



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE TROMBOLÍTICOS PARA TROMBOEMBOLIA
PULMONAR EN PACIENTES CON NEOPLASIAS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ANDRES SEBASTIAN REGALADO GARCIA

DIRECTOR: DR. DIEGO DOMINGUEZ

CUENCA – ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE TROMBOLÍTICOS PARA TROMBOEMBOLIA
PULMONAR EN PACIENTES CON NEOPLASIAS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN O PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ANDRÉS SEBASTIÁN REGALADO GARCÍA

DIRECTOR: DR. DIEGO DOMÍNGUEZ

CUENCA - ECUADOR

2021

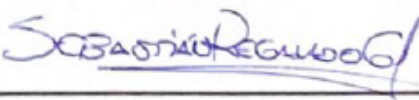
DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Andrés Sebastián Regalado García portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105784565**. Declaro ser el autor de la obra: **“Uso de trombolíticos para tromboembolia pulmonar en pacientes con neoplasias”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **9 de noviembre de 2021**

F: 

Andrés Sebastián Regalado García

C.I. 0105784565

RESUMEN

Antecedentes: mecanismos de la malignidad conducen a la activación del sistema de coagulación, donde los pacientes oncológicos tienen mayor probabilidad de desarrollar tromboembolia pulmonar (TEP).

Objetivo: determinar el uso de trombolíticos para la tromboembolia pulmonar en pacientes con neoplasias

Materiales y métodos: se realizó un estudio bibliográfico narrativo basado en criterios de inclusión y exclusión, utilizando las bases de datos de PubMed, Science Direct y Scielo, de donde se identificaron 12 artículos de relevancia científica para elaborar este trabajo.

Resultados: la TEP al ser una complicación común en pacientes oncológicos, necesita tratamientos de urgencia como la trombólisis, debiendo determinarse el perfil de riesgo-beneficio de dicho procedimiento y actuar al margen de las directrices para salvar una vida, por lo tanto, el uso de fibrinolíticos con el activador tisular del plasminógeno (rt-PA), por ejemplo, el alteplasa (mayormente estudiado en este grupo), ha evidenciado que a los 30 días, la trombólisis en comparación con la ausencia de trombólisis se asoció con tasas de mortalidad similares (5,0% frente a 6,9%, $p = 0,33$), pero con menor riesgo de mortalidad ajustado (OR 0,41, $p = 0,03$), dicho tratamiento se asoció con tasas y riesgo elevados de hemorragias mayores (5,6% frente a 2,9% y OR 2,39, respectivamente).

Conclusiones: existe reducción en la mortalidad con el uso de rt-PA, especialmente alteplasa, pero su aplicación en pacientes oncológicos representa un reto, especialmente cuando no se cuentan con estudios de gran envergadura que valoren la eficacia de dichos tratamientos.

Palabras clave: tromboembolia pulmonar, neoplasias, terapia farmacológica, terapia trombolítica.

ABSTRACT

Background: Mechanisms of malignancy lead to activation of the coagulation system, where oncologic patients are more likely to develop pulmonary thromboembolism (PTE).

Objective: To determine the use of thrombolytics for pulmonary thromboembolism in patients with malignancies.

Materials and methods: A narrative bibliographic study was carried out based on inclusion and exclusion criteria, using PubMed, Science Direct, and Scielo databases, from which 12 articles of scientific relevance were identified to prepare this work.

Results: PTE, being a common complication in oncology patients, requires emergency treatments such as thrombolysis, and the risk-benefit profile of such procedure should be determined and act within the guidelines to save a life, therefore, the use of fibrinolytic with tissue plasminogen activator (rt-PA), e.g., alteplase (mostly studied in this group), has evidenced that at 30 days, thrombolysis compared to no thrombolysis was associated with similar mortality rates (5.0% vs. 6.9%, $p = 0.33$), but with lower adjusted mortality risk (OR 0.41, $p = 0.03$), such treatment was associated with elevated rates and risk of major bleeding (5.6% vs. 2.9% and OR 2.39, respectively).

Conclusions: There is a reduction in mortality with the use of rt-PA, especially alteplase, but its application in oncologic patients represents a challenge, especially when no large studies are assessing the efficacy of these treatments.

Key words: pulmonary thromboembolism, neoplasms, pharmacological therapy, thrombolytic therapy.

ÍNDICE

Resumen	4
Abstract	6
Índice.....	7
Capítulo I.....	8
1.1 Introducción.....	8
1.2 Planteamiento del problema.....	10
1.3 Justificación.....	12
Capítulo II.....	13
2. Marco teórico	13
Capítulo III.....	22
3. Objetivos	22
3.1 Objetivo general.....	22
3.2 Objetivos específicos	22
Capítulo IV.....	23
4. Materiales y métodos	23
4.1 Tipo de estudio	23
4.2 Criterios de inclusión y exclusión	23
4.3 Adquisición de la evidencia.....	23
4.3.1 Búsqueda bibliográfica.....	23
4.4 Búsqueda de información	24
4.5 Características de los estudios incluidos	25
Capítulo V.....	26
5 Resultados	26
5.1 Uso de trombolíticos para tep en pacientes con neoplasias.	26
Capítulo VI.....	30
6.1 Discusión.....	30
6.2 Limitaciones	35
6.3 Implicaciones en la práctica clínica	35
Capítulo VII.....	36
7.1 Conclusiones.....	36
7.2 Recomendaciones	37
Capítulo VIII.....	38
8.1 Referencias bibliográficas	38
Capítulo IX.....	46
9 Anexos	46
9.1 Anexo N° 1. Mapa mental de los resultados identificados a través de la búsqueda exhaustiva en base de datos.....	46
Capítulo X.....	47
10.1 Financiamiento.....	47
10.2 Aspectos éticos.....	47
10.3 Recursos humanos	47
10.4 Cronograma de trabajo	47

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La tromboembolia venosa (TEV) es una enfermedad cardiovascular frecuente en la comunidad (1), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP), esta última, es la tercera causa de muerte cardiovascular en Estados Unidos, luego del infarto de miocardio e ictus (2), siendo considerada una de las enfermedades cardiovasculares críticas (3).

Con el uso de la angiografía por tomografía computarizada (TC), se ha dado un paso importante en el diagnóstico del TEP. Paralelamente a todas estas mejoras, los datos sobre la incidencia y los resultados de la enfermedad parecen ser limitados. Smith et al. (4) realizó un estudio en EEUU donde se informó que la incidencia de la TEP había aumentado de 23/100.000 a 65/100.000. Por otro lado, Alotaibi et al. (5) realizó un estudio en Canadá, sin observar cambio significativo en la incidencia de TEP en la última década. En cambio Dentali et al. (6) su estudio en Italia con 60853 pacientes, encontró un aumento en la incidencia de TEP en los últimos 10 años (7).

La TEP es una enfermedad que afecta aproximadamente a 50 de cada 100.000 adultos. Los factores de riesgo pueden ser hereditarios (p. ej., trombofilias hereditarias) o adquiridos (p. ej., cirugía, traumatismo, cáncer) (8). Las neoplasias son una causa común de morbilidad y mortalidad en los Estados Unidos (EEUU) y en todo el mundo, y la segunda causa de muerte en los EEUU (9), estos datos se acompañan de procesos que elevan esta estadística debido a que las neoplasias propician nuevas entidades patológicas como la TEP, constituyendo una complicación común de varios tipos de cáncer o derivados de sus tratamientos (10).

Las enfermedades malignas se asocian con un aumento de 4 veces en la incidencia de la TEV, la cual afecta hasta el 20% de los pacientes con cáncer. La enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico se considera el factor predictivo más importante de la TEV en el primer año del diagnóstico y se asocia con un riesgo 1,4 - 21,5 veces mayor de TEV según el tipo de cáncer

(10). En general, Bunte et al. (11) nos dice que la mediana de la estancia hospitalaria según un estudio realizado en Reino Unido fue de 6,0 días y la mediana del coste directo estandarizado de los ingresos fue de 10032 dólares (4467 a 20330 dólares), con tasas de reingreso por cualquier causa relativamente altas durante el seguimiento tardío (11).

El tratamiento trombolítico resuelve rápidamente la obstrucción tromboembólica, tiene efectos beneficiosos en los parámetros hemodinámicos. La trombolisis constituye el tratamiento de primera elección en pacientes con TEP e inestabilidad hemodinámica, definido por la presencia de falla del ventrículo derecho o hipotensión arterial persistente (presión arterial media menor a 65 mmHg) no causada por una arritmia de comienzo reciente, hipovolemia o sepsis (12).

Según la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2019, los fármacos aprobados para el uso de en TEP, figuran fármacos de primera y segunda generación como el Activador Tisular del Plasminógeno Humano Recombinante (rtPA) estreptoquinasa, uroquinasa (10), según el Cuadro Nacional Medicamentos Básico del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, forman parte de él los fármacos que como rtPA y estreptoquinasa para el manejo de la TEP (13).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Varios mecanismos de la malignidad conducen a la activación del sistema de coagulación, donde los pacientes con neoplasias de órganos sólidos tienen mayor probabilidad de TEP en comparación con la población general, esto es especialmente cierto entre los pacientes con la forma metastásica de la enfermedad (9). El diagnóstico de la TEP puede ser engorroso en los pacientes con cáncer, sus síntomas son heterogéneos como la disnea y el dolor torácico que también son causados por el propio cáncer (14), puede ir desde una presentación asintomática hasta la muerte súbita. Por lo tanto, es importante la sospecha y evaluar la gravedad de la TEP en su presentación inicial (efectos hemodinámicos y pronóstico a corto plazo) (1).

La incidencia de la TEP en pacientes con cáncer suele estar infravalorada (15), Qdaisat et al. (16) describen que en pacientes que recibían quimioterapia citotóxica hubo 2,87 veces mayor riesgo de desarrollar TEP, con una mortalidad intrahospitalaria del 1,9%. Casazza et al. (14) mencionan que el cáncer es un factor independiente de muerte hospitalaria, con un riesgo de 2,24 veces. Además, la inestabilidad clínica, recurrencia de la TEP, edad ≥ 75 años, reposo reciente en cama ≥ 3 días, fueron predictores independientes de muerte intrahospitalaria. La morbi-mortalidad es mayor en los pacientes con comorbilidades, aún más en los que cursan con reserva cardiopulmonar deteriorada (8).

La investigación en los últimos 5 años se ha centrado en tecnologías destinadas a reducir la morbi-mortalidad, enfatizando en la rápida difusión del concepto de equipo de respuesta a la TEP y el desarrollo de nuevas tecnologías para el tratamiento, configuran el panorama de la atención de esta patología (1). Así, las directrices de las sociedades internacionales proponen dos opciones en su tratamiento: trombólisis y embolectomía quirúrgica (10).

Ogunbayo et al. (9) en su estudio mencionan una mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares, intubación/ventilación mecánica y aumento el riesgo de muerte en 1,91 veces en el brazo de cáncer metastásico en los que

se realizó trombolisis por TEP. Por lo que, el tratamiento clínico en la fase aguda puede verse influido por el temor a las complicaciones hemorrágicas (14,15). El tratamiento de la enfermedad tromboembólica, especialmente la que pone en peligro la vida, como la TEP masiva en pacientes con cáncer, es un reto, siendo habitual que los médicos se enfrenten al dilema de cómo tratar a los pacientes (10).

Pregunta de investigación

¿Es seguro el uso de trombolíticos para tromboembolia pulmonar en pacientes con neoplasias?

1.3 JUSTIFICACIÓN

De acuerdo al Plan Nacional para el desarrollo en el Ecuador (2021-2025) (17), en el objetivo número 1 nos indica mejorar la calidad de vida de la población, mediante el acceso a servicios sociales tales como la salud, además de las prioridades de investigación 2013-2017 del Ministerio de Salud pública del Ecuador (MSP) (18) en el área N° 4 (enfermedades neoplásicas), sustentados en los valores de incidencia y prevalencia de la TEP en el cáncer, éste se perfila como un problema de salud pública, que puede llegar a presentar una morbi/mortalidad significativas, ya que como fue mencionado con anterioridad es habitual que los médicos se enfrenten al dilema de cómo tratar a estos pacientes.

Acorde a lo señalado, y pese a los indiscutibles avances que se han visto en el método diagnóstico, esta problemática sigue siendo un tema relevante, para el cual es fundamental que el equipo de salud tenga información actualizada acerca de los aspectos multidimensionales de factores de riesgo, diagnóstico y determinar uso de trombolíticos como parte de su tratamiento, con el fin combatir esta entidad patológica, con el propósito de disminuir su mortalidad.

Es fundamental entender que el conocimiento médico conlleva una gran responsabilidad, y el personal sanitario necesita tener acceso libre a información para su continua formación. Para la realización de este trabajo de investigación, se lo llevará por etapas, las cuales deben ser aprobadas para poder llegar al siguiente nivel, además se contará con el apoyo de tutores y asesores y el diseño de un cronograma de trabajo, las cuales conjuntamente ayudan a la factibilidad de este trabajo. Finalmente, esta revisión bibliográfica de la literatura científica estará disponible en la base de datos del repositorio de la Universidad Católica de Cuenca, donde los beneficiarios serán el personal sanitario, la población oncológica y en general los habitantes del Ecuador.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Definición

La TEP se produce cuando un émbolo desprende un trombo en una vena y ocluye los vasos sanguíneos del árbol arterial pulmonar. La trombosis está regulada por una cascada de coagulación de varios pasos, en la que intervienen múltiples factores, y puede ser desencadenada por la hipercoagulabilidad del plasma, los cambios en el flujo sanguíneo y la disfunción de las células endoteliales (19). Si no se trata, confiere una elevada mortalidad, especialmente en presencia de una alteración del ventrículo derecho (VD). En un evento de TEP aguda, la arritmia o la insuficiencia masiva del VD, o una combinación de ambas, pueden causar un colapso hemodinámico agudo que lleve a un flujo sanguíneo arterial inadecuado a los órganos y, en última instancia, a la muerte (20).

2.2 Epidemiología

La TEV es un trastorno común. En Estados Unidos, cada año se diagnostican hasta 2 millones de personas con TVP y entre 500.000 y 600.000 tienen TEP. La incidencia estimada de TEP es de 100-200 casos por cada 100.000 personas (20). Los varones son ligeramente más propensos a desarrollar una TEV que las mujeres, con una tasa de incidencia estimada de 56 varones y 48 mujeres por cada 100.000 personas (5). En los últimos años, a medida que la población de Estados Unidos ha envejecido y la tecnología utilizada para diagnosticar la TEP se ha vuelto más accesible y sensible, múltiples estudios han informado de un aumento de la incidencia de TEP (19).

En la actualidad, se estima que la TEP es responsable de 100.000 muertes anuales en los Estados Unidos y la TEV sigue siendo la tercera causa más común de muerte cardiovascular en los Estados Unidos. Existen múltiples factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de desarrollar una TEV (21). Los factores de riesgo pueden dividirse en dos categorías principales: heredados y adquiridos. Los factores de riesgo adquiridos pueden subdividirse

en provocadores y no provocadores. La naturaleza de los factores de riesgo provocadores es que, mientras están presentes, aumentan el riesgo de TEP durante un periodo de tiempo limitado, tras el cual el riesgo vuelve a ser el de referencia. Por el contrario, con los factores de riesgo no provocadores el riesgo de TEV permanece elevado a lo largo del tiempo. La distinción entre factores provocadores y no provocadores es importante, ya que puede informar sobre la estrategia de tratamiento a largo plazo, como la duración de la anticoagulación oral, aunque la distinción entre provocadores y no provocadores a menudo no está clara (12,21).

2.3 Fisiopatología

La etiopatogenia del tromboembolismo observado en pacientes con cáncer es variable y factores como la inmovilización, la edad avanzada, el mal estado de salud, la cirugía, la quimioterapia y terapia hormonal, el daño vascular y las sustancias procoagulantes secretadas por las células cancerosas que activan el sistema de coagulación son responsables del aumento de los eventos tromboembólicos en este grupo poblacional (22), además, las variables asociadas a la gravedad del cáncer y la embolia pulmonar se asociaron con la mortalidad a corto plazo (23).

Etiología de la TEP aguda se define por un proceso de desprendimiento de trombos venosos desde su origen (normalmente desde las venas profundas de las piernas, raramente desde las venas pélvicas, renales y de las extremidades superiores y muy raramente desde la aurícula derecha del corazón) y que viajan como émbolos a través de la vena cava y el lado derecho del corazón hasta las arterias pulmonares (20). El proceso de generación de trombos en el paciente con cáncer es distinto al de la población sin cáncer (24). La TEP es el resultado de una combinación de daño endotelial vascular, estasis del flujo sanguíneo e hipercoagulabilidad (25).

Tanto la vía intrínseca como la vía extrínseca participan en la coagulación. La hipercoagulabilidad se ha descrito por un desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes y podría contribuir a la TEP. Se han identificado factores de riesgo en pacientes con cáncer que pueden contribuir a la hipercoagulabilidad, entre ellos la disminución del tiempo de formación del

coágulo (vía intrínseca como extrínseca), elevación de la firmeza máxima del coágulo y del ángulo alfa, niveles más altos de fibrinógeno y de plaquetas, así como el aumento del fragmento de protrombina 1 + 2 (F 1 + 2; un marcador de la generación de trombina) y el nivel de actividad inmunológica del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (inhibición del sistema fibrinolítico) (25).

A proteína que se considera crítica para la trombosis asociada al cáncer es el factor tisular, que desempeña un papel tanto en la progresión oncológica como en la formación de TEV. Las células cancerosas lo producen de forma anormal y desempeña el papel de activador de la vía extrínseca de la coagulación, lo que da lugar a la activación del factor X y, en consecuencia, a la síntesis de fibrina y la activación de las plaquetas (24). Además del factor tisular, algunas células cancerosas también pueden producir otras sustancias, como distintos factores procoagulantes del cáncer que estimulan directamente el factor Xa, citoquinas inflamatorias que median disfunción endotelial y otras sustancias producidas por el tumor, como las mucinas del carcinoma, que también interfieren en la cascada de coagulación. El sistema fibrinolítico también es inhibido por el inhibidor del activador del plasminógeno-1 sintetizado por las células cancerosas. Este desequilibrio en la balanza pro-anticoagulación conduce a la generación de trombos y a sus repercusiones clínicas (24,25).

Las pequeñas embolias suelen lisarse espontáneamente y pueden ser clínicamente intrascendentes. En cambio, los émbolos grandes pueden causar la obstrucción de la vasculatura pulmonar, aumentar la tensión en el corazón derecho y posiblemente provocar hipotensión y muerte. En general, la extensión de la oclusión vascular pulmonar predice el desarrollo de la sobrecarga del corazón derecho. Sin embargo, la correlación entre el tamaño del coágulo y los síntomas o fisiología es variable. Los coágulos son fisiológicamente activos, y la liberación de mediadores vasoactivos también aumenta resistencia vascular pulmonar y las presiones pulmonares. Al igual que la TVP, la TEP de gran tamaño puede organizarse con el tiempo; la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica tiene implicaciones en la capacidad de ejercicio, la calidad y la esperanza de vida (21,26).

2.4 Diagnóstico

No existe ninguna prueba aislada que ayude a confirmar o descartar el TEP; es por ello que su diagnóstico se basa en varios pilares: sospecha clínica, datos analíticos y prueba de imagen (12).

Junjun L. et al. (27) sostienen en su estudio que los pacientes de edad avanzada con Ca pulmonar que se complican con TEP tienen manifestaciones clínicas atípicas y una alta mortalidad. La edad avanzada, el estadio clínico III-IV, el adenocarcinoma, el dímero D sérico elevado y la PaO₂ baja son factores de riesgo independientes de la EP. Según manifiesta Wang H. et al. (28) la disnea es el síntoma de mayor frecuencia (51,65%), mientras que, Au C. et al. (29) mencionan que los sujetos con Ca frente a aquellos sin neoplasia eran menos propensos a presentar dolor torácico (18,2% frente a 37,4%), síncope (2,7% frente a 6,6%), TEP bilaterales (50% frente a 60%) y evidencia de esfuerzo cardíaco derecho (48% frente a 58%).

En consecuencia, el paciente con cáncer sigue representando un reto clínico, la sola presencia de cáncer aumenta la probabilidad si se utilizan reglas de decisión clínica (RDC) de Wells o de Ginebra comúnmente utilizadas (30). Sanei M. et al. (31) estudiaron pacientes con diagnóstico definitivo de TEP aguda basado en una angiografía pulmonar por TC (midiendo el Índice de obstrucción de la arteria pulmonar (IOAP)), donde la puntuación de Wells tuvo una débil correlación con el IOAP ($r = 0,29$; $P = 0,01$) pudiendo predecir de alguna manera la gravedad de la TEP, mientras que, la puntuación de Ginebra no tuvo una correlación significativa con el IOAP ($r = 0,1$; $P = 0,2$).

En el estudio colombiano de Bastidas A. et al. (32) donde evaluaron el rendimiento diagnóstico de tres RDC (Wells, Ginebra, Pisa) para TEP, determinaron un rendimiento superior para el diagnóstico con el puntaje de Wells (ACOR 0.715), Pisa (ACOR 0.643) y Ginebra (ACOR 0.611), siendo inclusive mejor tanto su evaluación en el área de emergencias como en hospitalización.

Según Deniz M. et al. (22), la detección de la TEP en pacientes asintomáticos aumenta las posibilidades de diagnóstico y tratamiento tempranos y reduce las tasas de mortalidad hasta el 3-10%. En su estudio, la TEP detectada incidentalmente fue en el 76% de los sujetos. El 79% de los émbolos se detectaron en segmentos proximales y 21% en los segmentos distales de las arterias pulmonares.

En cuanto a estudios de laboratorio, los valores del dímero D suelen ser anormales en los pacientes con cáncer, ilustrado en amplios estudio (Sohne M et al. 2006 y Van J. et al. 2012), por lo tanto, la utilidad clínica del enfoque diagnóstico tradicional parece dudosa en los pacientes con cáncer. Los oncólogos suelen percibir que los valores del dímero D son "siempre" anormales en sus pacientes y, por tanto, la exploración con CTPA como única prueba es con frecuencia el enfoque estándar para establecer o descartar la TEP en pacientes con cáncer (30), pero el dímero D es una prueba diagnóstica sensible pero no específica (33).

Abdellatif W. et al. (34) establecieron que la sensibilidad y especificidad del dímero d es de 97% y 41%, respectivamente, el cual tuvo la mayor sensibilidad cuando se comparó con el diagnóstico por imagen (CTPA). Mientras que Anagnostopoulos I. et al. (35) describen en su estudio que cuando se utilizó el punto de corte de dímero D ajustado a la edad en lugar del corte convencional para descartar la TEP en el servicio de urgencias, la especificidad para los pacientes con Ca pulmonar aumentó (10,16% frente a 3,91%). Un punto de corte más alto de 1,13 mg/l aumentó la especificidad al 28,9%, (sensibilidad: 97,4%), concluyendo que la edad ajustada y, probablemente, un punto de corte de dímero D "ajustado al Ca pulmonar" más alto, podrían aumentar la especificidad de la prueba sin comprometer su sensibilidad.

Kwon H. et al. (36) establecieron en su estudio que el valor de corte del dímero D elevado, combinado con los criterios de Wells, podría reducir la realización de una CTPA innecesaria en pacientes con cáncer activo con una clasificación de "TEP improbable", donde el nivel de corte óptimo del dímero D fue de 2,0 µg/mL, demostrando una especificidad mayor del 21,3% y del 21,7% en las cohortes de desarrollo y validación, respectivamente, en comparación con la

especificidad del 4,4% y del 4,1 utilizando el nivel de corte ajustado por edad. De manera semejante el estudio de Kearon C. et al. (33) donde mostraron que un valor de corte de 1000 ng/mL en pacientes con una puntuación de probabilidad clínica previa a la prueba baja (Wells tradicional) y de 500 ng/mL en pacientes con una puntuación de probabilidad clínica moderada podía excluir con seguridad la embolia pulmonar sin necesidad de realizar más pruebas diagnósticas de imagen.

Por otro lado, la introducción de la tomografía computarizada multidetector en los últimos años ha informado un diagnóstico creciente de TEP incidental (37). Chen F. et al. (38) compararon la TAC versus RMN, donde la RM tiene mejor sensibilidad y especificidad (S: 0,90 E:0,88 y S: 0,92 E: 0,91, respectivamente) en la detección de la TEP de la arteria subsegmentaria. Siendo la RM es una técnica de detección relativamente mejor para la TEP. Mientras que Hess S. et al. (39) compararon la CTPA, Q SPECTa, Q SPECT/CTa, V/Q SPECT y V/Q SPECT/CT, evidenciando que la SPECT V/Q, la SPECT/CT V/Q y la CTPA son opciones viables, pero la SPECT/CT V/Q es superior en la mayoría de los contextos clínicos con un mejor rendimiento diagnóstico general, es decir, sensibilidades agrupadas de 97,6% y especificidades de 95,9%.

Además, Kagima J. et al. (40) indican en su estudio que la estimación conjunta de la sensibilidad de la ecografía cardiopulmonar para la detección del TEP basada en la CTPA como estándar de referencia fue del 91% y la especificidad fue del 81%, mientras que para la detección del TEP utilizando el diagnóstico derivado clínicamente como estándar de referencia fue del 52% y del 99%, respectivamente. Estableciendo que la ecografía cardiopulmonar puede ser útil en áreas en las que la angiografía pulmonar por tomografía computarizada no está disponible o no es adecuada.

La precisión de las pruebas más utilizadas para el diagnóstico de la TEP, demostradas en el estudio de Abdellatif W. et al. (34) expusieron las estimaciones agrupadas de sensibilidad y especificidad del dímero D que fueron de 97% y 41%, respectivamente, mientras que para la CTPA fue de 94% y 98%, respectivamente, la ultrasonografía de compresión del 49% y 96%, respectivamente y la gammagrafía V/Q (58% y 98%, respectivamente). Donde

el dímero D tuvo la mayor sensibilidad cuando se comparó con el diagnóstico por imagen. La CTPA y la gammagrafía V/Q (gammagrafía de alta probabilidad como positiva y gammagrafía baja/no diagnóstica/normal como negativa) ambas tuvieron la mayor especificidad.

2.5 Tratamiento

Ahn S. et al. (41) manifiestan que a la hora de estratificar a los pacientes con cáncer activo y TEP, debe tenerse en cuenta el entorno de tratamiento paliativo, ya que es predictor de una mortalidad elevada, y el contexto del tratamiento temprano o tardío fue el determinante más importante del resultado clínico en estos pacientes, por lo que el diagnóstico en etapas tempranas optimiza la supervivencia. Los principios del tratamiento de una embolia pulmonar aguda son la prevención de la embolización y la propagación de la trombosidad (anticoagulación y filtros de vena cava inferior), la eliminación del coágulo establecido (trombólisis y embolectomía) y el apoyo hemodinámico simultáneo. La elección de las terapias depende de la gravedad de la TEP (42).

Terapia aguda

La evaluación de la función del VD mediante imágenes es especialmente importante en los pacientes de bajo riesgo, ya que en estos pacientes debe evaluarse la posibilidad de un alta temprana/tratamiento ambulatorio. El estudio HoT-PE aporta nuevas pruebas al respecto. Este ensayo investigó si el alta temprana dentro de las 48 horas y el tratamiento con rivaroxaban son seguros en pacientes con "bajo riesgo" (según los criterios modificados de Hestia) y sin evidencia de disfunción del VD. El estudio finalizó con éxito de forma anticipada tras la inclusión de 525 pacientes, ya que sólo 3 pacientes (0,6%) tuvieron una recurrencia de TEV en los 3 meses siguientes y ningún paciente murió de LE (43). Basándose en estos estudios y en otros anteriores, la nueva directriz de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2019 recomienda el alta temprana de los pacientes con TEP de bajo riesgo que no tengan otros motivos de hospitalización (19).

Anticoagulación

Todos los pacientes con TEP requieren al menos 3 meses de anticoagulación terapéutica (19). La nueva directriz de la ESC recomienda por primera vez el uso de antagonistas no dependientes de la vitamina K (NOAK) con una recomendación de clase 1A, de modo que (en ausencia de contraindicaciones) son preferibles a la terapia con antagonistas de la vitamina K (19). Esta firme recomendación se basa en el perfil de eficacia y seguridad de los NOAK que se ha demostrado sistemáticamente en los ensayos pivotaes y que también se ha confirmado en los datos del "mundo real" que ya están disponibles.

En el caso de los pacientes con cáncer activo, para los que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) han sido las sustancias de elección para la anticoagulación terapéutica, estudios recientes muestran que el tratamiento con los antagonistas del factor Xa (edoxabán y rivaroxabán) son una alternativa eficaz y (probablemente) segura (44). En el estudio HOKUSAI-VTE-CANCER, el tratamiento con edoxaban se asoció con una eficacia comparable en la prevención de la recurrencia de la TEV en 1046 pacientes con cáncer con TEV en comparación con la dalteparina, pero con una mayor tasa de hemorragias mayores (45). Rivaroxaban resultó ser más eficaz que dalteparina en el ensayo SELECT-D, más pequeño, en 406 pacientes de cáncer con TEV, pero también tuvo un mayor riesgo de hemorragia clínicamente relevante (46). En ambos estudios, las hemorragias relevantes se produjeron principalmente en pacientes con tumores gastrointestinales, por lo que la guía ESC-2019 sigue recomendando el tratamiento con HBPM en este grupo de pacientes (19).

Trombólisis

En la embolia pulmonar masiva, el tratamiento trombolítico sistémico es una práctica ampliamente aceptada y recomendada por la mayoría de las grandes sociedades de neumología y cardiología (19,47). Su uso puede dar lugar a una mejora drástica de la disfunción del VD, una disminución de las presiones arteriales pulmonares, una mejora de la hemodinámica y una mejor oxigenación, especialmente en los primeros días, así como una probable mejora de la mortalidad. Hasta la fecha, ha habido cuatro grandes ensayos controlados y aleatorios que han investigado este tema: MAPPETT 3, PEITHO, TOPCOAT y MOPPET (19). Demostrando que, aunque el tratamiento trombolítico reduce el riesgo de descompensación hemodinámica, no parece

mejorar la mortalidad. Además, el tratamiento trombolítico aumenta el riesgo de hemorragia mayor y de hemorragia intracraneal (HIC) en aproximadamente diez veces (42).

Los agentes trombolíticos incluyen alteplasa (tPA), tenectaplasa y reteplasa. Ningún estudio ha demostrado una diferencia significativa en la eficacia de estos diferentes agentes trombolíticos (42).

Embolectomía

Aunque la mortalidad de la embolectomía quirúrgica oscila entre el 25% y el 50%, esta intervención sigue teniendo un papel, pero probablemente se limita a los pacientes con TEP masiva, tratados en centros cardiorácicos o cuando el tratamiento trombolítico está contraindicado o ha fracasado. También se ha defendido la cirugía para eliminar el trombo del VD que flota libremente (12). Los enfoques alternativos incluyen la embolectomía percutánea, la terapia dirigida por catéter con trombólisis dirigida o reólisis (disrupción física del coágulo), o una combinación de las anteriores. La técnica mejor estudiada clínicamente es la trombólisis dirigida por catéter facilitada por ultrasonidos (USDCT), una forma de trombólisis farmacomecánica. Dos ensayos clínicos pequeños y limitados (ULTIMA y OPTALYSE) demostraron que la TDC es un tratamiento factible que reduce significativamente la carga de trombos y mejora los parámetros de tensión del VD (42). Sin embargo, la seguridad y los efectos positivos sobre los resultados orientados al paciente siguen sin demostrarse. Estas técnicas pueden considerarse en pacientes con un riesgo de hemorragia significativo para la trombólisis sistémica en centros con la experiencia adecuada (19).

CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Determinar el uso de trombolíticos para la tromboembolia pulmonar en pacientes con neoplasias

3.2 Objetivos específicos

1. Describir la fisiopatología y el método diagnóstico de la TEP en pacientes oncológicos.
2. Identificar los principales trombolíticos para TEP en pacientes oncológicos.
3. Determinar cuál es el trombolítico más frecuente en TEP en pacientes oncológicos.

CAPÍTULO IV

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Estudio bibliográfico narrativo

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

4.2.1 Criterios de inclusión

- **Población/indicaciones clínicas:** estudios con poblaciones diagnosticadas con tromboembolia pulmonar más neoplasia.
- **Tiempo de publicación:** artículos desde el año 2016 al 2021.
- **Idioma:** se incluirán bibliografía en los idiomas inglés y español.
- **Tipos de publicación:** meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, guías clínicas.

4.2.2 Criterios de exclusión

Tipos de publicación: cartas, editoriales, publicaciones en congresos, erratas, tesis de pregrado, literatura informal.

4.3 Adquisición de la evidencia

4.3.1 Búsqueda bibliográfica

Se elaboró un estudio bibliográfico narrativo sobre el uso de trombolíticos para tromboembolia pulmonar en pacientes con neoplasias, entre el año 2016 a 2021. En ella se incluirá las bases de datos PubMed, Cochrane, Science Direct, Redalyc, Scielo y Medigraphic.

- Los términos de búsqueda

Se utilizó como herramienta lingüística los Medical Subject Headings (MeSH) para búsqueda de artículos en inglés y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) en español.

Términos MeSH: pulmonary embolism, neoplasm, diagnosis, economics, epidemiology, mortality, physiopathology, diagnostic imaging, drug therapy, thrombolytic therapy, therapy.

Términos DeCS: embolia pulmonar, neoplasias, diagnostico, epidemiología, mortalidad, fisiopatología, diagnostico, diagnóstico por imagen, terapia farmacológica, terapia trombolítica

4.3.2 Selección de estudios.

Cribado de resúmenes y textos completos.

Atreves del método STROBE (48), se evaluaron y seleccionaron documentos científicos, que cumplieron con las descripciones de los criterios de inclusión y exclusión. En el proceso de selección de estudios hubo referencias duplicadas, así como "literatura gris", las que fueron eliminadas. Luego de seleccionar los resúmenes de los artículos, se pasó a la segunda etapa evaluando el "texto completo" de los trabajos identificados. Todo el proceso de elección se incluyó en el diagrama de flujo (Anexo N°1), estratificando la identificación, selección, perdida y elegibilidad de los estudios científicos.

4.4 Búsqueda de información

Se obtuvo 495 artículos elegibles, 396 documentos se seleccionaron de Pubmed, de Science Direct 120 y de Scielo 6. 26 archivos fueron anulados por ser duplicados. Posteriormente se exceptuaron 457 artículos ya que no cumplían con el diseño del estudio. Fueron seleccionados, estudiados y aceptados para elaborar este trabajo investigativo 12 artículos en inglés (Anexo N° 1).

4.5 Bibliométrica

Se empleó Scimago Journal Rank con las revistas y su cuartil respectivo.

Cuartil	Cantidad de revistas
Q1	23
Q2	16
Q3	14
Q4	7
TOTAL	60

4.6 Características de los estudios incluidos

Los artículos seleccionados fueron ordenados acorde a su calidad de diseño investigativo, siendo extraídos secciones clave de cada estudio: autor/es, año, base de datos, revista, diseño metodológico, participantes, resultados (Anexo N° 2).

CAPÍTULO V

5 RESULTADOS

5.1 Uso de trombolíticos para TEP en pacientes con neoplasias.

El uso de alteplasa a dosis bajas se asocia con un menor riesgo de mortalidad, pero con tendencia más alta de hemorragias mayores, además se pone de manifiesto que el tratamiento trombolítico a dosis bajas tuvo éxito en todos los pacientes, con presencia de hemorragias mínimas (hemoptisis y epistaxis leves). Asociándose a resultados clínicos excelentes y a una supervivencia hasta el alta (100%) sin mortalidad a los 60 días, sin comprometer la eficacia en pacientes con TEP aguda de riesgo intermedio-alto. Además, la reteplasa en doble bolo de 10 UI administrada con heparina es eficaz en el tratamiento de la TEP de riesgo alto e intermedio. Y al compararlo con uroquinasa, la reteplasa mostró un efecto terapéutico mayor.

El cáncer se asoció con 45% menos de probabilidades de recibir trombolisis en TEP y aún menos probabilidad de recibirla si el paciente presenta enfermedad metastásica. Las infusiones de alteplasa de baja dosis y breve duración pueden mejorar la eficacia de la anticoagulación sola para el embolismo pulmonar submasivo, sin conferir un alto riesgo de hemorragia, especialmente en pacientes que no han tenido una cirugía mayor reciente. No se ha observado diferencias en la mortalidad hospitalaria entre quienes recibiendo trombolisis con o sin antecedente oncológico. En los pacientes con EP graves, las tasas de mortalidad a los 30 días fueron significativamente menores en el grupo de trombólisis con rt-PA que en el grupo sin trombólisis.

Tabla N°2. Uso de trombolíticos para TEP en pacientes con neoplasias

Autor	Año	Diseño	Participantes	Casos	Controles	Resultados
Nishanth K. et al. (49)	2019	Estudio observacional prospectivo	40			La tasa de mortalidad fue del 5%. Hubo una mejora significativa de la función del VD y una reducción de la presión sistólica de la arteria pulmonar y de la gravedad de la regurgitación tricuspídea. No hubo ningún evento hemorrágico mayor ni accidente cerebrovascular, y el 7,5% de los pacientes tuvieron una hemorragia extracraneal menor. La reteplasa en doble bolo de 10 UI administrada con heparina es eficaz en el tratamiento de la EP de riesgo alto e intermedio, con un riesgo mínimo de hemorragia
Zhao H. et al. (50)	2017	Ensayo clínico controlado				Se produjo una hemoptisis relevante para la trombólisis (unos 70 ml) en 1 paciente. No se observaron otros acontecimientos clínicamente relevantes durante el tratamiento trombolítico. Ocho pacientes fueron seguidos durante más de 3 meses, y no hubo ninguna complicación hemorrágica importante ni muerte durante el período de seguimiento. El tratamiento de la embolia pulmonar aguda de riesgo intermedio con reteplasa es eficaz y seguro y no presenta efectos secundarios evidentes.
Wang W. et al. (51)	2018	Ensayo clínico controlado	72	Reteplasa n= 36	Urocinasa n= 36	Tras el tratamiento, los síntomas clínicos de ambos grupos se aliviaron de forma evidente; la PaO ₂ , la PaCO ₂ , la presión arterial y la FC de ambos grupos mejoraron significativamente con respecto a las anteriores al tratamiento (p<0,001), y el grupo de reteplasa mostró una mejora más evidente que el grupo de uroquinasa (p<0,001). Desde las 6 horas posteriores al tratamiento, el contenido de hs-CRP, IL-1β e IL-6 en los pacientes del grupo de reteplasa disminuyó significativamente (p<0,05 o 0,01). En conclusión, el efecto terapéutico de la reteplasa es mejor que el de la uroquinasa, la hs-CRP, la IL-1β y la IL-6 pueden utilizarse para monitorizar la eficacia de la trombólisis en los pacientes con TEP.
Güner A. et al. (52)	2020	Estudio retrospectivo	16			El tratamiento trombolítico prolongado a dosis bajas tuvo éxito en todos los pacientes. La dosis media de t-PA utilizada fue de 48,4 ± 6,3 mg. La saturación arterial de oxígeno y la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo aumentaron tras el tratamiento trombolítico, mientras que la frecuencia cardíaca, la relación entre el VD y el ventrículo izquierdo (VI), la presión arterial pulmonar sistólica y las frecuencias de hipotensión y taquipnea disminuyeron significativamente. No hubo ningún accidente cerebrovascular ni ninguna hemorragia importante que requiriera transfusión. Hubo hemorragias menores (12,5%) que incluyeron hemoptisis y epistaxis. El tratamiento trombolítico en estos pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto se asoció a unos resultados clínicos excelentes y a una supervivencia hasta el alta (100%) sin mortalidad a los 60 días. El régimen de tratamiento trombolítico prolongado con dosis bajas e infusión lenta de t-PA puede asociarse a menores tasas de complicaciones sin comprometer la eficacia en pacientes con embolia pulmonar aguda de riesgo intermedio-alto.
Nishimoto Y. et al. (53)	2019	estudio de cohorte multicéntrico y retroactivo que	1549	Trombólisis con rt-PA n= 180	Sin trombólisis n= 1369	A los 30 días, la trombólisis con t-PA en comparación con la ausencia de trombólisis se asoció con tasas de mortalidad similares (5,0% frente a 6,9%, p = 0,33), pero con un menor riesgo de mortalidad ajustado (OR 0,41), mientras que se asoció con una tendencia a tasas más altas de hemorragias mayores (OR 2,39). En los pacientes con TEP graves, las tasas de mortalidad a los 30 días fueron significativamente menores en el grupo de trombólisis con t-PA que en el grupo sin trombólisis (15% frente a 37%). La trombólisis con t-PA podría sugerir una reducción sustancial del riesgo de mortalidad en pacientes con TEP graves.
Zhao T. et al. (54)	2018	Ensayo piloto	48	Uroquinasa 24	rt-PA 24	Las tasas de eficacia total del grupo de uroquinasa a los 8 y 14 días del tratamiento (79,2%, 87,5%) y del grupo de rt-PA (75,0%, 91,67%) no fueron significativamente diferentes. Las reacciones hemorrágicas adversas fueron mayores en el grupo de rt-PA (20,8%) que en el grupo de uroquinasa (8,3%). Este estudio piloto indica que la trombólisis intermitente con dosis bajas de uroquinasa es igual de eficaz que el rt-PA. Sin embargo, futuros estudios a gran escala deben determinar también si las pequeñas dosis de trombólisis con urocinasa reducen el riesgo de hemorragia
Zhang L. et al. (55)	2018	Ensayo clínico controlado	66	rt-PA a una dosis de 30 mg en 2 horas n=33	Heparina de bajo peso molecular (HBPM) n=33	En comparación con el grupo de HBPM, hubo una reducción significativa de la PASP y una mejora de la gravedad de los síntomas en el grupo de rt-PA. A los 90 días, no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad, la tromboembolia venosa recurrente y la hemorragia mayor como resultado de seguridad, pero se produjo un aumento de la hemorragia menor y una disminución de la descompensación hemodinámica en el grupo de rt-PA. En pacientes con TEP aguda de riesgo intermedio, el tratamiento trombolítico a dosis bajas se considera seguro y eficaz, puede recomendarse como opción alternativa en el tratamiento clínico.
Hezer H. et al. (56)	2019	Estudio retrospectivo	96	Dosis bajas de rt-PA n=48	Tratamiento de dosis estándar n=48	En ambos grupos de tratamiento, las tasas de mortalidad inducida por embolia y de mortalidad global fueron similares en los primeros 30 días (p=1,000, p=0,714, respectivamente). Las tasas de mortalidad global en el seguimiento a largo plazo fueron del 41,7% en el grupo de tratamiento con dosis bajas y del 16,7% en el grupo de tratamiento con dosis estándar (p=0,013). La tasa de mortalidad en el primer año fue mayor en el grupo tratado con dosis bajas (p=0,011) y la mayoría de las muertes se debieron a comorbilidades acompañantes. No hubo diferencias en la recurrencia de la EP ni en la duración de la recurrencia entre los grupos (p=0,598, p=0,073, respectivamente). La hemorragia intracraneal debida al tratamiento se produjo en un paciente de ambos grupos. El tratamiento trombolítico de baja dosis en la EP aguda reduce la mortalidad relacionada con la EP en el período inicial. El seguimiento a largo plazo mostró que el tratamiento trombolítico no afectó a las tasas de mortalidad, independientemente de la dosis y de la recurrencia de la EP.

Weeda E. et al. (57)	2019	Estudio retrospectivo	72546	10673	61873		OR	IC 95%	
						El cáncer se asoció con 45% menos de probabilidades de recibir trombólisis		0,55	0,48-0,64
						Probabilidad de recibir trombólisis fue menor entre los pacientes con enfermedad metastásica		0,51	0,41-0,63
						Siguió disminuyendo en los pacientes con cáncer sin metástasis		0,64	0,53-0,78
						El cáncer comórbido se asoció a una mayor probabilidad de mortalidad		2,27	2,06-2,51
						No se observaron diferencias en la mortalidad hospitalaria entre las cohortes		1,35	0,93-1,96 (p = 0,11)
La embolia pulmonar es una complicación común entre los pacientes con cáncer, debe determinarse el perfil de riesgo-beneficio de la trombólisis en esta población de pacientes									
Lozier J. et al.(58)	2018	Serie de casos	9	Pacientes con Cáncer	-	Las infusiones de alteplasa de baja dosis y breve duración pueden mejorar la eficacia de la anticoagulación sola para el embolismo pulmonar submasivo, sin conferir un alto riesgo de hemorragia, especialmente en pacientes que no han tenido una cirugía mayor reciente.			
Nishimoto Y. et al.(53)	2019	Estudio retrospectivo multicéntrico	1549	Trombólisis con rt-PA 180	Sin trombólisis 1369	Variable	OR	IC 95%	Valor p
						Mortalidad	0,41	0,18-0,90	0,03
						hemorragias mayores	2,39	1,06-5,36	0,03
Konstantinides et al. (59)	2017	Ensayo aleatorio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo.	58	Tenectaplasa n 34	Placebo n 24	Trombólisis con tenectaplasa en casos de cáncer activo más TEP, evaluándolo frente al placebo, demostraron una mortalidad a los 30 días de 2,2% y 2,6% para el trombolítico y placebo, respectivamente			

CAPÍTULO VI

6.1 DISCUSIÓN

Trombolíticos

Los fármacos trombolíticos activan el plasminógeno por diferentes mecanismos para formar plasmina (enzima proteolítica natural que rompe los enlaces cruzados entre las moléculas de fibrina de un trombo). La plasmina también puede dividir el fibrinógeno, el factor V y el factor VIII, dando lugar a una coagulopatía generalizada (60).

Existen dos grupos de fármacos fibrinolíticos:

1.- Los agentes específicos de la fibrina (activador tisular del plasminógeno-tPA), presente de forma natural en las células endoteliales vasculares. Muestra una considerable afinidad y especificidad por la fibrina (60).

2.- Agentes no específicos de la fibrina (la estreptoquinasa y la uroquinasa) (60).

La alteplasa es un tPA humano recombinante (rt-PA) y es idéntico al tPA humano. El rtPA se une de forma selectiva a la fibrina en la superficie del trombo y, por tanto, activa el plasminógeno unido a la fibrina. Este acontecimiento favorece la fibrinólisis local en el lugar del trombo, lo que conduce a una menor incidencia de hemorragias importantes. La vida media de la alteplasa es de unos 5 minutos, por lo que suele utilizarse en infusión continua. A diferencia de la estreptoquinasa, no es antigénica. La alteplasa es el agente lítico más utilizado para la trombólisis en la TEP (60).

La estreptoquinasa es menos costosa y se sigue utilizando en muchos países en vías de desarrollo. En los países desarrollados se utiliza cada vez menos debido a su elevada antigenicidad y a sus numerosos efectos adversos, y porque provoca una fibrinólisis sistémica en lugar de una fibrinólisis específica de la fibrina (60).

Para los pacientes que pesan menos de 65 kg, la dosis total no debe superar los 1,5 mg/kg. Los regímenes de tratamiento con alteplasa varían en función de la urgencia de la situación, los riesgos de hemorragia, las directrices de las

principales sociedades o autoridades reguladoras, e incluso las tradiciones locales. No hay datos suficientes para comparar la eficacia de los distintos tipos de regímenes. Hay algunas pruebas de que la infusión de alteplasa es más eficaz que la dosis en bolo de alteplasa en el tratamiento de la EP en la mayoría de las situaciones (60).

Alteplasa

El régimen más utilizado es infundir 100 mg de alteplasa de forma continua durante 2 h. Normalmente se administran 15 mg de alteplasa i.v. en bolo en 2 min, y luego 85 mg como infusión durante 2 h. Un régimen alternativo es administrar alteplasa 50 mg en infusión durante 30 min, y luego otros 50 mg durante 90 min. En condiciones críticas, administrar alteplasa 0,6 mg/kg (máximo, 50 mg) en bolo intravenoso durante 5-15 minutos, y luego 50 mg en infusión durante 90 minutos. Si se considera que el riesgo de hemorragia es alto, se deben administrar 50 mg en infusión durante 1 a 1,5 horas y, a continuación, si no hay mejoría, se deben administrar 0,6 mg/kg (como máximo, 50 mg) en infusión durante otra 1 hora (61).

Urokinasa

El régimen de uroquinasa aprobado por la FDA para la TEP consiste en 4400 U/kg como dosis de carga administrada a un ritmo de 90 mL/h durante un periodo de 10 minutos, seguido de una infusión continua de 4400 U/kg/h a un ritmo de 15 mL/h durante 12 horas (61).

Estreptoquinasa

El régimen de estreptoquinasa aprobado por la FDA para la TEP consiste en 250.000 U como dosis de carga durante 30 minutos, seguida de 100.000 U/h durante 12-24 horas (61).

Reteplasa

La Reteplasa no ha sido aprobada por la FDA para ninguna indicación, excepto el IAM, pero se utiliza ampliamente para la trombosis venosa profunda (TVP) aguda y la TEP. La dosis utilizada es la misma que la aprobada para los

pacientes con IAM: dos bolos intravenosos de 10 U cada uno, administrados con 30 minutos de diferencia (61).

Las directrices de las sociedades internacionales que abordan el tratamiento de la embolia pulmonar proponen en general dos opciones viables en el tratamiento de la TEP: (i) la trombólisis, (ii) la embolectomía quirúrgica. La trombólisis sistémica conduce a una rápida resolución de los trombos y mejora la inestabilidad hemodinámica (62). La TEP es una complicación común entre los pacientes oncológicos, debiendo determinarse el perfil de riesgo-beneficio de la trombólisis en dicha población (57), además, la mejora de la supervivencia de los pacientes con cáncer puede conducir a un aumento de los episodios de TVP asociados a la malignidad, muchos de los cuales se complican por la afectación metastásica concomitante, por ejemplo la cerebral (62). Los médicos deben prestar atención al émbolo canceroso que se produce en el proceso de metástasis de las células cancerosas de pulmón, ya que la eficacia de la terapia anticoagulante o trombolítica es escasa, mientras que la quimioterapia puede ser eficaz (25).

En condiciones como la TEP masiva, los pacientes necesitan tratamientos de urgencia. La trombólisis sistémica tiene una contraindicación absoluta en los casos de metástasis cerebrales y la embolectomía de urgencia no está disponible en todos los hospitales -y si está disponible- muchos cirujanos y anestesiólogos son reacios a aceptar el riesgo de la cirugía. Actuar al margen de las directrices para salvar una vida, por lo tanto, en condiciones de riesgo vital, los médicos pueden enfrentarse a la cuestión de cómo tratar a un paciente con una embolia pulmonar masiva y tienen que actuar al margen de dichas directrices para lograrlo (63).

Weeda E. et al. (57) ponen de manifiesto que el cáncer comórbido se asoció a una mayor probabilidad de mortalidad en pacientes con TEP (OR 2,27), asociándose con 45% menos de probabilidades de recibir trombólisis (OR 0,55) y la probabilidad de recibir trombólisis fue menor aún en pacientes con enfermedad metastásica (OR 0,51). Así mismo, Yoon et al, (64), manifiestan en su estudio que aproximadamente el 1,9% de pacientes con cáncer más TEP habrían recibido terapia trombolítica.

Nishanth et al. (49) y Zhao et al. (50) concluyeron la reteplasa en doble bolo de 10 UI administrada con heparina fue eficaz en el tratamiento de la TEP de riesgo intermedio y alto, con un riesgo mínimo de hemorragia. Además, Wang W. et al. (51) manifiestan que el grupo de reteplasa mostró una mejora más evidente que el grupo de uroquinasa, por lo que el efecto terapéutico es mejor de la reteplasa frente a uroquinasa.

Teniendo en cuenta el estudio de Konstantinides et al. (59) manifiestan el uso de trombolisis con tenectaplasa en casos de cáncer activo más TEP, evaluándolo frente al placebo, demostraron una mortalidad a los 30 días de 2.2% y 2,6% para el trombolítico y placebo, respectivamente.

El estudio de Nishimoto et al. (53) concluye que a los 30 días, la trombólisis con rt-PA en comparación con la ausencia de trombólisis se asoció con un menor riesgo de mortalidad ajustado (OR 0,41), mientras que se asoció con una tendencia más alta de hemorragias mayores (OR 2,39). En los pacientes con TEP graves, las tasas de mortalidad a los 30 días fueron significativamente menores en el grupo de trombólisis con rt-PA que en el grupo sin trombólisis (15% frente a 37%). Mientras que, Güner A. et al. (52) ponen de manifiesto que el tratamiento trombolítico prolongado a dosis bajas ($48,4 \pm 6,3$ mg) tuvo éxito en todos los pacientes. Con presencia de hemorragias mínimas como hemoptisis y epistaxis sin requerir transfusión, sin la presencia de accidente cerebrovascular. Asociándose a resultados clínicos excelentes y a una supervivencia el 100% hasta el alta y sin mortalidad a los 60 días, sin comprometer la eficacia en pacientes con TEP aguda de riesgo intermedio-alto.

Hezer H. et al. (56) en su estudio compararon el uso de rt-PA a dosis bajas (50 mg/1 hora) y dosis estándar (100 mg/2 horas), destacando que la tasa de mortalidad en el primer año fue mayor en el grupo tratado con dosis bajas y la mayoría de las muertes se debieron a comorbilidades acompañantes. No hubo diferencias en la recurrencia de la TEP ni en la duración de la recurrencia entre los grupos. El tratamiento trombolítico de baja dosis en la TEP aguda reduce la mortalidad relacionada con la TEP en el período inicial. El seguimiento a largo plazo mostró que el tratamiento trombolítico no afectó a las tasas de mortalidad, independientemente de la dosis y de la recurrencia de la TEP.

De manera similar, Zhang L. et al. (55) compararon el uso de rt-PA y HBPM, donde destacan que a los 90 días, no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad, pero hubo un aumento de la hemorragia menor en el grupo de rt-PA, concluyendo que, en pacientes con TEP aguda de riesgo intermedio, el tratamiento trombolítico a dosis bajas se considera seguro y eficaz, y puede recomendarse como opción alternativa en el tratamiento clínico.

No existen estudios relevantes en cuanto al uso de trombolisis en pacientes con TEP y cáncer comórbido, Lozier J. et al. (58) relatan que las infusiones de alteplasa de baja dosis y breve duración pueden mejorar la eficacia de la anticoagulación sola, para el embolismo pulmonar submasivo, sin conferir un alto riesgo de hemorragia, especialmente en pacientes que no han tenido una cirugía mayor reciente, mientras que Nishimoto Y. et al. (53) argumentan que a los 30 días, la trombólisis con rt-PA en TEP grave en comparación con la ausencia de trombólisis se asoció con un menor riesgo de mortalidad (OR 0,41), pero que se asoció con un riesgo elevado de hemorragias mayores (OR 2,39).

No obstante, el tratamiento trombolítico en pacientes con cáncer puede estar infrautilizado, incluso en pacientes con una embolia pulmonar masiva. Aunque la terapia trombolítica en pacientes con cáncer parece ser seguro, muchos médicos siguen considerando que el cáncer es una contraindicación para la trombólisis. No hay pruebas de que la trombólisis reduzca la mortalidad en este grupo de pacientes. Sin embargo, la trombólisis disminuye la hipertensión pulmonar, mejora la calidad de vida y aumenta la probabilidad de continuar el tratamiento antineoplásico (65).

6.2 Limitaciones

Hubo limitación en cuanto al acceso a más cantidad de artículos de mayor poder estadístico, debido a condiciones económicas como el acceso a bases de datos más robustas como SCOPUS o Web of Science.

Además, la limitación en cuanto al tiempo de publicación de los artículos científicos, debido a que, ciertos artículos elegidos y con valor para poder ser examinados en esta revisión bibliográfica no pudieron ingresar por su tiempo de publicación > 5 años

6.3 Implicaciones en la práctica clínica

La embolia pulmonar es una complicación común entre los pacientes con cáncer, debe determinarse el perfil de riesgo-beneficio de la trombólisis en esta población de pacientes, siendo la terapia fibrinolítica con alteplasa la más utilizada.

CAPÍTULO VII

7.1 CONCLUSIONES

1. El proceso de generación de trombos en el paciente con cáncer es distinto al de la población sin cáncer. La TEP es el resultado de una combinación de daño endotelial vascular, estasis del flujo sanguíneo e hipercoagulabilidad, además, no existe ninguna prueba aislada que ayude a confirmar o descartar la TEP; es por ello que su diagnóstico se basa en varios pilares: sospecha clínica, datos analíticos de laboratorio y prueba de imagen.
2. Entre los fibrinolíticos se encuentran los agentes específicos de la fibrina (alteplasa, reteplasa, tenectaplasa) y los agentes no específicos de la fibrina (la estreptoquinasa y la uroquinasa), pero están infrautilizados, aparentemente por el temor a sus efectos secundarios como son las hemorragias
3. El fibrinolítico más utilizado en el tratamiento para TEP en pacientes oncológicos es el alteplasa, que ha demostrado una disminución en la mortalidad a los 30 días.
4. La TEP es una complicación común entre los pacientes con cáncer, debe determinarse el perfil de riesgo-beneficio de la trombólisis, donde la terapia con alteplasa además de representar la mayor parte de estudios encontrados, se relata que las infusiones de alteplasa de baja dosis y breve duración pueden mejorar la eficacia de la anticoagulación sola para la TEP, sin conferir un alto riesgo de hemorragia, pero también, pero también su uso en TEP grave fue asociado con un menor riesgo de mortalidad.
5. El uso de otro activador tisular del plasminógeno como reteplasa conjuntamente con heparina fue eficaz en el tratamiento de la TEP de riesgo intermedio y alto. Además, cuando se la comparó con uroquinasa, la reteplasa demostró un mejor efecto terapéutico.
6. De cualquier manera, no existen estudios relevantes que valoren e indiquen la eficacia entre una u otra terapia fibrinolítica en pacientes con TEP y cáncer comórbido.

7.2 RECOMENDACIONES

Se sugiere realización de estudios controlados de mayor envergadura, necesarios para determinar si la alteplasa a dosis bajas para la embolia pulmonar tiene una relación riesgo/beneficio aceptable y proporciona beneficios netos a largo plazo para los pacientes oncológicos.

CAPÍTULO VIII

8.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giri J, Sista A, Weinberg I, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: Current status and principles for the development of novel evidence. *Circulation*. 2019;140(20):774–801. **Q1**
2. Cincin A, Bozbay M, Oguz M, et al. Successful Treatment of Massive Pulmonary Embolism With Catheter-Directed Thrombolysis in a Patient With Lymphocele: A Rare Cause of Thromboembolism. *Am J Ther*. 2016;23(5):1257–62. **Q3**
3. QiMin W, LiangWan C, DaoZhong C, et al. Clinical outcomes of acute pulmonary embolectomy as the first-line treatment for massive and submassive pulmonary embolism: a single-centre study in China. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):321–6. **Q2**
4. Smith S, Geske J, Kathuria P, et al. Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. *Chest*. 2016;150(1):35–45. **Q1**
5. Alotaibi G, Wu C, Senthilselvan A, et al. Secular Trends in Incidence and Mortality of Acute Venous Thromboembolism: The AB-VTE Population-Based Study. *Am J Med*. 2016;129(8):879-82. **Q2**
6. Dentali F, Ageno W, Pomero F, et al. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost*. 2016;115(02):399–405. **Q1**
7. Özsu S, Gürel Z, Coşkun M, et al. Does the incidence and mortality of pulmonary thromboembolism change over the years? *Turkish Thorac J*. 2017;18(3):78–81. **Q3**
8. Alcedo P, García H, Rojas C. The net benefit of thrombolysis in the management of intermediate risk pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *eJHaem*. 2020;1(2):457–66. **Q2**
9. Ogunbayo G, Pecha R, Misumida N, et al. Outcomes of fibrinolytic therapy for patients with metastatic cancer and acute pulmonary embolism. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;56(3):104–7. **Q1**
10. Alirezai T, Hajimoradi B, Pishgahi M, et al. Successful systemic thrombolytic therapy for massive pulmonary embolism in a patient with breast cancer, brain metastasis, and thrombocytopenia: A case report. *Clin Case Reports*. 2018;6(8):1431–5. **Q4**
11. Bunte M, Gosch K, Elkaryoni A, et al. Bleeding, death, and costs of care during hospitalization for acute pulmonary embolism: Insights from the Saint

- Luke's Outcomes of Pulmonary Embolism (SLOPE) study. *Vasc Med (United Kingdom)*. 2021;26(1):28–37. **Q2**
12. Piñar G, Abarca V, Moya S. Diagnóstico y manejo actualizado del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Medica Sinerg*. 2021;6(1):633–8. **Q4**
 13. Cuadro Nacional de Medicamentos Básico CNMB – Ministerio de Salud Pública.
 14. Casazza F, Becattini C, Rulli E, et al. Clinical presentation and in-hospital death in acute pulmonary embolism: does cancer matter? *Intern Emerg Med*. 2016;11(6):817–24. **Q1**
 15. Peris M, López J, Maestre A, et al. Clinical characteristics and 3-month outcomes in cancer patients with incidental versus clinically suspected and confirmed pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2021;58(1):200–9. **Q1**
 16. Qdaisat A, Kamal M, Al A, B, et al. Clinical characteristics, management, and outcome of incidental pulmonary embolism in cancer patients. *Blood Adv*. 2020;4(8):1606–14. **Q1**
 17. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo. Plan Nacional de Desarrollo 2017-2021. 2017. 1–84.
 18. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013. 1–38.
 19. Konstantinides S, Meyer G, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. **Q1**
 20. Huisman M, Barco S, Cannegieter S, et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1):180–8. **Q1**
 21. Giordano N, Jansson P, Young M, et al. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20(3):135–40. **Q3**
 22. Deniz A, Deniz T, Adin E, et al. Detection of incidental pulmonary embolism with multi-slice computed tomography in cancer patients. *Clin Imaging*. 2017;41(5):106–11. **Q3**
 23. Font C, Carmona A, Beato C, et al. Clinical features and short-term outcomes of cancer patients with suspected and unsuspected pulmonary embolism: the EPIPHANY study. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600–12. **Q1**
 24. Fernandes C, Morinaga L, Alves J, et al. Cancer-associated thrombosis: the

when, how and why. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180–9. **Q1**

25. Li Y, Shang Y, Wang W, et al. Lung Cancer and Pulmonary Embolism: What Is the Relationship? A Review. *J Cancer.* 2018;9(17):3046–57. **Q3**
26. Turetz M, Sideris A, Friedman O, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(2):92–8. **Q3**
27. Junjun L, Pei W, Ying Y, et al. Prognosis and risk factors in older patients with lung cancer and pulmonary embolism: a propensity score matching analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):1272–8. **Q1**
28. Wang H, Xu X, Pu C, et al. Clinical characteristics and prognosis of cancer patients with venous thromboembolism. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(2):344–9. **Q3**
29. Au C, Gupta E, Khaing P, et al. Clinical presentations and outcomes in pulmonary embolism patients with cancer. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(2):430–6. **Q2**
30. Stals M, Klok F, Huisman M. Diagnostic management of acute pulmonary embolism in special populations. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(7):729–36. **Q1**
31. Sanei M, Derakhshandi H, Helmi M. Correlation of the wells and simplified revised geneva scores with CT pulmonary artery obstruction index in pulmonary embolism. *Iran J Radiol.* 2017;14(3):59–62. **Q4**
32. Bastidas A, Faizal N, Ortiz S, et al. Rendimiento diagnóstico de tres reglas de predicción clínica para embolia pulmonar. *Acta Médica Colomb.* 2020;45(2):1–8. **Q4**
33. Kearon C, Wit K, Parpia S, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d -Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2125–34. **Q1**
34. Abdellatif W, Ebada M, Alkanj S, et al. Diagnostic Accuracy of Dual-Energy CT in Detection of Acute Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Assoc Radiol J.* 2021;72(2):285–92. **Q2**

35. Anagnostopoulos I, Lagou S, Spanorrigha M, et al. Epidemiology and diagnosis of pulmonary embolism in lung cancer patients: is there a role for age adjusted D-dimers cutoff? *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):572–7. **Q2**
36. Kwon H, Kim Y, Her E, et al. Elevation of the D-dimer cut-off level might be applicable to rule out pulmonary embolism for active cancer patients in the emergency department. *Intern Emerg Med*. 2021;3(6):19–24. **Q1**
37. Font C, Carmona A, Plasencia J, et al. Embolia pulmonar en el paciente oncológico: bases para el estudio EIPHANY. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(1):31–7. **Q3**
38. Chen F, Shen Y, Zhu X, et al. Comparison between CT and MRI in the assessment of pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(52):59–93. **Q2**
39. Hess S, Frary E, Gerke O, et al. State-of-the-Art Imaging in Pulmonary Embolism: Ventilation/Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography versus Computed Tomography Angiography — Controversies, Results, and Recommendations from a Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(08):833–45. **Q1**
40. Kagima J, Stolbrink M, Masheti S, et al. Diagnostic accuracy of combined thoracic and cardiac sonography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(9):235–42. **Q1**
41. Ahn S, Lee Y, Kim W, et al. Prognostic Value of Treatment Setting in Patients With Cancer Having Pulmonary Embolism: Comparison With the Pulmonary Embolism Severity Index. *Clin Appl Thromb*. 2017;23(6):615–21. **Q2**
42. Banerjee T, Mora J. The management of pulmonary embolism. *Anaesth Intensive Care Med*. 2020;21(3):139–46. **Q4**
43. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral

- factor Xa inhibitor rivaroxaban: An international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J*. 2020;41(4):509–18. **Q1**
44. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365–71. **Q1**
 45. Raskob G, Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615–24. **Q1**
 46. Young A, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017–23. **Q1**
 47. Kearon C, Akl E, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315–52. **Q1**
 48. Equator Network. Observational studies. *Study Designs*. 2018.
 49. Nishanth K, Math R, Shankar M, et al. Thrombolysis with reteplase in acute pulmonary embolism. *Indian Heart J*. 2019;71(6):464–7. **Q3**
 50. Zhao H, Wang S, Lu Z, et al. Clinical efficacy and safety of thrombolytic treatment with reteplase in patients with intermediate-risk acute pulmonary embolism. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2017;45(4):314–7. **Q4**.
 51. Wang W, Zhao X, Ren Y, et al. Therapeutic effect evaluation of reteplase on acute pulmonary embolism. *Pak J Pharm Sci*. 2018;31(3):899–905. **Q3**
 52. Güner A, Kalçık M, Aykan A, et al. Clinical safety and efficacy of thrombolytic therapy with low-dose prolonged infusion of tissue type plasminogen activator in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31(8):536–42. **Q3**
 53. Nishimoto Y, Yamashita Y, Morimoto T, et al. Thrombolysis with tissue

- plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolisms in the real world: from the COMMAND VTE registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(4):587–95. **Q2**
54. Zhao T, Ni J, Hu X, et al. The Efficacy and Safety of Intermittent Low-Dose Urokinase Thrombolysis for the Treatment of Senile Acute Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Pilot Trial. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(7):1067–72. **Q2**
 55. Zhang L, Gao B, Jin Z, et al. Clinical efficacy of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Saudi Med J*. 2018;39(11):1090–5. **Q3**
 56. Hezer H, Kiliç H, Abuzaina O, et al. Long-term results of low-dose tissue plasminogen activator therapy in acute pulmonary embolism. *J Investig Med*. 2019;67(8):1142–7. **Q2**
 57. Weeda E, Hakamiun K, Leschorn H, et al. Comorbid cancer and use of thrombolysis in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(2):324–7. **Q2**
 58. Lozier J, Elinoff J, Suffredini A, et al. Low-dose, short course alteplase treatment of submassive pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(8):701–7. **Q3**
 59. Konstantinides S, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1536–44. **Q1**
 60. Islam S. Thrombolytic Therapy by Tissue Plasminogen Activator for Pulmonary Embolism. *Adv Exp Med Biol*. 2016;906(6):67–74. **Q2**
 61. Rivera W. Thrombolytic Therapy for Pulmonary Embolism. *Medscape*. 2021.
 62. Alirezaei T, Hajimoradi B, Pishgahi M, et al. Successful systemic thrombolytic therapy for massive pulmonary embolism in a patient with breast cancer, brain metastasis, and thrombocytopenia: A case report.

Clin Case Reports. 2018;6(8):1431–5. **Q4**

63. Pishgahi M, Alirezaei T, Hajimoradi B, et al. Systemic Fibrinolytic Therapy in the Presence of Absolute Contraindication; a Case Series. Emerg (Tehran, Iran). 2018;6(1):25–32. **Q3**
64. Yoon L, Clarke G, Chen L, et al. Predictors of Interventional Treatment Use for Venous Thromboembolism in Cancer Patients. Cancer Invest. 2016;34(8):408–14. **Q2**
65. Almeida J, Galas F, Filho R, et al. Thrombolysis treatment for submassive pulmonary thromboembolism in patients with cancer: A safe therapeutic tool. Clinics. 2016;66(7):1283–6. **Q2**

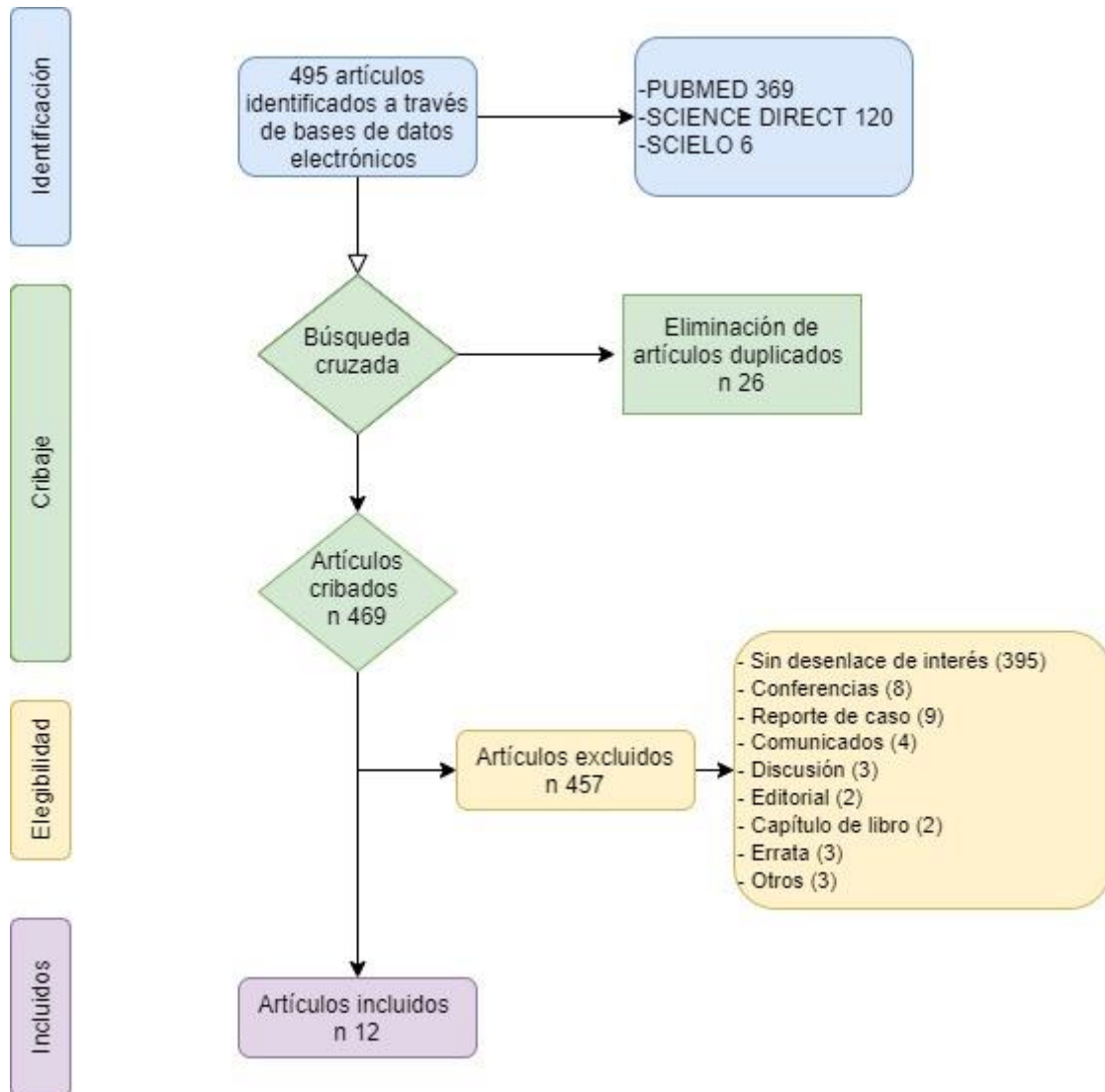
8.2 GLOSARIO

- Factor tisular: también denominado factor tisular de tromboplastina o factor III, es una glicoproteína de membrana, presente en los fibroblastos de la pared de los vasos sanguíneos y en otras células.
- PRISMA: es un conjunto mínimo de elementos, basados en evidencias, para ayudar a presentar informes de revisiones sistemáticas y meta-análisis.
- MeSH: es el tesoro de Medline, un vocabulario controlado que contiene los descriptores utilizados en la base de datos.
- Pubmed: es un motor de búsqueda de libre acceso que permite consultar principal y mayoritariamente los contenidos de la base de datos MEDLINE, aunque también una variedad de revista científicas de similar calidad pero que no son parte de MEDLINE. A través de este buscador es posible acceder a referencias bibliográficas y resúmenes de estos artículos de investigación biomédica.

CAPÍTULO IX

9 ANEXOS

9.1 Anexo N° 1. Mapa mental de los resultados identificados a través de la búsqueda exhaustiva en base de datos



CAPÍTULO X

10.1 Financiamiento

Trabajo autofinanciado.

10.2 Aspectos éticos

No se tiene conflicto de intereses.

10.3 Recursos humanos

Autor: Andrés Sebastián Regalado García

Director: Dr. Diego Domínguez

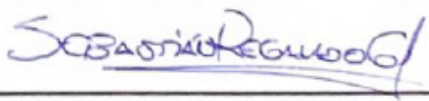
Asesor metodológico: Dr. Diego Domínguez

10.4 Cronograma de trabajo

Tiempo Actividades	Agosto	Septiembre	Octubre
Aprobación del tema	☯		
Elaboración del protocolo	☯	☯	
Recopilación de los artículos científicos		☯	
Análisis crítico		☯	
Elaboración del informe final		☯	☯
Sustentación de la revisión bibliográfica			☯

Andrés Sebastián Regalado García portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105784565**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Uso de trombolíticos para tromboembolia pulmonar en pacientes con neoplasias”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **09 de noviembre de 2021**

F: 

Andrés Sebastián Regalado García

C.I. 0105784565