



Este artículo completo sólo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo

Grupo de Trabajo para el Diagnóstico y Manejo del Tromboembolismo Pulmonar Agudo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Adam Torbicki, Moderador (Polonia)*, Arnaud Perrier (Suiza), Stavros Konstantinides (Alemania), Giancarlo Agnelli (Italia), Nazzareno Galiè (Italia), Piotr Pruszczyk (Polonia), Frank Bengel (Estados Unidos), Adrian J.B. Brady (Reino Unido), Daniel Ferreira (Portugal), Uwe Janssens (Alemania), Walter Klepetko (Austria), Eckhard Mayer (Alemania), Martine Remy-Jardin (Francia) y Jean-Pierre Bassand (Francia)

La filiación completa de los autores se puede encontrar en la página web de la ESC dedicada a estas guías (www.escardio.org/guidelines)

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica: Alec Vahanian, Moderador (Francia), John Camm (Reino Unido), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Francia), Kenneth Dickstein (Noruega), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Irene Hellemans (Países Bajos), Steen Dalby Kristensen (Dinamarca), Keith McGregor (Francia), Udo Sechtem (Alemania), Sigmund Silber (Alemania), Michal Tendera (Polonia), Petr Widimsky (República Checa) y José Luis Zamorano (España)

Revisores del documento: José Luis Zamorano (Coordinador de la revisión del Comité para las Guías de Práctica Clínica) (España), Felicita Andreotti (Italia), Michael Ascherman (República Checa), George Athanassopoulos (Grecia), Johan De Sutter (Bélgica), David Fitzmaurice (Reino Unido), Tamas Forster (Hungría), Magda Heras (España), Guillaume Jondeau (Francia), Keld Kjeldsen (Dinamarca), Juhani Knuuti (Finlandia), Irene Lang (Austria), Mattie Lenzen (Países Bajos), José López-Sendon (España), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Leopoldo Pérez Isla (España), Udo Schwehr (Alemania), Lucia Torraca (Italia) y Jean-Luc Vachiery (Bélgica)

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Acrónimos y abreviaturas.....	2	Gravedad del tromboembolismo pulmonar	7
Preámbulo.....	2	Diagnóstico.....	8
Introducción.....	3	Presentación clínica	8
Epidemiología	4	Evaluación de la probabilidad clínica	9
Factores predisponentes	5	Dímero-D	10
Historia natural	5	Ultrasonografía de compresión y venografía tomográfica computarizada	11
Fisiopatología	6	Escintigrafía de ventilación-perfusión	12
		Tomografía computarizada	13

*Correspondencia: Adam Torbicki.
Department of Chest Medicine. Institute for Tuberculosis and Lung Diseases.
ul. Plocka 26, 01-138 Varsovia. Polonia.
Tel: +48 22 431 2114; fax: +48 22 431 2414.
Correo electrónico: a.torbicki@igichp.edu.pl

El contenido de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha sido publicado para uso exclusivamente personal y educacional. No está autorizado su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción en ningún formato de las Guías de la ESC ni de ninguna de sus partes sin un permiso escrito de la ESC. El permiso puede obtenerse enviando una solicitud por escrito a Oxford University Press, la empresa editorial del *European Heart Journal* y representante autorizada de la ESC para gestionar estos permisos.

Responsabilidad: Las Guías de Práctica Clínica recogen la opinión de la ESC y se han elaborado tras una consideración minuciosa de las evidencias disponibles en el momento en el que fueron escritas. Se anima a los profesionales de la sanidad a que las tengan en plena consideración cuando ejerzan su juicio clínico. No obstante, las Guías de Práctica Clínica no deben invalidar la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias individuales de cada paciente, consultando con el propio paciente y, cuando sea necesario y pertinente, con su tutor o representante legal. También es responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos que se aplican a los fármacos o dispositivos en el momento de la prescripción.

© The European Society of Cardiology 2008. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de permisos, diríjase por correo electrónico a: journals.permissions@oxfordjournals.org

Los comentarios-annotaciones (*) incluidos en esta traducción de las Guías han sido realizadas por la Dra. Pilar Escribano (Madrid, España).
Full English text available from: www.revespcardiol.org

Angiografía pulmonar	14
Ecocardiografía	15
Estrategias diagnósticas	16
Sospecha de tromboembolismo pulmonar de alto riesgo	16
Sospecha de tromboembolismo pulmonar de no alto riesgo	17
Evaluación pronóstica	20
Evaluación clínica del estado hemodinámico	20
Marcadores de disfunción ventricular derecha	21
Marcadores de daño miocárdico	22
Marcadores de riesgo adicionales	23
Estrategia de la evaluación pronóstica	24
Tratamiento	25
Soporte hemodinámico y respiratorio	25
Trombolisis	26
Embolectomía pulmonar quirúrgica	27
Embolectomía y fragmentación percutánea con catéter	28
Anticoagulación inicial	28
Estrategias terapéuticas	31
Tromboembolismo pulmonar de alto riesgo	31
Tromboembolismo pulmonar de no alto riesgo	31
Anticoagulación a largo plazo y profilaxis secundaria	32
Filtros venosos	34
Problemas específicos	35
Gestación	35
Malignidad	37
Trombos del corazón derecho	38
Trombocitopenia inducida por heparina	38
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	39
Embolismo pulmonar no trombótico	40
Material suplementario	41
Bibliografía	41

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

anti-Xa: actividad anti-factor Xa.
aPTT: tiempo de activación parcial de tromboplastina.
BNP: péptido natriurético cerebral o de tipo B.
DVD: disfunción ventricular derecha.
ECG: electrocardiograma.
ELISA: enzimoimmunoanálisis.
IC: intervalo de confianza.
ICOPER: International Cooperative Pulmonary Embolism Registry.
INR: cociente normalizado internacional.
mSu: milisievert
NT-proBNP: N-terminal proBNP.
OR: *odds ratio*.
PaO₂: presión arterial de oxígeno.
PIOPED: Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis study.
rtPA: activador recombinante del plasminógeno tisular.

TC: tomografía computarizada.
TCMD: tomografía computarizada con multidetector.
TEP: tromboembolismo pulmonar.
TEV: tromboembolismo venoso.
TIH: trombocitopenia inducida por heparina.
TVP: trombosis venosa profunda.
USC: ultrasonografía venosa de compresión.
V/Q escintigrafía: escintigrafía de ventilación-perfusión.
VCI: vena cava inferior.
VD: ventrículo derecho.
VI: ventrículo izquierdo.
VPN: valor predictivo negativo.
VPP: valor predictivo positivo.

PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar toda la evidencia relevante sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular que sufre una determinada enfermedad, teniendo en cuenta no sólo el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concretos. Las guías de práctica clínica no sustituyen a los libros de texto. Las implicaciones legales de las guías médicas se han presentado más arriba.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras organizaciones y sociedades relacionadas han elaborado un gran número de Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos. Debido al impacto de las guías en la práctica clínica, se han establecido criterios de calidad para la elaboración de estas guías de manera que todas las decisiones se presenten de forma clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y edición de Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos se pueden encontrar en la sección de guías de la página *web* de la ESC (www.escardio.org).

De forma resumida, se designa a una serie de expertos sobre el tema para que realicen una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el manejo y la prevención de una determinada enfermedad. Se realiza una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración de la razón riesgo/beneficio. Cuando hay datos disponibles, se incluyen también estimaciones de los resultados de salud esperados para poblaciones más grandes. Se valora el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

TABLA 1. Clases de recomendaciones

Clase I	Evidencia o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo
Clase II	Evidencia conflictiva o divergencia de opinión sobre la utilidad/eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de su utilidad/eficacia
Clase IIb	La utilidad/eficacia está peor establecida por la evidencia/opinión
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y, en algunos casos, puede ser perjudicial

TABLA 2. Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples estudios clínicos con distribución aleatoria o metaanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único estudio clínico con distribución aleatoria o de grandes estudios sin distribución aleatoria
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

Los expertos de los Comités de Redacción deben declarar por escrito cualquier relación que pueda ser considerada como un conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas se conservan en los archivos de la Casa Europea del Corazón, la sede central de la ESC. Si durante el periodo de redacción se produce una modificación en las relaciones que pueda considerarse conflicto de intereses, debe notificarse a la ESC. El informe del Grupo de Trabajo se financia en su totalidad por la ESC y se desarrolla sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la Guías de Práctica Clínica (CPG) de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos elaborados por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité también es responsable de la aprobación de estas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos y de sus comunicados. Una vez finalizado el documento y aprobado por todos los expertos que forman parte del Grupo de Trabajo, se envía a especialistas externos para su revisión. El CPG revisa y finalmente aprueba el documento, que posteriormente se publica.

Después de su publicación, es primordial que se produzca una difusión del mensaje. Para ello, resulta de ayuda la publicación de versiones de bolsillo o versiones que puedan ser descargadas a PDA. Sin embargo, los sondeos han demostrado que los usuarios a los que van dirigidas estas guías a menudo no conocen su existencia o simplemente no las ponen en práctica. Por lo tanto, son necesarios los programas de implementación para las nuevas guías, que forman parte importante de la diseminación del conocimiento. La ESC organiza reuniones dirigidas a sus Sociedades Nacionales y a los líderes de opinión en Europa. También se pueden llevar a cabo reuniones para la implementación nacional de estas recomendaciones, una vez que las guías han recibido el respaldo de las sociedades miembro de

la ESC y se han traducido al idioma nacional. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven influidos favorablemente por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

En conjunto, la función de las Guías de Práctica Clínica o los Documentos de Consenso de Expertos no es solamente la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de instrumentos educacionales y programas de implementación para las recomendaciones. El círculo entre la investigación clínica, la redacción de las guías y su implementación en la práctica clínica sólo puede completarse si se organizan sondeos y registros para verificar que la práctica clínica actual se hace de acuerdo con lo recomendado en las guías. Este tipo de sondeos y registros también posibilita la evaluación del impacto que la implementación estricta de sus recomendaciones tiene en el resultado clínico de los pacientes. Las guías de práctica clínica y las recomendaciones deben asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, el juicio último sobre el cuidado de un paciente concreto lo debe tomar el médico responsable de su cuidado.

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una urgencia cardiovascular relativamente común. La oclusión del lecho arterial pulmonar puede producir una insuficiencia ventricular derecha aguda que es potencialmente reversible pero pone en riesgo la vida del paciente. El diagnóstico de TEP es difícil y puede pasarse por alto debido a que no tiene una presentación clínica específica. Sin embargo, el diagnóstico precoz es fundamental, ya que el tratamiento inmediato es altamente efectivo. Dependiendo de la presentación clínica, el tratamiento inicial se dirige principalmente a restablecer el flujo por las arterias pulmonares

ocuidas o prevenir recurrencias precoces potencialmente mortales. Tanto el tratamiento inicial como la anticoagulación a largo plazo que se requiere para la prevención secundaria deben estar justificados en cada paciente de acuerdo con una estrategia diagnóstica adecuadamente validada¹.

La epidemiología, los factores predisponentes, la historia natural y la fisiopatología del TEP han sido descritos más extensamente en otras publicaciones²⁻⁵. Este documento se centra en los métodos actualmente disponibles y validados para el diagnóstico, la evaluación pronóstica y el tratamiento del TEP. A diferencia de otras guías previas, hemos decidido establecer también una gradación sobre el nivel de evidencia de los procedimientos diagnósticos. Los datos más seguros proceden de grandes estudios de precisión diagnóstica o de resultados. Los estudios de precisión diagnóstica están diseñados para establecer las características de una prueba diagnóstica (sensibilidad y especificidad) mediante la comparación de los resultados de la prueba con un criterio diagnóstico de referencia (el llamado *gold standard*). Los estudios de resultados evalúan los resultados obtenidos en los pacientes cuando se usa una estrategia o prueba diagnóstica determinada para la toma de decisiones clínicas. En el área del TEP, la medida del resultado es la tasa de episodios tromboembólicos (trombosis venosa profunda [TVP] o TEP) durante un periodo de seguimiento de 3 meses en pacientes que no han sido tratados con anticoagulantes. La referencia para la comparación es la tasa de TVP o TEP en pacientes que no han recibido tratamiento después de un angiograma pulmonar convencional negativo, que es alrededor de un 1-2%, con un límite superior del 95% de intervalo de confianza del 3% durante un seguimiento de 3 meses⁶. La ventaja de los estudios de resultados es que se pueden realizar fácilmente en circunstancias clínicas normales y, por lo tanto, sus resultados son fácilmente generalizables. No obstante, no proporcionan información sobre los falsos positivos y el potencial sobretratamiento. Hemos usado los siguientes criterios para establecer una gradación de los niveles de evidencia a partir de los estudios diagnósticos:

- Los resultados derivados de comparaciones múltiples o estudios de resultados o metaanálisis se consideran nivel de evidencia A.
- Los resultados derivados de una única comparación a gran escala o estudio de resultados se consideran nivel de evidencia B.
- El consenso de expertos y/o los resultados derivados de pequeñas comparaciones o estudios de resultados se consideran nivel de evidencia C.

La primera edición de las Guías de Práctica Clínica de la ESC sobre TEP, publicada en 2000, se encuentra entre los documentos más descargados de la página

*web de European Heart Journal*⁷. Dedicamos la presente versión de estas Guías al Prof. Henri Denolin, Presidente previo de la ESC, a la Prof. Mireille Brochier, anterior Presidenta de la Sociedad Francesa de Cardiología, al Prof. Jiri Widimsky, anterior Presidente de la Sociedad Checoslovaca de Cardiología, y al Prof. Mario Morpurgo, anterior Moderador del Grupo de Trabajo sobre Circulación Pulmonar de la ESC, y a otros cardiólogos eminentes que iniciaron el camino hacia un diagnóstico y manejo clínico del TEP agudo más eficaces (*).

Epidemiología

El TEP y la TVP son dos presentaciones clínicas del tromboembolismo venoso y comparten los mismos factores predisponentes. En la mayoría de los casos, el TEP es una consecuencia de la TVP. Entre los pacientes con TVP, alrededor del 50% tienen un TEP en la escintigrafía pulmonar⁸ que suele ser clínicamente asintomático. En alrededor del 70% de los pacientes con TEP, se puede encontrar TVP en las extremidades inferiores cuando se usan métodos diagnósticos sensibles^{5,9}.

La epidemiología de la TVP ha sido revisada recientemente⁴. Aunque la TVP y el TEP son manifestaciones de una misma enfermedad, el tromboembolismo venoso, el TEP tiene características distintas de la TVP. El riesgo de muerte relacionado con el episodio agudo inicial o con el TEP recurrente es mayor en pacientes que presentan TEP que en los que presentan TVP¹⁰. Según los estudios prospectivos de cohortes, la tasa de casos de mortalidad aguda varía del 7 al 11%¹¹. Además, los episodios recurrentes en forma de TEP tienen una probabilidad unas 3 veces mayor después de un TEP inicial que después de una TVP (alrededor del 60% después de TEP frente al 20% después de TVP)¹¹.

La prevalencia de TEP entre los pacientes hospitalizados en Estados Unidos, según datos recogidos entre 1979 y 1999, fue del 0,4%¹². Aunque anualmente se diagnosticó TEP sólo a 40-53/100.000 personas, la in-

(*): Los cambios producidos en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con embolismo pulmonar en los últimos años han sido enormes y se reflejan en esta nueva guía clínica, en la que se han introducido importantes modificaciones respecto a las pautas establecidas en las guías previas^{1,2}. Fundamentalmente, en el algoritmo diagnóstico se ha incorporado la tomografía computarizada multidetector y la utilización de las reglas de predicción clínica, en la evaluación pronóstica ha ganado protagonismo la repercusión funcional de la embolia pulmonar con la valoración de la disfunción de ventrículo derecho y el daño miocárdico y las recomendaciones terapéuticas se van a dividir en dos grupos: tromboembolismo de alto riesgo o de no alto riesgo. Finalmente, se introduce el concepto de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

¹Sáenz de la Calzada C, Sánchez Sánchez V, Velázquez Martín MT, Tello de Meneses R, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:194-210.

²Hirsh J, Dalen J, Guyatt G; American College of Chest Physicians. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *American College of Chest Physicians*. *Chest*. 2001;119:S1-2.

cidencia anual en Estados Unidos se ha estimado en 600.000 casos¹³. Los datos correspondientes para Europa no están disponibles. Entre los registros regionales, un análisis de 2.356 autopsias realizado en 1987 sobre el 79% de todos los habitantes fallecidos de la ciudad de Malmö, Suecia, con una población de 230.000 habitantes, ha revelado la existencia de tromboembolismo venoso en 595 (25%), mientras que el TEP se encontró en 431 (18,3%) de todos los casos¹⁴. En 308 (13,1%) autopsias, el TEP se consideró la principal causa de muerte o una causa que contribuyó a ella. La incidencia de TEP, diagnosticado por escintigrafía pulmonar, dentro del mismo periodo y en la misma población fue de sólo 48 (2%) casos en toda la región de Malmö. A partir de los resultados de las autopsias, flebografía y escintigrafía pulmonar, los autores estimaron la incidencia de tromboembolismo venoso en la ciudad de Malmö en 42,5/10.000 habitantes/año. Sin embargo, al volver a calcular estos datos se puso en evidencia que la incidencia de TEP fue de 20,8/10.000 habitantes/año¹⁴. En un estudio más reciente basado en una comunidad, que incluyó a 342.000 habitantes, en Bretaña (Francia), la incidencia de tromboembolismo venoso y TEP fue de 18,3 y 6/10.000/año, respectivamente. No obstante, los datos de las autopsias no estaban disponibles¹⁵. Por lo tanto, la incidencia verdadera de TEP es difícil de evaluar a la vista de su presentación clínica no específica¹⁶ (*).

Factores predisponentes

Aunque el TEP puede ocurrir en pacientes sin ningún factor predisponente identificable, normalmente es posible identificar uno o más factores predisponentes (TEP secundario). La proporción de pacientes con TEP idiopático o no provocado fue de alrededor del 20% en el Registro de Tromboembolismo Pulmonar Cooperativo Internacional (ICOPER)¹⁷.

Actualmente se considera que el tromboembolismo venoso es el resultado de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente y factores de riesgo relacionados con el contexto^{18,19}. Los factores predisponentes relacionados con el paciente suelen ser permanentes, mientras que los factores predisponentes relacionados con el contexto son más frecuentemente temporales (tabla 3).

Los factores predisponentes relacionados con el paciente incluyen la edad, historia de tromboembolismo previo, cáncer activo, enfermedad neurológica con paresia en las extremidades, trastornos médicos que requieren reposo prolongado en la cama, tales como insuficiencia cardíaca o insuficiencia respiratoria aguda, y trombofilia congénita o adquirida, terapia hormonal sustitutiva y terapia oral contraceptiva.

La incidencia de tromboembolismo venoso aumenta exponencialmente con la edad, y es así tanto para el TEP idiopático como para el secundario^{14,15}. La media de edad de los pacientes con TEP agudo es de 62 años; alrededor del 65% de los pacientes tienen 60 años o más. Las tasas son 8 veces superiores en pacientes de más de 80 años de edad que en los que tienen menos de 50 años²⁰. Detectar factores predisponentes y estimar su significado relativo² pueden ser útiles tanto para la evaluación de la probabilidad clínica para propósitos diagnósticos como para las decisiones relacionadas con la prevención primaria. Sin embargo, de acuerdo con un registro reciente realizado en 358 hospitales de 32 países, sólo el 58,5 y el 39,5% de los pacientes con riesgo de tromboembolismo venoso debido a causas médicas y por causas quirúrgicas, respectivamente, recibieron una profilaxis adecuada²¹.

Recientemente se ha descrito una asociación entre el TEP idiopático y los episodios cardiovasculares, incluidos el infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares^{22,23}. Los informes sobre el riesgo elevado de TEP entre los pacientes obesos, los fumadores y los pacientes con hipertensión sistémica o síndrome metabólico han renovado el interés por el estudio de la asociación que existe entre el tromboembolismo arterial y el tromboembolismo venoso.

Historia natural

Debido a que en la mayoría de los casos el TEP es una consecuencia de la TVP, la historia natural del tromboembolismo venoso debe considerarse como un todo en lugar de considerar la TVP y el TEP de forma separada.

Los estudios iniciales sobre la historia natural del tromboembolismo venoso se realizaron en el contexto de la cirugía ortopédica durante los años sesenta²⁴. Un estudio clásico demostró que el tromboembolismo venoso se iniciaba con TVP durante la cirugía de la pantorrilla en aproximadamente un 30% de los pacientes. Aproximadamente en un tercio de los casos, la TVP se resolvía espontáneamente a los pocos días, no se extendía en el 40%, pero en el 25% de los pacientes evolucionaba hacia TVP proximal y TEP. Desde que se publicó ese primer estudio, el conocimiento de la historia natural del tromboembolismo venoso ha mejorado sustancialmente^{5,20,23,25-31}. La evidencia indica que, en general, la TVP es menos frecuente que en la cirugía ortopédica.

(*) Los datos epidemiológicos en España estiman la incidencia de enfermedad tromboembólica en 124 casos/100.000 habitantes, lo que representa alrededor de 55.000 nuevos casos y 30.000 ingresos anuales⁽¹⁾. La mortalidad estimada⁽²⁾ para la trombosis venosa profunda es de un 1,6-1,8% y para la embolia de pulmón, un 12%; sin embargo, si únicamente se acepta el diagnóstico de embolismo pulmonar si hay pruebas objetivas que lo confirmen, es menor del 5%.

⁽¹⁾Nieto JA, Ruiz-Ribó MD. Tromboembolismo pulmonar. Luces y sombras. Rev Esp Cardiol. 2008;61:229-32.

⁽²⁾Arcelus JI, Barba R, Blanco A, Barrón M, Beato JL, Calvo JM, et al. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. Eur J Intern Med. 2008;19:443-6.

TABLA 3. Factores predisponentes para el tromboembolismo venoso

Factor predisponente	Relacionado con el paciente	Relacionado con el contexto
Factores predisponentes fuertes (odds ratio > 10)		
Fractura (cadera o pierna)		+
Prótesis de cadera o rodilla		+
Cirugía general mayor		+
Traumatismo mayor		+
Lesión medular		+
Factores predisponentes moderados (odds ratio 2-9)		
Cirugía artroscópica de rodilla		+
Vías venosas centrales		+
Quimioterapia		+
Insuficiencia cardíaca o respiratoria crónica	+	
Terapia hormonal sustitutiva	+	
Malignidad	+	
Terapia contraceptiva oral	+	
Accidente cerebrovascular paralítico	+	
Embarazo/posparto		+
Tromboembolismo venoso previo	+	
Trombofilia	+	
Factores predisponentes débiles (odds ratio < 2)		
Reposo en la cama (> 3 días)		+
Inmovilidad debida a largos periodos sentado (p. ej., viaje largo en avión o coche)		+
Edad avanzada	+	
Cirugía laparoscópica (p. ej., colecistectomía)		+
Obesidad	+	
Embarazo/anteparto	+	
Venas varicosas	+	

Datos modificados de la referencia 2. Este artículo ha sido publicado en *Circulation* Vol. 107, Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. 1-9-1-16 © (2003) American Heart Association, Inc.

El riesgo de tromboembolismo venoso después de la cirugía es mayor durante las primeras 2 semanas tras la intervención, pero sigue siendo elevado durante 2-3 meses. La profilaxis antitrombótica reduce significativamente el riesgo de tromboembolismo venoso perioperatorio. Cuanto mayor sea la duración de la profilaxis antitrombótica, menor es la incidencia de tromboembolismo venoso^{5,9}. La mayoría de los pacientes con TVP tienen coágulos proximales, y en un 40-50% de los casos esto se complica con TEP, a menudo sin manifestaciones clínicas. El TEP asintomático es común en la fase postoperatoria, sobre todo en pacientes con TVP asintomática que no reciben tromboprofilaxis^{5,9}.

El TEP ocurre 3-7 días después del inicio de la TVP y en el 10% de los casos puede ser mortal en el transcurso de 1 h tras el comienzo de los síntomas, con un diagnóstico clínico no reconocido en la mayoría de los casos mortales. El TEP se presenta con shock o hipotensión en un 5-10% de los casos, y hasta en un 50% de los casos sin shock pero con signos de laboratorio que indican disfunción ventricular derecha o daño, lo que indica peor pronóstico^{32,33}. Después del TEP, se produce una completa resolución del defecto de perfusión en aproximadamente dos tercios de todos los pacientes³⁴. Parece que la mayoría de las muertes (> 90%) se producen en pacientes no tratados, debido

a la existencia de TEP no reconocido³⁵. Se cree que menos del 10% de todas las muertes ocurre en pacientes tratados^{5,9,13}. Se ha descrito hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en un 0,5-5% de los pacientes con TEP tratados^{5,9,36,37}.

La frecuencia de recurrencia de tromboembolismo venoso es idéntica cualquiera que sea la manifestación clínica inicial del tromboembolismo venoso (TVP o TEP). No obstante, es más alta en pacientes con tromboembolismo venoso idiopático. El riesgo de TEP mortal es mayor después de un episodio previo de TVP aislada, debido a la tendencia a repetirse el tipo de presentación inicial en caso de recurrencias ulteriores^{10,38}. Sin anticoagulación, aproximadamente el 50% de los pacientes con TVP proximal sintomática o TEP tiene recurrencia de trombosis en un plazo de 3 meses^{5,9}. En pacientes con tromboembolismo venoso previo que han finalizado un plazo de tratamiento anticoagulante de al menos 3-12 meses, el riesgo de TEP mortal fue de 0,19-0,49 episodios/100 pacientes-año, dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados³⁸.

Fisiopatología

Las consecuencias del TEP agudo son principalmente hemodinámicas y se hacen aparentes cuando > 30-50% del lecho pulmonar arterial está ocluido por

tromboémbolos³⁹. La contribución de la vasoconstricción pulmonar refleja o humoral, documentada en el TEP experimental, es menos importante en los humanos⁴⁰⁻⁴³.

Los émbolos pulmonares no trombóticos son raros y tienen diferentes consecuencias fisiopatológicas y características clínicas (véase «Embolismo pulmonar no trombótico»).

Las consecuencias principales de un episodio pulmonar tromboembólico son de tipo hemodinámico³². Los émbolos grandes o múltiples pueden aumentar abruptamente la resistencia vascular pulmonar hasta un nivel de poscarga que el ventrículo derecho (VD) no puede asumir. Puede ocurrir muerte súbita, normalmente en la forma de disociación electromecánica⁴⁴. De forma alternativa, el paciente se presenta con síncope o hipotensión sistémica, que puede progresar a shock y muerte debido a insuficiencia ventricular derecha aguda. El abombamiento derecho del septo interventricular puede comprometer aún más el gasto cardíaco sistémico como consecuencia de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI)⁴⁵.

En los pacientes que sobreviven al episodio embólico agudo a pesar de la insuficiencia del VD, los sensores sistémicos activan el sistema simpático. La estimulación inotrópica y cronotrópica y el mecanismo de Frank-Starling producen un aumento de la presión arterial pulmonar, que ayuda a restablecer el flujo pulmonar en reposo, el llenado ventricular izquierdo y el gasto cardíaco. Estos mecanismos compensatorios, junto con la vasoconstricción sistémica, pueden estabilizar la presión arterial sistémica⁴⁶, lo cual tiene gran importancia, ya que la reducción de la presión aórtica puede afectar a la perfusión coronaria del VD y la función del VD. No obstante, no es de esperar que un VD de pared fina, no preconditionado, genere presiones pulmonares medias que excedan los 40 mmHg³⁹.

Puede presentarse una desestabilización hemodinámica secundaria, normalmente dentro de las primeras 24-48 h, consecuencia de émbolos recurrentes o de un deterioro de la función ventricular derecha, que puede estar causado por recurrencias precoces, comunes en el tromboembolismo venoso no diagnosticado o inadecuadamente tratado⁴⁷. Alternativamente, la estimulación compensatoria inotrópica y cronotrópica puede no ser suficiente para mantener la función del VD a largo plazo, incluso en ausencia de nuevos episodios tromboembólicos. Esto es atribuible a una combinación potencialmente perjudicial de aumento de la demanda miocárdica de oxígeno del VD y reducción del gradiente de perfusión coronaria del VD. Ambos elementos contribuyen a la isquemia y la disfunción ventricular derecha y pueden iniciar un círculo vicioso que conduzca a un resultado mortal⁴⁸. La enfermedad cardiovascular preexistente puede influir en la eficacia de los mecanismos compensatorios y, consecuentemente, afectar al pronóstico de la enfermedad¹⁷.

La insuficiencia respiratoria en el TEP es predominantemente una consecuencia de los trastornos hemodinámicos. Diversos factores contribuyen a la hipoxia que ocurre durante un episodio de TEP⁴⁹. Un gasto cardíaco bajo produce la desaturación de la sangre venosa mezclada que entra en la circulación pulmonar. La existencia de zonas de flujo reducido y zonas con exceso de flujo en el lecho capilar irrigadas por vasos no obstruidos da lugar a una descompensación entre la ventilación y la perfusión que contribuye a la hipoxemia. La existencia de cortocircuito derecha-izquierda a través del foramen oval persistente inducido por un gradiente de presión invertido entre la aurícula derecha y la izquierda puede conducir a una hipoxemia grave y a un riesgo aumentado de embolización paradójica y accidente cerebrovascular⁵⁰ en aproximadamente un tercio de los pacientes.

Los émbolos distales y de menor tamaño, incluso cuando no afectan al estado hemodinámico, pueden causar áreas de hemorragia pulmonar alveolar, que dan lugar a hemoptisis, pleuritis y normalmente derrame pleural leve. Esta presentación clínica se conoce como «infarto pulmonar». Su efecto en el intercambio gaseoso normalmente es leve, excepto en pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria preexistente.

Gravedad del tromboembolismo pulmonar

La gravedad del TEP debe entenderse en términos de riesgo individual de mortalidad precoz relacionado con el TEP más que como la carga anatómica y la forma y la distribución de los émbolos intrapulmonares. Por esta razón, las guías actuales proponen reemplazar ciertos términos que crean confusión, como «masivo», «submasivo» y «no masivo», por el nivel estimado de riesgo de muerte precoz relacionado con el TEP.

El TEP puede estratificarse en varios niveles de riesgo de muerte precoz (entendida como mortalidad intrahospitalaria o mortalidad a los 30 días) en función de la presencia de marcadores de riesgo. Por razones prácticas, los marcadores de riesgo útiles para la estratificación del riesgo del TEP se clasifican en tres grupos (tabla 4).

La valoración clínica inmediata, mientras el paciente está ingresado, de la presencia o ausencia de marcadores clínicos permite la estratificación del tromboembolismo en alto riesgo y no alto riesgo (tabla 5). Esta clasificación debería aplicarse también a pacientes con sospecha de tromboembolismo, ya que ayuda a la elección de la estrategia diagnóstica óptima y el manejo inicial.

El tromboembolismo de alto riesgo es una urgencia que pone en peligro la vida del paciente y requiere un diagnóstico y una estrategia terapéutica específicos (mortalidad a corto plazo > 15%)^{17,51}.

Basándose en la presencia de marcadores de disfunción ventricular derecha y/o daño miocárdico, el TEP

TABLA 4. Principales marcadores para la estratificación del riesgo pulmonar agudo

Marcadores clínicos	Shock Hipotensión ^a
Marcadores de disfunción ventricular derecha	Dilatación del ventrículo derecho, hipocinesia o sobrecarga de presión en la ecografía Dilatación del ventrículo derecho en la TC en espiral Elevación del BNP o el NT-proBNP
Marcadores de daño miocárdico	Elevación de la presión cardiaca derecha en la cateterización del hemicardio derecho Troponinas cardiacas T o I positivas ^b

BNP: péptido natriurético cerebral o de tipo B; NT-proBNP: prohormona N-terminal del BNP; TC: tomografía computarizada.

^aDefinida como una presión arterial sistólica < 90 mmHg o una disminución de presión \geq 40 mmHg durante más de 15 min y no causada por una arritmia de comienzo reciente, hipovolemia o sepsis.

^bLa proteína ligando de ácidos grasos cardiaca (H-FABP) es un posible marcador de esta clase, pero aún está pendiente de validación.

TABLA 5. Estratificación del riesgo según la tasa de mortalidad precoz esperada relacionada con el TEP

Riesgo de mortalidad precoz relacionado con el TEP	Marcadores de riesgo			Implicaciones terapéuticas potenciales
	Clínicos (shock o hipotensión)	Disfunción ventricular derecha	Daño miocárdico	
Alto, > 15%	+	(+) ^a	(+) ^a	Trombolisis o embolectomía
No alto				
Intermedio, 3-15%	- +	+	Ingreso hospitalario	
		+	-	
		-	+	
Bajo, < 1%	-	-	-	Alta precoz o tratamiento en domicilio

TEP: tromboembolismo pulmonar.

^aEn presencia de shock o hipotensión, no es necesario confirmar la disfunción/daño del ventrículo derecho para clasificar alto el riesgo de mortalidad precoz relacionado con el tromboembolismo pulmonar.

de no alto riesgo puede clasificarse además en TEP de riesgo intermedio y bajo. Se diagnostica TEP de riesgo intermedio cuando al menos un marcador de disfunción ventricular derecha o un marcador de daño miocárdico es positivo. El TEP de bajo riesgo se diagnostica cuando todos los marcadores controlados de disfunción ventricular derecha y daño miocárdico han dado negativo (mortalidad a corto plazo relacionada con el TEP de bajo riesgo < 1%) (véase también «Evaluación pronóstica» y las tablas A-E en el material suplementario y en la página dedicada a estas guías en la *web* de la ESC: www.escardio.org/guidelines. Estos resultados muestran también los valores de corte para los marcadores clave de disfunción ventricular derecha y daño miocárdico usados en los estudios clínicos relevantes que han evaluado el pronóstico de los pacientes con TEP).

DIAGNÓSTICO

Para facilitar el manejo clínico, en estas guías se habla de «tromboembolismo confirmado» cuando haya una probabilidad de TEP suficientemente alta como para indicar la necesidad de tratamientos específicos, y se usa «tromboembolismo excluido» cuando la probabilidad de TEP sea lo suficientemente baja para no administrar un tratamiento específico para TEP con un

riesgo aceptablemente bajo a pesar de la sospecha clínica de TEP. Estos términos no pretenden indicar con certeza absoluta la presencia o ausencia de émbolos en el lecho arterial pulmonar.

Presentación clínica

La evaluación de la probabilidad de TEP en un paciente individual según su presentación clínica es sumamente importante para la interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas y para la selección de una estrategia diagnóstica apropiada. En el 90% de los casos, se sospecha un TEP por la presencia de síntomas clínicos como disnea, dolor torácico y síncope, solos o en combinación. En diversas series, la disnea, la taquipnea o el dolor torácico se presentaron en más del 90% de los pacientes con TEP^{52,53}.

El síncope es raro, pero es una presentación importante de tromboembolismo pulmonar, ya que puede ser indicio de una reducción grave de la reserva hemodinámica. En los casos más graves, puede haber shock e hipotensión arterial. El dolor torácico pleurítico, combinado o no con disnea, es una de las presentaciones más frecuentes de TEP (tabla 6). El dolor suele estar causado por la irritación pleural debida a émbolos distales que causan el llamado infarto pulmonar, una hemorra-

TABLA 6. Prevalencia de síntomas y signos en pacientes con sospecha de TEP según el diagnóstico final

	TEP confirmado (n = 219)	TEP excluido (n = 546)
Síntomas		
Disnea	80%	59%
Dolor torácico (pleurítico)	52%	43%
Dolor torácico (subesternal)	12%	8%
Tos	20%	25%
Hemoptisis	11%	7%
Síncope	19%	11%
Signos		
Taquipnea (≥ 20 /min)	70%	68%
Taquicardia (> 100 /min)	26%	23%
Signos de TVP	15%	10%
Fiebre ($> 38,5$ °C)	7%	17%
Cianosis	11%	9%

TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda. Datos procedentes de las referencias 53 y 55.

gia alveolar, a veces acompañada por hemoptisis⁵⁴. La disnea aislada de comienzo rápido normalmente se debe a un TEP más central que tiene consecuencias hemodinámicas más prominentes que el síndrome de infarto pulmonar. Puede estar asociada a dolor torácico retroesternal parecido a angina, que puede ser reflejo de isquemia ventricular derecha. Ocasionalmente, el comienzo de la disnea puede ser progresivo durante semanas y se puede llegar al diagnóstico de TEP por la ausencia de otras causas clásicas de disnea progresiva. En pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar preexistentes, el empeoramiento de la disnea puede ser el único síntoma que indique TEP.

Es fundamental saber qué factores predisponentes de tromboembolismo venoso están presentes para poder evaluar la probabilidad de TEP, que aumenta con el número de factores predisponentes. Sin embargo, en aproximadamente un 30% de los casos, el TEP tiene lugar en ausencia de factor predisponente alguno (TEP idiopático o no provocado). Los signos y los síntomas clínicos individuales no son de gran ayuda, porque no son sensibles ni específicos (tabla 6). La radiografía de tórax suele ser anormal y los hallazgos más frecuentes (atelectasia, derrame pleural o elevación de un hemidiafragma) no son específicos⁵⁶. No obstante, la radiografía de tórax es muy útil para excluir otras causas de disnea y dolor torácico. El TEP se asocia generalmente a hipoxemia, pero hasta un 20% de los pacientes con TEP tienen una presión arterial de oxígeno (PaO₂) y un gradiente de oxígeno alveolar-arterial [D(A-a)O₂] normales⁵⁷. Los signos electrocardiográficos (ECG) de sobrecarga del VD, como la inversión de las ondas T en las derivaciones V1-V4, un patrón QR en la derivación V1, el tipo S1Q3T3 clásico y bloqueo completo o

incompleto de rama derecha pueden ser de ayuda, especialmente cuando aparecen de nuevo^{58,59}. Sin embargo, estos cambios suelen estar asociados a las formas más graves de TEP y pueden encontrarse en la sobrecarga del VD de cualquier causa.

En resumen, los signos clínicos, síntomas y pruebas de laboratorio habituales no permiten excluir o confirmar la presencia de TEP agudo, pero aumentan el índice de sospecha.

Evaluación de la probabilidad clínica

A pesar de las escasas sensibilidad y especificidad de los síntomas individuales, signos y pruebas comunes, la combinación de estas variables, ya sea de forma implícita por el clínico⁶⁰⁻⁶³ o por el uso de reglas de predicción⁶⁴⁻⁶⁶, permite la discriminación de los pacientes con sospecha de TEP en categorías de probabilidad clínica o probabilidad previa a las pruebas, que corresponden a un aumento de la prevalencia de TEP. Esto se ha convertido en un paso esencial en todos los algoritmos para el TEP. De hecho, la probabilidad tras la evaluación de TEP depende no solamente de las características de la prueba utilizada, sino también de la probabilidad que había antes de la prueba. Más adelante se tratan las implicaciones prácticas que esto tiene.

El valor del juicio clínico implícito se ha demostrado en diversas series de gran tamaño⁶⁰⁻⁶³; una de ellas es la Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis (Investigación prospectiva sobre el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar) (PIO-PED)⁶⁰. Hay tres hallazgos principales en este estudio: a) la clasificación de los pacientes en tres categorías de probabilidad clínica de TEP es bastante precisa, y la prevalencia de TEP aumenta con el aumento de la probabilidad clínica (baja, 9%; moderada, 30%; alta, 68%); b) el 90% de los pacientes tienen una probabilidad clínica baja o moderada (es decir, no alta), y c) para un resultado idéntico de escintigrafía pulmonar de ventilación-perfusión (escintigrafía V/Q), la prevalencia de TEP varía considerablemente de acuerdo con la prueba previa o la probabilidad clínica⁶⁰.

Las limitaciones principales del juicio implícito son la falta de estandarización y la imposibilidad de transmitir este conocimiento. Por esta razón, en los últimos años se han desarrollado diversas reglas explícitas de predicción clínica. La más usada es la regla canadiense, de Wells et al⁶⁵ (tabla 7). Esta regla se ha validado extensamente usando un esquema de tres categorías (probabilidad clínica baja, moderada o alta) y un esquema de dos categorías (TEP probable o improbable)⁶⁷⁻⁷¹. Es sencilla y se basa en información fácil de recoger. Sin embargo, se ha visto que la reproducibilidad entre observadores es variable⁷²⁻⁷⁴ debido al peso subjetivo de una de las partes (el diagnóstico alternativo es menos probable que el TEP). La regla revisada

TABLA 7. Reglas de predicción clínica para el TEP: el score de Wells y el score revisado de Ginebra

Score revisado de Ginebra ⁶⁴		Score de Wells ⁶⁵	
Variable	Puntos	Variable	Puntos
Factores predisponentes		Factores predisponentes	
Edad > 65 años	+1	TVP o TEP previo	+1,5
TVP o TEP previo	+3	Cirugía reciente o inmovilización	+1,5
Cirugía o fractura de 1 mes o menos	+2	Cáncer	+1
Malignidad activa	+2		
Síntomas		Síntomas	
Dolor unilateral en extremidades inferiores	+3	Hemoptisis	+2
Hemoptisis	+2		
Signos clínicos		Signos clínicos	
Frecuencia cardíaca		Frecuencia cardíaca	
75-94 lat/min	+3	> 100 lat/min	+1,5
≥ 95 lat/min	+5		
Dolor a la palpación en venas profundas en extremidades inferiores y edema unilateral	+4	Signos clínicos de TVP	+3
		Juicio clínico	
		Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	+3
Probabilidad clínica	Total	Probabilidad clínica (3 niveles)	Total
Baja	0-3	Baja	0-1
Intermedia	4-10	Intermedia	2-6
Alta	≥ 11	Alta	≥ 7
		Probabilidad clínica (2 niveles)	
		TEP improbable	0-4
		TEP probable	> 4

TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

de Ginebra también se usa en Europa⁶⁴. Es sencilla, se basa por completo en variables clínicas y está estandarizada. También ha sido validada interna y externamente⁶⁴, aunque menos que la regla de Wells. Cualquiera que sea la regla utilizada, la proporción de pacientes con TEP es aproximadamente un 10% en la categoría de baja probabilidad, un 30% en la categoría de probabilidad moderada, y un 65% en la categoría de alta probabilidad clínica.

En resumen, la evaluación clínica permite clasificar a los pacientes en categorías de probabilidad que corresponden a un aumento de la prevalencia del TEP, tanto si se realiza por juicio clínico implícito como por una regla validada de predicción.

Dímero-D

El dímero-D plasmático, un producto de degradación de la fibrina agregada, ha sido investigado extensamente en los últimos años^{75,76}. La concentración plasmática de dímero-D se encuentra elevada cuando hay un coágulo activo debido a la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. Así pues, una concentración normal de dímero-D hace que el TEP o la TVP sean improbables, es decir, el valor predictivo negativo (VPN) del dímero-D es elevado. Por otra parte, aunque el dímero-D es muy específico para la fibri-

na, la especificidad de la fibrina para la TVP es pobre debido a que la fibrina se produce en una gran variedad de procesos, como cáncer, inflamación, infecciones, necrosis o disección aórtica, y el valor predictivo positivo (VPP) del dímero-D es bajo. Por lo tanto, el dímero-D no es útil para confirmar el TEP. Están disponibles diversos estudios clínicos con características diferentes^{75,76}. Los análisis cuantitativos mediante ELISA o derivados de ELISA tienen una sensibilidad > 95% y una especificidad en torno al 40%. Por lo tanto, pueden utilizarse para excluir el TEP en pacientes con probabilidad baja o moderada de tenerlo. En urgencias, un ELISA negativo para dímero-D puede excluir el TEP sin hacer pruebas posteriores en aproximadamente el 30% de los pacientes^{63,68,77,78}. Los estudios de resultados que utilizan el análisis dímero-D Vidas muestran que el riesgo tromboembólico a los 3 meses estaba por debajo del 1% en pacientes que no recibieron tratamiento basado en el resultado negativo de la prueba^{63,77-79} (tabla 8). Las pruebas cuantitativas derivadas de látex y el análisis de aglutinación de sangre entera tienen menor sensibilidad, un 85-90%, y normalmente se los considera moderadamente sensibles^{75,76}. Los estudios de resultados más extensamente analizados actualmente son Tinaquant y SimpliRED, que indican el riesgo tromboembólico a 3 meses < 1% en pacientes con una probabilidad clínica baja que se

TABLA 8. Rendimiento diagnóstico de varias pruebas de dímero-D para excluir el TEP agudo según los estudios de resultados

Series	Probabilidad clínica	Pacientes, n	Dímero-D < 500 µg/l, n (%)	Riesgo tromboembólico a 3 meses, % (IC del 95%)
Dímero-D Vidas ^{63,67,77-79}	Poca o moderada*	3.367	1.184 (33)	0,1 (0-0,5)
Tinaquant ^{67,80}	Baja*	2.071	857 (32)	0,6 (0,2-1,4)
SimpliRED ⁶⁸	Baja	930	437 (47)	0,2 (0-1,3)

IC: intervalo de confianza.

*TEP poco probable en referencia 67.

dejan sin tratar. No obstante, su seguridad para descartar el TEP no se ha establecido en la categoría de probabilidad clínica moderada cuando se usa un esquema de probabilidades de tres niveles. Si se utiliza la regla dicotómica de Wells, que clasifica a los pacientes en «TEP improbable» y «TEP probable», los análisis moderadamente sensibles son seguros para excluir el TEP en pacientes clasificados en la categoría de TEP improbable, es decir, los que tienen un *score* ≤ 4 puntos.

El rendimiento diagnóstico del dímero-D se basa en su especificidad, que varía de acuerdo con las características del paciente. La especificidad del dímero-D cuando se sospecha TEP se reduce continuamente con la edad y puede llegar a ser ≤ 10% en pacientes de más de 80 años⁸¹. El dímero-D también se encuentra elevado con más frecuencia en pacientes con cáncer^{82,83}, en pacientes hospitalizados⁸⁴ y en gestantes^{85,86}. Por lo tanto, el número de pacientes con sospecha de TEP en los que debe medirse el dímero-D para excluir un episodio de TEP (también conocido como número que es necesario medir) varía desde 3 en urgencias hasta 10 o más en las situaciones específicas mencionadas. Decidir si vale la pena medir el dímero-D en una situación determinada sigue siendo una cuestión que depende del juicio clínico.

En resumen, un resultado negativo de dímero-D cuando se usa un análisis altamente sensible excluye de forma segura el TEP en pacientes con probabilidad clínica baja o moderada, mientras que un análisis moderadamente sensible sólo excluye el TEP en pacientes con baja probabilidad clínica. Cuando se utiliza uno de estos esquemas de evaluación recientemente introducidos de probabilidad clínica de dos niveles, un resultado negativo de dímero-D excluye de forma segura el TEP en pacientes con TEP improbable tanto si se usa un análisis de alta sensibilidad como si se usa uno de sensibilidad moderada.

Ultrasonografía de compresión y venografía tomográfica computarizada

En el 90% de los pacientes, el TEP se origina a partir de una TVP de las extremidades inferiores⁸⁷. En un estudio clásico con venografía, la TVP se encontró en un 70% de los pacientes con TEP probado⁸⁸. Actualmente, la ultrasonografía de compresión venosa de las extremidades inferiores (USC) ha sustituido en gran

medida a la venografía para el diagnóstico de la TVP. La USC tiene una sensibilidad por encima del 90% para la TVP proximal y una especificidad de alrededor del 95%^{89,90}. La USC muestra TVP en el 30-50% de los pacientes con TEP^{89,90}, y el hallazgo de TVP proximal en pacientes con sospecha de TEP es suficiente para establecer un tratamiento anticoagulante sin pruebas adicionales⁹¹. En el contexto de sospecha de TEP, la USC puede limitarse a un examen simple de cuatro puntos (la ingle y la fosa poplítea). El único criterio diagnóstico validado para la TVP es la incompleta compresibilidad de la vena, que indica la presencia de un coágulo, mientras que los criterios de flujo no son fiables. El rendimiento diagnóstico de la USC cuando se sospecha TEP se puede mejorar realizando una ultrasonografía completa, que incluya las venas distales. En un estudio reciente, la proporción de pacientes con TEP en los que se pudo detectar TVP aumentó de un 22% cuando se realizaba únicamente una USC proximal hasta un 43% cuando se utilizaba una USC completa, aunque la especificidad disminuyó desde el 96 al 84%⁹². La alta especificidad de un resultado positivo de USC proximal para TEP se ha confirmado a partir de los datos de un gran estudio clínico prospectivo de resultados en el que se sometió a 524 pacientes a una tomografía computarizada con multidetector (TCMD) y USC. La sensibilidad de la USC para detectar TEP fue un 39% superior que la de la TCMD y su especificidad fue del 99%⁹¹. La probabilidad de obtener una USC positiva proximal cuando se sospecha TEP es más alta en pacientes con signos y síntomas en las extremidades que en los pacientes asintomáticos^{89,90}.

Más recientemente, se ha propuesto la venografía tomográfica computarizada como un método sencillo para el diagnóstico de TVP en pacientes con sospecha de TEP, ya que puede combinarse con angiografía por TC de tórax como un único procedimiento utilizando una sola inyección intravenosa de contraste. En el reciente estudio PIOPED II, la combinación de venografía por TC con angiografía por TC aumentó la sensibilidad para el TEP del 83 al 90% y tuvo una especificidad similar (alrededor del 95%)^{93,94}. Sin embargo, el VPN no fue clínicamente relevante. Por lo tanto, la venografía por TC aumenta la tasa general de detección sólo marginalmente en pacientes con sospecha de TEP y añade una cantidad significativa de ra-

diación, que puede ser problemática, especialmente en mujeres jóvenes⁹⁵.

En resumen, la búsqueda de trombosis venosa profunda proximal en pacientes con TEP mediante USC da un resultado positivo en aproximadamente el 20% de los pacientes. La USC puede utilizarse como un procedimiento de seguridad para reducir la tasa general de falsos negativos cuando se usa TC de un solo detector (véase «Estrategias diagnósticas») o puede realizarse para evitar la TC cuando da positivo en pacientes con contraindicaciones para el contraste o la radiación. La combinación de venografía por TC con angiografía por TC añade una cantidad significativa de radiación y no es útil cuando se usa TCMD.

Escintigrafía de ventilación-perfusión

La escintigrafía de ventilación-perfusión (escintigrafía V/Q) es una prueba diagnóstica rigurosa y bien establecida cuando se sospecha TEP. La aplicación de esta prueba ha demostrado ser extremadamente segura y sólo se han descrito pocos casos de reacciones alérgicas. El principio de esta prueba se basa en una inyección intravenosa de partículas de albúmina macroagregada marcadas con tecnecio-99m, que bloquean una pequeña fracción de capilares pulmonares y de esta forma permiten la evaluación escintigráfica de la perfusión pulmonar a nivel tisular. Donde hay oclusión de las ramas arteriales pulmonares, el lecho capilar periférico no puede recibir las partículas, y deja esa área «fría» en las siguientes imágenes. El estudio de perfusión se combina con estudios de ventilación, para los que se puede utilizar múltiples trazadores, como el gas xenón-133, los aerosoles marcados con ^{99m}Tc o las micropartículas de carbón marcadas con ^{99m}Tc (Technegas). El objetivo de estudio adicional de ventilación es aumentar la especificidad mediante la identificación de hipoventilación como causa no embólica de hipo-perfusión por vasoconstricción reactiva (ajuste perfusión-ventilación). Por el contrario, en el caso de TEP, se espera que la ventilación sea normal en los segmentos hipoperfundidos (desajuste perfusión-ventilación)^{96,97}. Habitualmente se captan imágenes de ventilación y perfusión planar en al menos 6 proyecciones. Los trazadores de ventilación marcados con ^{99m}Tc, que en Europa, al contrario de lo que ocurre en Estados Unidos, están aprobados para uso clínico, se consideran preferibles a los gases radiactivos para las imágenes de ventilación porque se depositan en el sistema broncoalveolar con poco aclaramiento y permiten así captar múltiples proyecciones y un ajuste regional más preciso entre la perfusión y la ventilación^{98,99}. Según la Comisión Internacional sobre Protección Radiológica (ICRP), la exposición a la radiación derivada de una escintigrafía pulmonar con 100 MBq de partículas de albúmina macroagregada marcadas con ^{99m}Tc es de 1,1 mSv para un adulto de tamaño medio, por lo que es

significativamente menor que la de la TC en espiral (2-6 mSv)¹⁰⁰. En comparación, una radiografía normal de tórax libera una dosis aproximada de 0,05 mSv.

Los resultados de la escintigrafía pulmonar se clasifican normalmente de acuerdo con criterios establecidos en el estudio clínico PIOPED de Norteamérica⁶⁰ en cuatro categorías: normal o casi normal, probabilidad de TEP baja, probabilidad intermedia (no diagnóstica) y probabilidad alta. Los criterios para esta clasificación han sido objeto de debate y revisión^{101,102}. No obstante, la validez de una escintigrafía de perfusión pulmonar normal se ha evaluado en varios estudios prospectivos de resultados, que han observado tasas de episodios bajas^{103,104}, lo que indica que no administrar el tratamiento anticoagulante es un procedimiento seguro en pacientes con escintigrafía de perfusión normal. Esto se ha confirmado recientemente en un estudio clínico con distribución aleatoria que compara la escintigrafía V/Q y la TC¹⁰⁵. En esa serie de gran tamaño, 247 (35%) pacientes tuvieron resultados normales de escintigrafía. De éstos, sólo 2 (0,8%) presentaron TVP proximal en la ultrasonografía y fueron tratados con anticoagulantes. Ninguno de los 245 pacientes restantes presentó episodio tromboembólico durante el seguimiento. Algunos radiólogos consideran que un único defecto en la perfusión segmentaria que presente desajuste puede ser indicio de alta probabilidad de TEP. De hecho, en un total de 350 pacientes con al menos un defecto de perfusión segmentaria y ventilación focal normal, el VPP fue del 88% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 84%-91%)^{106,109-112}. Este VPP es prueba suficiente de la presencia de TEP para garantizar el establecimiento de un tratamiento anticoagulante a largo plazo en la mayoría de los pacientes. Cuanto más estrictos son los criterios del PIOPED para establecer un patrón de alta probabilidad (dos o más defectos de perfusión segmentarios con desajuste), mayor es el VPP para TEP, y este resultado se acepta normalmente como confirmación de TEP. Un análisis realizado a partir del reciente estudio PIOPED II confirma que la escintigrafía V/Q de alta probabilidad es válida para el diagnóstico de TEP y que la escintigrafía de perfusión normal es válida para descartarlo¹¹³. Algunos centros realizan únicamente la fase de perfusión y utilizan la radiografía de tórax como un subrogado para el estudio de ventilación. Esto no se considera la estrategia preferida cuando la escintigrafía de perfusión no es normal, pero es aceptable en pacientes con radiografía de tórax normal; cualquier defecto de perfusión en esta situación se considerará desajuste¹¹⁴.

La alta frecuencia de escintigrafías de probabilidad intermedia no diagnóstica ha dado pie a numerosas críticas, porque indica la necesidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales. Se han propuesto múltiples estrategias para evitar o paliar este problema; entre las más importantes se encuentran la incorporación de la

probabilidad clínica¹¹⁵⁻¹¹⁷ y la adquisición de datos en modo tomográfico¹¹⁸⁻¹²⁰. Estudios más recientes indican enfáticamente que la adquisición de datos en modo tomográfico utilizando la TC de emisión monofotónica (SPECT) aumenta la precisión diagnóstica y reduce la frecuencia de escintigrafías no diagnósticas¹¹⁸⁻¹²⁰. Las imágenes por SPECT pueden incluso permitir el uso de algoritmos automáticos de detección para el TEP¹²¹.

En resumen, una escintigrafía de perfusión normal es muy segura para excluir el TEP. Aunque está menos validado, la combinación de una escintigrafía V/Q no diagnóstica en un paciente con una probabilidad clínica baja de TEP es un criterio aceptable para excluir el TEP. Una escintigrafía V/Q de alta probabilidad establece el diagnóstico de TEP con un alto grado de probabilidad, pero hay que considerar pruebas adicionales en pacientes seleccionados que tengan una probabilidad clínica baja, debido a que la escintigrafía V/Q de alta probabilidad tiene un VPP inferior en este tipo de pacientes. En todas las otras combinaciones de resultados de escintigrafía V/Q y probabilidad clínica, se debe realizar pruebas adicionales.

Tomografía computarizada

El valor de la angiografía por TC a la hora de tomar decisiones cuando se sospecha TEP ha cambiado con las mejoras recientes de la tecnología disponible. Dos análisis sistemáticos del rendimiento de la TC en espiral de un único detector en casos de sospecha de TEP han descrito la existencia de grandes variaciones tanto en la sensibilidad (53-100%) como en la especificidad (73-100%) de la TC^{122,123}. Dos grandes estudios clínicos metodológicamente muy sólidos han demostrado una sensibilidad en torno al 70% y una especificidad del 90% para la TC de un único detector^{124,125}. La tasa de angiogramas por TC técnicamente inadecuados debido a artefactos de motilidad o insuficiente opacificación de los vasos pulmonares fue del 5-8%. Por lo tanto, una TC de un único detector con un resultado negativo no es una prueba segura para descartar la existencia de TEP, mientras que la combinación de una prueba negativa de TC de un único detector y la ausencia de TVP proximal en la ultrasonografía venosa de las extremidades inferiores en pacientes con probabilidad clínica no alta se asoció a un riesgo tromboembólico a los 3 meses de un 1% en dos grandes estudios de resultados^{61,78}.

Desde la introducción de la TCMD de alta resolución espacial y temporal y gran calidad de la opacificación arterial, la angiografía por TC se ha convertido en el método de elección para visualizar la vasculatura pulmonar en la práctica clínica cuando se sospecha TEP. Permite la visualización adecuada de las arterias pulmonares hasta por lo menos el nivel segmentario¹²⁶⁻¹²⁸. Aunque en una serie previa¹²⁹ ya se había descrito una

sensibilidad y una especificidad para el TEP por encima del 90%, en la reciente serie de gran tamaño PIO-PED II se ha obtenido una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% para la TCMD (cuatro detectores fundamentalmente)⁹⁴. A pesar de que se ha criticado la elección de los criterios diagnósticos de referencia para el TEP en el estudio PIO-PED II, estos criterios han sido útiles para subrayar la influencia de la probabilidad clínica sobre el valor predictor de la TCMD. En pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia de TEP según el *score* de Wells, una TC negativa tuvo un alto VPN para TEP (el 96 y el 89%, respectivamente), mientras que fue sólo del 60% en los casos en que la probabilidad previa a la prueba era alta. A la inversa, el VPP de la TC fue elevado (92-96%) en pacientes con una probabilidad clínica intermedia o alta, pero mucho más bajo (58%) en pacientes con una probabilidad de TEP previa a la prueba baja. Por lo tanto, los clínicos deben desconfiar cuando se da la situación infrecuente de discordancia entre el juicio clínico y el resultado de TCMD. Cuatro estudios recientes proporcionan evidencia a favor de la TC como prueba independiente para excluir el TEP. En un estudio prospectivo de manejo que incluyó a 756 pacientes consecutivos que habían sido derivados a urgencias con una sospecha clínica de TEP, todos los pacientes con una probabilidad clínica alta o con una probabilidad clínica no alta y una prueba ELISA positiva para dímero-D se sometieron a ultrasonografía de las extremidades y a TCMD⁷⁷. La proporción de pacientes en los que se detectó TVP proximal en la ultrasonografía a pesar de tener una TCMD negativa fue tan sólo de 3/324 (0,9%; IC del 95%, 0,3%-2,7%)⁶⁷. En el estudio Christopher, todos los pacientes clasificados como TEP probable por el *score* dicotómico de Wells y aquellos con prueba positiva para el dímero-D se sometieron a TCMD de tórax. El riesgo tromboembólico a los 3 meses en los 1.505 pacientes que no recibieron tratamiento debido a que tenían una TC negativa fue bajo (1,1%; IC del 95%, 0,6%-1,9%)⁶⁷. En otros dos estudios clínicos controlados y con distribución aleatoria se llegó a conclusiones similares. En un estudio clínico canadiense que comparó la escintigrafía V/Q y la TC (principalmente TCMD), sólo 7 de 531 pacientes con una TC negativa presentaron TVP, y uno de ellos tuvo un episodio tromboembólico durante el seguimiento. Por consiguiente, si sólo se hubiera utilizado la TC, el riesgo tromboembólico a los 3 meses habría sido del 1,5% (IC del 95%, 0,8%-2,9%)¹⁰⁵. Un estudio europeo comparó dos estrategias diagnósticas basadas en el dímero-D y la TCMD, uno de ellos con USC de las extremidades inferiores y el otro sin USC¹³⁰. En el grupo de dímero-D-TC, el riesgo tromboembólico a los 3 meses fue del 0,3% (IC del 95%, 0,1%-1,2%) entre los 627 pacientes que no recibieron tratamiento por tener un dímero-D o una TCMD negativos.

En conjunto, estos datos indican que una TCMD negativa es un criterio apropiado para excluir el TEP en pacientes con una probabilidad clínica no alta de TEP. Sigue siendo controvertido si los pacientes con una TC negativa y una alta probabilidad clínica de TEP deben someterse además a una USC y/o escintigrafía V/Q o angiografía pulmonar. De igual forma, una TCMD que muestra la presencia de TEP a un nivel segmentario o más proximal es una prueba adecuada de TEP en pacientes con una probabilidad clínica no baja. Puesto que el VPP de la TCMD es menor en pacientes con una baja probabilidad clínica de TEP (el 58% en el estudio PIOPED II)⁹⁴, se debe considerar la posibilidad de realizar exploraciones adicionales al menos en alguno de estos pacientes. Como la especificidad del VPP de la TCMD no depende únicamente de la probabilidad clínica, sino también del nivel más proximal del trombo⁹⁴, se debe discutir la posibilidad de realizar pruebas adicionales en pacientes con una probabilidad clínica baja y un trombo segmentario, mientras que se debe asegurar la aplicación del tratamiento cuando la TCMD muestra un trombo en la arteria lobar o en la arteria pulmonar principal.

El papel de la venografía por TC para el diagnóstico del TEP cuando se realiza además de la angiografía por TC es controvertido. En el estudio PIOPED II, la sensibilidad de la angiografía por TC de tórax combinada con la venografía por TC fue del 90%, comparada con el 83% de la angiografía por TC sola⁶⁷. Sin embargo, la ganancia absoluta debida a la angiografía por TC fue modesta (detección de 14 pacientes adicionales con TEP entre los 824 pacientes con un diagnóstico de referencia), lo que se refleja en un mero 2% de aumento en el VPN (el 97 frente al 95%). La venografía por TC combinada con evaluación clínica no dio lugar a unos valores predictivos significativamente diferentes respecto a la TC de tórax sola. La ausencia de utilidad clínica de la venografía por TC adicional se basa en los resultados obtenidos en los estudios de resultados ya comentados^{67,77}. Además, la venografía por TC aumenta de forma sustancial la radiación total de la exploración, sobre todo a nivel pelviano. El cálculo de la radiación pelviana varía considerablemente de acuerdo con el protocolo específico de venografía por TC utilizado. En un estudio con TC de un único detector, la dosis calculada de radiación fue de unos 2,2 mSv para el tórax y 2,5 mSv para la pelvis¹³¹, es decir, el doble de la dosis de radiación de una escintigrafía V/Q. La dosis gonadal para la venografía por TC fue dos órdenes de magnitud por encima de la que se obtiene con arteriografía TC sola. Es interesante señalar que el análisis de un subgrupo de 711 pacientes del estudio PIOPED II sometidos a ultrasonografía venosa y venografía TC demostró una concordancia del 95,5% entre los resultados de estas pruebas⁹³. Además, los pacientes con signos o síntomas de TVP presentaron una probabilidad 8 veces mayor de tener TVP y los pacien-

tes con una historia clínica de TVP tuvieron el doble de probabilidad de presentar signos positivos. Por lo tanto, la ultrasonografía debe utilizarse en lugar de la venografía por TC cuando esté indicada (véase «Estrategias diagnósticas»).

Otra área controvertida es el significado clínico del TEP subsegmentario aislado, es decir, la presencia de un único coágulo subsegmentario en la TCMD, que se encuentra en un 1-5% de los pacientes con sospecha de TEP sometidos a TCMD^{77,132,133}. De hecho, el VPP de este hallazgo es bajo y los resultados de los estudios de resultados indican que este tipo de pacientes puede tener un curso sin incidentes cuando no reciben tratamiento anticoagulante. En esta situación, la USC puede ayudar en la toma de decisiones al asegurar que el paciente no presenta TVP que requiera tratamiento. No se puede dar una recomendación definitiva para un paciente sin TVP y con un TEP subsegmentario aislado, debido a la falta de evidencias.

En resumen, la TC de un único detector o la TCMD que muestra un trombo hasta el nivel segmentario puede considerarse una evidencia adecuada de TEP en la mayoría de los casos, mientras que no está claro si hay que tratar los trombos subsegmentarios aislados en un paciente sin TVP. En pacientes con una probabilidad clínica no alta, una TC negativa de un único detector debe combinarse con una USC negativa para excluir de forma segura el TEP, mientras que la TCMD puede utilizarse como prueba única. No se ha establecido si es obligatorio realizar pruebas adicionales en los casos raros de pacientes que tienen una TCMD negativa a pesar de tener una alta probabilidad clínica.

Angiografía pulmonar

La angiografía pulmonar ha formado parte de la práctica estándar desde finales de los años sesenta¹³⁴. La era de la angiografía con sustracción digital ha mejorado la calidad de las imágenes. Los criterios diagnósticos para el TEP agudo en la angiografía directa se definieron hace casi 40 años y consisten en la evidencia directa de un trombo, un defecto de llenado o la amputación de una rama arterial pulmonar. Con la angiografía directa se pueden visualizar trombos pequeños de hasta 1-2 mm dentro de las arterias subsegmentarias¹³⁵. No obstante, existe una variabilidad significativa entre observadores a nivel subsegmentario⁶⁰. Otros signos directos de TEP incluyen la presencia de un flujo lento de contraste, hipoperfusión regional y flujo pulmonar venoso disminuido o retrasado, aunque estos signos no han sido validados y, por lo tanto, no son diagnósticos.

El *score* Miller en Europa¹³⁴ y el Walsh en Estados Unidos¹³⁶ se han usado para cuantificar el grado de obstrucción luminal. Sin embargo, con el desarrollo y el refinamiento de la angiografía pulmonar por TC, la angiografía pulmonar directa con inyección de con-

TABLA 9. Valor diagnóstico de tres parámetros de signos ecocardiográficos compatibles con TEP agudo en subgrupos con y sin enfermedades cardiorrespiratorias previamente conocidas

	Pacientes sin enfermedades cardiorrespiratorias conocidas (n = 46)			Pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias conocidas (n = 54)		
	Criterios de sobrecarga del VD	Signo 60/60	Signo de McConnell	Criterios de sobrecarga del VD	Signo 60/60	Signo de McConnell
Especificidad (%)	78	100	100	21	89	100
Sensibilidad (%)	81	25	19	80	26	20
VPP (%)	90	100	100	65	82	100
VPN (%)	64	37	35	36	40	40

VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VPN: valor predictor negativo; VPP: valor predictor positivo.

Datos procedentes de la referencia 148. Este artículo ha sido publicado en el *American Journal of Cardiology*, Vol. 90, Kurzyna M, Torbicki A., Pruszczyk P, Bura-kowska B, Fijalkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism, 507-511 © Elsevier 2002.

Criterio de sobrecarga del VD (140): presencia de al menos 1 de 4 signos: a) trombo en el hemicardio derecho; b) dimensión diastólica del VD (vista paraesternal) > 30 mm o relación VD/VI > 1; c) aleteo sistólico del septo intraventricular, d) tiempo de aceleración < 90 ms o gradiente de presión de la insuficiencia tricuspídea > 30 mmHg en ausencia de hipertrofia del VD.

El signo 60/60¹⁴⁸ es un tiempo de aceleración de eyección del VD < 60 ms en presencia de gradiente de presión de la insuficiencia tricuspídea ≤ 60 mmHg.

El signo de McConnell¹⁴⁷ es una normocinesia y/o hiperkinesia del segmento apical de la pared libre del VD a pesar de hipocinesia y/o acinesia del resto de la pared libre del VD. Se precisan signos ecocardiográficos concomitantes de sobrecarga de presión para prevenir diagnósticos erróneos de TEP agudo en pacientes con hipocinesia o acinesia de la pared libre del VD debida a un infarto del VD¹⁴⁹.

traste en las arterias pulmonares se realiza muy raramente en la actualidad como prueba diagnóstica aislada.

La angiografía pulmonar es invasiva y no está exenta de riesgos. En un análisis que ha agrupado los resultados de cinco series con un total de 5.696 pacientes, la mortalidad por angiografía pulmonar fue del 0,2% (IC del 95%, 0-0,3%)¹³⁷. Sin embargo, los casos raros de muerte atribuible a la angiografía pulmonar tuvieron lugar en pacientes muy enfermos con deterioro hemodinámico o insuficiencia respiratoria aguda. Aunque la angiografía pulmonar se ha considerado el estándar para el diagnóstico o la exclusión de TEP, esta técnica apenas se usa actualmente porque la angiografía por TC no invasiva proporciona información similar o mejor. La ventriculografía derecha es difícil de interpretar y es una técnica obsoleta para el diagnóstico práctico diario de disfunción ventricular derecha debida a TEP agudo, superada por la ecocardiografía y los biomarcadores. Además, el riesgo de complicaciones hemorrágicas locales aumenta sustancialmente cuando se aplica trombolisis en pacientes diagnosticados de TEP mediante angiografía pulmonar estándar^{138,139}. No obstante, si se ha realizado una angiografía, deben registrarse las determinaciones hemodinámicas de la presión arterial pulmonar.

En resumen, la angiografía pulmonar es una prueba fiable aunque invasiva, actualmente es útil cuando los resultados de la imagen no invasiva son ambiguos. Una vez que se ha realizado la angiografía, se debe obtener las determinaciones hemodinámicas directas.

Ecocardiografía

La dilatación del VD se encuentra en al menos un 25% de los pacientes con TEP y su detección, ya sea por

ecocardiografía o por TC, es útil para la estratificación del riesgo. Los criterios ecocardiográficos utilizados para el diagnóstico de TEP han sido diferentes en los distintos estudios clínicos, aunque normalmente se basan en la velocidad del flujo de la insuficiencia tricuspídea y las dimensiones del VD. Puesto que la sensibilidad descrita se encuentra en torno al 60-70%, un resultado negativo no puede excluir la existencia de TEP^{116,140-145}. Por otra parte, los signos de sobrecarga o disfunción del VD también pueden deberse a enfermedad cardíaca o respiratoria concomitante, en ausencia de TEP agudo¹⁴⁶. Los resultados que apuntan a que algunos signos ecocardiográficos pueden ser más específicos son escasos^{147,148}. Se han comparado tres parámetros ecocardiográficos potencialmente útiles para el diagnóstico de TEP agudo en una serie de 100 pacientes sintomáticos, de los que el 62% procedía de la unidad de cuidados intensivos. Los criterios, basados en un patrón de eyección alterado del VD (el signo 60-60) o en la disminución de la contractilidad de la pared libre del VD comparada con el ápex (el signo de McConnell), parecían tener un VPP mayor a pesar de las enfermedades cardiorrespiratorias preexistentes (tabla 9)¹⁴⁸.

No obstante, se requiere la presencia de signos ecocardiográficos concomitantes de sobrecarga de presión para evitar un falso diagnóstico de TEP agudo en pacientes con hipocinesia o acinesia de la pared libre del VD debida a infarto del VD, que puede parecerse al signo de McConnell¹⁴⁹. Se han utilizado imágenes de Doppler tisular para obtener varios índices de función cardíaca, que han demostrado tener una sensibilidad del 85-92% y una especificidad del 78-92% para el TEP, aunque los datos disponibles siguen siendo escasos¹⁵⁰.

Por consiguiente, la exploración ecocardiográfica no está recomendada como un elemento de la estrategia

diagnóstica electiva en pacientes normotensos, hemodinámicamente estables, con sospecha de TEP¹¹⁶.

En pacientes con sospecha de TEP de alto riesgo que presentan shock o hipotensión, la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD prácticamente excluye el TEP como causa de la inestabilidad hemodinámica. Además, la ecocardiografía puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la causa del shock, mediante la detección de taponamiento, disfunción valvular aguda, infarto agudo de miocardio o hipovolemia. A la inversa, los signos inequívocos de disfunción y sobrecarga de presión del VD en un paciente con deterioro hemodinámico y sospecha de TEP son indicio firme y pueden justificar la instauración de un tratamiento agresivo para el TEP cuando no se puede utilizar otras herramientas diagnósticas debido al crítico estado del paciente. En una serie se introdujo este tipo de tratamiento cuando se dio al mismo tiempo una alta probabilidad clínica, un índice de shock ≥ 1 (definido como la frecuencia cardiaca dividida por la presión arterial sistólica) y disfunción ventricular derecha en la ecocardiografía, y tuvo un resultado aceptable a los 30 días¹⁵¹.

En situaciones clínicas específicas, puede considerarse la posibilidad de realizar una exploración concomitante de las venas proximales para buscar coágulos venosos mediante USC¹⁵² y llevar a cabo una búsqueda de émbolos en las principales arterias pulmonares mediante ecocardiografía transesofágica^{153,154}. De hecho, debido a la alta prevalencia de tromboembolos pulmonares centrales bilaterales en pacientes con TEP hemodinámicamente significativo, la ecocardiografía transesofágica puede confirmar el diagnóstico en la mayoría de los casos¹⁵⁵. Asimismo, los trombos del corazón derecho, que pueden visualizarse mediante ecocardiografía transtorácica en un 4-18% de los pacientes con TEP agudo, justifican el tratamiento¹⁵⁶⁻¹⁵⁹.

En resumen, en un paciente en situación crítica y con sospecha de TEP, la ecocardiografía a la cabecera del paciente es particularmente útil en las decisiones de manejo urgentes. En un paciente con shock o hipotensión, la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD prácticamente excluye el TEP como causa del deterioro hemodinámico. El principal papel de la ecocardiografía en el TEP de no alto riesgo es la estratificación pronóstica siguiente en las categorías de riesgo intermedio o bajo.

Estrategias diagnósticas

La sospecha de TEP de alto riesgo y la de no alto riesgo son dos situaciones distintas que deben diferenciarse porque las estrategias diagnósticas son diferentes. En general, con una vigilancia clínica adecuada, en los pacientes en que se sospecha la enfermedad, la prevalencia de TEP es baja (un 10-35% en las grandes series recientes)^{67,68,71,77,160}. La an-

giografía pulmonar, el criterio estándar definitivo, es invasiva, costosa y, a veces, difícil de interpretar^{6,161}. Por lo tanto, se debe escoger exámenes diagnósticos no invasivos y ya se han evaluado diversas combinaciones de pruebas clínicas, como la determinación plasmática de dímero-D, la USC de las extremidades inferiores, la escintigrafía de ventilación-perfusión y, más recientemente, la TC, para evitar la necesidad de realizar una angiografía pulmonar. Estas estrategias se han aplicado a pacientes que se presentaban en urgencias con sospecha de TEP^{63,68,77,160}, durante el ingreso hospitalario¹⁶² o en ambas situaciones^{61,67,71}. En un registro reciente, la incapacidad para seguir las estrategias diagnósticas basadas en la evidencia cuando no se da tratamiento anticoagulante a pesar de la sospecha clínica de TEP estuvo relacionada con un aumento significativo en el número de episodios de tromboembolismo venoso y muerte súbita en los 3 meses de seguimiento¹. Debe tenerse en cuenta que el enfoque en caso de sospecha de TEP puede variar legítimamente de acuerdo con la disponibilidad local de las pruebas en los contextos clínicos específicos. En las figuras 1 y 2 se presentan los algoritmos diagnósticos más directos para los casos de sospecha de TEP. Por otro lado, la tabla 10 proporciona la información necesaria para crear algoritmos alternativos basados en la evidencia cuando sea necesario.

Sospecha de tromboembolismo pulmonar de alto riesgo

Aunque la mayor parte de la evidencia disponible se refiere a la sospecha de TEP de no alto riesgo, hemodinámicamente estable, hemos escogido tratar primero el tema del TEP de alto riesgo, debido a que es una situación que pone en riesgo inminente la vida del paciente, y los pacientes que se presentan con shock e hipotensión tienen un problema clínico diferente. En estos casos, la probabilidad clínica suele ser elevada, el diagnóstico diferencial incluye el shock cardiogénico, la disfunción valvular aguda, el taponamiento y la disección aórtica. Por consiguiente, la exploración inicial más útil en esta situación es la ecocardiografía, que normalmente mostrará signos indirectos de hipertensión pulmonar aguda y sobrecarga del VD si el TEP agudo es la causa de las consecuencias hemodinámicas. A veces se puede encontrar los trombos del corazón derecho en tránsito en la ecocardiografía transtorácica¹⁵⁶⁻¹⁵⁹. Cuando está disponible, la ecocardiografía transesofágica puede permitir la visualización directa de un trombo en la arteria pulmonar^{153,155,163}. Sin embargo, en un paciente altamente inestable, o si no se puede realizar otras pruebas, el diagnóstico de TEP puede aceptarse basándose únicamente en hallazgos ecocardiográficos indirectos compatibles (fig. 1). Si el paciente se ha estabilizado con tratamiento de apoyo, se debe intentar un diagnóstico definitivo. Debido a la

TABLA 10. Criterios diagnósticos validados para el diagnóstico de TEP en pacientes sin shock ni hipotensión (TEP de no alto riesgo) según su probabilidad clínica

Criterio diagnóstico	Probabilidad clínica de TEP		
	Baja	Intermedia	Alta
Exclusión de embolismo pulmonar			
Angiograma pulmonar normal	+	+	+
Dimero D			
Resultado negativo, prueba de alta sensibilidad	+	+	-
Resultado negativo, prueba sensibilidad moderada	+	-	-
Escintigrafía V/Q			
Escintigrafía pulmonar normal	+	+	+
Escintigrafía pulmonar no diagnóstica*	+	-	-
Escintigrafía pulmonar no diagnóstica* y USC proximal negativa	+	+	±
Angiografía por TC de tórax			
TC de único detector normal y USC proximal negativa	+	+	±
Únicamente TCMD normal	+	+	±
Confirmación de embolismo pulmonar			
Angiograma pulmonar que demuestra TEP	+	+	+
Exploración V/Q de alta probabilidad	±	+	+
USC que demuestra una TVP proximal	+	+	+
Angiografía por TC torácica			
TC helicoidal de un único detector o multidetector que demuestra TEP (al menos segmentario)	±	+	+
TC helicoidal de un único detector o multidetector que demuestra TEP subsegmentario	±	±	±

Escintigrafía V/Q: escintigrafía de ventilación-perfusión; TC: tomografía computarizada; TCMD: TC multidetector; TVP: trombosis venosa profunda; USC: ultrasonografía venosa de compresión.

*Escintigrafía pulmonar no diagnóstica: escintigrafía pulmonar de baja o intermedia probabilidad según la clasificación PLOPED.

Criterio válido (no se requieren más pruebas): + verde; criterio no válido (necesarias más pruebas): - rojo; criterio controvertido (se ha de considerar más pruebas): ± amarillo.

gran carga trombótica en la circulación pulmonar, la TC suele ser capaz de confirmar el diagnóstico. Se debe evitar la angiografía pulmonar convencional debido a que conlleva un alto riesgo de mortalidad en pacientes inestables¹⁶¹ y aumenta el riesgo de hemorragias por trombolisis^{138,139}.

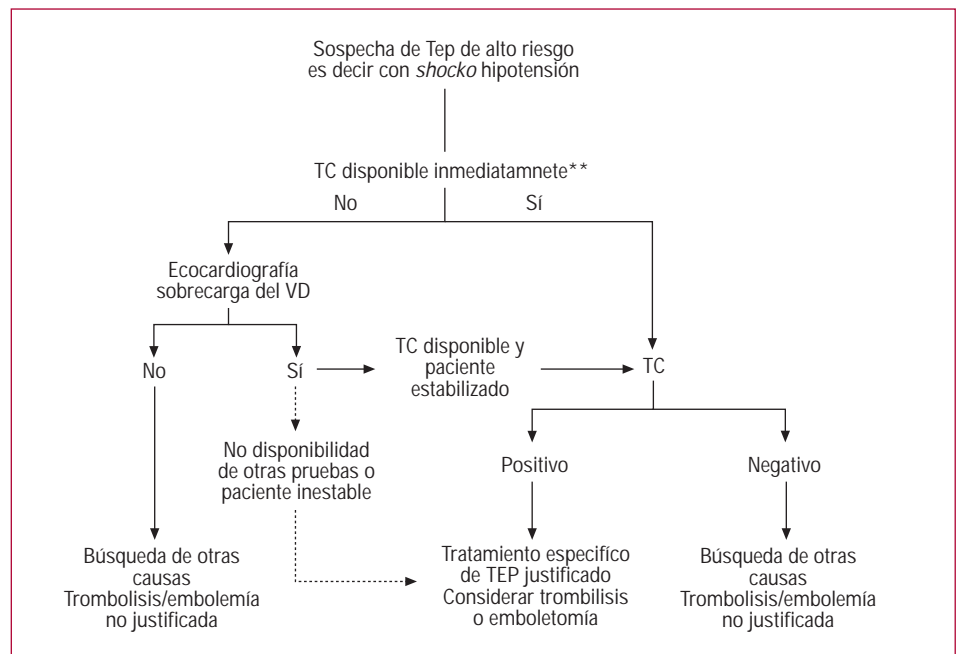
Sospecha de tromboembolismo pulmonar de no alto riesgo

Estrategia basada en angiografía por TC. La angiografía por TC se ha convertido en la principal prueba de imagen torácica para investigar los casos de sospe-

Fig. 1. Algoritmo diagnóstico propuesto para pacientes con sospecha de TEP de alto riesgo, es decir con shock o hipotensión. TC: tomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda; USC: ultrasonografía venosa de compresión; VD: ventrículo derecho.

^aTambién se considera la TC no disponible inmediatamente cuando el estado crítico del paciente sólo permita pruebas diagnósticas a la cabecera.

^bLa ecocardiografía transesofágica puede detectar trombos en las arterias pulmonares en una proporción significativa de pacientes con sobrecarga del VD y TEP que se confirma en último término por TC en espiral; la confirmación de TVP mediante USC a la cabecera del paciente también puede ayudar a la toma de decisiones.



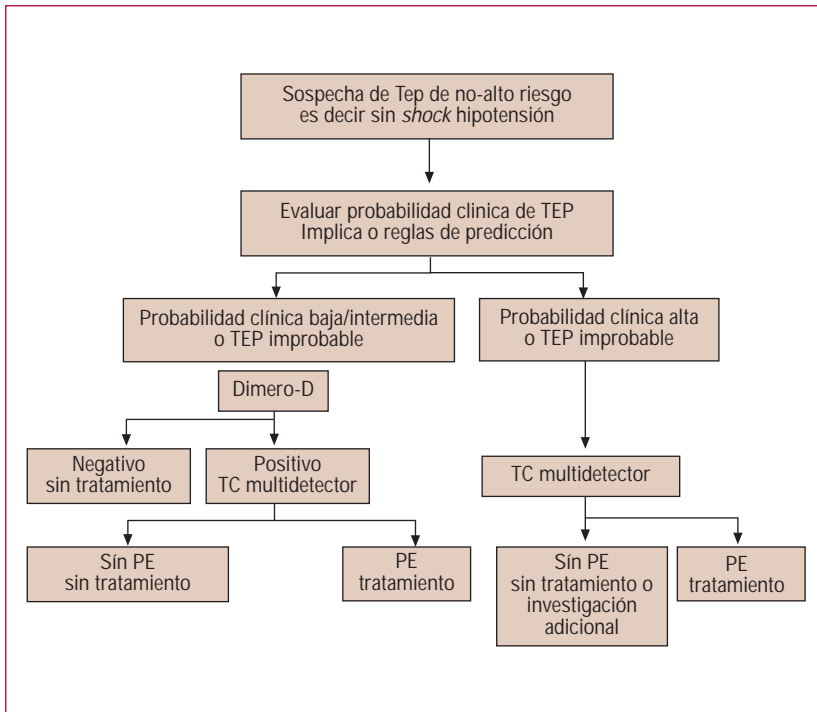


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico propuesto para pacientes con sospecha de TEP de no alto riesgo (es decir, sin shock ni hipotensión). Se puede usar dos esquemas alternativos de clasificación para evaluar la probabilidad clínica: un esquema de tres niveles (probabilidad clínica baja, intermedia o alta) o un esquema de dos niveles (TEP improbable o TEP probable). Cuando se use un análisis moderadamente sensible, la determinación del dímero-D debe restringirse a pacientes clasificados como de probabilidad clínica baja o «TEP improbable», mientras que los análisis de alta sensibilidad pueden utilizarse en pacientes con probabilidad clínica de TEP baja o intermedia. La determinación en plasma de dímero-D tiene un uso limitado en pacientes con sospecha de TEP durante la hospitalización.

^aTratamiento anticoagulante para TEP.

^bLa TC se considera diagnóstica de TEP si el trombo más proximal es al menos segmentario.

^cSi la TC de un único detector es negativa, se requiere además una ultrasonografía venosa proximal negativa de las extremidades inferiores para poder excluir de forma segura el TEP.

^dSi la TC multidetector es negativa en pacientes con probabilidad clínica alta, se debe considerar estudios adicionales antes de establecer el tratamiento específico de TEP (véase el texto).

cha de TEP^{164,165}. La escintigrafía V/Q sigue siendo una opción validada pero se realiza con menos frecuencia debido a la alta proporción de resultados no concluyentes⁶⁰. Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes con sospecha de TEP no tienen la enfermedad, la TC no debe ser la prueba de primera elección. En los pacientes ingresados en urgencias, el primer paso lógico es la determinación del dímero-D combinada con la evaluación de la probabilidad clínica, que permite descartar el TEP en aproximadamente un 30% de los pacientes, con un riesgo tromboembólico a los 3 meses en los pacientes que se dejan sin tratar por debajo del 1% (tabla 8)^{63,67,68,77-80}. El dímero-D no debe medirse en los pacientes con alta probabilidad clínica debido a su bajo VPN en este tipo de pacientes¹⁶⁶. También es menos útil en pacientes hospitalizados, ya que el número que es necesario tratar para obtener un resultado negativo clínicamente relevante es alto. En la mayoría de los centros, la TCMD es la prueba de segunda elección en pacientes con una concentración elevada de dímero-D y la prueba de primera elección en pacientes con una alta probabilidad clínica (fig. 2). La TC de un único detector o la TCMD se consideran diagnósticas de TEP cuando muestran un coágulo al menos a nivel segmentario del árbol arterial pulmonar. Una TCMD negativa ha demostrado ser capaz de excluir el TEP de forma segura en varios estudios de resultados de gran escala^{67,77,167,168}. Debido a su menor VPN, la TC de un único detector debe combinarse con la ultrasonografía venosa para excluir el TEP de forma segura^{61,78}. Se han descrito falsos negati-

vos obtenidos con la TC de un único detector^{61,78} y con TCMD⁹⁴ en pacientes con alta probabilidad clínica de TEP. No obstante, esta situación es infrecuente y el riesgo tromboembólico a los 3 meses en este tipo de pacientes es bajo⁶⁷. Por lo tanto, sigue siendo controvertida la necesidad de realizar exámenes adicionales, y la naturaleza de esos exámenes en estos pacientes.

Papel de la ultrasonografía de compresión de las extremidades inferiores. El papel de la USC de las extremidades inferiores se sigue debatiendo. La USC es obligatoria cuando se realiza TC de un único detector debido a su baja sensibilidad^{124,125}; de hecho, la USC muestra una TVP clara en algunos pacientes con un resultado negativo en la TC de un único detector^{61,78}. Sin embargo, actualmente la mayoría de los centros están equipados con TCMD y diversos estudios de resultados a gran escala han demostrado que un TCMD negativo excluye de forma segura el TEP, al menos en pacientes que no tienen una alta probabilidad clínica^{67,77}. A pesar de ello, la USC puede seguir siendo útil cuando se realiza una TCMD. La USC muestra la existencia de trombosis venosa profunda en un 30-50% de los pacientes con TEP^{89,90} y el hallazgo de una TVP proximal en un paciente con sospecha de TEP es suficiente para establecer un tratamiento anticoagulante sin necesidad de realizar pruebas adicionales⁹¹. Por lo tanto, la realización de una USC antes de la TC puede estar indicada en pacientes con contraindicaciones para la TC (insuficiencia renal, alergia al contraste), y así se puede evitarla en pacientes con una trombosis venosa pro-

Recomendaciones: diagnóstico	Clase ^a	Nivel ^b
Sospecha de TEP de alto riesgo		
• En TEP de alto riesgo, como indica la presencia de shock o hipotensión, se recomienda para realizar el diagnóstico una TC de urgencia o una ecocardiografía a la cabecera del paciente (dependiendo de la disponibilidad y las circunstancias clínicas)	I	C
Sospecha de TEP de no alto riesgo		
• En TEP de no alto riesgo se recomienda basar la estrategia diagnóstica en la probabilidad clínica evaluada implícitamente o usando una regla de predicción validada	I	A
• La determinación de dímero-D plasmático, preferiblemente usando un análisis de alta sensibilidad, está recomendada en pacientes ingresados en urgencias con el objetivo de reducir las pruebas de imagen y la irradiación innecesarias	I	A
• Se puede considerar la USC de las extremidades inferiores para la búsqueda de TVP en pacientes seleccionados con sospecha de TEP para obviar la necesidad de imagen adicionales cuando el resultado sea positivo	IIb	B
• No se recomienda el uso sistemático de ecocardiografía para el diagnóstico en los pacientes normotensos y hemodinámicamente estables	III	C
• La angiografía pulmonar se debe considerar cuando haya discrepancia entre la evaluación clínica y los resultados de las pruebas de imagen no invasivas	IIa	C
• Se recomienda el uso de criterios validados para el diagnóstico de TEP. Los criterios validados según la probabilidad clínica de TEP (baja, intermedia o alta) se detallan más abajo (véase también la tabla 10)	I	B
Sospecha de TEP de no alto riesgo		
<i>Probabilidad clínica baja</i>		
• Una concentración normal de dímero-D usando análisis de alta o moderada sensibilidad excluye el TEP	I	A
• La escintigrafía pulmonar de perfusión normal excluye el TEP	I	A
• Una escintigrafía de ventilación-perfusión no diagnóstica (probabilidad baja o intermedia) puede excluir el TEP especialmente si se combina con una USC proximal negativa	I	A
• La TCMD negativa excluye de forma segura el TEP	I	A
• La TC de un único detector negativa sólo excluye el TEP cuando se combina con una USC proximal negativa	I	A
• La escintigrafía de ventilación-perfusión de alta probabilidad puede confirmar el TEP, pero en determinados pacientes se han de considerar pruebas adicionales para confirmar el TEP	IIa	B
• La USC que muestra una TVP proximal confirma el TEP	I	B
• Si la USC sólo muestra una TVP distal, se debe considerar pruebas adicionales para confirmar el TEP	IIa	B
• La TCMD o la TC de un único detector que muestra trombos segmentarios o más proximales confirma el TEP	I	A
• Considerar más pruebas para confirmar el TEP si la TCMD o la TC de un único detector muestra sólo coágulos subsegmentarios	IIa	B
Sospecha de TEP de no alto riesgo		
<i>Probabilidad clínica intermedia</i>		
• Una concentración normal de dímero-D usando un análisis de alta sensibilidad excluye el TEP	I	A
• Se debe considerar hacer pruebas adicionales si la concentración de dímero-D es normal cuando se usa un análisis de menor sensibilidad	IIa	B
• La escintigrafía pulmonar de perfusión normal excluye el TEP	I	A
• En caso de escintigrafía de ventilación-perfusión no diagnóstica, se recomienda hacer pruebas adicionales para excluir o confirmar el TEP	I	B
• La TCMD negativa excluye el TEP	I	A
• La TC de un único detector negativa sólo excluye el TEP cuando se combina con una USC proximal negativa	I	A
• La escintigrafía de ventilación-perfusión de alta probabilidad confirma el TEP	I	A
• Una USC que muestra una TVP proximal confirma el TEP	I	B
• Si la USC sólo muestra una TVP distal, se debe considerar hacer pruebas adicionales	IIa	B
• La TCMD o la TC de un único detector que muestra trombos segmentarios o más proximales confirma el TEP	I	A
• Se debe considerar hacer pruebas adicionales para confirmar el TEP en caso de coágulos subsegmentarios	IIb	B
Sospecha de TEP de no alto riesgo		
<i>Probabilidad clínica alta</i>		
• La determinación de dímero-D no está recomendada en pacientes con probabilidad clínica alta, ya que un resultado normal no excluye de forma segura el TEP incluso cuando se usa un análisis de alta sensibilidad	III	C
• En determinados pacientes con una TC negativa, se debe considerar hacer pruebas adicionales para excluir el TEP	IIa	B
• La escintigrafía pulmonar de ventilación-perfusión de alta probabilidad confirma el TEP	I	A
• Una USC que muestra una TVP proximal confirma el TEP	I	B
• Si la USC sólo muestra una TVP distal, se debe considerar hacer pruebas adicionales	IIb	B
• La TCMD o la TC de un único detector que muestra trombos segmentarios o más proximales confirma el TEP	I	A
• Se puede considerar hacer pruebas adicionales para confirmar el TEP cuando haya coágulos subsegmentarios	IIb	B

TC: tomografía computarizada; TCMD: TC multidetector; TVP: trombosis venosa profunda; USC: ultrasonografía venosa de compresión.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

ximal (la especificidad para el TEP de encontrar una trombosis venosa distal es significativamente menor)⁹². La USC puede desempeñar un papel en la estratificación del riesgo, ya que se ha demostrado que la presencia de una trombosis venosa proximal aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con TEP¹⁶⁹.

Papel de la escintigrafía V/Q. En los centros en los que está fácilmente disponible, la escintigrafía V/Q sigue siendo una opción válida para los pacientes con dímero-D elevado y contraindicación para TC, como alergia al contraste yodado o insuficiencia renal. La escintigrafía pulmonar V/Q es diagnóstica (con probabilidad normal o alta) en aproximadamente un 30-50% de los pacientes admitidos en urgencias con sospecha de TEP^{52,60,62,107}. El número de pacientes con un resultado no concluyente debe reducirse posteriormente cuando se toma en consideración la probabilidad clínica⁶⁰. De hecho, los pacientes con una escintigrafía pulmonar de baja probabilidad y una probabilidad clínica baja de TEP tienen una prevalencia de TEP muy baja^{60,62,116}. El VPN de esta combinación se reduce aún más por la ausencia de TVP en la USC de las extremidades inferiores. En un estudio clínico, el TEP pudo excluirse por esta combinación en otro 24% de los pacientes⁶³, y el riesgo tromboembólico a los 3 meses de los pacientes que se dejaron sin tratar fue de sólo el 1,7%⁶². En un estudio de resultados que combinó el dímero-D, la USC, la escintigrafía pulmonar y la evaluación clínica, el TEP se pudo confirmar o excluir de forma definitiva en el 89% de los pacientes del estudio⁶³. En un reciente estudio con distribución aleatoria que compara dos estrategias diagnósticas, el 99% de los pacientes pudo manejarse de forma segura sin angiografía pulmonar o TC mediante la combinación de escintigrafía V/Q, probabilidad clínica y USC (USC inicial en todos los pacientes y repetición de la USC al cabo de 1 semana en pacientes seleccionados)¹⁰⁵. Sólo en 6 de 611 pacientes (1%; IC del 95%, 0,5%-2,1%) en los que el TEP fue excluido se desarrolló tromboembolismo venoso durante el seguimiento. El rendimiento de la repetición de la USC fue muy bajo (una TVP por cada 78 evaluaciones)¹⁰⁵.

Papel de la ecocardiografía. La ecocardiografía no desempeña un papel principal en la detección del TEP de no alto riesgo. De hecho, tiene escasa sensibilidad (en torno al 60-70%)^{116,143-145} y un ecocardiograma negativo no permite la exclusión de TEP. Su especificidad se encuentra en torno al 90% y un ecocardiograma que muestre signos de disfunción ventricular derecha en un paciente con probabilidad clínica de TEP moderada o alta puede tener, en teoría, una probabilidad de TEP posterior a la prueba lo suficientemente elevada para considerar confirmado el diagnóstico^{116,143-145}. Sin embargo, la mayoría de los clínicos probablemente re-

quieran evidencia más directa de la presencia de un coágulo, ya sea en las extremidades inferiores o en las arterias pulmonares, para confirmar el diagnóstico antes de decidir un tratamiento anticoagulante de varios meses de duración. Por lo tanto, la principal función de la ecocardiografía en el TEP de no alto riesgo es la estratificación pronóstica hacia una categoría de riesgo intermedia o baja.

Áreas de incertidumbre. A pesar del considerable progreso que se ha producido en el diagnóstico del TEP, aún persisten áreas de incertidumbre. Sigue debatiéndose el valor diagnóstico y el significado clínico de un defecto único subsegmentario en la TCMD¹⁷⁰. Por lo tanto, la decisión entre realizar exámenes adicionales y aplicar un tratamiento o no debe ser individualizada. Igualmente, aunque se han descrito falsos negativos en las evaluaciones por TCMD en pacientes con una alta probabilidad clínica⁹⁴, no está claro que estos pacientes deban someterse a exámenes adicionales. En concreto, la angiografía pulmonar ya no se considera de forma unánime como el estándar para el diagnóstico del TEP. También debe clarificarse la función y la razón riesgo/beneficio de la USC cuando haya sospecha de TEP.

EVALUACIÓN PRONÓSTICA

Evaluación clínica del estado hemodinámico

Hipotensión y shock

Recientemente se ha revisado la evidencia disponible sobre el significado pronóstico que tienen el shock y la hipotensión en el TEP agudo³³. En su mayor parte, esta evidencia procede de estudios observacionales como el ICOPER y el registro Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial (MAPPET)^{17,51}. En un análisis *post hoc* de los datos del estudio ICOPER, la tasa de mortalidad por cualquier causa a los 90 días fue del 52,4% (IC del 95%, 43,3%-62,1%) en pacientes con una presión arterial sistólica < 90 mmHg comparada con el 14,7% (IC del 95%, 13,3%-16,2%) en pacientes normotensos¹⁷¹. Según los datos del estudio MAPPET, la hipotensión sistémica, definida por una presión arterial sistólica < 90 mmHg o una reducción de al menos 40 mmHg durante por lo menos 15 min, parece conllevar un riesgo ligeramente menor comparado con el shock (mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa, el 15,2 frente al 24,5%, respectivamente)⁵¹. Sin embargo, la mortalidad esperada es aún muy elevada y justifica la clasificación de un paciente en la categoría de TEP de alto riesgo, que requiere un tratamiento agresivo inmediato¹⁷².

El síncope y la parada cardíaca pueden ocurrir en un paciente con TEP. En la mayoría de los casos, este tipo de episodios está relacionado con una hipotensión sis-

TABLA 11. Grandes estudios clínicos que presentan definiciones y el significado pronóstico de la disfunción ventricular derecha evaluada por ecocardiografía en el TEP agudo

Autor	n	Características del paciente	Criterios ecocardiográficos	Mortalidad precoz DVD(+) frente a DVD(-)
Goldhaber et al ¹⁷⁵	101	Normotenso	Hipocinesia y dilatación del VD	4,3% frente a 0
Ribeiro et al ¹⁴¹	126	Normotenso e hipotenso	DVD	12,8% frente a 0
Kasper et al ¹⁴²	317	Normotenso e hipotenso	VD > 30 mm o IT > 2,8 m/s	13% frente a 0,9%
Grifoni et al ¹⁴⁰	162	PA ≥ 100 mmHg	Al menos uno de los siguientes: VD > 30 mm o VD/VI > 1 Movimiento paradójico del septo AcT < 90 ms o GPIT > 30 mmHg	4,6% frente a 0
Kucher et al ¹⁷⁶	1.035	PA ≥ 90 mmHg	DVD	16,3% frente a 9,4%*

AcT: tiempo de aceleración de la eyección del VD; DVD(-): pacientes con función normal del VD; DVD(+): pacientes con disfunción del VD; GPIT: gradiente pico de la insuficiencia tricuspídea; IT: insuficiencia tricuspídea; PA: presión arterial; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo. Todos los datos, referidos a mortalidad intrahospitalaria relacionada con el TEP, excepto *mortalidad a los 30 días por cualquier causa.

tólica persistente o shock, que son marcadores de alto riesgo. En los pocos pacientes que recuperan de forma inmediata el conocimiento y una presión arterial estable, la evaluación del riesgo debe hacerse caso por caso. Hay que tener en cuenta la gravedad de la disfunción ventricular derecha y el riesgo de embolismo inminente debido a la presencia de trombos flotantes en el hemicardio derecho o las venas proximales.

En resumen, el shock y la hipotensión son marcadores importantes de alto riesgo de mortalidad precoz en el TEP agudo.

Marcadores de disfunción ventricular derecha

Ecocardiografía

Se ha descrito que al menos un 25% de los pacientes con TEP tienen hallazgos ecocardiográficos que indican disfunción del VD¹⁷³. Un metaanálisis ha encontrado que el riesgo de mortalidad por TEP es más del doble que en los pacientes con signos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha¹⁷⁴. Dos de los siete estudios incluyeron una estimación del riesgo en pacientes normotensos con TEP^{140,175}. En este tipo de pacientes, la disfunción ventricular derecha presentó una sensibilidad del 56-61% y estuvo relacionada con el aumento absoluto en la mortalidad precoz por TEP de un 4-5%¹⁷⁴. Es importante señalar que los pacientes con hallazgos ecocardiográficos normales tuvieron un resultado excelente, con una mortalidad intrahospitalaria por TEP < 1% en la mayoría de las series estudiadas¹⁴⁰⁻¹⁴² (tabla 11).

Desafortunadamente, los criterios de disfunción ventricular derecha difieren entre los estudios publicados e incluyen dilatación del VD, hipocinesia, aumento del cociente en el diámetro de VI/VD y aumento de la velocidad del flujo en la insuficiencia tricuspídea^{173,176} (tabla 11). Así pues, como no existe una definición universal de disfunción ventricular derecha en la ecocardiografía, sólo se puede tener en cuenta un resultado completamente normal a la hora de definir un

TEP de bajo riesgo. Esto es muy importante, ya que en algunos de los estudios clínicos los signos ecocardiográficos de sobrecarga de presión del VD (como el aumento del gradiente pico en la insuficiencia tricuspídea o la reducción del tiempo de aceleración de eyección del VD) se han considerado suficientes para clasificar a un paciente dentro del grupo de disfunción ventricular derecha¹⁴⁰. Además de la disfunción ventricular derecha, la ecocardiografía también puede identificar dos marcadores específicos, y cada uno de ellos indica un riesgo 2 veces mayor en la mortalidad por TEP: cortocircuito derecho-izquierdo a través de un foramen oval persistente y presencia de trombos en el hemicardio derecho^{159,177}.

Tomografía computarizada

La TC en espiral con contraste no sincronizada con ECG, usada para la angiografía pulmonar, permite la evaluación del cociente entre la dimensión de los ventrículos derecho e izquierdo, pero no proporciona una información directa sobre la función del VD. Con la TC de un único detector, la identificación del eje menor más largo del VD y del VI precisa la inspección de los planos torácicos transversos relevantes. Se encontró un cociente VD/VI > 1 en el 58% de los 120 pacientes inicialmente estables, que ha confirmado la presencia de TEP, y que tuvo un VPP del 10% (IC del 95%, 2,9%-17,4%) en cuanto a la mortalidad a los 30 días por TEP. La combinación de un cociente VD/VI > 1 y un índice de obstrucción vascular derivada de TC > 40% aumentó el VPP de la mortalidad a los 3 meses debida a TEP al 18,8%. El valor predictivo del cociente VD/VI ≤ 1 para un resultado sin incidencias fue del 100% (IC del 95%, 94,3%-100%)¹⁷⁸.

Dos estudios precedentes del mismo grupo han descrito su experiencia con una TC de 16 detectores. Un estudio piloto encontró que un cociente VD/VI > 0,9, medido en imagen de cuatro cámaras a partir de imágenes reformateadas no sincronizadas con ECG, es ligeramente superior a las determinaciones realizadas a

partir de las perspectivas axiales para la identificación de pacientes con TEP y peor pronóstico¹⁷⁹. En un estudio de seguimiento que incluyó a 431 pacientes, un cociente VD/VI > 0,9 estuvo presente en el 64% de los pacientes con TEP, y sus VPN y VPP para la mortalidad a los 30 días fueron del 92,3 y el 15,6%, respectivamente (tabla A de la página *web*). El riesgo relativo del cociente VD/VI > 0,9 para predecir la mortalidad a los 30 días fue de 5,17 (IC del 95%, 1,63-16,35; $p = 0,005$) después de ajustar por otros factores de riesgo como neumonía, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y edad¹⁸⁰.

Cuando se tiene en cuenta otros estudios con poblaciones de pacientes más pequeñas, la mayoría de ellos indican que la TC contribuye a la estratificación del riesgo de los pacientes con TEP confirmado¹⁸¹. Su principal valor parece ser la identificación de los pacientes de bajo riesgo basada en la ausencia de dilatación del VD (tabla A de la página *web*). Otros índices derivados de la TC, como la forma del septo interventricular o las dimensiones de la arteria pulmonar, no han demostrado ninguna relevancia pronóstica, mientras que la evidencia sobre un índice más complejo de obstrucción vascular derivado de TC no es concluyente¹⁸²⁻¹⁸⁴.

Péptido natriurético cerebral o de tipo B

La disfunción ventricular derecha está asociada a un aumento del estiramiento miocárdico que produce una liberación del péptido natriurético cerebral o de tipo B (BNP). Cada vez hay más evidencia de que en el TEP agudo la concentración de BNP o del dominio N-terminal del proBNP (NT-proBNP) refleja la gravedad de la disfunción ventricular derecha y el deterioro hemodinámico¹⁸⁵⁻¹⁸⁸. Estudios recientes indican que el BNP o el NT-proBNP como marcadores de disfunción ventricular derecha proporcionan una información pronóstica adicional a la que se deriva de la ecocardiografía^{188,189}.

Aunque las concentraciones elevadas de BNP o de NT-proBNP están relacionadas con un resultado clínico peor, su VPP es bajo (12-26%) (tabla B de la página *web*). Por otra parte, las concentraciones bajas de BNP o de NT-proBNP pueden utilizarse de forma fiable para identificar a los pacientes con buen pronóstico en cuanto a la mortalidad a corto plazo o a un resultado clínico complicado (VPN, 94-100%)^{186,190-194}.

Otros marcadores de disfunción del VD

La distensión de la vena yugular, cuando no está causada por un taponamiento cardíaco o por tumores mediastínicos, puede ser un signo fiable de disfunción ventricular derecha en pacientes con TEP. Otros signos clínicos, como el soplo de insuficiencia tricuspídea y el galope del VD, son más subjetivos y, por lo tanto, más confusos. Los signos de sobrecarga del VD de nueva aparición en el ECG, como la inversión de las

ondas T en las derivaciones V1-V4, el patrón QR en la derivación V1, el patrón clásico S1Q3T3 y el bloqueo completo o incompleto de rama derecha, suelen tener poca sensibilidad^{59,195-197}. La cateterización del hemicardio derecho permite la evaluación directa de las presiones de llenado del VD y del gasto cardíaco, pero no se recomienda su uso sistemático para la estratificación del riesgo en el TEP agudo.

En resumen, la disfunción del VD está relacionada con un riesgo intermedio de mortalidad a corto plazo en el TEP agudo. La evaluación pronóstica basada en los signos de disfunción ventricular derecha está limitada por la falta de criterios universalmente aceptados, que en algunos estudios clínicos han incluido la presencia de signos aislados de hipertensión pulmonar.

Marcadores de daño miocárdico

Troponinas cardíacas

Se ha documentado la presencia de infarto transmural del VD con arterias coronarias permeables en autopsias de pacientes que habían muerto por un TEP masivo^{198,199}. Diversos estudios observacionales han descrito una elevación de la concentración de troponinas cardíacas durante el TEP^{189,193,200-207}. Aunque el miocardio del VD no tiene por qué ser la única fuente de troponinas, se ha descrito repetidamente que la elevación de la concentración plasmática de las troponinas cardíacas se asocia a un peor pronóstico de los pacientes con TEP²⁰⁸ (tabla C de la página *web*).

En uno de los primeros estudios, la prevalencia de una prueba positiva para troponina T, definida como > 0,1 ng/ml, se describió en un 0-35% y el 50% de los pacientes con TEP no masivo, submasivo y clínicamente masivo, respectivamente²⁰². La troponina T positiva se asoció a una mortalidad intrahospitalaria del 44%, comparada con el 3% para la troponina T negativa (*odds ratio* [OR] = 15,2; IC del 95%, 1,2-190,4). En otro estudio, las concentraciones de troponina I y T se correlacionaron con la mortalidad intrahospitalaria y un curso clínico complicado²⁰⁴. El aumento de la mortalidad intrahospitalaria también se ha descrito en pacientes normotensos con TEP usando valores de corte para la troponina T tan bajos como 0,01 ng/ml (OR = 21; IC del 95%, 1,2-389)²⁰⁶. Se debe considerar la posibilidad de tomar muestras de sangre repetidamente durante las 6-12 h tras la admisión, porque unos resultados inicialmente negativos pueden convertirse en positivos, con implicaciones pronósticas²⁰⁶. Un estudio posterior derivado de un ensayo terapéutico de gran tamaño analizó los datos de 458 pacientes consecutivos con TEP submasivo, y encontró que el 13,5% presentaba una concentración de troponina I cardíaca > 0,5 ng/ml, determinada dentro de las primeras 24 h de la presentación clínica. La elevación de las troponi-

nas cardiacas se asoció a un riesgo 3,5 veces mayor de mortalidad por cualquier causa a los 3 meses de seguimiento (IC del 95%, 1-11,9)²⁰¹. La prevalencia de cTnI > 2,3 mg/l, que corresponde a la concentración que indica infarto agudo de miocardio, fue del 3,5% (IC del 95%, 2%-5,6%). La mayoría de los estudios clínicos han documentado unos VPP y VPN de la elevación de las troponinas para la mortalidad precoz relacionada con TEP en un 12-44%, con un VPN muy alto (99-100%) e independiente de los diversos métodos y valores de corte aplicados. Un metaanálisis reciente ha confirmado que la elevación de la concentración de troponinas se asocia a un aumento de la mortalidad en el subgrupo de pacientes hemodinámicamente estables (OR = 5,9; IC del 95%, 2,7-12,9)²⁰⁸.

Nuevos marcadores de daño miocárdico

Existen pocos estudios sobre el valor pronóstico que tienen otros biomarcadores de daño miocárdico en el TEP agudo (tabla C de la página *web*). Recientemente se ha descrito que la forma cardiaca de la proteína ligando de ácidos grasos (H-FABP), un marcador precoz de daño miocárdico, es superior a las determinaciones de troponina o mioglobina para la estratificación del riesgo de TEP en el ingreso. Una concentración de H-FABP > 6 ng/ml tuvo un VPP y un VPN para la mortalidad precoz debida a TEP de un 23-37 y un 96-100%, respectivamente^{209,210}.

Combinación de marcadores de daño miocárdico y disfunción ventricular derecha

Las determinaciones simultáneas de troponinas y NT-proBNP se han demostrado capaces de estratificar de forma más precisa a los pacientes normotensos con TEP (tabla D de la página *web*). La mortalidad a los 40 días por TEP en el grupo con elevación de las concentraciones de troponina T cardiaca y NT-proBNP excedió el 30%. Los pacientes con una elevación aislada de NT-proBNP presentaron una tasa de mortalidad intermedia (3,7%), mientras que las concentraciones bajas de los dos biomarcadores fueron indicio de un buen pronóstico a corto plazo¹⁸⁹.

Una aproximación alternativa consiste en la determinación de troponinas combinadas con la ecocardiografía. En un estudio clínico, la combinación de una troponina I cardiaca > 0,1 ng/l y un índice VD/VI > 0,9 en la ecocardiografía identificó a un subgrupo de pacientes con una mortalidad por cualquier causa a los 30 días de un 38%²¹¹. Una función ventricular derecha preservada sin signos bioquímicos de daño miocárdico identificó a los pacientes con un pronóstico excelente (tabla E de la página *web*)^{193,211,212}.

Los datos disponibles actualmente no permiten proponer unos valores de corte específicos de los marcadores que pueden usarse para la toma de decisiones te-

rapéuticas en pacientes con TEP de no alto riesgo. Un estudio clínico multicéntrico con distribución aleatoria, aún en marcha, está evaluando el beneficio potencial de la trombolisis en pacientes normotensos con signos ecocardiográficos de disfunción del VD y concentraciones anormales de troponinas.

En resumen, el daño miocárdico en pacientes con TEP puede detectarse mediante la determinación de la troponina T o la I. Los resultados positivos se relacionan con un riesgo intermedio de mortalidad a corto plazo en el TEP agudo. La evaluación pronóstica basada en los signos de daño miocárdico se encuentra limitada por la falta de criterios universalmente aceptados. La descripción de nuevos marcadores de daño y la evaluación concomitante de marcadores de disfunción ventricular derecha puede ayudar a la subestratificación de los pacientes con TEP agudo.

Marcadores de riesgo adicionales

Pruebas clínicas y pruebas de laboratorio habituales

Diversas variables recogidas durante la evaluación clínica y de laboratorio habitual tienen un significado pronóstico en el TEP. Muchas de ellas están relacionadas con los factores preexistentes y las comorbilidades del paciente individual más que con la gravedad del episodio de TEP. Por ejemplo, en el registro ICOPER, una edad > 70 años, el cáncer, la insuficiencia cardiaca congestiva y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se identifican como factores pronósticos¹⁷. Se ha estudiado otras características clínicas y de laboratorio y se ha propuesto^{169,213} y se ha validado^{214,215} unas clasificaciones del riesgo para la estratificación pronóstica. Estas clasificaciones del riesgo utilizan variables clínicas y/o marcadores de laboratorio de pronóstico. Algunas de ellas pretenden identificar a los pacientes en bajo riesgo^{169,214-216}, candidatos potenciales para el alta precoz y el tratamiento ambulatorio, mientras que otros modelos buscan la detección de pacientes en alto riesgo^{193,206}, que podrían beneficiarse de un manejo más intensivo.

El *score* pronóstico de Ginebra utiliza un sistema de puntuación de 8 puntos y define seis predictores de resultado adverso: el cáncer y la hipotensión (< 100 mmHg), 2 puntos cada uno; la insuficiencia cardiaca, una TVP previa, la hipoxemia arterial (PaO₂, 8 kPa) y la TVP demostrada por ultrasonidos, 1 punto cada una¹⁶⁹. El sexo masculino, la taquicardia, la hipotermia, un estado mental alterado y una baja saturación del oxígeno arterial también se han identificado como marcadores clínicos del pronóstico y se han usado en un modelo clínico de evaluación del riesgo²¹³. En esta clasificación del riesgo se usan once variables clínicas para generar una puntuación que divide a los pacientes en cinco clases de riesgo para la mortalidad a los 30

TABLA 12. Predictores clínicos de mortalidad a los 30 días por cualquier causa habitualmente disponibles en pacientes con TEP agudo

Variable	Puntos
Edad	1/año
Sexo masculino	10
Cáncer	30
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
Frecuencia cardíaca > 110 lat/min	20
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	30
Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min	20
Temperatura corporal < 36 °C	20
Desorientación, letargo, estupor, coma	60
SaO ₂ < 90%	20

SaO₂: pulsoximetría.

Datos procedentes de la referencia 214.

Categorías de riesgo (mortalidad a 30 días por cualquier causa): clase I, < 65 puntos (0%); clase II, 66-85 puntos (1%); clase III, 86-105 puntos (3,1%); clase IV, 106-125 puntos (10,4%); clase V, > 125 puntos (24,4%). Riesgo bajo: clases I y II (0-1%).

días por cualquier causa, que varía desde un riesgo muy bajo a un riesgo muy alto (tabla 12).

La elevación de la concentración sérica de creatinina también se ha descrito como una variable con relevancia pronóstica importante en los pacientes con TEP agudo^{17,189}. Otro estudio ha encontrado que la concentración de dímero-D por debajo de 1.500 µg/l tiene un VPN del 99% para predecir la mortalidad a los 3 meses por cualquier causa²¹⁷.

En resumen, existen múltiples variables obtenidas a partir de la evaluación clínica y las pruebas de laboratorio habituales que están relacionadas con el pronóstico del TEP agudo. La consideración de factores preexistentes relacionados con el paciente puede ser útil en la estratificación final del riesgo.

Estrategia de evaluación pronóstica

Simultáneamente al diagnóstico de TEP, es preciso realizar una evaluación del pronóstico para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas. La estratificación del riesgo de TEP se realiza por etapas: empieza con un examen clínico del estado hemodinámico y continúa con la ayuda de pruebas de laboratorio (tablas 4 y 5).

El TEP de alto riesgo se diagnostica cuando hay shock o hipotensión arterial persistente (definida como una presión arterial sistólica < 90 mmHg o una caída de la presión ≥ 40 mmHg durante más de 15 min cuando no la causan una arritmia de nueva aparición, hipovolemia o sepsis) y representa una urgencia que pone la vida en peligro inminente y requiere un manejo específico^{33,171}.

En los demás pacientes normotensos con TEP de no alto riesgo, la presencia de marcadores de disfunción

ventricular derecha¹⁷³ y/o daño miocárdico²⁰⁸ identifica un TEP de riesgo intermedio. Es probable que los pacientes con TEP de riesgo intermedio en que los marcadores de disfunción y daño sean positivos tengan un riesgo mayor que los pacientes con resultados discordantes. Aunque se ha descrito una mortalidad a corto plazo por encima del 30%, la evidencia disponible es aún insuficiente para establecer una afirmación definitiva^{189,211}.

Los pacientes hemodinámicamente estables sin evidencia de disfunción ventricular derecha o daño miocárdico tienen un TEP de bajo riesgo. Un paciente con TEP de no alto riesgo puede clasificarse en la categoría de TEP de bajo riesgo cuando se haya evaluado por lo menos uno de los marcadores de disfunción miocárdica y uno de los marcadores de daño miocárdico.

Los datos clínicos y de laboratorio habituales también pueden tener implicaciones pronósticas en el TEP agudo cuando se integran en una puntuación ponderada (tabla 12). Este tipo de puntuaciones, que tienen en cuenta también los factores preexistentes y las comorbilidades del paciente, puede ser de ayuda a la hora de considerar un alta precoz y un tratamiento ambulatorio de los pacientes con TEP de bajo riesgo.

La distribución anatómica y la carga de oclusión embólica del lecho pulmonar arterial pueden evaluarse mediante angiografía (*scores* de Miller y Walsh)^{134,136}, TC en espiral (índice de obstrucción)¹⁷⁸ o escintigrafía pulmonar²¹⁸. Sin embargo, la evaluación anatómica parece ser menos relevante para la estratificación del riesgo que la evaluación basada en las consecuencias funcionales (hemodinámicas) del TEP y actualmente no se recomienda con objetivos pronósticos.

En resumen, la evaluación del estado hemodinámico, los signos de disfunción ventricular derecha y daño miocárdico y la valoración de otros factores relacionados con el paciente son útiles para una estratificación óptima del riesgo (*).

(*) Recientemente se ha estudiado a 15.520 pacientes con enfermedad tromboembólica sintomática del Registro prospectivo Informatizado para la Enfermedad Tromboembólica (RIETE), con el objetivo de determinar los predictores clínicos independientes de embolia pulmonar fatal. Se observó trombosis venosa profunda sin embolismo pulmonar (TEP) en el 58% de los pacientes; TEP no masivo sintomático en el 40,4%, y TEP masivo sintomático en el 1,6%. Al tercer mes, la tasa acumulada de TEP fatal fue del 1,68%. En el análisis multivariable, comparado con los pacientes con trombosis venosa profunda sin TEP al diagnóstico, el riesgo de TEP fatal se multiplica por 5,42 en los pacientes con TEP no masivo y por 17,5 en los TEP masivos. Otros factores clínicos independientes fueron la inmovilización por enfermedad neurológica (*odds ratio* = 4,9), edad > 75 años (*odds ratio* = 2,54) y cáncer (*odds ratio* = 2). Los factores clínicos identificados en este estudio pueden ser fácilmente identificados e incluidos en los esquemas de graduación pronóstica.

Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica venosa (RIETE). *Circulation*. 2008;117:1711-6.

Recomendaciones: evaluación pronóstica	Clase ^a	Nivel ^b
<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda una estratificación inicial del riesgo en caso de TEP sospechado y/o confirmado basándose en la presencia de shock e hipotensión, para distinguir entre pacientes de alto y no alto riesgo de mortalidad precoz relacionada con el TEP 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> En pacientes con TEP de no alto riesgo, se debe considerar una estratificación adicional en subgrupos de TEP con riesgo intermedio o bajo basándose en las pruebas de imagen o marcadores bioquímicos de DVD y daño miocárdico 	IIa	B

DVD: disfunción ventricular derecha; TEP: tromboembolismo pulmonar.
^aClase de recomendación.
^bNivel de evidencia.

TRATAMIENTO

Soporte hemodinámico y respiratorio

La insuficiencia aguda del VD que da lugar a un gasto cardiaco sistémico bajo es la primera causa de muerte en los pacientes con un TEP de alto riesgo. Por esta razón, el tratamiento de apoyo es vital en los pacientes con TEP e insuficiencia del VD.

Los estudios experimentales indican que la expansión agresiva del volumen puede empeorar la función del VD porque produce sobreestiramiento mecánico o por mecanismos reflejos que deprimen la contractilidad²¹⁹. Por otra parte, un pequeño estudio clínico observó que se producía un aumento del índice cardiaco desde 1,6 a 2 l/min/m² después de una infusión de 500 ml de dextrano en pacientes normotensos con TEP agudo y un índice cardiaco bajo²²⁰. Parece ser que un aumento modesto en los fluidos puede ayudar a aumentar el índice cardiaco en pacientes con TEP, bajo índice cardiaco y presión arterial normal.

El isoproterenol es un fármaco inotrópico que también induce vasodilatación pulmonar, aunque la vasodilatación periférica a menudo contrarresta estos efectos favorables. La hipotensión resultante puede producir una reducción de la perfusión del VD e isquemia²²¹. Parece que la noradrenalina mejora la función del VD a través de un efecto inotrópico positivo directo, a la vez que mejora la perfusión coronaria del VD por la estimulación periférica de los receptores vasculares de tipo alfa y el aumento de la presión arterial sistémica. No hay datos clínicos disponibles sobre los efectos de la adrenalina en el TEP y su uso probablemente debería limitarse a los pacientes hipotensos²²². En una pequeña serie de pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos por un TEP, la dobutamina aumentó el gasto cardiaco y mejoró el transporte de oxígeno y la oxigenación tisular a una PO₂ arteriolar constante²²³. En otro estudio de 10 pacientes con TEP, índice cardia-

co bajo y presión arterial normal, se observó un aumento del 35% del índice cardiaco cuando se infundió dobutamina intravenosa a dosis moderada sin que se produjeran cambios significativos en la frecuencia cardiaca, la presión arterial sistémica o la presión arterial pulmonar media²²⁴. De acuerdo con estos resultados, se puede considerar el uso de dobutamina y/o dopamina en los pacientes con TEP, índice cardiaco bajo y presión arterial normal. Sin embargo, el aumento del índice cardiaco por encima de los valores fisiológicos puede agravar el desajuste ventilación-perfusión por un mecanismo de redistribución adicional del flujo desde los vasos parcialmente obstruidos hacia los vasos no obstruidos^{221,223}. La adrenalina combina las propiedades beneficiosas de la noradrenalina y la dobutamina sin los efectos vasodilatadores sistémicos de ésta²²¹. En pacientes con TEP y shock, la adrenalina puede tener efectos beneficiosos²²⁵.

Los vasodilatadores reducen la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar en animales y, en menor grado, en pacientes con TEP^{40,42}. El principal problema es la falta de especificidad de estos fármacos para la vasculatura pulmonar después de la administración (intravenosa) sistémica. Para evitar este problema, los vasodilatadores pueden ser inhalados²²⁶. Según los datos procedentes de pequeños estudios clínicos, la inhalación de óxido nítrico puede mejorar el estado hemodinámico y el intercambio gaseoso en los pacientes con TEP²²⁷⁻²²⁹. Hay algunos datos sobre la prostaciclina en aerosol inhalada en el tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a TEP^{226,230,231}.

Los datos experimentales preliminares indican que el levosimendán puede restablecer el acoplamiento arterial ventricular derecho-pulmonar en el TEP agudo como resultado de la combinación de vasodilatación pulmonar y aumento de la contractilidad del VD²³².

Cada vez hay más interés en el uso de antagonistas de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5 en el TEP. En los estudios experimentales, el antagonismo de los receptores de endotelina fue capaz de atenuar la gravedad de la hipertensión pulmonar causada por el TEP masivo^{233,234}. La infusión de sildenafil también atenuó el aumento de la presión arterial pulmonar en el TEP experimental^{235,236}.

Frecuentemente se encuentra hipoxemia e hipocapnia en los pacientes con TEP, aunque son de gravedad moderada en la mayoría de los casos. La persistencia del foramen oval permeable puede agravar la hipoxemia debido al cortocircuito que se produce cuando la presión auricular derecha excede la presión auricular izquierda^{177,237}. La hipoxemia suele revertirse con oxígeno nasal y raramente es necesaria la ventilación mecánica. El consumo de oxígeno debe minimizarse con medidas dirigidas a disminuir la fiebre y la agitación, y con ventilación mecánica cuando el trabajo respiratorio sea excesivo. Cuando es necesario instaurar ventilación mecánica, se debe tener cuidado para limitar

TABLA 13. Regímenes trombolíticos aprobados en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar

Estreptoquinasa	250.000 UI de dosis de carga durante 30 min, seguido de 100.000 UI/h durante 12-24 h Régimen acelerado: 1,5 millones UI durante 2 h
Uroquinasa	4.400 UI/kg de dosis de carga durante 10 min, seguido por 4.400 UI/kg/h durante 12-24 h Régimen acelerado: 3 millones UI durante 2 h
rtPA	100 mg durante 2 h o 0,6 mg/kg durante 15 min (dosis máxima, 50 mg)

rtPA: activador recombinante del plasminógeno tisular.

los posibles efectos hemodinámicos adversos. En concreto, la presión intratorácica positiva inducida por la ventilación mecánica puede reducir el retorno venoso y empeorar la insuficiencia del VD en pacientes con TEP masivo. Por lo tanto, la presión positiva final expiratoria debe aplicarse con precaución. Se debe utilizar volúmenes corrientes bajos (aproximadamente 6 ml/kg de peso corporal sin grasa) para intentar mantener la meseta de presión inspiratoria final por debajo de 30 cmH₂O²³⁸.

En resumen, el soporte respiratorio y hemodinámico es necesario en pacientes con sospecha de TEP o con TEP confirmado que se presentan con shock o hipotensión.

Trombolisis

Los estudios con distribución aleatoria^{175,218,239-244} han demostrado de forma consistente que el tratamiento trombolítico resuelve rápidamente la obstrucción tromboembólica y tiene efectos beneficiosos en los parámetros hemodinámicos. En un estudio clínico antiguo de pequeño tamaño, se observó un aumento del 80% en el índice cardíaco y una reducción del 40% en la presión arterial pulmonar después de 72 h de tratamiento con estreptoquinasa²⁴⁵. En el estudio clínico Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2, los angiogramas seriados revelaron que 100 mg del activador recombinante de plasminógeno tisular (rtPA) redujo en un 12% la obstrucción vascular al final de las 2 h del periodo de infusión, mientras que no se observaron cambios en los pacientes que recibieron heparina²³⁹. El efecto del rtPA estuvo asociado a una reducción del 30% en la presión arterial pulmonar media y un aumento del 15% en el índice cardíaco. Uno de los estudios clínicos de mayor tamaño sobre trombolisis ha demostrado una reducción significativa en el área telediastólica media del VD en la ecocardiografía 3 h después del tratamiento con rtPA¹⁷⁵.

En cuanto a la comparación de los diferentes fármacos trombolíticos, el estudio Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial (USPET) ha documentado una eficacia equivalente entre la uroquinasa y la estreptoquinasa infundidas durante un periodo de 12-24 h²⁴⁶. En estudios clínicos con distribución aleatoria más recientes^{247,248}, la infusión de 100 mg de rtPA du-

rante 2 h produjo una mejoría angiográfica y hemodinámica más rápida que la uroquinasa infundida durante 12 o 24 h a una velocidad de 4.400 UI/kg/h, aunque los resultados no fueron diferentes al final de la infusión de la uroquinasa. De manera parecida, la infusión de rtPA durante 2 h parece que fue superior a la infusión de estreptoquinasa durante 12 h (a 100.000 UI/h), pero no se observaron diferencias cuando la misma dosis de estreptoquinasa se administró durante 2 h^{249,250}. Además, dos estudios clínicos que compararon el régimen de 100 mg de rtPA durante 2 h con una infusión corta (15 min) de 0,6 mg/kg de rtPA describieron una tendencia no significativa hacia una mejoría ligeramente más rápida y unas tasas hemorrágicas levemente superiores en el régimen de 2 h^{251,252}. La infusión local directa de rtPA a través de catéter en la arteria pulmonar (a dosis reducida) no tuvo ninguna ventaja sobre la trombolisis intravenosa sistémica²⁵³. En general, este enfoque debe evitarse, ya que también conlleva un aumento del riesgo de hemorragias en el lugar de la punción. Los regímenes trombolíticos aprobados de estreptoquinasa, uroquinasa y rtPA se muestran en la tabla 13. También se han obtenido resultados hemodinámicos satisfactorios con un bolo doble de reteplasa, dos inyecciones (10 U) separadas por 30 min²⁵⁴. Los datos preliminares no controlados parecen apoyar la eficacia y la seguridad de la tenecteplasa en el TEP agudo²⁵⁵. La heparina no debe infundirse simultáneamente con estreptoquinasa o uroquinasa, pero sí durante la administración de alteplasa.

En conjunto, aproximadamente el 92% de los pacientes puede clasificarse como respondedores a la trombolisis de acuerdo con la mejoría clínica y ecocardiográfica dentro de las primeras 36 h²⁵⁶. El mayor beneficio se observa cuando el tratamiento se inicia en las primeras 48 h desde el inicio de los síntomas²⁴³, pero la trombolisis puede seguir siendo útil en pacientes que han tenido síntomas durante 6-14 días²⁵⁷.

Aunque son de comienzo rápido, los beneficios hemodinámicos de la trombolisis sobre la heparina parecen estar confinados a los primeros días. Una semana después del tratamiento, los cambios en la gravedad de la obstrucción vascular^{218,239} y la reversión de la disfunción ventricular derecha²⁵⁸ ya no son diferentes entre los pacientes tratados con trombolisis y los pacientes tratados con heparina.

El tratamiento trombolítico conlleva un riesgo significativo de hemorragia, sobre todo cuando haya factores predisponentes o comorbilidades. El resumen de los resultados obtenidos en los estudios con distribución aleatoria^{218,239,241,247,248,252,253,259-261} revela una tasa acumulativa de hemorragias mayores del 13% y una tasa de hemorragias intracraneales/mortales del 1,8%. Entre los estudios clínicos más recientes^{175,259}, las hemorragias que ponen en peligro la vida del paciente han sido menos comunes. Esto parece estar de acuerdo con la observación de que las tasas hemorrágicas por trombolisis son menores cuando se usan métodos de imagen no invasivos para confirmar el TEP²⁶², una estrategia que ha ido en aumento en los últimos 10 años.

Los efectos generales de la trombolisis en el resultado clínico de los pacientes con TEP son difíciles de evaluar. Con una excepción²⁵⁹, los estudios de trombolisis están diseñados para abordar variables clínicas. A la hora de sopesar el riesgo de hemorragias frente a los posibles beneficios clínicos de la trombolisis, es importante tener presente la historia natural y el pronóstico del TEP de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo. De esta forma, las contraindicaciones a la trombolisis que se considera absolutas en el infarto agudo de miocardio, como por ejemplo la cirugía en las 3 semanas precedentes o una hemorragia gastrointestinal en el último mes (tabla 14), pueden convertirse en relativas en un paciente con un TEP de alto riesgo que pone la vida en riesgo inminente.

En resumen, el tratamiento trombolítico es el tratamiento de primera elección en pacientes con TEP de alto riesgo que se presentan con shock cardiogénico o hipotensión arterial persistente, con muy pocas contraindicaciones absolutas. El uso sistemático de trombolisis en pacientes de no alto riesgo no está recomendado, pero puede aplicarse en pacientes seleccionados con un TEP de riesgo intermedio y después de una consideración cuidadosa de los factores que aumentan el riesgo de hemorragias. El tratamiento trombolítico no debe utilizarse en pacientes con TEP de bajo riesgo (*).

Embolectomía pulmonar quirúrgica

En 1924, varias décadas antes de la introducción del tratamiento médico para el TEP, se realizó la primera embolectomía pulmonar quirúrgica con éxito²⁶⁴. Durante mucho tiempo, la embolectomía pulmonar per-

(*) La indicación de trombolisis en los pacientes hemodinámicamente estables pero con datos de disfunción ventricular y daño miocárdico no son concluyentes. En las últimas guías americanas de tratamiento anticoagulante en la enfermedad tromboembólica se aconseja, con un grado de recomendación 2B, la utilización de trombolisis en estos pacientes si el riesgo de sangrado es bajo. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest. 2008;133 Suppl:S454-545.

TABLA 14. Contraindicaciones para el tratamiento fibrinolítico

Contraindicaciones absolutas*
Accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de causa desconocida en cualquier momento
Accidente cerebrovascular isquémico en los 6 meses precedentes
Lesión en el sistema nervioso central o neoplasmas
Traumatismo mayor, cirugía o traumatismo craneal recientes (en las 3 semanas precedentes)
Hemorragia intestinal en el último mes
Hemorragia conocida
Contraindicaciones relativas
Ataque isquémico transitorio en los 6 meses precedentes
Tratamiento anticoagulante oral
Durante la gestación o la semana posterior al parto
Punciones que no se pueden comprimir
Reanimación traumática
Hipertensión (presión arterial sistólica > 180 mmHg) resistente al tratamiento
Enfermedad hepática avanzada
Endocarditis infecciosa
Úlcera péptica activa

*Contraindicaciones para la trombolisis que consideradas absolutas, como el infarto agudo de miocardio, pueden convertirse en relativas en caso de un TEP de alto riesgo que pone en riesgo inminente la vida del paciente. Tomada de la referencia 263.

maneció como una operación rara de rescate y había pocos datos sobre su eficacia y seguridad. Recientemente, sin embargo, ha empezado a emerger en diversos centros el manejo terapéutico interdisciplinario del TEP, que incluye a los cirujanos cardiacos^{265,266}.

Tradicionalmente, la embolectomía pulmonar se ha reservado para pacientes con TEP que puedan necesitar reanimación cardiopulmonar. También se realiza en pacientes con contraindicaciones o con respuesta inadecuada a la trombolisis, y en aquellos que tienen un foramen oval persistente y trombos intracardiacos^{256,265}. Los sistemas de asistencia extracorpórea transportables con canulación femoral percutánea pueden ser útiles en situaciones críticas, porque proporcionan circulación y oxigenación y así se dispone de más tiempo para el diagnóstico definitivo²⁶⁷⁻²⁶⁹. En un estudio, la embolectomía pulmonar se realizó también en pacientes con TEP y disfunción ventricular derecha sin hipotensión persistente o shock²⁷⁰.

En los centros con programas quirúrgicos cardiacos establecidos, la embolectomía pulmonar es una operación simple. Después de la inducción rápida de anestesia y esternotomía media, se realiza un *bypass* cardiopulmonar normotérmico. A menos que haya trombos intracardiacos o foramen oval persistente, debe evitarse el pinzamiento aórtico y la parada del corazón con cardioplejía^{266,270}. Mediante una incisión del tronco de la arteria pulmonar y, normalmente, una arteriotomía adicional de la arteria pulmonar derecha, se puede extraer los coágulos de las dos arterias pulmonares utili-

zando instrumentos de pinza romos en visualización directa. Puede ser necesario un periodo postoperatorio prolongado y desconexión progresiva después del *bypass* cardiopulmonar hasta que se recupere la función del VD. La hemorragia puede ser un problema en pacientes con trombolisis preoperatoria, a pesar de que la trombolisis previa no es una contraindicación para la embolectomía quirúrgica²⁷⁰. La colocación perioperatoria de un filtro en la vena cava inferior sistemáticamente sigue siendo controvertida.

En el pasado, los resultados de la embolectomía pulmonar se consideraban pobres porque las tasas de mortalidad precoz eran altas²⁷¹⁻²⁷³. Con un espectro más amplio de indicaciones para la embolectomía en los pacientes con disfunción ventricular derecha pero en ausencia de shock grave, las tasas de mortalidad precoz que se han descrito son del 6-8%^{256,266,270}.

Los pacientes que se presentan con un episodio agudo de TEP y tengan una historia clínica de disnea de larga duración e hipertensión pulmonar grave probablemente padezcan una hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Estos pacientes no son candidatos para la embolectomía, ya que requieren una endarterectomía pulmonar específica, que debe realizarse en centros especializados²⁷⁴.

En resumen, con las técnicas quirúrgicas actuales, la embolectomía pulmonar es una opción terapéutica valiosa en pacientes con TEP de alto riesgo en los que la trombolisis está absolutamente contraindicada o ha fallado.

Embolectomía y fragmentación percutánea con catéter

Las técnicas percutáneas para abrir el tronco pulmonar parcialmente ocluido o las arterias pulmonares mayores puede salvar la vida en algunas situaciones críticas de TEP de alto riesgo^{275,276}. Aunque la evidencia disponible se limita a algunos casos clínicos o series, este tipo de procedimiento puede realizarse como una alternativa a la trombolisis cuando haya contraindicaciones absolutas, como tratamiento coadyuvante cuando la trombolisis ha fallado para mejorar el estado hemodinámico, o como una alternativa a la cirugía cuando no se pueda realizar un *bypass* cardiopulmonar de forma inmediata.

El catéter de succión para embolectomía de Greenfield se introdujo en 1969²⁷⁷ y sigue siendo el único dispositivo aprobado por la FDA. La fragmentación y dispersión utilizando catéteres cardiacos convencionales²⁷⁵ o catéteres pulmonares diseñados específicamente con dispositivos rotacionales u otros accesorios macerantes²⁷⁸ han experimentado un importante desarrollo técnico desde finales de los años ochenta. Se han descrito resultados variablemente buenos con los dispositivos utilizados actualmente, aunque nunca se han evaluado de forma rigurosa en los estudios clínicos.

La liberación de algunos dispositivos (que pueden ser introducidos por catéteres vaina de calibre 6 a 11 Fr) dentro de las arterias pulmonares requiere destreza, sobre todo cuando la arteria pulmonar principal derecha está ocluida. Las técnicas de cateterización sólo deben emplearse en las arterias principales, porque la fragmentación dentro de ramas menores no aporta ningún beneficio y puede dañar las estructuras más delicadas, con riesgo de perforación²⁷⁹.

La mejoría hemodinámica puede ser drástica después de una fragmentación correcta del trombo. Es esencial que el procedimiento se concluya en cuanto se produzca la mejoría hemodinámica, independientemente del resultado angiográfico. Se puede producir una mejoría sustancial en el flujo sanguíneo pulmonar a partir de un cambio angiográfico modesto.

Las complicaciones de los procedimientos percutáneos incluyen el daño local en el lugar de la punción, normalmente la vena femoral, la perforación de las estructuras cardiacas, el taponamiento y las reacciones al contraste. El flujo iliaco y de la vena cava puede valorarse angiográficamente, aunque la obstrucción por un trombo permanente raramente es un problema.

En resumen, se puede considerar que la embolectomía o fragmentación por catéter de los coágulos de las arterias pulmonares proximales es una alternativa al tratamiento quirúrgico en pacientes con TEP de alto riesgo cuando la trombolisis está absolutamente contraindicada o ha fallado.

Anticoagulación inicial

El tratamiento anticoagulante desempeña un papel crucial en el manejo de los pacientes con TEP. La necesidad de instaurar una anticoagulación inmediata en pacientes con TEP se basa en un estudio clásico que se realizó en los años sesenta y demostró los beneficios de la heparina no fraccionada comparada con la ausencia de tratamiento²⁸⁰. Los objetivos del tratamiento anticoagulante inicial del TEP son la prevención de la muerte y de episodios recurrentes con una tasa aceptable de complicaciones hemorrágicas.

La anticoagulación rápida sólo se consigue con anticoagulantes parenterales, como la heparina no fraccionada intravenosa, las heparinas de bajo peso molecular subcutáneas o el fondaparinux subcutáneo²⁸¹. Teniendo en cuenta la elevada tasa de mortalidad en los pacientes no tratados, se debe considerar el tratamiento anticoagulante en pacientes con sospecha de TEP mientras se espera la confirmación diagnóstica definitiva.

El tratamiento con anticoagulantes parenterales suele seguirse de la administración oral de antagonistas de la vitamina K. La necesidad de iniciar el tratamiento con heparina además de los antagonistas de la vitamina K, en lugar de hacerlo sólo con antagonistas de la vitamina K, se estableció en un estudio controlado con distribución aleatoria que describió una tasa 3 veces

TABLA 15. Ajuste de la dosis de heparina no fraccionada intravenosa según el tiempo de activación parcial de tromboplastina

Tiempo de activación parcial de tromboplastina	Cambio de dosis
< 35 s (< 1,2 veces el control)	Bolo de 80 U/kg; aumente el ritmo de infusión en 4 U/kg/h
35-45 s (1,2-1,5 veces el control)	Bolo de 40 U/kg; aumente el ritmo de infusión en 2 U/kg/h
46-70 s (1,5-2,3 veces el control)	Sin cambio
71-90 s (2,3-3 veces el control)	Disminuya el ritmo de infusión en 2 U/kg/h
> 90 s (> 3 veces el control)	Parar la infusión durante 1 hora; después disminuya el ritmo de infusión en 3 U/kg/h

Datos procedentes de la referencia 283. Este artículo ha sido publicado en Arch Intern Med, Vol. 156, Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline, 1645-1649. Copyright © (1996) American Medical Association. All Rights reserved.

superior de tromboembolismo venoso recurrente en los pacientes que recibieron sólo antagonistas de la vitamina K²⁸². Si se administra heparina no fraccionada por vía intravenosa, es preferible escoger un régimen ajustado por el peso corporal en forma de un bolo de 80 U/kg, seguido por una infusión a un ritmo de 18 U/kg/h, que la administración de heparina a dosis fijas²⁸³. Las dosis consecutivas de heparina no fraccionada deben ajustarse usando el nomograma basado en el tiempo de activación parcial de tromboplastina (aPTT) para alcanzar de forma rápida y mantenida la prolongación del aPTT (entre 1,5 y 2,5 veces el control) que corresponde a la concentración terapéutica de heparina (tabla 15). El aPTT debe medirse 4-6 h después de la inyección del bolo inicial y luego 3 h después de cada ajuste de dosis o una vez al día cuando se haya alcanzado el objetivo terapéutico.

Es importante señalar que el aPTT no es un marcador perfecto de la intensidad del efecto anticoagulante de la heparina. Por lo tanto, no es necesario aumentar el ritmo de la infusión por encima de 1.667 U/h (que corresponde a 40.000 U/día) siempre que la concentración del anti-factor Xa de heparina sea por lo menos 0,35 UI/ml, incluso cuando el aPTT esté por debajo del rango terapéutico²⁸⁴.

Las heparinas de bajo peso molecular deben administrarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal y se ajustará la dosis de acuerdo con la concentración de anti-Xa. La heparina no fraccionada intravenosa será la opción preferida para la anticoagulación inicial en los pacientes con daño renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), ya que no se elimina por los riñones, y en los que presentan un alto riesgo de hemorragias, porque su efecto anticoagulante se puede revertir con rapidez. Para todos los otros casos de TEP agudo, la heparina no fraccionada puede reemplazarse por heparinas de bajo peso molecular administradas subcutáneamente a dosis ajustadas por el peso corporal sin necesidad de monitorización.

Diversos estudios clínicos han comparado la eficacia y la seguridad de las heparinas de bajo peso molecular administradas subcutáneamente con las de la heparina no fraccionada. Los principales estudios²⁸⁵⁻²⁹³, con un total de 1.951 pacientes con TEP sintomático

de no alto riesgo o con TEP asintomático asociado a TVP sintomática, se incluyeron en un metaanálisis²⁹⁴. Al final del tratamiento en estudio (5-14 días), las heparinas de bajo peso molecular fueron por lo menos tan eficaces como la heparina no fraccionada en cuanto a la tasa de tromboembolismo venoso recurrente (OR = 0,63; IC del 95%, 0,33-1,18) y por lo menos igual de seguras en cuanto a las hemorragias mayores (OR = 0,67; IC del 95%, 0,36-1,27). La mortalidad por cualquier causa fue similar en los dos grupos (OR = 1,20; IC del 95%, 0,59-2,45).

La tabla 16 enumera las heparinas de bajo peso molecular aprobadas actualmente para el tratamiento del TEP agudo. En ocasiones, se usan en el TEP otras heparinas de bajo peso molecular, aprobadas para el tratamiento de la TVP. Las heparinas de bajo peso molecular no se recomendarán en el caso del TEP de alto riesgo con inestabilidad hemodinámica, ya que este tipo de pacientes han sido excluidos de los estudios con distribución aleatoria que evalúan la eficacia y la seguridad de estos fármacos en el TEP. Los niveles de actividad anti-factor Xa (anti-Xa) no deben determinarse sistemáticamente en pacientes que reciben heparinas de bajo peso molecular, pero deben considerarse en pacientes con insuficiencia renal grave y durante la gestación²⁹⁵. El tiempo habitual para obtener muestras para evaluar el anti-Xa es 4 h después de la inyección de la mañana, cuando la concentración de anti-Xa es más alta. Se propone un objetivo terapéutico de 0,6-1 UI/ml para una administración de dos veces al día, y un objetivo terapéutico de 1-2 UI/ml para una administración de una vez al día, aunque ninguna de estas recomendaciones se encuentra firmemente fundamentada²⁹⁵.

Debido al riesgo de trombocitopenia inducida por heparina, es necesario vigilar el recuento plaquetario durante el tratamiento con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (véase «Problemas específicos»).

El inhibidor selectivo del factor Xa fondaparinux administrado subcutáneamente a dosis ajustadas por el peso corporal es una alternativa valiosa a las heparinas de bajo peso molecular. Como tiene una vida media de 15-20 h, el fondaparinux se puede administrar por vía

TABLA 16. Regímenes subcutáneos de heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux aprobados para el tratamiento del tromboembolismo pulmonar

	Dosis	Intervalo
Enoxaparina	1 mg/kg o 1,5 mg/kg*	Cada 12 h Una vez al día*
Tinzaparina	175 U/kg	Una vez al día
Fondaparinux	5 mg (peso corporal < 50 kg) 7,5 mg (peso corporal 50-100 kg) 10 mg (peso corporal > 100 kg)	Una vez al día

*La inyección de enoxaparina a una dosis de 1,5 mg/kg una vez al día está aprobada para tratamiento intrahospitalario de TEP en Estados Unidos y algunos países europeos.

En pacientes con cáncer, la dalteparina está aprobada para el tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y/o TEP) a una dosis inicial de 200 U/kg subcutánea una vez al día (véase el prospecto del fármaco para los detalles).

subcutánea una vez al día (tabla 16). Un estudio clínico sin enmascaramiento que incluyó a 2.213 pacientes con TEP que no tenían indicación para recibir tratamiento trombolítico, encontró que el fondaparinux ajustado por el peso y administrado a dosis fijas se asociaba a tasas de tromboembolismo venoso recurrente (el 3,8 frente al 5% a los 3 meses) y hemorragias mayores (el 1,3 frente al 1,1%) similares a las obtenidas con heparina no fraccionada intravenosa²⁹⁶. Como nunca se ha observado ningún caso probado de trombocitopenia inducida por heparina con el fondaparinux, no es necesario realizar un recuento plaquetario cuando se utiliza este compuesto. El fondaparinux está contraindicado en la insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min.

La anticoagulación con heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux debe continuarse durante por lo menos 5 días. Dos estudios clínicos con distribución aleatoria en pacientes con trombosis venosa profunda proximal han descrito que la heparina no fraccionada administrada durante 5-7 días es tan efectiva como la heparina no fraccionada administrada durante 10-14 días, siempre que se continúe con un tratamiento anticoagulante apropiado a largo plazo^{297,298}. Los antagonistas de la vitamina K deben iniciarse lo antes posible y preferiblemente el mismo día del anticoagulante inicial. Los anticoagulantes parenterales deben interrumpirse cuando el cociente normalizado internacional (INR) esté entre 2 y 3 durante por lo menos 2 días consecutivos. En el caso de la warfarina, es preferible utilizar una dosis inicial de 5 o 7,5 mg a utilizar dosis mayores. Dos estudios clínicos realizados con pacientes hospitalizados han demostrado que iniciar la warfarina a una dosis de 5 mg se asociaba a menos anticoagulación excesiva que la de 10 mg. En conjunto, estos resultados indican que el tratamiento con warfarina puede iniciarse normalmente a una dosis de 10 mg en los pacientes más jóvenes (< 60 años), que por lo demás son pacientes ambulatorios sanos, y a una dosis de 5 mg en pacientes de más edad y en los que estén hospitalizados. Las dosis consecutivas deben ajustarse para

mantener el INR en un objetivo terapéutico de 2,5 (intervalo, 2-3).

No hay evidencia sobre el beneficio de la inmovilización en el resultado clínico de los pacientes con TEP. De hecho, la mayoría de los datos se refiere a pacientes con TVP. En estos pacientes, los estudios recientes han mostrado una incidencia similar de TEP nuevo en la escintigrafía pulmonar repetida sistemáticamente con ambulación precoz y compresión de las extremidades comparada con la inmovilización²⁹⁹⁻³⁰¹. Una revisión reciente de Cochrane que combina los hallazgos de los estudios más recientes ha estimado que las medias de compresión han reducido de forma significativa la incidencia acumulada de síndrome post-trombótico en pacientes con TVP proximal 2 años después del episodio principal (OR = 0,3; IC del 95%, 0,2-0,5)³⁰².

Estudios recientes han explorado la posibilidad de realizar un tratamiento ambulatorio (en casa) en los pacientes con TEP, pero ninguno de ellos ha distribuido aleatoriamente de forma específica a los pacientes con TEP agudo a recibir tratamiento en el hospital o en casa. Parece razonable que este tipo de enfoque se reserve para pacientes seleccionados con TEP de bajo riesgo.

Los anticoagulantes orales de acción rápida pueden sustituir a los fármacos parenterales en el tratamiento inicial del tromboembolismo venoso. En la actualidad se están evaluando clínicamente diversos anticoagulantes orales nuevos, en particular los inhibidores Xa y IIa que no requieren monitorización.

En resumen, la anticoagulación con heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux debe iniciarse sin demora en pacientes con TEP confirmado y en los que tengan probabilidad clínica alta o intermedia de TEP mientras está en marcha el proceso diagnóstico. Excepto en el caso de pacientes con un riesgo elevado de hemorragias y en los que haya disfunción renal grave, se debe considerar la administración de heparinas de bajo peso molecular subcutáneas o fondaparinux para el tratamiento inicial, antes que la administración intravenosa de heparina no fraccionada.

TABLA 17. Metaanálisis de los estudios clínicos de trombolisis en pacientes con tromboembolismo pulmonar

Resultado	Estudios que incluyeron a pacientes con TEP masivo			Estudios que excluyeron a pacientes con TEP masivo		
	Trombolisis, n/N (%)	Heparina, n/N (%)	OR (IC del 95%)	Trombolisis, n/N (%)	Heparina, n/N (%)	OR (IC del 95%)
TEP recurrente o muerte	12/128 (9,4)	24/126 (19)	0,45 (0,22-0,92)	13/246 (5,3)	12/248 (4,8)	1,07 (0,5-2,3)
TEP recurrente	5/128 (3,9)	9/126 (7,1%)	0,61 (0,23-1,62)	5/246 (2%)	7/248 (2,8%)	0,76 (0,28-2,08)
Muerte	8/128 (6,2)	16/126 (12,7)	0,47 (0,2-1,1)	8/246 (3,3)	6/248 (2,4)	1,16 (0,44-3,05)
Hemorragias mayores	28/128 (21,9)	15/126 (11,9)	1,98 (1-3,92)	6/246 (2,4)	8/248 (3,2)	0,67 (0,24-1,86)

IC: intervalo de confianza; n: número de pacientes con la variable de estudio; N: número total de pacientes; OR: *odds ratio*.

Datos adaptados de la referencia 139. Este artículo ha sido publicado en *Circulation*, Vol. 110, Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Ekelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials, 744-749 © (2004) American Heart Association, Inc.

Estrategias terapéuticas

Tromboembolismo pulmonar de alto riesgo

Los pacientes con TEP que se presentan con shock o hipotensión (considerado previamente como TEP «clínicamente masivo») tienen un riesgo elevado de muerte intrahospitalaria, especialmente durante las primeras horas después del ingreso³⁰³. En estos pacientes, la anticoagulación inicial de primera elección debe ser la heparina no fraccionada intravenosa, ya que las heparinas de bajo peso molecular y el fondaparinux no se han evaluado en el contexto de la hipotensión y el shock. Hasta la fecha, sólo un pequeño estudio clínico con distribución aleatoria se ha dirigido de forma específica a tratar los beneficios de la trombolisis (estreptoquinasa) frente a la heparina en el TEP de alto riesgo¹⁹⁹. Parece que los datos agrupados procedentes de cinco estudios clínicos que incluyeron a pacientes con TEP de alto riesgo indican una reducción significativa de la mortalidad o de la recurrencia de TEP después de la trombolisis (tabla 17)¹³⁹. Por lo tanto, la trombolisis debe efectuarse en pacientes con TEP de alto riesgo a menos que haya contraindicaciones absolutas para su uso. Los resultados no controlados también indican que la trombolisis puede ser una alternativa segura y eficaz a la cirugía en pacientes con TEP y trombos flotantes en el corazón derecho^{304,305}.

La embolectomía quirúrgica es el tratamiento de elección en los pacientes con contraindicaciones absolutas a la trombolisis y aquellos en quienes la trombolisis no ha mejorado el estado hemodinámico. Si no es posible la cirugía inmediata, se puede considerar la opción de la embolectomía con catéter o fragmentación del trombo, aunque la seguridad y la eficacia de este tipo de intervenciones no se han documentado de forma adecuada.

Tromboembolismo pulmonar de no alto riesgo

Los pacientes normotensos con un TEP de no alto riesgo generalmente tienen un pronóstico favorable a corto plazo. En la mayoría de los casos de TEP agudo

de no alto riesgo sin disfunción renal grave, el tratamiento de elección son las heparinas de bajo peso molecular o el fondaparinux, administrados por vía subcutánea a dosis ajustadas por el peso corporal sin monitorización. Los datos agrupados procedentes de seis estudios clínicos revelan que no se producen beneficios clínicos con el tratamiento trombolítico en este grupo (tabla 17)¹³⁹.

El TEP de riesgo intermedio define a los pacientes que parecen hemodinámicamente estables durante el ingreso pero presentan evidencia de disfunción ventricular derecha y/o daño miocárdico. Un estudio clínico reciente ha distribuido aleatoriamente a 256 pacientes con TEP de riesgo intermedio y sin contraindicaciones relativas a la trombolisis (tabla 14) a recibir un tratamiento de heparina frente a rtPA²⁵⁹. El objetivo principal del estudio —una variable combinada con mortalidad intrahospitalaria o deterioro clínico que precise aumento del tratamiento— se redujo significativamente en el grupo que recibió trombolisis comparado con el grupo que recibió heparina. La diferencia se debía a una necesidad más frecuente de trombolisis secundaria (de urgencia) en el grupo de heparina durante el ingreso hospitalario, mientras que la mortalidad total no se vio afectada por la trombolisis. Por lo tanto, parece ser que el cociente riesgo/beneficio de la trombolisis puede ser favorable en pacientes seleccionados con TEP de riesgo intermedio, especialmente en los que no haya riesgo hemorrágico elevado (tabla 14). Se ha iniciado un gran estudio europeo multinacional que va a intentar resolver la controversia que todavía existe en relación con el tratamiento más adecuado en este grupo de pacientes.

El tromboembolismo pulmonar de bajo riesgo define a los pacientes que no tienen los principales factores de riesgo relacionados con el TEP y pueden ser considerados para un alta precoz cuando se pueda realizar un seguimiento y un tratamiento anticoagulante ambulatorio adecuados. Siempre se debe tener en cuenta los factores de riesgo preexistentes no específicos relacionados con el paciente, así como el riesgo hemorrágico.

Anticoagulación a largo plazo y profilaxis secundaria

El tratamiento anticoagulante a largo plazo de los pacientes con TEP está dirigido a prevenir los episodios tromboembólicos venosos recurrentes mortales y no mortales. En la gran mayoría de los pacientes se usan los antagonistas de la vitamina K, mientras que las heparinas de bajo peso molecular puede ser una alternativa eficaz y segura en los pacientes con cáncer^{306,307}. Los antagonistas de la vitamina K deben administrarse a dosis ajustadas para mantener el objetivo terapéutico del INR en 2,5 (intervalo, 2-3).

La mayoría de los estudios centrados en la anticoagulación a largo plazo para el tromboembolismo venoso han incluido a pacientes con TVP; sólo un estudio se ha dirigido de forma específica a los pacientes con TEP³⁰⁸. Sin embargo, las implicaciones para el tratamiento de la TVP proximal o el TEP son muy similares; las principales diferencias son que los episodios recurrentes son unas 3 veces más probables en el TEP después de un TEP inicial que después de una TVP inicial¹⁰.

La necesidad de establecer un tratamiento anticoagulante a largo plazo en la TVP está apoyada por tres

líneas de evidencia, todas procedentes de estudios con distribución aleatoria. Uno de estos estudios mostró una tasa de un 20% de extensión sintomática o recurrencia en 3 meses en pacientes con trombosis sintomática de las venas de la pantorrilla que no recibieron tratamiento anticoagulante a largo plazo³⁰⁹. Otro estudio demostró la falta de eficacia de la heparina no fraccionada a dosis baja como alternativa a los antagonistas de la vitamina K después de una TVP proximal³¹⁰. En otros estudios, la reducción de la duración del tratamiento a 4 o 6 semanas se asoció a un aumento de la tasa de recurrencias comparada con la duración convencional de 3-6 meses^{311,312}.

Los estudios clínicos que han evaluado diferentes duraciones del tratamiento anticoagulante pueden dividirse en tres categorías de acuerdo con la duración del tratamiento comparado: *a)* duración corta frente a intermedia; *b)* duraciones intermedias diferentes, y *c)* duración indefinida frente a duración intermedia. Los principales resultados de estos estudios son: *a)* la duración del tratamiento anticoagulante no debe limitarse a 4-6 semanas en los pacientes con tromboembolismo venoso no provocado; *b)* cuando los anticoagulantes se interrumpen después de 6 o 12 meses se

Recomendaciones: tratamiento agudo	Clase ^a	Nivel ^b
Tromboembolismo pulmonar de alto riesgo		
• Se debe iniciar sin demora la anticoagulación con heparina no fraccionada en pacientes con TEP de alto riesgo	I	A
• Se debe corregir la hipotensión sistémica para prevenir la progresión de la insuficiencia ventricular derecha y la muerte por TEP	I	C
• Se recomienda el uso de fármacos vasopresores en pacientes hipotensos con TEP	I	C
• La dobutamina y la dopamina pueden utilizarse en pacientes con TEP, bajo gasto cardiaco y presión arterial normal	IIa	B
• No está recomendada una fluidoterapia agresiva	III	B
• Se debe administrar oxígeno a los pacientes con hipoxemia	I	C
• Se debe usar tratamiento trombolítico en pacientes con TEP de alto riesgo que se presentan con shock cardiaco y/o hipotensión arterial persistente	I	A
• La embolectomía pulmonar quirúrgica está recomendada como alternativa terapéutica en pacientes con TEP de alto riesgo en los que la trombolisis está absolutamente contraindicada o no ha funcionado	I	C
• La embolectomía o la fragmentación con catéter de los coágulos de las arterias pulmonares proximales puede ser considerada como alternativa a la cirugía en pacientes de alto riesgo cuando la trombolisis esté absolutamente contraindicada o no haya funcionado	IIb	C
Tromboembolismo pulmonar de no alto riesgo		
• Se debe iniciar sin demora la anticoagulación en pacientes con una probabilidad clínica de TEP alta o intermedia mientras el proceso diagnóstico sigue en marcha	I	C
• Las heparinas de bajo peso molecular o el fondaparinux son el tratamiento inicial recomendado para la mayoría de los pacientes con TEP de no alto riesgo	I	A
• En pacientes con alto riesgo hemorrágico o con disfunción renal severa, se recomienda la heparina no fraccionada como tratamiento inicial con un objetivo terapéutico de aPTT 1,5-2,5 veces por encima del normal	I	C
• EL tratamiento inicial con heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux se debe continuar durante al menos 5 días y puede sustituirse por antagonistas de la vitamina K solamente tras alcanzar el objetivo terapéutico de INR al menos durante 2 días consecutivos	I	A
• No está recomendada la trombolisis sistemática en pacientes con TEP de no alto riesgo, pero se puede considerar en pacientes seleccionados con TEP de riesgo intermedio	IIb	B
• El tratamiento trombolítico no debe usarse en pacientes con TEP de bajo riesgo	III	B
aPTT: tiempo de activación parcial de tromboplastina; TEP: tromboembolismo pulmonar.		
^a Clase de recomendación.		
^b Nivel de evidencia.		

espera un riesgo similar de recurrencias que con 3 meses, y *c*) el tratamiento indefinido reduce el riesgo de recurrencias del tromboembolismo venoso en alrededor de un 90%, pero esta ventaja está parcialmente anulada por el riesgo de hemorragias mayores^{38,311,313,314}. En general, los antagonistas de la vitamina K son altamente eficaces para la prevención del tromboembolismo venoso recurrente durante el tratamiento, pero no eliminan el riesgo de recurrencias tras la interrupción del tratamiento^{38,314}. Por lo tanto, la duración del tratamiento anticoagulante en un paciente concreto debe establecerse según el balance entre el riesgo estimado de recurrencias tras la interrupción del tratamiento y el riesgo de complicaciones hemorrágicas mientras dura el tratamiento. Un factor adicional puede ser la incomodidad del tratamiento con antagonistas de la vitamina K en pacientes con un INR 2-3, que incluye la necesidad de realizar regularmente determinaciones en el laboratorio.

El cáncer activo es un factor mayor de riesgo de recurrencia del tromboembolismo venoso, con una tasa de recurrencias en torno al 20% durante los primeros 12 meses después del episodio principal^{315,316}. Como factor de riesgo de recurrencia, el cáncer supera a todos los demás factores de riesgo relacionados con el paciente. Por lo tanto, los pacientes con cáncer son candidatos para un tratamiento anticoagulante indefinido después de un primer episodio de TEP. En un estudio clínico con distribución aleatoria de pacientes con TVP y cáncer, la heparina de bajo peso molecular dalteparina, administrada a una dosis de 200 U/kg una vez al día durante 4-6 semanas, seguida por un 75% de la dosis inicial una vez al día administrada hasta 6 meses, fue más eficaz que la warfarina para prevenir el tromboembolismo venoso recurrente³¹⁷. Según estos datos, se recomienda un tratamiento con heparinas no fraccionadas de por lo menos 6 meses de duración para los pacientes con tromboembolismo venoso y cáncer, seguido por tratamiento con heparinas no fraccionadas o antagonistas de la vitamina K que se prolongue mientras se considere activa la enfermedad³⁰⁶.

Con la excepción de los pacientes con cáncer, el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente después de la interrupción del tratamiento se relaciona con las características del episodio principal de tromboembolismo venoso. Un estudio que ha hecho un seguimiento de los pacientes con un primer episodio de TEP agudo encontró que la tasa de recurrencias después de la interrupción del tratamiento era de aproximadamente un 2,5% por año después de un TEP asociado con factores de riesgo reversibles, comparada con un 4,5% por año después de un TEP idiopático (no provocado)³⁰⁸. Se han realizado observaciones similares en otros estudios prospectivos sobre pacientes con TVP³¹¹. Los factores de riesgo de tromboembolismo venoso reversibles incluyen cirugía, traumatismos, enfermedad médica, tratamiento con estrógenos y ges-

tación. Para los pacientes con TEP secundario a factores de riesgo transitorios (reversibles), se prefiere la administración de antagonistas de la vitamina K durante 3 meses antes que un tratamiento de menor duración, con la posible excepción de los pacientes con TVP distal asociada a factores de riesgo reversibles. En general, el tratamiento de más de 3 meses de duración no está recomendado, siempre que el factor de riesgo transitorio causal haya desaparecido.

La estratificación del riesgo de los pacientes con TEP no provocado es más compleja y sigue siendo un tema sin resolver. Los factores de riesgo que se enumeran a continuación pueden ayudar a identificar a los pacientes con más elevado riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso a largo plazo (riesgo relativo, 1,5-2): *a*) uno o más episodios previos de tromboembolismo venoso; *b*) síndrome del anticuerpo antifosfolípido; *c*) trombofilia hereditaria; *d*) sexo masculino frente a femenino, y *e*) trombosis residual en las venas proximales. Un adicional factor de riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con TEP parece ser la persistencia de disfunción ventricular derecha durante el alta hospitalaria evaluada por ecocardiografía³¹⁸. Por otra parte, una prueba negativa para dímero-D 1 mes después de retirar los antagonistas de la vitamina K parece ser un factor protector contra la recurrencia de tromboembolismo venoso (riesgo relativo = 0,4)³¹⁹.

Entre los portadores de hemofilia molecular, los pacientes con lupus anticoagulante, aquellos con déficit confirmado de proteína C o proteína S y los pacientes homocigotos para el factor Leiden V u homocigotos para la mutación de la protrombina G20210A pueden ser candidatos a recibir tratamiento anticoagulante indefinido después de un primer episodio de tromboembolismo venoso no provocado. Actualmente no hay evidencia disponible sobre el beneficio clínico del tratamiento anticoagulante prolongado en el caso de los portadores heterocigotos del factor Leiden V o de la mutación de la protrombina G20210A.

Además del riesgo de recurrencias, al establecer la duración del tratamiento se debe considerar el riesgo de hemorragias. Entre los factores de riesgo de hemorragias mayores durante el tratamiento anticoagulante, los siguientes parecen tener relevancia clínica: *a*) edad avanzada, sobre todo por encima de los 75 años; *b*) hemorragia gastrointestinal previa, especialmente cuando no se asocia a una causa reversible; *c*) accidente cerebrovascular previo no cardioembólico, enfermedad renal o hepática crónica; *d*) tratamiento antiplaquetario concomitante (hay que evitarlo siempre que sea posible); *e*) otras enfermedades agudas o crónicas importantes; *f*) control anticoagulante pobre, y *g*) monitorización subóptima del tratamiento anticoagulante.

Basándose en las consideraciones arriba mencionadas, los pacientes con TEP no provocado deben tratarse con antagonistas de la vitamina K durante por lo

menos 3 meses. A partir de ese momento, hay que evaluar a todos los pacientes para estimar los riesgos frente a los beneficios del tratamiento indefinido. El tratamiento anticoagulante indefinido está recomendado en pacientes con un primer episodio de TVP proximal o TEP no provocados y con riesgo hemorrágico bajo, de acuerdo con con las preferencias del paciente. El tratamiento indefinido está recomendado en la mayoría de los pacientes con un segundo episodio no provocado de TVP o TEP.

Las dosis reducidas de antagonistas de la vitamina K para el tratamiento prolongado en pacientes con tromboembolismo venoso idiopático se han demostrado eficaces y seguras comparadas con placebo³²⁰, pero menos eficaces y no más seguras que la anticoagulación de intensidad convencional³²¹. Este tipo de manejo no debe generalizarse, sino que debe reservarse para casos seleccionados.

No se conoce la eficacia de las diferentes duraciones del tratamiento anticoagulante crónico para prevenir el desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

El tratamiento necesario para el manejo a largo plazo del TEP sería una anticoagulación oral sin necesidad de monitorización ni ajuste de dosis. Actualmente se está estudiando al menos dos tipos diferentes de fármacos orales para el tratamiento a largo plazo del TEP: el inhibidor selectivo de la trombina dabigatrán y los inhibidores del factor Xa rivaroxaban y apixaban.

Filtros venosos

En 1868 Trousseau propuso por primera vez interrumpir la vena cava inferior como método de prevención del TEP. Los filtros venosos empezaron a estar disponibles a finales de los años sesenta y la liberación percutánea fue posible hace casi 30 años³²². Los filtros se suelen colocar en la porción infrarrenal de la vena cava inferior (VCI). Si el trombo se identifica en la VCI por debajo de las venas renales, estaría indicada una colocación más superior.

Los filtros de la VCI permanentes pueden proporcionar una protección para toda la vida contra el TEP; no obstante, se asocian a complicaciones y secuelas tardías, como episodios recurrentes de TVP y el desarrollo del síndrome posttrombótico.

Las complicaciones de los filtros permanentes son comunes, aunque raramente mortales³²³. Las complicaciones precoces, como la trombosis en el lugar de la inserción, ocurren en un 10% de los pacientes. Las complicaciones tardías son mucho más frecuentes e incluyen la TVP recurrente en aproximadamente un 20% de los pacientes y el síndrome postraumático en un 40% de los pacientes. En general, la oclusión de la vena cava afecta aproximadamente a un 22% de los pacientes a los 5 años y a un 33% a los 9 años, independientemente del uso y la duración de la anticoagu-

Recomendaciones: tratamiento a largo plazo	Clase ^a	Nivel ^b
• En pacientes con TEP secundario a un factor de riesgo transitorio (reversible), se recomienda el tratamiento con antagonistas de la vitamina K durante 3 meses	I	A
• En pacientes con TEP no provocado, se recomienda el tratamiento con antagonistas de la vitamina K durante al menos 3 meses	I	A
• Los pacientes con un primer episodio de TEP no provocado y con bajo riesgo de hemorragia y en los que se puede conseguir una anticoagulación estable pueden considerarse para una anticoagulación oral a largo plazo	IIb	B
• En pacientes con un segundo episodio de TEP no provocado, se recomienda un tratamiento a largo plazo	I	A
• En pacientes con tratamiento anticoagulante a largo plazo, el cociente riesgo/beneficio de continuar dicho tratamiento se ha de reevaluar a intervalos regulares	I	C
• En pacientes con TEP y cáncer, se debe considerar el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular durante los primeros 3-6 meses	IIa	B
Tras este periodo, se debe continuar el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K o heparinas de bajo peso molecular indefinidamente o hasta que se considere curado el cáncer	I	C
• En pacientes con TEP, la dosis de antagonistas de la vitamina K se debe ajustar para mantener un objetivo terapéutico de INR de 2,5 (intervalo, 2-3) independientemente de la duración del tratamiento	I	A

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

lación³²⁴⁻³²⁶. Otros filtros de la VCI están diseñados para ser retirados después de que finalice su periodo de uso. Se recomienda que los dispositivos recuperables se retiren en las 2 semanas que siguen a su implantación. Sin embargo, los datos disponibles indican que los dispositivos temporales se dejan a menudo in situ por periodos más largos, con una tasa de complicaciones de hasta un 10%, incluidas la migración y trombosis del dispositivo³²⁷. Es difícil de determinar el cociente exacto riesgo/beneficio de los filtros de la VCI porque en la mayoría de las series el seguimiento ha sido incompleto y las recurrencias descritas no requirieron pruebas objetivas para TEP. En el único estudio con distribución aleatoria hasta la fecha, se trató a 400 pacientes con TVP (con o sin TEP) con un anticoagulante (heparina no fraccionada frente a heparinas de bajo peso molecular más un anticoagulante oral) solo o con un anticoagulante combinado con la inserción del filtro de la vena cava. Durante los primeros 12 días, la tasa de TEP fue del 1,1% con el filtro colocado

frente al 4,8% con el anticoagulante solo ($p = 0,03$). Sin embargo, durante el seguimiento de 2 años, la diferencia dejó de ser significativa. Aunque no hubo diferencias en la mortalidad total a los 12 días (el 2,5% en cada grupo), 4 de las 5 muertes en el grupo que no llevaba filtro se debieron a TEP, frente a ninguna de las 5 muertes en el grupo que llevaba filtro²⁹¹. En conjunto, ese estudio, actualmente con datos disponibles de un seguimiento de 8 años³²⁴, muestra un riesgo reducido de TEP recurrente a costa de un aumento del riesgo de TVP recurrente sin efectos generales en la supervivencia de los pacientes que se sometieron a inserción permanente de filtro en la VCI.

Actualmente no se recomienda el uso sistemático de filtros venosos en la población general con tromboembolismo venoso. Por otra parte, los filtros venosos pueden utilizarse cuando haya contraindicaciones absolutas para la anticoagulación y un riesgo alto de tromboembolismo venoso recurrente, incluido, por ejemplo, el periodo inmediatamente posterior a la neurocirugía u otras cirugías mayores. También puede considerarse su uso en mujeres embarazadas en que se desarrolle trombosis extensa en las semanas previas al parto. En cuanto sea seguro utilizar anticoagulantes, se extraerán los filtros temporales; no obstante, no hay datos obtenidos de estudios clínicos con distribución aleatoria prospectivos que dicten la duración óptima de los filtros de la VCI.

No hay datos que respalden el uso sistemático de filtros venosos en pacientes con TVP proximal con trombos flotantes. En una serie, la tasa de recurrencia de TEP entre este tipo de pacientes que recibieron únicamente tratamiento anticoagulante adecuado fue baja (3,3%)³²⁸. De igual forma, la planificación de la trombolisis no es una indicación para la inserción profiláctica del filtro.

PROBLEMAS ESPECÍFICOS

Gestación

La incidencia de TEP durante la gestación varía de 0,3 a 1/1.000 partos³²⁹. El TEP es la principal causa de mortalidad materna relacionada con la gestación en los países desarrollados³³⁰. El riesgo de TEP es más alto en el periodo del posparto, especialmente después de una cesárea. Las características clínicas del TEP no son diferentes en la gestación comparadas con las del estado no gestacional³³¹. Sin embargo, las mujeres embarazadas a menudo presentan dificultad respiratoria y este síntoma debe interpretarse con prudencia, sobre todo cuando aparece de forma aislada y no es grave ni tiene comienzo agudo. La PaO₂ es normal durante la gestación. No obstante, se debe tomar la presión arterial con la paciente sentada, ya que la PaO₂ puede ser más baja en supinación durante el tercer trimestre³³².

Recomendaciones: filtros venosos	Clase ^a	Nive ^b
• Se puede usar filtros para la VCI cuando esté absolutamente contraindicada la anticoagulación y haya un alto riesgo de recurrencia de TEV	IIb	B
• No está recomendado el uso sistemático de filtros para la VCI en pacientes con TEP	III	B

TEV: tromboembolismo venoso; VCI: vena cava inferior.
^aClase de recomendación.
^bNivel de evidencia.

Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar en la gestación

La exposición del feto a la radiación ionizante es un problema cuando se investiga una sospecha de TEP durante la gestación. Sin embargo, esta preocupación está ampliamente superada por el riesgo que supone dejar sin diagnóstico una afección potencialmente mortal. Además, asignar un diagnóstico erróneo de TEP a una mujer embarazada también está cargado de riesgos, porque expone de forma innecesaria al feto y a la madre al riesgo del tratamiento anticoagulante. Por lo tanto, las investigaciones deben dirigirse a obtener certeza diagnóstica.

La concentración plasmática de dímero-D aumenta de forma fisiológica durante la gestación. En un estudio clínico prospectivo, sin embargo, alrededor del 50% de las mujeres presentaron una concentración normal de dímero-D en la semana 20 de gestación⁸⁵. Un valor normal de dímero-D tiene el mismo valor de exclusión para TEP en las mujeres gestantes que en los demás pacientes con sospecha de TEP. Por lo tanto, debe determinarse incluso cuando la probabilidad de un resultado negativo sea menor que en los otros pacientes con sospecha de TEP, para evitar la exposición innecesaria del feto a las radiaciones ionizantes. Un resultado de dímero-D elevado debe seguirse por una USC de las extremidades inferiores, ya que un resultado positivo justifica el tratamiento anticoagulante y evita la necesidad de realizar pruebas de imagen torácicas. Sin embargo, si la USC es negativa, hay que continuar con el proceso diagnóstico.

En la tabla 18 se muestra la cantidad de radiación absorbida por el feto en las diferentes pruebas diagnósticas. El límite superior de peligro de daño al feto se considera de 50 mSv (50.000 µGy)³³³, y todas las pruebas radiológicas se encuentran bastante por debajo de ese límite. Datos recientes sobre la TC de tórax indican que la dosis de radiación liberada al feto es menor que la de la escintigrafía de perfusión pulmonar durante el primer o el segundo trimestre³³⁴ y, por lo tanto, se puede realizar de forma segura. De todas formas, la escintigrafía pulmonar de perfusión también es una opción razonable; su rendimiento diagnóstico es alto en muje-

TABLA 18. Estimación de la radiación absorbida por el feto en los procedimientos para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar

Prueba	Radiación estimada	
	μGy	mSv
Radiografía de tórax	< 10	0,01
Escintigrafía pulmonar de perfusión con albúmina marcada con ^{99m} Tc (1-2 mCi)	60-120	0,06-0,12
Escintigrafía pulmonar de ventilación	200	0,2
Angiografía por tomografía computarizada		
Primer trimestre	3-20	0,003-0,02
Segundo trimestre	8-77	0,008-0,08
Tercer trimestre	51-130	0,051-0,13
Angiografía pulmonar con acceso femoral	2.210-3.740	2,2-3,7
Angiografía pulmonar con acceso braquial	< 500	< 0,5

Datos procedentes de las referencias 333 y 334.

res gestantes (75%); una serie retrospectiva ha obtenido unos resultados clínicos excelentes en mujeres embarazadas que se dejó sin tratar en función de una escintigrafía de perfusión normal³³¹. La escintigrafía de perfusión es mejor que la TC en cuanto a la exposición del tejido mamario a la radiación. La fase de ventilación no parece añadir suficiente información que justifique la radiación adicional. Sin embargo, en las mujeres que quedan sin diagnosticar por la escintigrafía de perfusión, la TC es preferible a la angiografía pulmonar, que conlleva una exposición a radiación ionizante para el feto significativamente mayor (2,2-3,7 mSv)³³³.

Tratamiento del tromboembolismo pulmonar en la gestación

El tratamiento del TEP en la gestación se basa fundamentalmente en la heparina, ya sea no fraccionada o de bajo peso molecular, ninguna de las cuales atraviesa la placenta o aparece en la leche materna en cantidad significativa. La experiencia creciente indica que las heparinas de bajo peso molecular son seguras durante la gestación^{335,336} y su utilización está refrendada por diversos estudios clínicos^{337,338}. Como no hay datos específicos en el contexto de la gestación, el tratamiento consistirá en dosis de heparinas no fraccionadas ajustadas por el peso corporal. Se puede considerar la posibilidad de adaptar la dosis de acuerdo con la determinación de anti-Xa en mujeres que tienen un peso corporal en los extremos de la normalidad o insuficiencia renal o cuando se considere necesario. El tratamiento con heparina se administrará durante toda la gestación. El fondaparinux no debe utilizarse en la gestación porque no hay datos disponibles sobre su uso en este contexto. Los antagonistas de la vitamina K atraviesan la placenta y se asocian a una embriopatía bien definida durante el primer trimestre³³⁹. La administración de antagonistas de la vitamina K durante el tercer trimestre puede producir hemorragias fetales y neonatales, así como desprendimiento de placenta.

La warfarina se puede asociar a anomalías en el sistema nervioso central en cualquier momento de la gestación. Aunque algunos expertos recomiendan el uso prudente de warfarina durante el segundo trimestre de gestación, por analogía con el régimen frecuentemente empleado en mujeres gestantes con válvulas cardíacas mecánicas³⁴⁰, este enfoque terapéutico debería evitarse siempre que sea posible. El manejo del parto requiere una atención especial. No se puede utilizar analgesia epidural salvo que se interrumpa el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular al menos 12 h antes de iniciar el abordaje para la analgesia. El tratamiento puede restablecerse a las 12-24 h después de retirar el catéter epidural. En cualquier caso, se recomienda una colaboración estrecha entre obstetras, anestesistas y los médicos que se encargan de la paciente.

Después del parto, el tratamiento con heparina puede reemplazarse por la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. El tratamiento anticoagulante se administrará durante al menos 3 meses después del parto. Los antagonistas de la vitamina K se pueden administrar incluso durante la lactancia.

Hay información publicada sobre 36 mujeres tratadas con fármacos trombolíticos durante la gestación, de las que el TEP masivo fue la indicación en aproximadamente una tercio³⁴¹. La estreptoquinasa fue el fármaco usado más frecuentemente. La estreptoquinasa (y probablemente otros fármacos trombolíticos) no atraviesa la placenta. Sin embargo, en las madres la tasa hemorrágica total es de alrededor de un 8%, normalmente procedente del aparato genital. Este riesgo es razonable si tenemos en cuenta la tasa de mortalidad observada en pacientes con TEP masivo tratados con heparina sola. En el momento del parto no debe utilizarse tratamiento trombolítico, excepto en casos extremadamente graves y cuando la embolectomía quirúrgica no esté disponible de forma inmediata. Las indicaciones para los filtros de la vena cava en mujeres gestantes son similares a las de los otros pacientes con TEP.

En resumen, en mujeres gestantes con sospecha clínica de TEP, es necesario realizar un diagnóstico cuidadoso, porque se requiere un tratamiento prolongado con heparina. Se puede utilizar todas las modalidades diagnósticas, incluida la TC, sin que se produzca un riesgo significativo para el feto. Se recomiendan las heparinas de bajo peso molecular en el TEP confirmado; los antagonistas de la vitamina K no están recomendados durante el primer y el tercer trimestre; en el segundo trimestre de gestación puede considerarse su uso con precaución.

El tratamiento anticoagulante debe administrarse durante al menos 3 meses después del parto.

Malignidad

La relación entre TEP y cáncer está bien documentada. Los estudios de cohortes y los estudios clínicos indican que en los pacientes con TEP idiopático o no provocado después se desarrolla cáncer en aproximadamente el 10% de los casos durante un periodo de seguimiento de 5-10 años³⁴²⁻³⁴⁴.

El riesgo de trombosis entre los pacientes con cáncer es aproximadamente 4 veces más alto que en la población general; este riesgo aumenta hasta 6,7 veces en pacientes que reciben quimioterapia³⁴⁵. Diversos fármacos anticoagulantes, así como fármacos utilizados para el tratamiento de apoyo en el cáncer, se han asociado a un riesgo aumentado de episodios tromboembólicos venosos. La combinación de terapia hormonal y quimioterapia parece desempeñar un papel sinérgico en el desarrollo de trombosis en pacientes con cáncer³⁴⁶. El uso de fármacos antiangiogénicos como la talidomida también puede complicarse frecuentemente con trombosis^{347,348}.

Los pacientes con cáncer que tienen tromboembolismo venoso son más propensos a las complicaciones tromboembólicas recurrentes y las hemorragias mayores durante el tratamiento anticoagulante que los pacientes sin malignidad^{315,316}. Estos riesgos se correlacionan con la extensión del cáncer.

El uso de técnicas de imagen más o menos sofisticadas, como los ultrasonidos, los exámenes endoscópicos gastrointestinales, la TC y los exámenes por resonancia magnética y medicina nuclear para la búsqueda sistemática de cáncer en pacientes que presentan el llamado TEP idiopático sigue siendo controvertido a pesar de las extensas investigaciones llevadas a cabo^{76,82,349,359}. La mayoría de los autores señalan que sólo se debe realizar sistemáticamente exploración extensa si hay una firme sospecha de cáncer después de una historia clínica y una exploración física cuidadosas, analíticas habituales y radiografía de tórax³⁵¹⁻³⁵³.

La asociación entre cáncer y activación de la coagulación sanguínea es bien conocida desde los tiempos de Trousseau. El estado hipercoagulable que se produce frecuentemente en los pacientes con cáncer no sólo

actúa como un importante factor de riesgo de trombosis, sino que puede desempeñar un papel en la progresión y las metástasis del tumor. Se ha descrito que las heparinas y otros anticoagulantes tienen algunos efectos anticancerosos^{345,355}. Los resultados de un estudio con distribución aleatoria³⁰⁷ que apuntaba los efectos positivos de las heparinas de bajo peso molecular en la biología de los tumores ha reforzado este concepto, que sigue siendo objeto de investigación activa.

Se han publicado varios artículos sobre las ventajas en la eficacia de las heparinas de bajo peso molecular respecto a los derivados de las cumarinas. En el estudio CLOT (Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent VTE in Patients With Cancer)³⁰⁶, el uso de dalteparina frente a los anticoagulantes orales se asoció a una mejor supervivencia en pacientes con tumores sólidos que no tenían enfermedad metastásica en el momento del episodio tromboembólico venoso. En el estudio FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study)³⁰⁷, este efecto beneficioso en la supervivencia sólo se encontró en un subgrupo de pacientes con un pronóstico mejor, pero no en pacientes con cáncer avanzado. Todos los estudios parecen indicar que tiene buen perfil de seguridad la administración de heparinas de bajo peso molecular en los pacientes con cáncer, lo que indicaría que estos fármacos son más seguros que los antagonistas de la vitamina K en este contexto. Para los pacientes con TEP y cáncer, las heparinas de bajo peso molecular deben administrarse durante los primeros 3-6 meses. Después de este periodo, el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K o heparinas de bajo peso molecular se continuará de forma indefinida o hasta que se considere curado el cáncer.

En resumen, la malignidad es un factor predisponente mayor de desarrollo y recurrencia del tromboembolismo venoso. Sin embargo, no se recomienda la búsqueda extensiva del cáncer sistemáticamente en los pacientes con un primer episodio de TEP no provocado. En los pacientes con cáncer con TEP confirmado, se debe considerar la administración de heparinas de bajo peso molecular durante los primeros 3-6 meses de tratamiento y el tratamiento anticoagulante se continuará indefinidamente o hasta la curación definitiva del cáncer (*).

(*) En las guías americanas de tratamiento anticoagulante en la enfermedad tromboembólica se hace alusión a una situación clínica cada vez más frecuente, el hallazgo en los estudios de extensión del cáncer de una imagen en TC torácica de TEP silente. Se recomienda su valoración cuidadosa y la realización de la estratificación pronóstica. Las recomendaciones terapéuticas son iguales a las del TEP sintomático en este ámbito.

Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest. 2008;133:S454-545.

Trombos en el hemicardio derecho

En pacientes con TEP no es infrecuente observar trombos en el hemicardio derecho en la ecocardiografía. Los pacientes con trombos en el hemicardio derecho tienen una presión arterial más baja, mayor prevalencia de hipotensión y frecuencia cardíaca más elevada y presentan hipocinesia del VD en la ecocardiografía con más frecuencia que otros pacientes con TEP^{157,159}. Esta asociación desfavorable explica la prevalencia relativamente alta de trombos en el hemicardio derecho (7-18%) en los pacientes con TEP ingresados en las unidades de cuidados intensivos^{156,305,356}. La prevalencia de trombos en el hemicardio derecho en pacientes no seleccionados está por debajo del 4% y probablemente no justificaría la búsqueda ecocardiográfica sistemática en pacientes clínicamente estables¹⁵⁹.

En pacientes con TEP, la presencia de trombos en el hemicardio derecho, especialmente los que son móviles y que probablemente se encuentren en tránsito desde las venas periféricas hacia los pulmones, se asocia a un aumento de la mortalidad precoz^{159,304,305,357}. No está claro si los trombos en el hemicardio derecho son un factor de riesgo independiente de la mortalidad. No obstante, los datos disponibles indican que la presencia de trombos móviles en el hemicardio derecho debe considerarse una situación que pone en riesgo potencial la vida del paciente y que se asocia a un riesgo elevado de TEP recurrente. En pacientes con trombos móviles en el hemicardio derecho, la tasa de mortalidad descrita puede llegar a ser del 80-100% cuando se dejan sin tratar^{304,358}. En estos pacientes, el tratamiento de elección es controvertido. En el registro ICOPER, el tratamiento trombolítico fue la opción preferida, pero la mortalidad a los 14 días estuvo por encima del 20%¹⁵⁹. Por el contrario, en una serie reciente de 16 pacientes se han obtenido resultados excelentes con este tratamiento, y el 50, el 75 y el 100% de los coágulos desaparecieron del hemicardio derecho en las primeras 2, 12 y 24 h después de la administración de la trombolisis, respectivamente¹⁵⁷. Todos los pacientes sobrevivieron 30 días incluso cuando la desaparición de los trombos parecía deberse a su embolización a la circulación pulmonar más que a la lisis in situ. De todas formas, también hay que considerar la posibilidad de que haya un sesgo en la publicación y la evidencia actual no nos permite evaluar las tasas de supervivencia con tratamiento trombolítico frente a la cirugía en los pacientes individuales.

La heparina utilizada sola parece ser insuficiente incluso en pacientes con estado clínico aparentemente benigno^{159,304,357}. La embolectomía quirúrgica o con catéter sigue siendo una alternativa, pero hay pocos datos al respecto. La embolectomía quirúrgica parece ser el tratamiento de elección en los casos de trombos en el hemicardio derecho que se extienden al septo interauricular a través del foramen oval³⁵⁹, aunque también

se han descrito buenos resultados clínicos con el tratamiento médico^{359,360}.

Cualquiera que sea el tratamiento elegido, debe aplicarse sin demora: en presencia de una visualización ecocardiográfica inequívoca de un trombo móvil en el hemicardio derecho, no es necesario realizar más pruebas diagnósticas.

En resumen, los trombos del hemicardio derecho, especialmente cuando son móviles, es decir, cuando se encuentran en tránsito desde las venas sistémicas, se asocian a un riesgo significativamente aumentado de mortalidad precoz en pacientes con TEP. Se requiere un tratamiento inmediato, aunque el tratamiento óptimo sigue siendo controvertido en ausencia de estudios clínicos controlados. La trombolisis y la embolectomía probablemente sean eficaces, mientras que la anticoagulación sola parece ser menos efectiva.

Trombocitopenia inducida por heparina

Ésta es una complicación potencialmente grave del tratamiento con heparina. La forma inmunomediada de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) se conoce como tipo II para distinguirla de otras formas no inmunomediadas y más benignas. Está causada por la inmunoglobulina G dirigida contra el complejo heparina-factor 4 plaquetario^{361,362}. El tipo II de TIH suele ocurrir 5-14 días después de la exposición a la heparina o más precozmente en los casos de reexposición. Paradójicamente, los pacientes con TIH tienen mayor riesgo de episodios tromboembólicos arteriales y venosos a pesar de una reducción de moderada a grave en el recuento plaquetario.

Diversos factores pueden influir en la frecuencia de TIH: el tipo de heparina (heparina no fraccionada > heparinas de bajo peso molecular > fondaparinux); el tipo de paciente (quirúrgico > médico), y el sexo (mujeres > varones). La incidencia de TIH varía del 1 al 3% en pacientes expuestos a heparina no fraccionada y es aproximadamente de un 1% en pacientes que reciben heparinas de bajo peso molecular. Sin embargo, un metaanálisis reciente no ha confirmado menor prevalencia de TIH entre los pacientes con tromboembolismo venoso tratados con heparinas de bajo peso molecular comparados con los que recibieron heparina no fraccionada³⁶³. La TIH de tipo II ocurre en un 2% de los pacientes que se someten a cirugía torácica o cardíaca con *bypass* cardiopulmonar^{361,364}.

Se debe sospechar la existencia de TIH de tipo II en todos los pacientes con un recuento plaquetario previamente normal que presenten una caída del recuento plaquetario hasta alcanzar menos de 100.000/ μ l o hasta alcanzar menos del 50% del valor basal. El diagnóstico de TIH de tipo II debe confirmarse siempre por exclusión de otras causas de trombocitopenia y mediante pruebas inmunológicas específicas³⁶².

Si hay sospecha clínica de TIH de tipo II, se debe interrumpir el tratamiento con heparina y cambiarse por

un fármaco alternativo cuando la anticoagulación siga siendo necesaria, hasta que el recuento plaquetario vuelva a valores $> 100.000/\mu\text{l}$. Los inhibidores directos de la trombina, como la lepirudina y el argatrobán, son fármacos eficaces para tratar las complicaciones de la TIH³⁶⁵. La anticoagulación oral aislada está contraindicada en la fase aguda de este trastorno, pero puede administrarse como tratamiento a largo plazo de los episodios tromboembólicos.

No se ha informado de ningún caso formalmente probado de TIH con fondaparinux³⁶⁶, cuyo uso se ha descrito anecdóticamente para el manejo de la TIH de tipo II.

En resumen, la TIH es una complicación inmunitaria del tratamiento con heparina que pone en riesgo la vida del paciente. Es importante vigilar el recuento plaquetario en pacientes tratados con heparina para la detección precoz de TIH. El tratamiento consiste en la interrupción de la heparina y la administración de un tratamiento anticoagulante alternativo si todavía es necesario.

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una complicación relativamente rara del TEP³⁶⁷. En pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, el material embólico original es sustituido durante meses o años por tejido fibroso que se incorpora a la íntima y la media de las arterias pulmonares. Este material puede extenderse a las ramas segmentarias y subsegmentarias de las arterias pulmonares. Puede tener lugar una recanalización parcial o una oclusión total de la vasculatura arterial pulmonar involucrada.

La obstrucción crónica del lecho vascular pulmonar produce una elevación progresiva de la resistencia arterial pulmonar, lo que en último término conduce a una insuficiencia cardíaca derecha²⁷⁴. La fase inicial de la enfermedad suele ser asintomática, pero se continúa con una disnea e hipoxemia progresivas. En la fase avanzada de la enfermedad, los pacientes pueden presentar todos los signos de insuficiencia cardíaca derecha avanzada. Se debe sospechar la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en todos los pacientes con hipertensión pulmonar³⁶⁸. La estrategia diagnóstica se basa en ecocardiografía, escintigrafía de perfusión, TC, cateterización del VD y angiografía pulmonar³⁶⁹. El tratamiento médico está dirigido a controlar la insuficiencia cardíaca derecha y reducir la resistencia arterial pulmonar. Los datos preliminares indican que puede haber una cierta mejoría hemodinámica o funcional con los análogos de prostaciclina, los antagonistas de los receptores de endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Sin embargo, la eficacia de cualquier tratamiento médico está limitada por el sustrato morfológico de la obstrucción arterial pulmonar. Por lo tanto, los futuros candidatos potenciales para

recibir tratamiento médico crónico contra la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica son los pacientes no operables y los pacientes en los que la intervención quirúrgica ha fallado en el restablecimiento de los parámetros hemodinámicos casi normales.

La trombendarterectomía pulmonar (endarterectomía) se introdujo por primera vez en 1957 y desde entonces ha evolucionado hasta convertirse en un tratamiento relativamente común de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Los criterios de selección para la trombendarterectomía pulmonar se han definido en las Guías de Práctica Clínica del American College of Chest Physicians³⁷⁰ e incluyen: a) síntomas de clase funcional III o IV de la NYHA; b) resistencia vascular pulmonar preoperatoria $> 300 \text{ dyn} \times \text{s cm}^{-5}$; c) trombos quirúrgicamente asequibles en las arterias pulmonares principales, lobulares o segmentarias, y d) ausencia de comorbilidad grave.

La eliminación quirúrgica del material obstructivo precisa una endarterectomía verdadera a diferencia de una embolectomía simple³⁷¹. Por esta razón, la operación se realiza con *bypass* cardiopulmonar, hipotermia profunda y parada circulatoria completa para obtener una visibilidad adecuada. Se abren las principales arterias pulmonares y se define el nivel de la endarterectomía dentro de la pared. A continuación, se sigue el plano de forma circunferencial por debajo del nivel segmentario y a veces subsegmentario de las ramas de cada arteria lobular, un procedimiento que se realiza con ayuda de unos disectores especiales de succión³⁷².

Como actualmente no hay un sistema de clasificación preoperatoria para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica pueden clasificarse de forma postoperatoria en cuatro categorías, de acuerdo con la localización y el tipo de lesiones encontradas durante la operación³⁷³. El tipo 1 se caracteriza por un trombo fresco en las principales arterias pulmonares lobares; el tipo 2, por el engrosamiento y la fibrosis de la íntima proximalmente a las arterias segmentarias; el tipo 3, por la implicación de las arterias segmentarias distales únicamente, y el tipo 4, por la implicación de las arteriolas distales sin que haya enfermedad tromboembólica visible.

La mortalidad perioperatoria está relacionada con la gravedad de la enfermedad, con una tasa de mortalidad del 4% en pacientes con una resistencia vascular pulmonar preoperatoria $< 900 \text{ dyn s cm}^{-5}$, y del 20% en los que tienen una resistencia vascular pulmonar $> 1.200 \text{ dyn s cm}^{-5}$. Los resultados funcionales de una trombendarterectomía pulmonar con éxito son excelentes y normalmente perduran^{374,375}, con una tasa de supervivencia a los 3 años de aproximadamente un 80%³⁷⁶. Aunque hay datos recientes que demuestran una incidencia acumulada de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica a los 2 años del 3,8% después de un TEP³⁷⁷, es pronto para hacer recomendaciones

sobre la incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en los supervivientes de TEP.

En resumen, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una grave aunque infrecuente consecuencia del TEP. La endarterectomía pulmonar ofrece resultados excelentes y se la considerará tratamiento de primera elección siempre que sea posible. Diversos estudios clínicos están investigando el efecto de fármacos dirigidos a la circulación pulmonar para el tratamiento de pacientes en los que la cirugía no es factible o ha fallado (*).

Embolismo pulmonar no trombótico

Embolismo séptico

El embolismo séptico hacia la circulación pulmonar es un problema clínico relativamente raro. Los émbolos pulmonares sépticos se asocian más comúnmente a la endocarditis de la válvula tricúspide, sobre todo en drogodependientes³⁷⁸, pero también en pacientes con catéteres fijos infectados y cables de marcapasos³⁷⁹ y en pacientes con tromboflebitis séptica periférica o trasplantados³⁸⁰. Típicamente estos pacientes se presentan con un cuadro de fiebre, tos y hemoptisis. El tratamiento antibiótico suele funcionar bien; sin embargo, en ocasiones es necesario eliminar la fuente embólica quirúrgicamente³⁸¹.

Cuerpos extraños intravasculares

Diversos tipos de cuerpos extraños intravasculares pueden embolizar hacia las arterias pulmonares. Entre ellos, catéteres rotos, guías de catéter y filtros de la vena cava³⁸²⁻³⁸⁴ y, más recientemente, espirales para embolización y componentes de *stents* intravasculares. La mayoría de los cuerpos extraños intravasculares se encuentran en las arterias pulmonares y el resto, en el hemicardio derecho o en la vena cava³⁸⁵. La recuperación intravascular mediante lazo suele tener éxito^{386,387}.

(*) La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC) han promovido la realización de un documento de consenso para establecer en nuestro medio los estándares de calidad adecuados para el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Se considera que la tromboendarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección en estos pacientes; su realización y la valoración de la indicación quirúrgica debe realizarse en centros especializados en tromboendarterectomía pulmonar. Esta recomendación también se recoge en la guía americana de tratamiento anticoagulante, en el epígrafe de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; tiene una recomendación del tipo IC. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:170-84. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:S454-545.

Embolismo graso

El síndrome de embolismo graso es una combinación de signos y síntomas respiratorios, hemáticos, neurales y cutáneos relacionados con un traumatismo y otros problemas quirúrgicos o médicos. La incidencia del síndrome clínico es baja (< 1%), aunque la embolización de grasa medular parece ser una consecuencia casi inevitable de las fracturas de huesos largos³⁸⁸. La presentación clínica puede ser fulminante con embolización pulmonar y sistémica de grasa, insuficiencia ventricular derecha y colapso cardiovascular³⁸⁹. Más frecuentemente, el comienzo es gradual, con hipoxemia, síntomas neurológicos, fiebre y erupción petequial, típicamente 12-36 h después de la lesión³⁹⁰. El embolismo graso se ha descrito en muchas otras situaciones³⁸⁸, como la liposucción³⁹¹ y las infusiones de propofol³⁹², y en pacientes con necrosis hepática e hígado graso³⁹³.

La patogenia del síndrome de embolismo graso no se comprende totalmente³⁹⁴. El tratamiento es de apoyo y no es específico³⁸⁸.

Embolismo gaseoso venoso

El embolismo gaseoso vascular es la entrada de aire (o gas liberado exógenamente), desde el campo quirúrgico u otra forma de comunicación con el entorno hacia la vasculatura arterial o venosa, que da lugar a efectos sistémicos³⁹⁵. Las tasas de morbimortalidad del embolismo gaseoso vascular están directamente relacionadas con el volumen de la entrada de aire y su grado de acumulación. A partir de casos clínicos de liberación intravascular de aire de forma accidental, se ha descrito que el volumen letal está entre 200 y 300 ml o 3-5 ml/kg³⁹⁶ inyectado a un ritmo de 100 ml/s³⁹⁷.

El principal efecto del embolismo gaseoso venoso es la obstrucción del tracto de salida pulmonar ventricular derecho o la obstrucción de las arteriolas pulmonares por una mezcla de burbujas de aire y coágulos de fibrina formados en el corazón. El resultado de cualquiera de estas dos situaciones es la disfunción y la insuficiencia cardiovascular. Los principales objetivos del manejo de estos pacientes son la prevención de una entrada adicional de aire, la reducción del volumen de aire que ha entrado cuando sea posible y el soporte hemodinámico³⁹⁵.

Los pacientes con sospecha de embolismo gaseoso venoso deben colocarse en decúbito lateral izquierdo con la cabeza baja. A veces se realiza una aspiración intraoperatoria con aguja para extraer las burbujas de aire grandes^{394,395}.

Numerosos casos clínicos y series de casos han ilustrado los beneficios potenciales del tratamiento hiperbárico con oxígeno, sobre todo en presencia de embolismo gaseoso de las arterias cerebrales³⁹⁵.

Embolismo por líquido amniótico

El embolismo por líquido amniótico es una complicación rara pero catastrófica, única de la gestación. Los émbolos amnióticos ocurren en 1/8.000-1/80.000 gestaciones; no obstante, estos émbolos producen altas tasas de mortalidad materna y fetal (el 80 y el 40%, respectivamente). Es un fenómeno complejo, que varía desde un grado leve de disfunción orgánica hasta coagulopatía, colapso cardiovascular y muerte.

Esta afección ocurre cuando el líquido amniótico es forzado hacia el torrente sanguíneo a través de pequeños desgarros de las venas uterinas producidos durante el parto normal. Aparecen disnea, cianosis y shock de comienzo abrupto que progresan clásicamente a colapso cardiopulmonar y edema pulmonar grave. La fisiopatología del embolismo por líquido amniótico es multifactorial y poco conocida. El diagnóstico se hace por exclusión y el manejo es de apoyo³⁹⁸.

Embolismo por talco

Muchas sustancias, como el trisilicato de magnesio (talco), el almidón y la celulosa, se utilizan como excipiente en la fabricación de fármacos. Algunos de estos fármacos (preparados como medicación oral), como las anfetaminas, el metilfenidato, la hidromorfona y el dextropropoxifeno, son triturados por los usuarios del fármaco, mezclados en líquido e inyectados por vía intravenosa. Estas partículas se quedan atrapadas dentro de la vasculatura pulmonar y pueden causar trombosis y la formación de granuloma intravascular.

Embolismo tumoral

Los émbolos tumorales intravasculares pulmonares se ven hasta en un 26% de las autopsias, pero se identifican mucho menos frecuentemente en vida³⁹⁹. El embolismo tumoral pulmonar se asemeja radiológicamente a neumonía, tuberculosis o enfermedad pulmonar intersticial. La fuente intracardiaca de émbolos tumorales pulmonares puede diagnosticarse por métodos de imagen. En un trabajo de revisión de émbolos tumorales pulmonares microscópicos asociados a disnea, Kane et al⁴⁰⁰ encontraron que los carcinomas de las glándulas prostática y mamaria eran las causas más frecuentes, seguidos por el hepatoma y luego por los carcinomas de estómago y páncreas. El tratamiento de esta entidad clínica no está muy estudiado, porque el diagnóstico suele ser post mórtem. Sin embargo, existen estudios que describen una baja tasa de éxito con la quimioterapia.

Causas raras

Varios estudios describen causas raras de embolismo pulmonar no trombótico: embolismo por algodón,

embolismo hidatídico, embolismo por aceite yodado, embolismo metálico por mercurio y embolismo por cemento (polimetilmetacrilato), origen de un embolismo pulmonar más o menos grave con gran variabilidad de síntomas.

En resumen, el embolismo pulmonar no trombótico no es un síndrome clínico diferente. Puede deberse a diversos tipos de materiales embólicos y produce un amplio espectro de presentaciones clínicas, lo que hace que el diagnóstico sea difícil. Con excepción del embolismo gaseoso y el graso grave, las consecuencias hemodinámicas de los émbolos no trombóticos suelen ser leves. El tratamiento es básicamente de apoyo, pero puede diferir según el tipo de material embólico y la gravedad clínica.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

El material suplementario se encuentra disponible en la versión *online* del *European Heart Journal* y en la página dedicada a estas guías de la página *web* de la ESC (www.escardio.org/guidelines).

El texto CME de «Guías de Práctica Clínica sobre el Manejo y Diagnóstico del Tromboembolismo Pulmonar Agudo» está acreditado por el European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC) con «2» horas de créditos externos de CME. Cada participante debe reclamar únicamente las horas de crédito que haya dedicado a esta actividad educativa. La EBAC trabaja de acuerdo con los estándares de calidad del European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), institución dependiente del European Union of Medical Specialists (UEMS). En cumplimiento con las guías EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han declarado sus potenciales conflictos de intereses que pudieran afectar a este documento. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de iniciar las actividades CME. Las preguntas sobre esta CME para este artículo están disponibles en *European Heart Journal* (http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup-cme_node;ehj) y en la página *web* de la Sociedad Europea de Cardiología (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>).

BIBLIOGRAFÍA

1. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2006;144:157-64.
2. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107 Suppl 1:19-16.

3. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107 Suppl 1:122-30.
4. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107 Suppl 1:14-8.
5. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002;122:1440-56.
6. Van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, Stein PD, Oudkerk M. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism—a critical review. *Clin Radiol*. 2001;56:838-42.
7. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1301-36.
8. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994;271:223-5.
9. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107 Suppl 1:122-30.
10. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2002;88:407-14.
11. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol*. 2004;93:1197-9.
12. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol*. 2005;95:1525-6.
13. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975;17:259-70.
14. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population—the city of Malmo, Sweden. *APMIS*. 1998;106:378-84.
15. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000;83:657-60.
16. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol*. 1989;42:135-9.
17. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-9.
18. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol*. 2004;57:1254-7.
19. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1245-8.
20. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. The Study of Men Born in 1913. *Arch Intern Med*. 1997;157:1665-70.
21. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371:387-94.
22. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005;26:77-83.
23. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007;370:1773-9.
24. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1969;2:230-2.
25. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1992;326:1240-5.
26. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*. 1998;279:458-62.
27. Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force. *JAMA*. 1992;268:1727-33.
28. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med*. 1982;73:822-6.
29. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J. Prophylaxis of venous thromboembolism. An overview. *Chest*. 1986;89 Suppl:S374-83.
30. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81:151-8.
31. Hume M, TD, Sevitt S, Thomas DP. Venous thrombosis and pulmonary embolism. Cambridge: Harvard Medical Press; 1970. p. 206-7.
32. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121:877-905.
33. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:496-501.
34. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest*. 2006;129:192-7.
35. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-6.
36. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-64.
37. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006;130:172-5.
38. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2007;147:766-74.
39. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1971;28:288-94.
40. Delcroix M, Melot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology*. 1990;72:77-84.
41. Harris P, Heath D. Pulmonary embolism. En: Harris P, Haeth D, editores. Pulmonary circulation. London: Churchill Livingstone; 1996. p. 552-4.
42. Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Lhoste F, Rapin M. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:114-7.
43. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000;48:23-33.
44. Morpurgo M, Marzagalli M. Death in pulmonary embolism. En: Morpurgo M, editor. Pulmonary embolism. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 107-14.

45. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest*. 1997;111:209-17.
46. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:870-4.
47. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1986;315:1109-14.
48. Wiedemann HP, Matthay RA. Acute right heart failure. *Crit Care Clin*. 1985;1:631-61.
49. Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. En: Morpurgo M, editor. *Pulmonary embolism*. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 89-96.
50. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet*. 1992;340:561-4.
51. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1165-71.
52. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129:997-1005.
53. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:864-71.
54. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997;112:974-9.
55. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1991;68:1723-4.
56. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*. 2000;118:33-8.
57. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1996;109:78-81.
58. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2000;86:807-9.
59. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005;25:843-8.
60. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA*. 1990;263:2753-9.
61. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet*. 2002;360:1914-20.
62. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, De Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med*. 2000;160:512-6.
63. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, De Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet*. 1999;353:190-5.
64. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144:165-71.
65. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. 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;83:416-20.
66. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*. 2001;161:92-7.
67. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295:172-9.
68. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135:98-107.
69. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J, et al. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J Emerg Med*. 2005;29:399-404.
70. Sohne M, Kamphuisen PW, Van Mierlo PJ, Buller HR. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost*. 2005;94:206-10.
71. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:812-21.
72. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2005;116:101-7.
73. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2004;44:503-10.
74. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad Emerg Med*. 2005;12:587-93.
75. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, GhaliWA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:589-602.
76. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5:296-304.
77. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352:1760-8.
78. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med*. 2004;116:291-9.
79. Kruij MJ, Slob MJ, Schijen JH, Van der HC, Buller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1631-5.
80. Leclercq MG, Lutusan JG, Van Marwijk KM, Kuipers BF, Oostdijk AH, Van der Leur JJ, et al. Ruling out clinically

- suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost.* 2003;89:97-103.
81. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 2000;109:357-61.
82. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1239-42.
83. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;95:715-9.
84. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, De Moerloose P, Slosman DO, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 1999;13:1365-70.
85. Chablotz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, De Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001;115:150-2.
86. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, et al. D-Dimer in intra-uterine growth retardation and gestational hypertension. *Thromb Res.* 1995;80:89-92.
87. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg.* 1961;48:475-89.
88. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med.* 1983;98:891-9.
89. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129:1044-9.
90. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;128:243-5.
91. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006;95:963-6.
92. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2004;91:187-95.
93. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:1071-6.
94. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317-27.
95. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography —an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277-84.
96. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med.* 1987;13 Suppl:S6-10.
97. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med.* 1992;19:355-68.
98. Howarth DM, Lan L, Thomas PA, Allen LW. ^{99m}Tc technegas ventilation and perfusion lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism. *J Nucl Med.* 1999;40:579-84.
99. Trujillo NP, Pratt JP, Talusani S, Quaife RA, Kumpe D, Lear JL. DTPA aerosol in ventilation/perfusion scintigraphy for diagnosing pulmonary embolism. *J Nucl Med.* 1997;38:1781-3.
100. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (addendum 2 to ICRP publication 53). *Ann ICRP.* 1998;28:69.
101. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med.* 1993;34:1119-26.
102. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology.* 1994;193:103-7.
103. Kruij MJ, Leclercq MG, Van der HC, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;138:941-51.
104. Ten Wolde M, Hagen PJ, MacGillavry MR, Pollen IJ, Mairuhu AT, Koopman MM, et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism: results of a management study. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1110-7.
105. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:2743-53.
106. Gray HW, McKillop JH, Bessent RG, Fogelman I, Smith ML, Moran F. Lung scanning for pulmonary embolism: clinical and pulmonary angiographic correlations. *Q J Med.* 1990;77:1135-50.
107. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest.* 1985;88:819-28.
108. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, Coates G, Gill GJ, Sackett DL, et al. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. *Arch Intern Med.* 1988;148:838-44.
109. McBride K, La Morte WW, Menzoian JO. Can ventilation-perfusion scans accurately diagnose acute pulmonary embolism? *Arch Surg.* 1986;121:754-7.
110. Spies WG, Burstein SP, Dillehay GL, Vogelzang RL, Spies SM. Ventilation-perfusion scintigraphy in suspected pulmonary embolism: correlation with pulmonary angiography and refinement of criteria for interpretation. *Radiology.* 1986;159:383-90.
111. Alderson PO, Biello DR, Sachariah KG, Siegel BA. Scintigraphic detection of pulmonary embolism in patients with obstructive pulmonary disease. *Radiology.* 1981;138:661-6.
112. Cheely R, McCartney WH, Perry JR, Delany DJ, Bustad L, Wynia VH, et al. The role of noninvasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med.* 1981;70:17-22.
113. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology.* 2008;246:941-6.
114. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans versus perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1992;69:1239-41.
115. Miniati M, Monti S, Bauleo C, Scoscia E, Tonelli L, Dainelli A, et al. A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardised pretest probability and perfusion lung scanning: a management study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1450-6.
116. 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;331:259.
117. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1387-93.
118. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve

- the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun.* 2002;23:1107-13.
119. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, Stobbe DE, Wooten W, Sayre JW, et al. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun.* 1997;18:897-906.
120. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med.* 2004;45:1501-8.
121. Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, Gordji C, Nowak B, Buell U. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J Nucl Med.* 2006;47:968-73.
122. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2000;160:293-8.
123. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132:227-32.
124. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, De Moerloose P, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2001;135:88-97.
125. Van Strijen MJ, De Monye W, Kieft GJ, Pattynama PM, Prins MH, Huisman MV. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost.* 2005;3:17-25.
126. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology.* 2001;219:629-36.
127. Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique —comparison with pulmonary angiography. *Radiology.* 1992;185:381-7.
128. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology.* 2003;227:455-60.
129. Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tarver RD, Williams MD, Shah H, et al. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology.* 2004;233:806-15.
130. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008;371:1343-52.
131. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging.* 2001;16:297-9.
132. Brunot S, Corneloup O, Latrabe V, Montaudon M, Laurent F. Reproducibility of multi-detector spiral computed tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 2005;15:2057-63.
133. Eyer BA, Goodman LR, Washington L. Clinicians' response to radiologists' reports of isolated subsegmental pulmonary embolism or inconclusive interpretation of pulmonary embolism using MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:623-8.
134. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J.* 1971;2:681-4.
135. Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol.* 1993;18:587-633.
136. Walsh PN, Greenspan RH, Simon M, Simon A, Hyers TM, Woosley PC, et al. An angiographic severity index for pulmonary embolism. *Circulation.* 1973;47 Suppl II:101-8.
137. Perrier A, Bounameaux H. Acute pulmonary embolism: diagnosis. En: Peacock AJ, Rubin L, editores. *Pulmonary circulation.* London: Arnold; 2004. p. 414-28.
138. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2002;162:2537-41.
139. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004;110:744-9.
140. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000;101:2817-22.
141. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J.* 1997;134:479-87.
142. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart.* 1997;77:346-9.
143. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med.* 2001;110:528-35.
144. Rudoni RR, Jackson RE, Godfrey GW, Bonfiglio AX, Hussey ME, Hauser AM. Use of two-dimensional echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolus. *J Emerg Med.* 1998;16:5-8.
145. Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol.* 1998; 65:101-9.
146. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2003; 21:180-3.
147. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1996;78:469-73.
148. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002;90:507-11.
149. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr.* 2005;6:11-4.
150. Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2006;98:685-90.
151. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2003;24:366-76.
152. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1998;82:1230-5.
153. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive

- pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest*. 1997;112:1310-6.
154. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*. 2001;85:628-34.
155. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszyński B, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest*. 1997;112:722-8.
156. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;79:1433-5.
157. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest*. 2005;127:1051-3.
158. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol*. 2005;99:381-8.
159. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2245-51.
160. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med*. 2004;44:490-502.
161. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85:462-8.
162. Miron SD, Wiesen EJ, Feiglin DH, Cohen AM, Bellon EM. Generation of parametric images during routine Tc-99 m PYP inhalation/Tc-99 m MAA perfusion lung scintigraphy. Technical note. *Clin Nucl Med*. 1991;16:501-5.
163. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, Fourme T, Loubieres Y, Jardin F, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med*. 1998;24:429-33.
164. Schoepf UJ, Savino G, Lake DR, Ravenel JG, Costello P. The age of CT pulmonary angiography. *J Thorac Imaging*. 2005;20:273-9.
165. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58:470-83.
166. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, De Moerloose P, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:2483-7.
167. Ghanima W, Almaas V, Aballi S, Dorje C, Nielssen BE, Holmen LO, et al. Management of suspected pulmonary embolism (PE) by D-dimer and multi-slice computed tomography in outpatients: an outcome study. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1926-32.
168. Elias A, Cazanave A, Elias M, Chabbert V, Juchet H, Paradis H, et al. Diagnostic management of pulmonary embolism using clinical assessment, plasma D-dimer assay, complete lower limb venous ultrasound and helical computed tomography of pulmonary arteries. A multicentre clinical outcome study. *Thromb Haemost*. 2005;93:982-8.
169. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost*. 2000;84:548-52.
170. Le Gal G, Righini M, Parent F, Van Strijen M, Couturaud F. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2006;4:724-31.
171. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113:577-82.
172. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:e28-e32.
173. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2004;125:1539-45.
174. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:1685-9.
175. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341:507-11.
176. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005;165:1777-81.
177. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;97:1946-51.
178. Van der Meer RW, Pattynama PM, Van Strijen MJ, Van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann II, Putter H, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005;235:798-803.
179. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmueller F, Solomon SD, Costello P, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109:2401-4.
180. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmueller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;110:3276-80.
181. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2006;26:23-39.
182. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome—initial experience. *Radiology*. 2004;230:831-5.
183. Arazo PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging*. 2003;18:207-16.
184. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, Lambertmont B, Gerard P, Dondelinger RF, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2005;60:956-61.
185. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108:e94-5.
186. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2003;22:649-53.
187. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, Van der Wall EE, Van Veldhuisen DJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2001;86:1193-6.
188. Pieralli F, Olivetto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in

- normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2006;97:1386-90.
189. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2005;26:2166-72.
190. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;107:1576-8.
191. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;107:2545-7.
192. Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;107:2082-4.
193. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2005;112:1573-9.
194. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta.* 2007;382:124-8.
195. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1—an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2003;24:1113-9.
196. Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P, Jagas J, Mikulewicz M, Wrabec K. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *J Electrocardiol.* 2004;37:219-25.
197. Punukollu G, Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2005;96:450-2.
198. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez OP, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 1988;9:534-40.
199. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, De Lourdes GM, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis.* 1995;2:227-9.
200. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2002;162:79-81.
201. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Sohne M, Ten Wolde M, et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3:508-13.
202. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation.* 2000;102:211-7.
203. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ.* 2003;326:312-3.
204. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2002;106:1263-8.
205. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1632-6.
206. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2003;123:1947-52.
207. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2003;145:821-5.
208. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116:427-33.
209. Kaczynska A, Pelters MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta.* 2006;371:117-23.
210. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2007;28:224-9.
211. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2005;96:303-5.
212. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2003;24:1651-6.
213. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1041-6.
214. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2006;27:476-81.
215. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, Cornuz J, Roy PM, Bounameaux H, et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost.* 2004;91:1232-6.
216. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2006;166:169-75.
217. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;96:478-82.
218. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation.* 1973;47 (2 Suppl II):1-108.
219. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology.* 1984;60:132-5.
220. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 1999;27:540-4.
221. Layish DT, Tapon VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest.* 1997;111:218-24.
222. Prewitt RM. Hemodynamic management in pulmonary embolism and acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med.* 1990;18:S61-9.
223. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:130-6.
224. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med.* 1985;13:1009-12.
225. Boulain T, Lanotte R, Legras A, Perrotin D. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest.* 1993;104:300-2.
226. Webb SA, Stott S, van Heerden PV. The use of inhaled aerosolized prostacyclin (IAP) in the treatment of pulmonary hypertension secondary to pulmonary embolism. *Intensive Care Med.* 1996;22:353-5.

227. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med.* 1997;23:1089-92.
228. Moreno H Jr, Tanus-Santos JE. Nitric oxide inhalation during massive pulmonary embolism. *Anesth Analg.* 1999;88:1188.
229. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung.* 2006;184:1-5.
230. Zwissler B, Welte M, Habler O, Kleen M, Messmer K. Effects of inhaled prostacyclin as compared with inhaled nitric oxide in a canine model of pulmonary microembolism and oleic acid edema. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9:634-40.
231. Demling RH. Role of prostaglandins in acute pulmonary microvascular injury. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;384:517-34.
232. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2007;35:1948-54.
233. Tanus-Santos JE, Gordo WM, Udelsmann A, Cittadino MH, Moreno H Jr. Nonselective endothelin-receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary air embolism in dogs. *Chest.* 2000;118:175-9.
234. Lee JH, Chun YG, Lee IC, Tuder RM, Hong SB, Shim TS, et al. Pathogenic role of endothelin 1 in hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1282-7.
235. Dias-Junior CA. The use of sildenafil in the therapy of massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med.* 2006;32:1284.
236. Souza-Silva AR, Dias-Junior CA, Uzuelli JA, Moreno H Jr, Evora PR, Tanus-Santos JE. Hemodynamic effects of combined sildenafil and L-arginine during acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension. *Eur J Pharmacol.* 2005;524:126-31.
237. Estagnasie P, Djedaini K, Le Bourdelles G, Coste F, Dreyfuss D. Atrial septal aneurysm plus a patent foramen ovale. A predisposing factor for paradoxical embolism and refractory hypoxemia during pulmonary embolism. *Chest.* 1996;110:846-8.
238. Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32 Suppl:S548-53.
239. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:520-6.
240. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest.* 1990;97:528-33.
241. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 1990;98:1473-9.
242. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration.* 1988;54:162-73.
243. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand.* 1978;203:465-70.
244. Tibbutt DA, Chesterman CN. Pulmonary embolism: current therapeutic concepts. *Drugs.* 1976;11:161-92.
245. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J.* 1974;1:343-7.
246. Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA.* 1974;229:1606-13.
247. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:239-45.
248. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet.* 1988;2:293-8.
249. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1057-63.
250. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y, et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J.* 1997;18:1141-8.
251. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. *Chest.* 1994;106:718-24.
252. Sors H, Pacouret G, Azarian R, Meyer G, Charbonnier B, Simonneau G. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. *Chest.* 1994;106:712-7.
253. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorff G, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation.* 1988;77:353-60.
254. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J.* 1999;138:39-44.
255. Kline JA, Hernandez-Nino J, Jones AE. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;23:101-5.
256. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legale P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006;129:1043-50.
257. 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;80:184-8.
258. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1998;82:966-70.
259. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347:1143-50.
260. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest.* 1997;111:1241-5.
261. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, Elliott CG, Friedenberg WR, Heiselman DE, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:24-30.
262. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive management. *Ann Intern Med.* 1994;121:313-7.
263. Van de WF, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in

- patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
264. Kirschner M. Ein durch die Trendelenburgsche Operation geheilter Fall von Embolie der Arteria pulmonalis. *Arch Klin Chir*. 1924;312.
265. Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, Sarabu MR, et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:819-23.
266. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1018-23.
267. Hsieh PC, Wang SS, Ko WJ, Han YY, Chu SH. Successful resuscitation of acute massive pulmonary embolism with extracorporeal membrane oxygenation and open embolectomy. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:266-7.
268. Misawa Y, Fuse K, Yamaguchi T, Saito T, Konishi H. Mechanical circulatory assist for pulmonary embolism. *Perfusion*. 2000;15:527-9.
269. Davies MJ, Arsiwala SS, Moore HM, Kerr S, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:1801-3.
270. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*. 2002;105:1416-9.
271. Doerge H, Schoendube FA, Voss M, Seipelt R, Messmer BJ. Surgical therapy of fulminant pulmonary embolism: early and late results. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;47:9-13.
272. Meyer G, Tamisier D, Sors H, Stern M, Vouhe P, Makowski S, et al. Pulmonary embolectomy: a 20-year experience at one center. *Ann Thorac Surg*. 1991;51:232-6.
273. Gray HH, Miller GA, Paneth M. Pulmonary embolectomy: its place in the management of pulmonary embolism. *Lancet*. 1988;1:1441-5.
274. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20.
275. Brady AJ, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet*. 1991;338:1186-9.
276. Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest*. 1991;100:655-8.
277. Greenfield LJ, Kimmell GO, McCurdy WC III. Transvenous removal of pulmonary emboli by vacuum-cup catheter technique. *J Surg Res*. 1969;9:347-52.
278. Kucher N, Windecker S, Banz Y, Schmitz-Rode T, Mettler D, Meier B, et al. Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. *Radiology*. 2005;236:852-8.
279. Uflacker R. Interventional therapy for pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12:147-64.
280. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: a case controlled study. *Lancet*. 1960;1:1309-12.
281. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126 Suppl:S401-28.
282. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, De Rijk M, Jagt H, Ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992;327:1485-9.
283. Raschke RA, Gollighare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med*. 1996;156:1645-9.
284. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med*. 1994;154:49-56.
285. A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A collaborative European multicentre study. *Thromb Haemost*. 1991;65:251-6.
286. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992;326:975-82.
287. Perez de Llano LA, Balloira VA, Veres RA, Veiga F, Golpe GR, Pajuelo FF. [Multicenter, prospective study comparing enoxaparin with unfractionated heparin in the treatment of submassive pulmonary thromboembolism]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:341-5.
288. Thery C, Simonneau G, Meyer G, Helenon O, Bridey F, Armagnac C, et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation*. 1992;85:1380-9.
289. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet JK, Charbonnier B, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost*. 1995;74:1432-5.
290. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire*. *N Engl J Med*. 1997;337:663-9.
291. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:409-15.
292. Kirchmaier CM, Wolf H, Schafer H, Ehlers B, Breddin HK. Efficacy of a low molecular weight heparin administered intravenously or subcutaneously in comparison with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep venous thrombosis. Certoparin-Study Group. *Int Angiol*. 1998;17:135-45.
293. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med*. 2001;134:191-202.
294. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2004;140:175-83.
295. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med*. 1995;15:119-23.
296. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1695-702.
297. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet*. 1986;2:1293-6.
298. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, et al. Heparin for 5 days as compared with 10

- days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1990;322:1260-4.
299. Junger M, Diehm C, Storiko H, Hach-Wunderle V, Heidrich H, Karasch T, et al. Mobilization versus immobilization in the treatment of acute proximal deep venous thrombosis: a prospective, randomized, open, multicentre trial. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:593-602.
300. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol.* 2004;23:206-12.
301. Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jimenez-Puente A, Sanchez-Cantalejo E, Del Toro J, Grau E, et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest.* 2005;127:1631-6.
302. Kolbach DN, Sandbrink MW, Hamulyak K, Neumann HA, Prins MH. Nonpharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD004174.
303. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995;108:978-81.
304. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest.* 2002;121:806-14.
305. Chartier L, Bera J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ, et al. Freefloating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation.* 1999;99:2779-83.
306. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol.* 2005;23:2123-9.
307. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004;22:1944-8.
308. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003;139:19-25.
309. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet.* 1985;2:515-8.
310. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1979;301:855-8.
311. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336:393-8.
312. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis, pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet.* 1992;340:873-6.
313. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332:1661-5.
314. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien Med Wochenschr.* 1999;149:66-9.
315. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995-1999. *N Z Med J.* 2002;115:257-60.
316. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18:3078-83.
317. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146-53.
318. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivetto I, Conti A, Zanobetti M, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med.* 2006;166:2151-6.
319. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-9.
320. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348:1425-34.
321. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:631-9.
322. Greenfield LJ, McCurdy JR, Brown PP, Elkins RC. A new intracaval filter permitting continued flow and resolution of emboli. *Surgery.* 1973;73:599-606.
323. Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev.* 2005;19:179-202.
324. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation.* 2005;112:416-22.
325. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci.* 2005;330:82-7.
326. Ferris EJ, McCowan TC, Carver DK, McFarland DR. Percutaneous inferior vena caval filters: follow-up of seven designs in 320 patients. *Radiology.* 1993;188:851-6.
327. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Todd SR, et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma.* 2007;62:17-24.
328. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1997;157:305-8.
329. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1991;18:345-70.
330. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973-1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44:452-7.
331. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med.* 2002;162:1170-5.
332. Ang CK, Tan TH, Walters WA, Wood C. Postural influence on maternal capillary oxygen and carbon dioxide tension. *Br Med J.* 1969;4:201-3.
333. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost.* 1989;61:189-96.
334. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology.* 2002;224:487-92.

335. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG*. 2001;108:1134-40.
336. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG*. 2002;109:1020-4.
337. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126 Suppl:S627-44.
338. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007;146:211-22.
339. Shaul WL, Hall JG. Multiple congenital anomalies associated with oral anticoagulants. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;127:191-8.
340. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med*. 1996;335:108-14.
341. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1995;50:534-41.
342. Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer*. 1998;83:180-5.
343. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost*. 1997;78:1316-8.
344. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med*. 2000;342:1953-8.
345. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:809-15.
346. Rivkin SE, Green S, Metch B, Cruz AB, Abeloff MD, Jewell WR, et al. Adjuvant CMFVP versus tamoxifen versus concurrent CMFVP and tamoxifen for postmenopausal, node-positive, and estrogen receptor-positive breast cancer patients: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1994;12:2078-85.
347. Desai AA, Vogelzang NJ, Rini BI, Ansari R, Krauss S, Stadler WM. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2002;95:1629-36.
348. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*. 2001;98:1614-5.
349. Piccioli A, Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. *Haemostasis*. 2001;31 Suppl 1:37-9.
350. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2004;2:884-9.
351. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:785-93.
352. Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost*. 1997;78:121-5.
353. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernandez-Llamazares J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004;2:876-81.
354. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ Jr, Forcier RJ, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer*. 1984;53:2046-52.
355. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Buller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost*. 1999;82:947-52.
356. Chapoutot L, Nazeyrollas P, Metz D, Maes D, Maillier B, Jennesseaux C, et al. Floating right heart thrombi and pulmonary embolism: diagnosis, outcome and therapeutic management. *Cardiology*. 1996;87:169-74.
357. The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. European Working Group on Echocardiography. *Eur Heart J*. 1989;10:1046-59.
358. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am Heart J*. 1989;118:569-73.
359. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am Heart J*. 1995;129:826-7.
360. Zerio C, Canterin FA, Pavan D, Nicolosi GL. Spontaneous closure of a patent foramen ovale and disappearance of impending paradoxical embolism after fibrinolytic therapy in the course of massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1995;76:422-4.
361. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation*. 2004;110:e454-8.
362. Bauer TL, Arepally G, Konkole BA, Mestichelli B, Shapiro SS, Cines DB, et al. Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation*. 1997;95:1242-6.
363. Morris TA, Castrejon S, Devendra G, Gamst AC. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin: a meta-analysis. *Chest*. 2007;132:1131-9.
364. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch Intern Med*. 2004;164:361-9.
365. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation*. 1999;99:73-80.
366. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med*. 2007;356:2653-5.
367. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;81:1735-43.
368. Rubin LJ, Hoepfer MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:601-7.
369. Couden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:577-83.
370. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126 Suppl:S63-71.
371. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachieri JL, Darteville P, et al. Interventional and surgical modalities of

- treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43 Suppl S:S73-80.
372. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1457-62.
373. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, Deutsch R, Blanchard D, Kapelanski DP, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:1203-11.
374. Mayer E, Dahm M, Hake U, Schmid FX, Pitton M, Kupferwasser I, et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1788-92.
375. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:523-8.
376. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1122-7.
377. Pengo V, Prandoni P. From acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ital Heart J.* 2005;6:830-3.
378. Kuhlman JE, Fishman EK, Teigen C. Pulmonary septic emboli: diagnosis with CT. *Radiology.* 1990;174:211-3.
379. Huang RM, Naidich DP, Lubat E, Schinella R, Garay SM, McCauley DI. Septic pulmonary emboli: CT-radiographic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;153:41-5.
380. Bach MC, Roediger JH, Rinder HM. Septic anaerobic jugular phlebitis with pulmonary embolism: problems in management. *Rev Infect Dis.* 1988;10:424-7.
381. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:267-76.
382. Uflacker R, Lima S, Melichar AC. Intravascular foreign bodies: percutaneous retrieval. *Radiology.* 1986;160:731-5.
383. Egglin TK, Dickey KW, Rosenblatt M, Pollak JS. Retrieval of intravascular foreign bodies: experience in 32 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164:1259-64.
384. Dotter CT, Rosch J, Bilbao MK. Transluminal extraction of catheter and guide fragments from the heart and great vessels; 29 collected cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1971;111:467-72.
385. Propp DA, Cline D, Hennenfent BR. Catheter embolism. *J Emerg Med.* 1988;6:17-21.
386. Steiner S, Schwalen A, Heintzen MP, Strauer BE. [Catheter embolization into the pulmonary artery. Interventional therapy of a rare form of pulmonary embolism]. *Pneumologie.* 2003;57:19-21.
387. Gabelmann A, Kramer S, Gorich J. Percutaneous retrieval of lost or misplaced intravascular objects. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:1509-13.
388. Mellor A, Soni N. Fat embolism. *Anaesthesia.* 2001;56:145-54.
389. Pell AC, Hughes D, Keating J, Christie J, Busuttill A, Sutherland GR. Brief report: fulminating fat embolism syndrome caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 1993;329:926-9.
390. Sevitt S. The significance and pathology of fat embolism. *Ann Clin Res.* 1977;9:173-80.
391. Laub DR Jr, Laub DR. Fat embolism syndrome after liposuction: a case report and review of the literature. *Ann Plast Surg.* 1990;25:48-52.
392. El Ebiary M, Torres A, Ramirez J, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Lipid deposition during the long-term infusion of propofol. *Crit Care Med.* 1995;23:1928-30.
393. Schulz F, Trubner K, Hildebrand E. Fatal fat embolism in acute hepatic necrosis with associated fatty liver. *Am J Forensic Med Pathol.* 1996;17:264-8.
394. Rossi SE, Goodman PC, Franquet T. Nonthrombotic pulmonary emboli. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:1499-508.
395. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, Toung TJ. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology.* 2007;106:164-77.
396. Toung TJ, Rossberg MI, Hutchins GM. Volume of air in a lethal venous air embolism. *Anesthesiology.* 2001;94:360-1.
397. Orebaugh SL. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit Care Med.* 1992;20:1169-77.
398. O'Shea A, Eappen S. Amniotic fluid embolism. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45:17-28.
399. Schriener RW, Ryu JH, Edwards WD. Microscopic pulmonary tumor embolism causing subacute cor pulmonale: a difficult antemortem diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 1991;66:143-8.
400. Kane RD, Hawkins HK, Miller JA, Noce PS. Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnea. *Cancer.* 1975;36:1473-82.