use of thrombolytic drugs.

2 | METHODS

2.1 | Data source

We used data from the RIETE registry, which prospectively collects information on patients with acute, objectively confirmed VTE (ClinicalTrials.gov identifier, NCT02832245). Previous publications have described the design and conduct of the RIETE registry.¹⁸ In brief, RIETE is a multicentre prospective registry of consecutive patients with objectively confirmed acute deep vein thrombosis (DVT) or PE with 205 collaborating centres from 27 countries. The protocol for enrolling patients into RIETE has been approved by the ethics committees at the participating sites. All patients (or their relatives) provided written or oral informed consent for participation in the registry, in accordance with the local ethics committee requirements. Physicians participating in the RIETE registry made all efforts to enrol consecutive patients.

Reporting of the study conforms to broad EQUATOR guidelines,²⁰ and for preparation of this manuscript, we followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement.²¹

2.2 | Inclusion criteria

Consecutive patients with acute, symptomatic PE confirmed by objective tests (ventilation–perfusion lung scan, helical CT scan or contrast angiography) were considered for this analysis. Patients were excluded if they were currently participating in a blind therapeutic clinical trial. Syncope was defined as a transient loss of consciousness characterized by a rapid onset, short duration and spontaneous complete recovery.

2.3 | Study outcomes

The primary outcome was major bleeding appearing within the first 90 days of therapy. In RIETE, major bleeding was defined as any bleeding events that were overt and required a transfusion of two units or more of blood, or were retroperitoneal, spinal, intracranial or fatal.¹⁸ This definition has been used since inception of the registry in 2001. Although the RIETE bleeding definition preceded the definition of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) for major bleeding, these two closely resemble each other. Secondary outcome was fatal bleeding. Fatal bleeding was defined as any death occurring within 10 days of a major bleeding episode, in the absence of an alternative cause of death.

2.4 | Study variables

The following variables were recorded in RIETE: demographics; PE signs and symptoms at baseline; clinical status including any coexisting or underlying conditions such as chronic heart or lung disease, recent (<30 days before) major bleeding, anaemia or renal insufficiency; risk factors for PE; and the treatment received upon PE diagnosis (drugs, doses and duration) and concomitant drugs. Immobilized patients were defined as nonsurgical patients who had been immobilized (i.e. total bed rest with or without bathroom privileges) for ≥ 4 days in the 2-month period prior to PE diagnosis. Surgical patients were defined as those who had undergone an operation in the 2 months prior to PE. Active cancer was defined as newly diagnosed cancer (<3 months before) or when receiving anti-neoplastic treatment of any type (i.e. surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonal, support therapy or combined therapies). Anaemia was defined as haemoglobin levels <13 g/dl for men and <12 g/dl for women. The RIETE registry restricted all values of these variables to the nearest recorded to the time of PE diagnosis. We imputed missing values where necessary.

2.5 | Treatment and follow-up

Patients were managed according to the clinical practice of the attending physicians and participating hospitals (i.e. there was no standardization of treatment). The type, dose and duration of therapy were recorded. After PE diagnosis, all patients were followed up in the outpatient clinic after hospital discharge. During each visit, any signs or symptoms suggesting bleeding or VTE recurrences were noted. All episodes of clinically suspected VTE recurrences were investigated by repeat compression ultrasonography, computed tomography (CT) scan of the chest, ventilation–perfusion lung scintigraphy or conventional angiography. Recurrent VTE was defined as a DVT in a new segment, a new ventilation–perfusion mismatch on a lung scintigraphy or a new intraluminal filling defect on a CT scan or pulmonary angiography. Most outcomes were classified as reported by the clinical centres.

2.6 | Statistical analysis

Categorical variables were reported as frequency counts (percentages) and compared using the chi-square test (two-sided) and Fisher's exact test (two-sided). Continuous variables were reported as mean and standard error of the mean (or median with interquartile range, if not normally distributed), and compared using Student's *t* test. Odds ratios (ORs) and corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated.

The risk for major bleeding according to the presence or absence of syncope was assessed using Cox regression models. For multivariable models, we considered factors previously reported to be prognostically significant or thought to be clinically relevant, and covariates identified in bivariate analyses as predictors of major bleeding. Covariables included in the adjusted models were as follows: patient's sex, age, body weight, risk factors for VTE, prior VTE, chronic lung disease, chronic heart failure, recent major bleeding, syncope, systolic blood pressure (SBP) levels, anaemia, platelet count, creatinine clearance levels, antiplatelet drugs, corticosteroids and initial therapy. We included competing risk analysis to evaluate the risk for major bleeding, with nonhaemorrhagic death being the competing risk.

We assessed the sensitivity of our findings by repeating the primary analysis under varying assumptions about the study population in a sensitivity analysis for mortality. Main sensitivity analyses comprised the exclusion of patients receiving thrombolytic therapy, patients with active cancer and those with SBP levels <90 mm Hg. In addition, we considered subgroup analyses with respect to the timing of bleeding events after syncope. We hypothesized

that bleeding events within the first 2 days after syncope may be potentially related to traumatic events (syncope leading into fall, with possibility of intracranial bleeding or hematoma). Incidence rates were calculated as cumulative incidence (events per 100 patients-years of follow-up) and compared between patients with or without syncope at baseline, using odds ratios. All analyses used time-to-event methods. Statistical analyses were conducted with IBM SPSS Statistics (version 25).

3 | RESULTS

Among 45,765 patients with acute symptomatic PE enrolled from March 2001 to January 2021, 6760 (14.8%) had syncope. Patients with syncope were older and more likely

female than those without syncope (Table 1). They also were more likely to have unprovoked PE, recent (<30 days before) major bleeding, renal failure or thrombocytopenia at baseline and less likely to have active cancer, chronic lung disease or heart failure than patients without syncope. Moreover, patients with syncope were more likely to be receiving antiplatelet drugs at baseline. At baseline, patients with syncope more likely presented with systolic blood pressure levels <90 mm Hg (9.9% vs. 2.2%; odds ratio [OR]: 4.81; 95% CI: 4.33–5.34), tachycardia, hypoxemia or raised troponin levels than those without syncope (Table 2). On the echocardiogram, patients with syncope more likely had signs of right ventricle dysfunction, and on CT scan, they more likely had defects in the central pulmonary arteries. Most patients in both subgroups were initially treated with low-molecular-weight heparin (76% and 85%, respectively),

	Syncope	No syncope	OR (95% CI)
Patients, N	6760	39,005	
Clinical characteristics			
Male gender	3053 (45%)	18,536 (48%)	0.91 (0.86–0.96)
Age (mean years \pm SD)	70 \pm 16	67 \pm 17	$p < 0.001$
Body mass index (mean \pm SD)	28 \pm 5.6	28 \pm 6.0	$p < 0.937$
Outpatients	4772 (71%)	26,616 (68%)	1.12 (1.06–1.18)
Risk factors for VTE			
Recent surgery	637 (9.4%)	4498 (12%)	0.80 (0.73–0.87)
Recent immobility \geq 4 days	1519 (22%)	8488 (22%)	1.04 (0.98–1.11)
Active cancer	873 (13%)	6995 (18%)	0.68 (0.63–0.73)
Pregnancy or postpartum	38 (0.56%)	340 (0.87%)	0.64 (0.46–0.90)
Oestrogen use	330 (4.9%)	2178 (5.6%)	0.87 (0.77–0.98)
None of the above (unprovoked)	3789 (56%)	19,647 (50%)	1.26 (1.19–1.32)
Underlying disorders			
Chronic lung disease	763 (11%)	5759 (15%)	0.73 (0.68–0.80)
Chronic heart failure	547 (8.1%)	3465 (8.9%)	0.90 (0.82–0.99)
Recent major bleeding	189 (2.8%)	930 (2.4%)	1.18 (1.00–1.38)
Arterial hypertension ($N = 33,653$)	2735 (56%)	14,739 (51%)	1.25 (1.18–1.33)
Diabetes ($N = 33,653$)	893 (19%)	4583 (16%)	1.21 (1.12–1.31)
Current smoking ($N = 33,653$)	516 (11%)	4009 (14%)	0.75 (0.68–0.83)
Laboratory tests			
Anaemia	2124 (31%)	12,673 (32%)	0.95 (0.90–1.01)
Platelet count <100,000/ μ l	194 (2.9%)	851 (2.2%)	1.32 (1.13–1.55)
CrCl levels 30–60 ml/min	2583 (38%)	11,845 (30%)	1.42 (1.34–1.50)
CrCl levels <30 ml/min	532 (7.9%)	2198 (5.6%)	1.43 (1.30–1.58)
Concomitant therapies			
Antiplatelets	1240 (20%)	6654 (18%)	1.10 (1.03–1.18)
Corticosteroids	436 (6.9%)	3637 (10.0%)	0.67 (0.61–0.74)

TABLE 1 Clinical characteristics at baseline, according to the presence or absence of syncope

Note: CI, confidence intervals; CrCl, creatinine clearance; OR, odds ratio; SD, standard deviation; VTE, venous thromboembolism.

TABLE 2 Severity of the initial PE presentation and treatment

	Syncope	No syncope	OR (95% CI)
Patients, <i>N</i>	6760	39,005	
Signs			
SBP levels (mean mm Hg ± SD)	121 ± 26	131 ± 24	<i>p</i> < 0.001
SBP levels <90 mm Hg	668 (9.9%)	869 (2.2%)	4.81 (4.33–5.34)
Heart rate ≥110 bpm (<i>N</i> = 37,653)	1818 (33%)	7362 (23%)	1.66 (1.56–1.76)
Laboratory data			
Sat O ₂ levels <90% (<i>N</i> = 26,965)	1534 (37%)	6350 (28%)	1.54 (1.43–1.65)
Raised troponin levels (<i>N</i> = 22,946)	2319 (55%)	6447 (34%)	2.34 (2.18–2.50)
Echocardiogram (<i>N</i> = 17,404)			
RV dysfunction	1159 (38%)	2848 (20%)	2.43 (2.24–2.64)
PAP levels >45 mm Hg (<i>N</i> = 10,944)	1081 (52%)	3515 (40%)	1.64 (1.49–1.81)
TAPSE <16 mm (<i>N</i> = 7621)	374 (29%)	987 (16%)	2.18 (1.90–2.50)
Burden of PE on CT scan			
Subsegmental arteries	126 (1.9%)	1115 (2.9%)	0.65 (0.54–0.78)
Segmental arteries	570 (8.4%)	5,078 (13%)	0.62 (0.56–0.67)
Lobar arteries	764 (11%)	6351 (16%)	0.66 (0.60–0.71)
Principal or central arteries	2057 (30%)	7798 (20%)	1.75 (1.65–1.85)
Not reported	2184 (32%)	11,708 (30%)	1.11 (1.05–1.18)
Prognostic scores			
PESI >85 points	4577 (68%)	21,984 (56%)	1.62 (1.54–1.71)
PESI >0 points	5068 (75%)	25,195 (65%)	1.64 (1.55–1.74)
Initial therapy			
Thrombolytics	546 (8.1%)	620 (1.6%)	5.44 (4.83–6.12)
Low-molecular-weight heparin	5170 (76%)	33,079 (85%)	0.58 (0.55–0.62)
Unfractionated heparin	819 (12%)	3086 (7.9%)	1.60 (1.48–1.74)
Direct oral anticoagulants	87 (1.3%)	1026 (2.6%)	0.48 (0.39–0.60)
Inferior vena cava filter	256 (3.8%)	1049 (2.7%)	1.42 (1.24–1.64)
Pulmonary embolectomy	100 (1.5%)	261 (0.7%)	2.23 (1.77–2.81)
Long-term therapy			
Vitamin K antagonists	4196 (62%)	23,316 (60%)	1.10 (1.04–1.16)
Low-molecular-weight heparin	1608 (24%)	9688 (25%)	0.94 (0.89–1.00)
Direct oral anticoagulants	592 (8.8%)	4155 (11%)	0.81 (0.74–0.88)

Note: CI, confidence intervals; OR, odds ratio; PAP, pulmonary artery pressure; PE, pulmonary embolism; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; RV, right ventricle; SBP, systolic blood pressure; sPESI, simplified Pulmonary Embolism Severity Index; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

but those with syncope more likely received thrombolytic drugs (8.1% vs. 1.6%; OR: 5.44; 95% CI: 4.83–6.12), a vena cava filter (3.8% vs. 2.7%; OR: 1.42; 95% CI: 1.24–1.64) or underwent pulmonary embolectomy (1.5% vs. 0.7%; OR: 2.23; 95% CI: 1.77–2.81) than those without syncope (Table 2).

3.1 | 90-day outcomes

During the first 90 days, 1,097 patients (2.4%) suffered major bleeding (in the gastrointestinal tract 335, hematoma

271, intracranial 163, retroperitoneal 91, haematuria 74 and other 163), 654 (1.4%) developed VTE recurrences (recurrent PE 412, recurrent DVT 242), and 3611 (7.9%) died (fatal PE, 697, fatal bleeding 158). Patients with syncope had a significantly higher rate of major bleeding (OR: 1.63; 95% CI: 1.41–1.89) and a nonsignificantly higher rate of fatal bleeding (OR: 1.47; 95% CI: 0.99–2.17) than those without syncope. The differences in major bleeding rates were highest during the first 24 hours (0.71% vs. 0.17%; OR: 4.28; 95% CI: 2.93–6.22) and progressively decreased over time, but still persisted significantly higher on Day

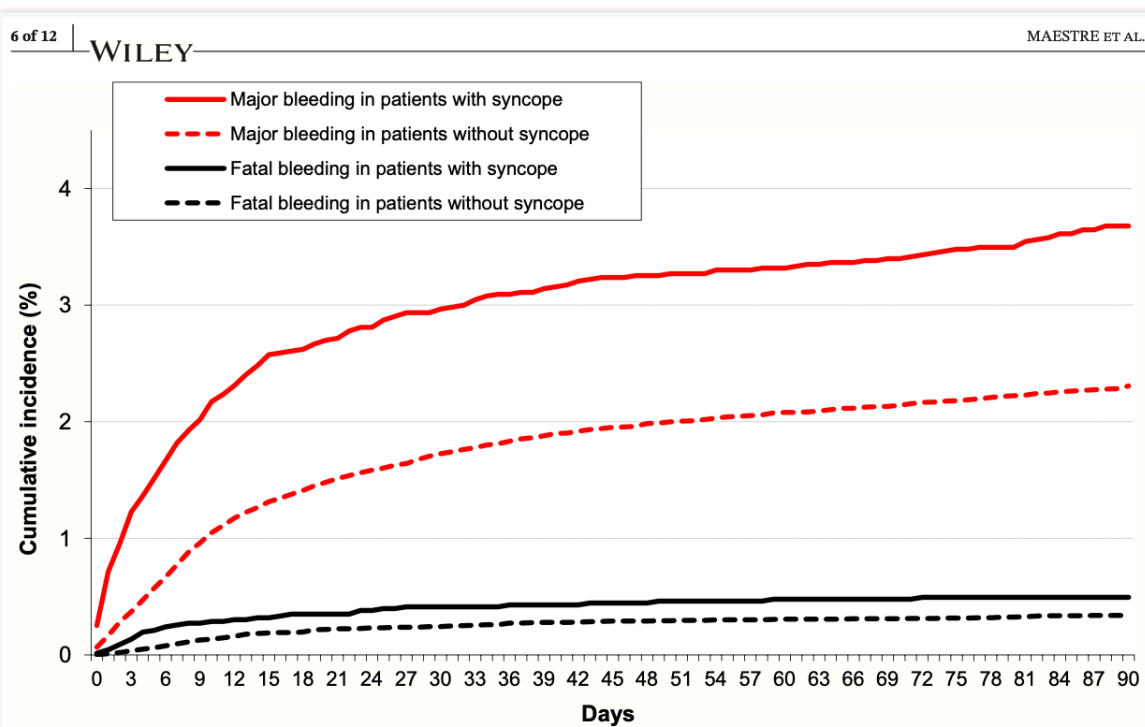


FIGURE 1 Cumulative rates of major and fatal bleeding during the first 90 days, according to the presence or absence of syncope. Comparisons between patients with vs. without syncope: * $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$

TABLE 3 Clinical outcomes during the first 90 days

	Syncope	No syncope	OR (95% CI)
Patients, N	6760	39,005	
Recurrent DVT	47 (0.7%)	195 (0.5%)	1.39 (1.01–1.92)
Recurrent PE	72 (1.1%)	340 (0.9%)	1.22 (0.95–1.58)
Recurrent VTE	119 (1.8%)	535 (1.4%)	1.29 (1.05–1.57)
Major bleeding	239 (3.5%)	858 (2.2%)	1.63 (1.41–1.89)
Sites of bleeding			
Gastrointestinal	62 (0.9%)	273 (0.7%)	1.31 (1.00–1.73)
Hematoma	82 (1.2%)	189 (0.5%)	2.52 (1.94–3.27)
Intracranial	37 (0.6%)	126 (0.3%)	1.70 (1.18–2.45)
Retroperitoneal	17 (0.2%)	74 (0.2%)	1.33 (0.78–2.25)
Haematuria	19 (0.3%)	55 (0.1%)	2.00 (1.18–3.36)
Haemoptysis	4 (0.1%)	31 (0.1%)	0.74 (0.26–2.11)
Vaginal	2 (0.03%)	27 (0.1%)	0.43 (0.10–1.80)
Death	529 (7.8%)	3082 (7.9%)	0.99 (0.90–1.09)
Causes of death			
Pulmonary embolism	167 (2.5%)	530 (1.4%)	1.84 (1.54–2.19)
Sudden, unexpected	15 (0.2%)	69 (0.2%)	1.25 (0.72–2.19)
Respiratory failure	31 (0.5%)	313 (0.8%)	0.57 (0.39–0.82)
Bleeding	32 (0.5%)	126 (0.3%)	1.47 (0.99–2.17)

Note: CI, confidence intervals; DVT, deep vein thrombosis; OR, odds ratio; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.

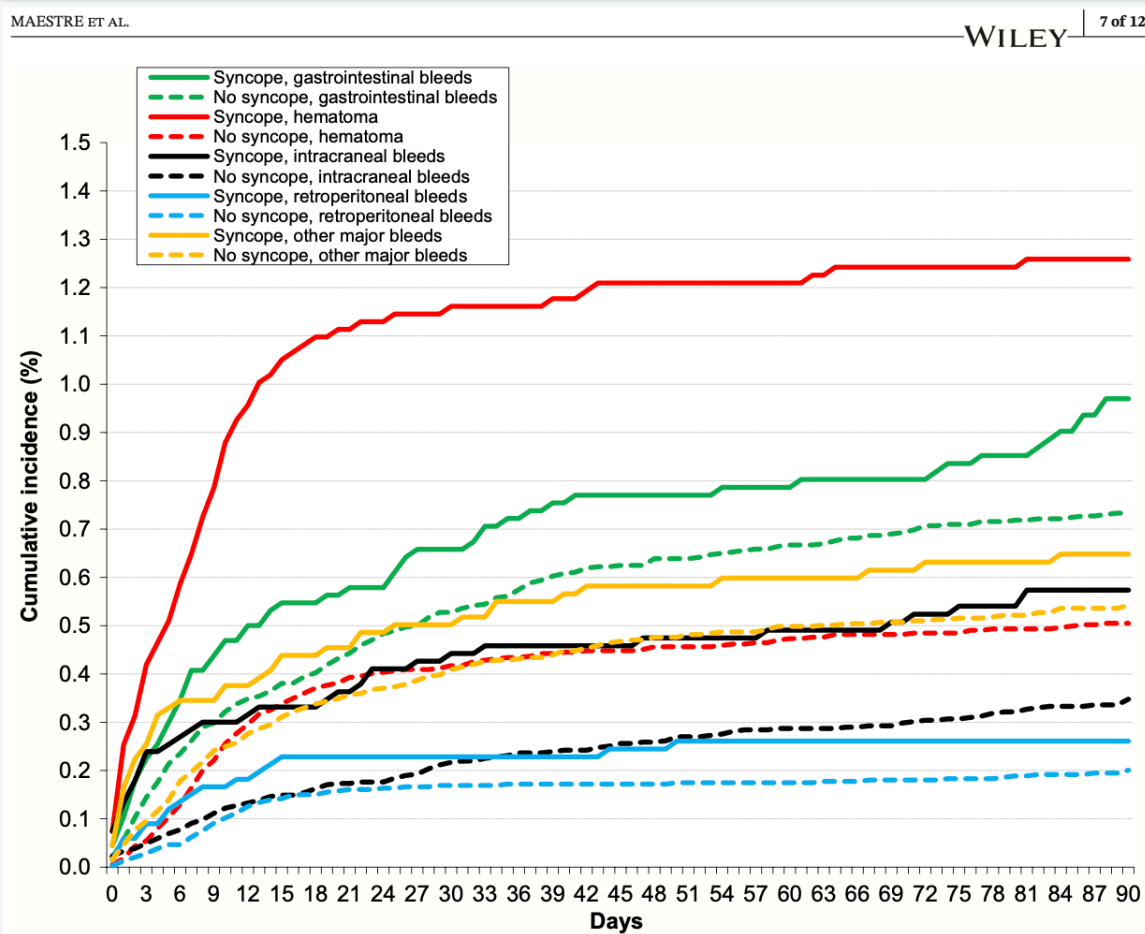


FIGURE 2 Most frequent sites of major bleeding during the first 90 days in patients with vs. without syncope

90 (Figure 1). When comparing major bleeding rates according to the site of bleeding, patients with syncope had a higher rate of gastrointestinal bleeding (OR: 1.31; 95% CI: 1.00–1.73), hematoma (OR: 2.52; 1.94–3.27), intracranial bleeding (OR: 1.70; 95% CI: 1.18–2.45) or haematuria (OR: 2.00; 95% CI: 1.18–3.36) than those without syncope (Table 3). Most of these differences were already present on the first 2 days of therapy, but persisted on Day 90 (Figure 2). During the first 24 h of therapy, 24 patients had suffered hematoma and 22 had intracranial bleeding. Most patients with hematoma (17 of 24, 71%) and almost half of those with intracranial bleeds (9 of 22, 41%) had syncope at baseline.

During the first 7 days, 420 patients (0.92%) developed major bleeding and 54 (0.12%) had fatal bleeding. Among patients with syncope, 51% of the major bleeds and 53% of the fatal bleeds appeared during the first 7 days, as compared to 35% and 29%, respectively, in those without syncope (Figure 1). One in every 3 patients suffering major (29%) or fatal (31%) bleeding during the first week had

presented with syncope. Among patients receiving thrombolytic drugs, 88% of the major bleeds (74 of 84) appeared during the first 7 days, as compared to 34% (346 of 1013) in those receiving anticoagulants only. The rates of major bleeding were significantly higher in patients with syncope than in those without syncope, irrespectively of the use of thrombolytic or anticoagulant drugs (Figure 3).

Patients with syncope also had a higher rate of fatal PE (OR: 1.84; 95% CI: 1.54–2.19) or DVT recurrences (OR: 1.39; 95% CI: 1.01–1.92), a nonsignificantly higher rate of PE recurrences (OR: 1.22; 95% CI: 0.95–1.58) and a similar all-cause mortality rate (OR: 0.99; 95% CI: 0.90–1.09) during the first 90 days than those without syncope (Table 3).

Multivariable analysis (using competing risk analysis for all-cause death) confirmed that patients with syncope were at increased risk for major bleeding (adjusted hazard ratio [aHR]: 1.34; 95% CI: 1.15–1.55). Other independent predictors for major bleeding were active cancer, recent major bleeding, anaemia, thrombocytopenia, renal failure,

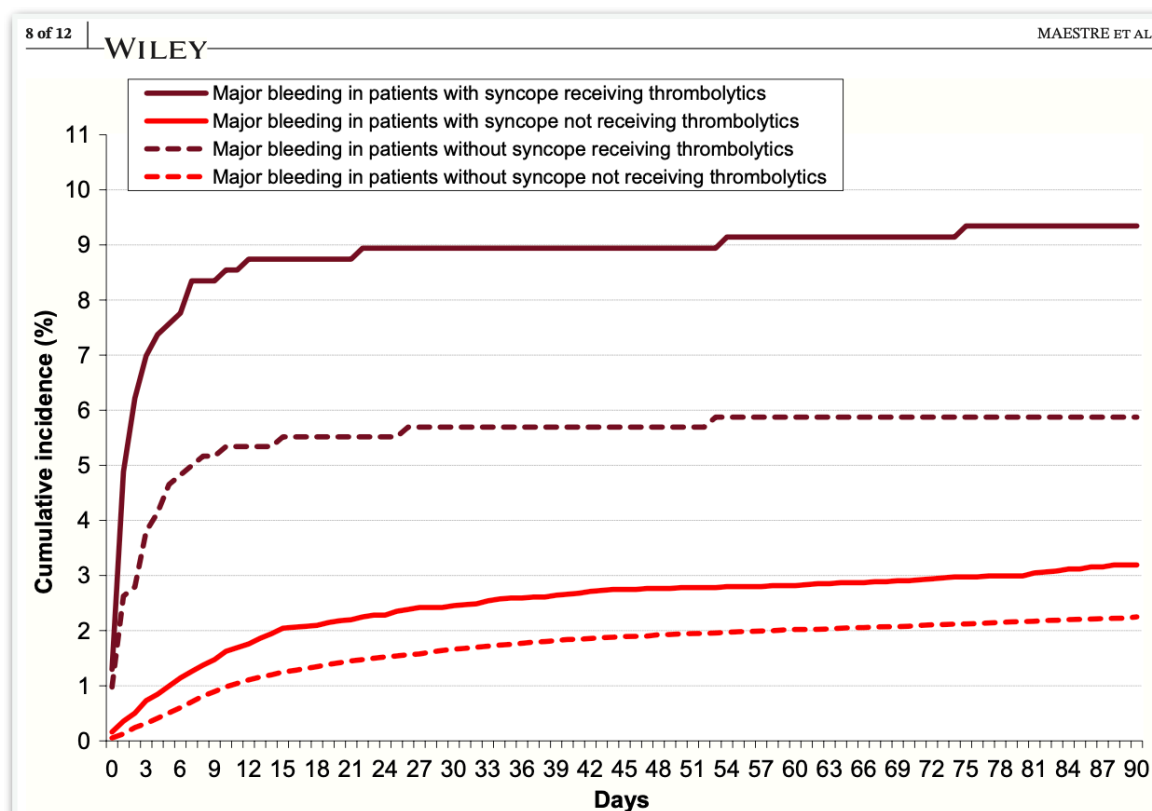


FIGURE 3 Cumulative rates of major bleeding during the first 90 days, according to the use of thrombolytic drugs initially (vs. anticoagulants only). Comparisons between patients with vs. without syncope: * $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$

concomitant use of corticosteroids, systolic blood pressure levels <90 mm Hg and initial therapy with thrombolytic drugs or unfractionated heparin (Table 4). On sensitivity analysis, the increased risk for major bleeding was confirmed in patients initially receiving anticoagulants (instead of thrombolytic drugs) at 7 days (aHR: 1.47; 95% CI: 1.13–1.91) and at 90 days (aHR: 1.33; 95% CI: 1.13–1.56), as shown in Table 5. The increased risk for bleeding persisted also after excluding the bleeds occurring during the first 48 hours (aHR: 1.37; 95% CI: 1.01–1.87 at 7 days and 1.26; 95% CI: 1.07–1.50).

4 | DISCUSSION

Our data, obtained from a large series of consecutive patients with acute PE, reveal that those initially presenting with syncope are at an increased risk for major bleeding during the first 90 days, irrespectively of receiving initial therapy with thrombolytic drugs or with anticoagulants only (as confirmed on sensitivity analysis). One in every 7 patients in our cohort (15%) presented with syncope, and these patients were more likely to present with haemodynamic instability than those without syncope, as

previously reported.^{13,14} Interestingly, 51% of the major bleeds and 53% of the fatal bleeds in patients with syncope appeared during the first 7 days (when most PE patients are still in hospital), as compared to 35% and 29%, respectively, in those without syncope.

Most clinical guidelines suggest to stratify patients with acute PE according to the presence or absence of haemodynamic instability, recommending the use of thrombolytic drugs in patients at high risk.^{22,23} Since PE patients presenting with syncope are at an increased risk for major bleeding, our findings suggest that most patients with high-risk PE should certainly receive thrombolytics if no contraindicated (as recommended in the guidelines), but we should be cautious and closely monitor them for early signs of bleeding.

The association between syncope and major bleeding during the first 30 days of therapy with thrombolytic drugs was first reported by our group,¹⁶ and recently, syncope has been additionally identified as a predictor for the occurrence of early major bleeding during the hospital stay in patients with acute PE.¹⁷ The current data assess robustness of this findings and extend this association also to patients initially receiving anticoagulant drugs (and no thrombolytics), and prolong the time at risk until the

TABLE 4 Uni- and multivariable analysis (with competing risk analysis) for major bleeding at 90 days. Results are expressed as hazard ratio and 95% confidence intervals (in brackets)

	Univariable	Multivariable
Clinical characteristics		
Male gender	0.83 (0.74–0.93) [†]	0.92 (0.81–1.04)
Age ≥70 years	1.79 (1.58–2.03) [‡]	1.36 (1.16–1.6) [‡]
Body weight ≤75 kg	1.34 (1.19–1.51) [‡]	0.94 (0.82–1.07)
Risk factors for VTE		
Unprovoked	Ref.	Ref.
Active cancer	1.95 (1.71–2.22) [‡]	1.97 (1.68–2.3) [‡]
Transient risk factors	1.17 (1.04–1.33) [*]	1.34 (1.16–1.55) [‡]
Prior VTE	0.81 (0.68–0.98) [*]	0.92 (0.77–1.11)
Concomitant disorders		
Chronic lung disease	1.32 (1.13–1.54) [‡]	1.18 (1.00–1.39) [*]
Chronic heart failure	1.36 (1.13–1.64) [†]	0.99 (0.81–1.21)
Recent major bleeding	3.56 (2.86–4.44) [‡]	2.73 (2.16–3.44) [‡]
Anaemia	2.22 (1.97–2.5) [‡]	1.64 (1.45–1.86) [‡]
Platelet count <100,000/μl	2.73 (2.12–3.51) [‡]	1.94 (1.49–2.52) [‡]
CrCl levels 30–60 ml/min	1.63 (1.44–1.84) [‡]	1.57 (1.33–1.84) [‡]
CrCl levels <30 ml/min	2.35 (1.97–2.81) [‡]	2.21 (1.76–2.76) [‡]
Concomitant therapies		
Antiplatelets	1.32 (1.15–1.53) [‡]	1.11 (0.95–1.30)
Corticosteroids	1.75 (1.48–2.07) [‡]	1.44 (1.2–1.72) [‡]
Initial PE presentation		
Syncope	1.62 (1.41–1.87) [‡]	1.34 (1.15–1.55) [‡]
SBP levels <90 mm Hg	2.72 (2.19–3.37) [‡]	1.44 (1.14–1.81) [†]
Initial therapy		
Low-molecular-weight heparin	Ref.	Ref.
Unfractionated heparin	1.31 (1.09–1.59) [†]	1.26 (1.04–1.53) [*]
Thrombolytics	3.35 (2.67–4.2) [‡]	3.53 (2.76–4.52) [‡]
Other drugs	0.76 (0.56–1.02)	0.91 (0.67–1.23)

Note: CrCl, creatinine clearance; Ref., reference; SBP, systolic blood pressure; VTE, venous thromboembolism.

* $p < 0.05$; [†] $p < 0.01$; [‡] $p < 0.001$.

first 90 days. This is important since two in every 3 fatal bleeds in our cohort (104 of 158, 66%) occurred beyond the first 7 days. Thus, our data suggest that the presence of syncope at baseline should increase the awareness for

TABLE 5 Sensitivity analyses for major bleeding at 7 and 90 days

	Univariable analysis	Multivariable analysis
SBP levels <90 mm Hg		
Major bleeding at 7 days	2.09 (1.26–3.47) [†]	1.57 (0.92–2.67)
Major bleeding at 90 days	1.65 (1.10–2.49) [*]	1.41 (0.92–2.16)
SBP levels ≥90 mm Hg		
Major bleeding at 7 days	1.90 (1.48–2.42) [‡]	1.42 (1.10–1.84) [†]
Major bleeding at 90 days	1.45 (1.24–1.70) [‡]	1.31 (1.12–1.54) [†]
Thrombolytic drugs		
Major bleeding at 7 days	1.69 (1.07–2.68) [†]	1.43 (0.93–2.26)
Major bleeding at 90 days	1.61 (1.05–2.48) [*]	1.38 (0.89–2.13)
Anticoagulant drugs only		
Major bleeding at 7 days	1.77 (1.38–2.28) [‡]	1.47 (1.13–1.91) [†]
Major bleeding at 90 days	1.43 (1.22–1.68) [‡]	1.33 (1.13–1.56) [‡]
From Day 3 to Day 90		
Major bleeding at 7 days	1.81 (1.35–2.42) [‡]	1.37 (1.01–1.86) [*]
Major bleeding at 90 days	1.39 (1.18–1.63) [‡]	1.26 (1.07–1.50) [†]

Note: SBP, systolic blood pressure levels.

* $p < 0.05$; [†] $p < 0.01$; [‡] $p < 0.001$.

bleeding besides the first few weeks. The reason for this increased risk remains unclear. In fact, none of the currently available scores to assess the risk for major bleeding under anticoagulation in patients with VTE or with atrial fibrillation include syncope among their items.^{24–30} In some patients, bleeding may happen first (due to the use of lytics or anticoagulants), and this could lead to lower circulating blood volume, which causes syncope. In other patients, syncope may be first, due to sepsis, arrhythmia or hypotension, and the syncopal episode could cause a fall with possibility of traumatic bleeding. None of these hypotheses would justify the persistence of risk beyond the first weeks. Finally, some patients may have syncope (but no overt bleeding initially), as a consequence of comorbidities which carry a risk for bleeding in the next 90 days. In this case, syncope would be not the cause or the effect of bleeding: purely a risk marker. In these patients, it would be worthwhile to understand their bleeding risk factors, look for safe therapies and closely monitor for early signs of bleeding.³¹

The present study has some potential limitations that should be addressed. First, selection bias could have skewed the study sample, since RIETE is a registry and patients were not randomly allocated but received the prescription of their doctor's choice. Second, we do not have enough data to assess the influence of elements that may change during the course of the disease and could be associated with the risk for bleeding, such as renal function, INR controls, use of concomitant medications or the presence of concomitant diseases. Third, RIETE does not explore the aetiology of syncope (including orthostasis, vasovagal events, arrhythmias or others), and some of these mechanisms could have different associations with the outcomes. Finally, any difference in outcome was maximal during the first 15 days. This is the period of time when patients with syncope should be most carefully monitored. By contrast, strengths of this study include the prospective collection of data in real world practice from a large number of consecutive patients with objectively confirmed PE in more than 20 countries, being representative of current clinical practice around the world; and the diagnosis of major bleeding by the strict application of clearly defined criteria.

In conclusion, our findings reinforce that PE patients presenting with syncope were at high risk, since they more likely presented with SBP levels <90 mm Hg, had raised troponin levels, RV dysfunction on the echocardiogram or central pulmonary defects on CTPA, and most likely received thrombolytic therapy. Moreover, PE patients with syncope also were at an increased risk for major bleeding during the first 90 days of therapy, irrespectively of the use of thrombolytic or anticoagulant drugs. These findings may have therapeutic consequences and need to be externally validated.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to Sanofi Spain, LEO PHARMA and ROVI for supporting this Registry with an unrestricted educational grant. We also thank the RIETE Registry Coordinating Center, S&H Medical Science Service, for their quality control data, logistic and administrative support and Prof. Salvador Ortiz, Universidad Autónoma Madrid and Silvia Galindo, both Statistical Advisors in S&H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this paper.

Coordinator of the RIETE Registry: Manuel Monreal. RIETE Steering Committee Members: Paolo Prandoni, Benjamin Brenner and Dominique Farge-Bancel. RIETE National Coordinators: Raquel Barba (Spain), Pierpaolo Di Micco (Italy), Laurent Bertolotti (France), Sebastian Schellong (Germany), Inna Tzoran (Israel), Abilio Reis (Portugal), Marijan Bosevski (R. Macedonia), Henri Bounameaux (Switzerland), Radovan Malý (Czech

Republic), Peter Verhamme (Belgium), Joseph A. Caprini (USA), Hanh My Bui (Vietnam). RIETE Registry Coordinating Center: S & H Medical Science Service.

CONFLICT OF INTEREST

The current study is the idea of the investigators and not performed at the request of a third party. All authors have provided their COI disclosures with none related to the content of the current manuscript.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maestre, Escribano, Bickdeli, Monreal performed study concept and design. Maestre, Escribano, Lobo, Jara-Palomares, Jimenez, Bickdeli, Armestar, Bura-Riviere, Lorenzo and Monreal involved in acquisition of data; analysis and interpretation of data; statistical analysis. Maestre, Escribano, Jara-Palomares, Bickdeli and Monreal drafted the manuscript. Maestre, Escribano, Lobo, Jara-Palomares, Jimenez, Bickdeli, Armestar, Bura-Riviere, Lorenzo and Monreal critically revised the manuscript for important intellectual content. Maestre, Bickdeli and Monreal performed study supervision. All authors had full access to the data and take responsibility for the integrity of the data and accuracy of the analysis. The corresponding author attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted. AM is guarantor.

ORCID

Ana Maestre  <https://orcid.org/0000-0001-7400-5400>

REFERENCES

- GoldhaberSZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-1389.
- Castelli R, Tarsia P, Tantardini C, Pantaleo G, Guariglia A, Porro F. Syncope in patients with pulmonary embolism: comparison between patients with syncope as the presenting symptom of pulmonary embolism and patients with pulmonary embolism without syncope. *Vasc Med*. 2003;8:257-261.
- Jiménez D, Díaz G, Valle M, et al. Prognostic value of syncope in the presentation of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:385-388.
- Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhulunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(4):353-358.
- Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Syncope and collapse in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2016;34(7):1251-1257.
- Altinsoy B, Erboy F, Tanriverdi H, et al. Syncope as a presentation of acute pulmonary embolism. *Therap Clin Risk Manage*. 2016;12:1023-1028.
- Iqbal U, Jameel A, Anwar H, Scribani MB, Bischof E, Chaudhary A. Does syncope predict mortality in patients with

- acute pulmonary embolism? A retrospective review. *J Clin Med Res.* 2017;9:516-519.
8. Roncon L, Zuin M, Casazza F, Becattini C, Bilato C, Zonzin P. Impact of syncope and pre-syncope on short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med.* 2018;54:27-33.
 9. Ozyurt S, Ozsu S, Erbay M, Oztuna F, Gumus A, Sahin U. Syncope as a subject of the risk assessment of pulmonary thromboembolism to be used for: a cross-sectional study. *Clin Respir J.* 2018;12(6):2136-2140.
 10. Omar HR, Mirsaedi M, Weinstock M, Enten G, Mangar D, Camporesi EM. Syncope on presentation is a surrogate for sub-massive and massive acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2018;36:297-300.
 11. Keller K, Hobohm L, Munzel T, Ostad M, Espinola-Klein C. Syncope in haemodynamically stable and unstable patients with acute pulmonary embolism- Results of the German nationwide inpatient sample. *Sci Rep.* 2018;8:15789.
 12. Seyyedi S-R, Jenab Y, Tokaldany ML, Shirani S, Sadeghian S, Jalali A. Syncope paradox in the outcome of patients with pulmonary thromboembolism: short-term and midterm outcome. *Clin Resp J.* 2016;10:90-97.
 13. Barco S, Ende-Verhaar Y, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39:4186-4195.
 14. de Winter MA, van Bergen EDP, Welsing PMJ, Kraaijeveld AO, Kaasjager KHAH, Nijkeuter M. The prognostic value of syncope on mortality in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2020;76(4):527-541.
 15. Natanzon SS, Matetzky S, Chernomordik F, et al. Significance of syncope at presentation among patients with pulmonary emboli. *Am J Cardiol.* 2020;125:982-987.
 16. Jara-Palomares L, Jiménez D, Bikdeli B, et al. Derivation and validation of a clinical prediction rule for thrombolysis-associated major bleeding in patients with acute pulmonary embolism: the BACS Score. *Eur Respir J.* 2020;23:2002336.
 17. Chopard R, Piazza G, Falvo N, et al. An original risk score to predict early major bleeding in acute pulmonary embolism: the syncope, anemia, renal dysfunction (PE-SARD) bleeding score. *Chest.* 2021;160(5):1832-1843.
 18. Bikdeli B, Jiménez D, Hawkins M, et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost.* 2018;118:214-224.
 19. Peris M, Jimenez D, Maestre A, et al. Outcome during and after anticoagulant therapy in cancer patients with incidentally found pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2016;1-9.
 20. Simeria I, Moher D, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(1):35-53.
 21. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007;147(8):573-577. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2008;148 (2): 168.
 22. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41:543-603.
 23. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline. *Chest.* 2016;149:315-352.
 24. Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1999;159:457-460.
 25. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100:26-31.
 26. Klok F, Hoesel V, Clemens A, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Resp J.* 2016;48:1369-1376.
 27. Gage B, Yan Y, Milligna P, et al. Clinical classification schemes for predicting haemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151(3):713-719.
 28. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos C, Crijns H, Lip G. A novel user-friendly score (HAS BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with Atrial Fibrillation: The Eur Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-1100.
 29. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated haemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(4):395-401.
 30. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3258-3264.
 31. Klok FA, Husiman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood.* 2020;135:724-734.

How to cite this article: Maestre A, Escribano JC, Lobo JL, et al; the RIETE Investigators. Major bleeding in patients with pulmonary embolism presenting with syncope. *Eur J Clin Invest.* 2022;00:e13774. doi:[10.1111/eci.13774](https://doi.org/10.1111/eci.13774)

APPENDIX 1

MEMBERS OF THE RIETE GROUP

SPAIN: Adarraga MD, Agudo P, Aibar J, Amado C, Arcelus JI, Ballaz A, Barba R, Barbagelata C, Barrón M, Barrón-Andrés B, Bascuñana J, Blanco-Molina A, Beddar Chaib F, Botella E, Castro J, Chasco L, Criado J, de Ancos C, de Miguel J, del Toro J, Demelo-Rodríguez P, Díaz-Brasero AM, Díaz-Pedroche MC, Díaz-Peromingo JA, Domínguez IM, Dubois-Silva A, Escribano JC, Farfán-Sedano AI, Fernández-Capitán C, Fernández-Reyes JL, Fidalgo MA, Font C, Francisco I, Gabara C, Galeano-Valle F, García MA, García-Bragado F, García de Herreros M, García de la Garza R, García-Díaz C, Gil-Díaz A, Giménez-Suau M, Gómez-Cuervo C, Grau E, Guirado L, Gutiérrez J, Hernández-Blasco L, Jara-Palomares L, Jaras MJ, Jiménez D, Jiménez R, Jiménez-Alfaro C, Joya MD, Lainez-Justo S, Latorre A, Lobo JL, López-Jiménez L, López-Miguel P, López-Núñez JJ, López-Reyes R, López-Sáez JB, Lorenzo A, Madridano O, Maestre A, Marchena PJ, Martín del Pozo M, Martín-Martos F, Martínez-Redondo I, Martínez-Urbistondo D, Mella C, Mercado MI, Monreal M, Muñoz-Blanco A, Muñoz-Guglielmetti D, Nieto JA, Nofuentes-Pérez E, Núñez-Fernández MJ, Olid-Velilla M, Otalora S, Otero R, Paredes-Ruiz D, Parra

P, Parra V, Pedrajas JM, Peris ML, Porrás JA, Portillo J, Rosa V, Ruiz-Artacho P, Ruiz-Giménez N, Ruiz-Ruiz J, Ruiz-Sada P, Salgueiro G, Sánchez-Martínez R, Sánchez-Muñoz-Torrero JF, Sancho T, Soler S, Suárez-Rodríguez B, Suriñach JM, Torres MI, Trujillo-Santos J, Uresandi F, Valero B, Valle R, Varona JF, Vela L, Vela JR, Villalobos A, Villares P, Zamora C, AUSTRIA: Ay C, Nopp S, Pabinger I, BELGIUM: Engelen MM, Vanassche T, Verhamme P, BRAZIL: Yoo HHB, CZECH REPUBLIC: Hirmerova J, Malý R, FRANCE: Accassat S, Ait Abdallah N, Bertoletti L, Bura-Riviere A, Catella J, Couturaud F, Crichi B, Debourdeau P, Espitia O, Falvo N, Farge-Bancel D, Grange C, Helfer H, Lacut K, Le Mao R, Mahé I, Morange P, Moustafa F, Poenou G, Sarlon-Bartoli G, Suchon P, Quere I, GERMANY: Schellong S, ISRAEL: Braester A, Brenner B, Kenet G, Tzoran I, ITALY: Basaglia M, Bilora F, Bortoluzzi C, Brandolin B, Ciammaichella M, De Angelis A, Di Micco P, Imbalzano E, Merla S, Pesavento R, Prandoni P, Siniscalchi C, Tufano A, Visonà A, Vo Hong N, Zalunardo B, JAPAN: Nishimoto Y, Sato Y, LATVIA: Skride A, PORTUGAL: Fonseca S, Martins F, Meireles J, REPUBLIC OF MACEDONIA: Bosevski M, SWITZERLAND: Bounameaux H, Mazzolai L, USA: Bickdeli B, Caprini JA, VIETNAM: Bui HM.