

PUESTA AL DÍA

Corazón derecho y circulación pulmonar (VII)

Enfermedad tromboembólica pulmonar. Manejo clínico de la enfermedad aguda y crónica

Adam Torbicki

Instituto Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares. Varsovia. Polonia.

La tromboembolia pulmonar cae entre las especialidades de neumología y cardiología, entre la medicina interna y la de cuidados intensivos, entre la radiología y la medicina nuclear, entre la hematología y la cirugía cardiotorácica. Según su ámbito clínico de procedencia, los médicos que se enfrentan a un paciente con tromboembolia pulmonar pueden utilizar lenguajes diferentes y estrategias terapéuticas distintas. Sin embargo, hay posibilidad de acabar con esta torre de Babel que es la tromboembolia pulmonar. Existe una apreciación creciente de que los problemas clave tanto en la embolia pulmonar aguda como en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica están relacionados con la insuficiencia del ventrículo derecho y la sobrecarga de presión. Como resultado, los cardiólogos y los especialistas en cuidados intensivos cardiacos se interesan cada vez más en conocer y combatir esta enfermedad. La Sociedad Europea de Cardiología fue la primera en elaborar una guía de práctica clínica detallada sobre la tromboembolia pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Los grupos de trabajo que participaron en la elaboración de estas guías incluían a radiólogos, neumólogos, hematólogos, intensivistas y cirujanos, lo que aseguró que el documento fuera universalmente aceptable. El objetivo de este artículo es proporcionar una visión general de la epidemiología, los factores de riesgo, el diagnóstico, el tratamiento, el pronóstico y la prevención de la tromboembolia pulmonar aguda y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, al tiempo que toma en consideración la guía de la Sociedad Europea de Cardiología e incorpora nueva evidencia cuando es necesario.

Palabras clave: *Tromboembolia pulmonar. Hipertensión pulmonar. Ventrículo derecho. Tromboembolia venosa.*

Pulmonary Thromboembolic Disease. Clinical Management of Acute and Chronic Disease

Pulmonary thromboembolism falls between the areas of pulmonology and cardiology, internal medicine and intensive care, radiology and nuclear medicine, and hematology and cardiothoracic surgery. Depending on their clinical background, physicians faced with a patient with a pulmonary thromboembolism may speak different languages and adopt different treatment approaches. Now, however, there is an opportunity to end the Tower of Babel surrounding pulmonary thromboembolism. There is a growing acknowledgement that the key clinical problems in both acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension are linked to right ventricular pressure overload and right ventricular failure. As a result, cardiologists and cardiac intensive care specialists are taking an increasing interest in understanding and combating these conditions. The European Society of Cardiology was the first to elaborate comprehensive clinical practice guidelines for pulmonary thromboembolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The task forces involved in producing these guidelines included radiologists, pulmonologists, hematologists, intensive care physicians and surgeons, which ensured that the final document was universally acceptable. The aim of this article was to provide an overview of the epidemiology, risk factors, diagnosis, treatment, prognosis and prevention of acute pulmonary thromboembolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension, while taking into account European Society of Cardiology guidelines and incorporating new evidence where necessary.

Key words: *Pulmonary thromboembolism. Pulmonary hypertension. Right ventricle. Venous thromboembolism.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Conflictos de intereses: Adam Torbicki declara ser consultor de Actelion, Bayer Schering, Eli Lilly, GlaxoSmithKline y mondoBIOTECH, haber recibido honorarios por conferencias de Bayer Schering, Eli Lilly, Actelion, Pfizer y Sanofi Aventis, y haber realizado investigaciones financiadas por Actelion, Bayer Schering, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Sanofi Aventis, mondoBIOTECH y Pfizer.

Correspondencia: Prof. A. Torbicki.
Department of Chest Medicine. Institute of Tuberculosis and Lung Diseases.
ul Płocka 26. 01-138 Varsovia. Polonia.
Correo electrónico: a.torbicki@igichp.edu.pl

INTRODUCCIÓN

La tromboembolia pulmonar (TEP) ha sido «tierra de nadie» durante décadas, a caballo entre la neumología y la cardiología, entre la medicina interna y la de cuidados intensivos, entre la radiología y la medicina nuclear, entre la hematología y la cirugía cardiotorácica. Además, los factores de riesgo más importantes para la TEP se dan de manera agrupada en pacientes con seguimiento en los departamentos de traumatología y ortopedia, neurología, oncología u obstetricia. Los médicos que

ABREVIATURAS

HBPM: heparina de bajo peso molecular.
 HNF: heparina no fraccionada.
 HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
 TCMD: tomografía computarizada multidetectores.
 TEP: tromboembolia pulmonar.
 TVP: trombosis venosa profunda.
 VD: ventrículo derecho.

afrontan la TEP utilizan idiomas diferentes y estrategias terapéuticas distintas según su ámbito clínico de procedencia. Ahora parece que hay una posibilidad de poner fin a esta «Torre de Babel» gracias a la creciente apreciación de que los problemas clínicos clave —tanto en la TEP como en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)— están relacionados con la sobrecarga de presión y la insuficiencia del ventrículo derecho (VD). Los cardiólogos, incluidos los especialistas de unidades de cuidados intensivos cardíacos, se empiezan a interesar más por el conocimiento de esta enfermedad y por la forma de combatirla. La Sociedad Europea de Cardiología (SEC) fue la primera en elaborar una guía de práctica clínica detallada sobre la TEP y la HPTEC^{1,2}. Es importante señalar que en los grupos de trabajo que elaboraron y actualizaron los documentos participaron radiólogos, neumólogos, hematólogos, intensivistas y cirujanos, con lo que se estableció una plataforma común universalmente aceptable para la comunicación. El presente texto asume la guía reciente de la ESC, con la adición de nuevas evidencias cuando es necesario.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA AGUDA**Epidemiología y factores predisponentes**

La epidemiología de la TEP es difícil de valorar dada su forma de presentación inespecífica y los frecuentes errores diagnósticos. La tasa de incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV) se sitúa probablemente entre 20 y 70 casos/100.000 habitantes^{3,4}. Aproximadamente una tercera parte de estos pacientes presentan TEP aguda y en el resto hay una trombosis venosa profunda (TVP) aislada⁵. Los datos clínicos y post mórtem obtenidos en la zona de Malmö (Suecia), donde se realizan autopsias en la mayor parte de las muertes, indicaban que la incidencia de la TEP era de aproximadamente 20/10.000 habitantes/año⁶. Aproximadamente un 10% del total de pacientes con TEP aguda fallecen en un plazo de 1-3 meses^{7,8}.

De cada 10 pacientes fallecidos en el hospital, 1 muere a causa de TEP, y 1 de cada 100 pacientes hospitalizados fallece por esta causa⁹⁻¹¹.

La TEV es consecuencia de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente y factores relacionados con el contexto. Los factores predisponentes relacionados con el paciente suelen ser de carácter permanente, mientras que los relacionados con el contexto son de tipo transitorio¹² (tabla 1). A la TEP que aparece en ausencia de todo factor obvio relacionado con el contexto se la denomina a menudo «no provocada».

Los factores predisponentes relacionados con el paciente son la edad, los antecedentes de TEV previa, el cáncer activo, la enfermedad neurológica con paresia de extremidades, los trastornos médicos que requieren reposo prolongado en cama, como la insuficiencia cardíaca o respiratoria, y la trombofilia congénita o adquirida, la terapia hormonal substitutiva y el empleo de anticonceptivos orales¹². Estos últimos dos factores pueden considerarse también relacionados con el contexto, en especial si un episodio embólico se produce de manera relativamente temprana tras el inicio de la administración hormonal. La identificación de la presencia de

TABLA 1. Factores predisponentes de enfermedad tromboembólica venosa

Factor predisponente relacionado con	El paciente	El contexto
Factores predisponentes potentes		
Fractura de cadera o de pierna		X
Artroplastia total de cadera o rodilla		X
Cirugía general mayor		X
Traumatismo grave		X
Lesión de médula espinal		X
Factores predisponentes moderados		
Cirugía artroscópica de rodilla		X
Vías venosas centrales		X
Quimioterapia		X
Insuficiencia cardíaca o respiratoria crónica	X	
Terapia hormonal substitutiva	X	X
Cáncer	X	
Terapia con anticonceptivos orales	X	X
Ictus con parálisis	X	
Embarazo/posparto		X
Tromboembolia venosa previa	X	
Trombofilia	X	
Factores predisponentes débiles		
Reposo en cama		X
Viaje prolongado		X
Edad avanzada	X	
Cirugía laparoscópica		X
Obesidad	X	
Embarazo/preparto	X	
Venas varicosas	X	

factores predisponentes y la estimación de su importancia relativa pueden ser útiles tanto en la evaluación de la probabilidad clínica con fines diagnósticos como para la toma de decisiones relativas a la prevención primaria. Lamentablemente, la TEP puede producirse en pacientes que no presentan ningún factor predisponente identificable. El porcentaje de pacientes con TEP idiopática o sin factores predisponentes fue de alrededor del 20% en el International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)¹³.

Recientemente han surgido nuevas evidencias relativas a factores predisponentes en varias áreas de especial interés o controversia:

- En un metaanálisis de 14 estudios se evaluó la influencia de los viajes como factor predisponente de TEV. Según los datos obtenidos en 4.055 casos de TEV documentados, su riesgo relativo en los viajeros aumentaba en 2,8 (intervalo de confianza [IC], 2,2-3,7). El riesgo aumentaba en un 18 y un 26% cada 2 h de aumento de duración del viaje de cualquier tipo y del viaje en avión, respectivamente¹⁴.

- En un estudio de cohorte de ámbito nacional realizado en Dinamarca, con un registro de 10,4 millones de años-mujer, que incluía a 3,3 millones de años-mujer correspondientes a mujeres que tomaban anticonceptivos orales, se observaron 4.213 episodios de trombosis venosa, incluida TEP. El riesgo absoluto global de TEV cada 10.000 años-mujer fue de 3,01 en las mujeres que no tomaban anticonceptivos orales y de 6,29 en las que sí. El riesgo disminuía según aumentaba la duración del uso y con las dosis de estrógenos más bajas. Los anticonceptivos orales con contenido de desogestrel, gestodeno o drospirenona se asociaron a un riesgo 1,5-2 veces superior al observado con levonorgestrel. Los anticonceptivos que contenían solamente progestágenos y los dispositivos intrauterinos liberadores de hormonas no se asociaron a un aumento del riesgo de trombosis venosa¹⁵.

- Con objeto de aclarar qué indicador de la obesidad describe mejor el aumento del riesgo de TEV, se efectuó un seguimiento de 27.178 varones y 29.876 mujeres de 50-64 años de edad, durante 10 años, en un estudio prospectivo. Hubo un total de 641 episodios de TEV verificados mediante la revisión de las historias clínicas. Se observó una asociación positiva del perímetro de cadera con la TEV en las mujeres, pero no en los varones, mientras que el perímetro de cintura tenía una asociación positiva con la TEV en los varones, pero no en las mujeres. Se identificaron asociaciones positivas entre la TEV y el peso corporal, el índice de masa corporal y la masa grasa corporal total¹⁶.

El misterio de la TEP idiopática está aún pendiente de explorar. Recientemente se ha observado que ciertos marcadores de la inflamación, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), el fibrinógeno y el factor VIII, están aumentados en los pacientes con TEV idiopática en comparación con «secundaria»¹⁷, lo que respalda la hipótesis de que la primera puede tener algunos factores predisponentes en común con la tromboembolia arterial¹⁸. La reciente observación de que la trombosis a una edad temprana del paciente era el factor predictivo más potente para la TEV en sus familiares (*odds ratio* [OR] = 3,27; IC del 95%, 1,68-6,38, para los pacientes de edad < 45 años en el momento de la TEV en comparación con los de edad > 71 años) ha puesto de relieve la base genética de la TEV. Es interesante señalar que la presencia de factor V Leiden o del gen de protrombina G20210A fue un factor predictivo independiente más débil para la TEV en los familiares (OR ajustada = 1,48; IC del 95%, 0,94-2,33)¹⁹. La contribución genética en la etiología de la TEV se ha evaluado recientemente con mayor detalle mediante metaanálisis en los que se ha incluido un total de 126.525 casos y 184.068 controles procedentes de 173 estudios de casos y controles²⁰. Se examinaron 21 genes y 28 polimorfismos. En la población caucásica, se observó una asociación significativa del factor V G1691A y A4070G, la protrombina G20210A y G11991A, el PAI-1 4G/5G y el fibrinógeno alfa Thr312Ala con el TEV. Es interesante señalar que tanto el factor XIII Val34Leu como el fibrinógeno beta 455 G/A mostraron un efecto protector significativo.

Aunque todos estos datos mejoran nuestro conocimiento de la fisiopatología de la TEV y respaldan en especial el concepto de un componente genético importante en la etiología de la TEV idiopática, en la actualidad no son de gran ayuda para el manejo clínico cotidiano de los pacientes.

Abordaje diagnóstico según el estadio pronóstico inicial

El enfoque actualmente utilizado ante un paciente en el que se sospecha una TEP se basa en una estratificación pronóstica inicial de los pacientes en un grupo de riesgo alto (> 15%) y otro en el que no hay un riesgo alto de muerte temprana relacionada con la TEP¹. Esta estratificación se basa por completo en la evaluación clínica, es decir, en una búsqueda de la posible presencia de *shock* o hipotensión sistémica. La hipotensión se define como una presión arterial sistólica < 90 mmHg o un descenso de ésta \geq 40 mmHg en comparación con el nivel habitual durante un mínimo de 15 min y sin una causa alternativa aparente²¹.

cientes en que a pesar de la sospecha clínica de TEP puede obviarse la anticoagulación con un riesgo aceptablemente bajo de que se produzca algún episodio nuevo de TEV en un futuro inmediato. El riesgo se define mediante la frecuencia de aparición de un episodio de TEV clínicamente manifiesto en los 3 meses siguientes y no debe superar un 1-2% (con un límite superior del IC del 95% del 3%), es decir, la tasa esperada de TEV tras una angiografía pulmonar negativa²⁶.

Este enfoque «probabilístico» es necesario para afrontar el elevado número de pacientes que presentan disnea, dolor torácico u otros signos y síntomas inespecíficos. De hecho, tan sólo en un 25-30% de estos pacientes se confirma la TEP con un estudio diagnóstico completo. Así pues, la evaluación diagnóstica debe empezar con la identificación de los pacientes con una probabilidad clínica de TEP previa a la exploración baja o moderada según las reglas de predicción de Wells o de Ginebra o según la evaluación subjetiva^{27,28}. Estos pacientes pueden ser dados de alta sin anticoagulación, basándose tan sólo en el resultado negativo de una determinación de dímero D en plasma. Los métodos de determinación del dímero D de sensibilidad moderada son suficientes para tomar una decisión de este tipo en pacientes con probabilidad clínica baja, mientras que las pruebas de alta sensibilidad permiten hacerlo también en pacientes con probabilidad clínica intermedia^{29,30}.

Dado que las concentraciones de dímero D aumentan con la edad, las comorbilidades o el embarazo³⁰⁻³³, esta prueba es más útil para la evaluación de pacientes previamente sanos que presentan una enfermedad aguda y son atendidos en el servicio de urgencias^{31,33-35}. En los pacientes con un dímero D elevado y en los que presentan una probabilidad clínica alta, son necesarias exploraciones de imagen, preferiblemente con una angio-TC multidetectores (TCMD)³⁶.

Dos ensayos clave han evaluado la utilidad diagnóstica de determinadas técnicas de imagen no invasivas clave en el contexto de la probabilidad clínica de una TEP. El estudio PIOPED³⁷ se centró en la gammagrafía pulmonar y el PIOPED II³⁸, en la TCMD. Ambos ensayos pusieron de relieve una influencia importante de la probabilidad previa a la prueba en el rendimiento diagnóstico de una exploración concreta. Así pues, las discrepancias entre las necesidades de evaluación clínica y de laboratorio requieren nuevas consideraciones diagnósticas. Un resultado negativo de la TCMD en un paciente con una probabilidad clínica de TEP elevada, de la misma forma que ocurre con una TCMD positiva (limitada a arterias subsegmentarias) en un paciente con una probabilidad previa a la prueba baja, debe motivar la realización de nuevas pruebas de verificación³⁹. Un mayor aumento del número de detectores de TC puede conducir a una notificación excesiva de émbolos pulmonares subsegmentarios distales, cuya trascendencia clínica no está clara⁴⁰.

TABLA 2. Validez de las pruebas diagnósticas según la probabilidad clínica de tromboembolia pulmonar

Criterios diagnósticos útiles para:	Probabilidad clínica de EP		
	Baja	Intermedia	Alta
Descartar la embolia pulmonar			
Angiografía pulmonar normal	+	+	+
Dímero D			
Resultado negativo, ensayo de alta sensibilidad	+	+	-
Resultado negativo, ensayo de sensibilidad moderada	+	-	-
Gammagrafía V/Q			
Gammagrafía pulmonar normal	+	+	+
Gammagrafía pulmonar no diagnóstica*	+	-	-
Gammagrafía pulmonar no diagnóstica* y ecografía de compresión venosa proximal negativa	+	+	±
Angio-TC torácica			
TC de detector único normal y ecografía de compresión venosa proximal negativa	+	+	±
Solamente TC multidetectores normal	+	+	±
Confirmación de embolia pulmonar			
Angiografía pulmonar que muestra EP	+	+	+
Gammagrafía V/Q de alta probabilidad	±	+	+
Ecografía de compresión venosa que muestra una TVP proximal	+	+	+
Angio-TC torácica			
TC que muestra EP (al menos segmentaria)	±	+	+
TC que muestra EP subsegmentaria	±	±	±

–: criterio no válido (son necesarias nuevas pruebas); +: criterio válido (no requiere otras pruebas); ±: criterio controvertido (debe considerarse la realización de nuevas pruebas); EP: embolia pulmonar; Gammagrafía V/Q: gammagrafía de ventilación-perfusión; TC: tomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda.

*Gammagrafía pulmonar no diagnóstica: gammagrafía pulmonar de probabilidad baja o intermedia según la clasificación PIOPED³⁷.

Modificado de Torbicki A et al¹.

En la tabla 2 se presenta una relación concisa de las pruebas diagnósticas y sus combinaciones validadas y se explica la probabilidad clínica de TEP¹. Esta información puede ser útil para elaborar algoritmos diagnósticos alternativos que a veces deben ajustarse de manera individualizada a la disponibilidad local limitada de pruebas de laboratorio.

Un abordaje diagnóstico que se atenga a las guías actuales se asocia a un mejor resultado⁴¹ y debe aplicarse de manera activa. Los ordenadores y programas informáticos modernos pueden ser útiles para normalizar el manejo de los pacientes en que se sospecha o se confirma una TEP aguda⁴².

Excepto en los pacientes con baja probabilidad clínica de TEP y los que presentan hemoptisis u otras contraindicaciones significativas, ante la sospecha clínica debe iniciarse una anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM), con objeto de reducir el riesgo de una recurrencia temprana de la TEP durante el tiempo necesario para completar el estudio diagnóstico¹.

Deben señalarse los intentos recientes de simplificar dos reglas de predicción anteriormente validadas⁴³⁻⁴⁶. En la puntuación de Wells, se ha propuesto una escala binomial (improbable-probable), en vez de tres niveles de probabilidad previa a la prueba (baja-intermedia-alta). Además, recientemente se ha asignado un mismo rango a todos los elementos de la puntuación de predicción, sin que ello afecte aparentemente a su rendimiento⁴³⁻⁴⁵. Se están introduciendo cambios similares en la puntuación de Ginebra⁴⁶. Aunque actualmente se ha introducido una cierta confusión, es posible que finalmente estos esfuerzos conduzcan a un uso más sencillo y generalizado de las reglas de predicción.

Se presentan constantemente nuevas ideas y métodos diagnósticos. Se ha propuesto la determinación del CO₂ teleespiratorio como posible alternativa a la determinación del dímero D, para utilizarla como complemento de la regla de predicción de Wells⁴⁷. En el estudio PIOPED II se evaluó la utilidad de ampliar la angio-TC también a una flebografía de TC. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico adicional fue desdeñable y no justificaba el aumento de exposición a la radiación³⁸. Se ha propuesto el empleo de la gammagrafía pulmonar como exploración más apropiada que la TC en el embarazo, puesto que comporta un riesgo similar para el feto, pero con menor riesgo de inducción de cáncer de mama en la madre^{48,49}. El posible papel de las exploraciones exentas de radiación, como la ecografía torácica⁵⁰⁻⁵² y la endobronquial⁵³, está pendiente todavía de ensayos de validación prospectivos que permitan establecer su utilidad ante la sospecha de TEP.

Ensayos más pequeños⁵⁴⁻⁵⁷ han señalado el papel de la resonancia magnética (RM) como exploración diagnóstica en la TEP, que se ha definido reciente-

mente en el amplio ensayo prospectivo PIOPED III. La principal limitación de la RM fue la elevada frecuencia de imágenes técnicamente inadecuadas, que osciló entre el 11 y el 52% (media, 25%) en los siete centros participantes. Por consiguiente, la angio-RM identificó tan sólo un 57% (59 de 104) de los pacientes con una TEP confirmada de manera objetiva. La angio-RM técnicamente adecuada tuvo una sensibilidad del 78% y una especificidad del 99%, y al combinarla con la flebografía de RM, estas cifras fueron del 92 y el 96%, respectivamente. Lamentablemente, tan sólo se dispuso de resultados técnicamente adecuados de ambas exploraciones⁵⁸ en la mitad de los pacientes (194 de 370).

Tratamiento inicial y evaluación pronóstica detallada

Las principales recomendaciones para el manejo inicial de la TEP aguda se resumen en la tabla 3.

Tromboembolia pulmonar de riesgo alto

Como se ha mencionado antes, los pacientes con TEP aguda que tienen un riesgo elevado de muerte temprana se identifican por la presencia de *shock* o hipotensión sistémica. El objetivo terapéutico en esos pacientes consiste no sólo en evitar una recurrencia temprana de la embolia con peligro para la vida (inicialmente mediante la administración de heparina intravenosa), sino también en facilitar una reducción de la carga del VD. Esto se puede intentar y conseguir en la mayor parte de los casos con una trombolisis intravenosa⁵⁹.

En los pacientes con TEP de alto riesgo se prefiere el empleo de HNF, iniciado de forma inmediata mediante bolo intravenoso ajustado según el peso (80 U/kg) y seguido de 18 U/kg/h, junto con una posterior infusión ajustada al uso de HBPM en función del tiempo de tromboplastina activada (TTPA)⁶⁰. No hay un consenso respecto a si debe suspenderse o no la administración de heparina durante el empleo del fármaco trombolítico y, de ser así, cuándo debe reiniciarse.

De las tres pautas de tratamiento trombolítico formalmente aprobadas para la TEP, solamente se utiliza en la actualidad la de alteplasa (activador de plasminógeno tisular recombinante) en infusión de 100 mg en 2 h, iniciada generalmente con 10 mg en bolo. Otra posibilidad es el empleo de una infusión rápida de alteplasa a la dosis de 0,6 mg/kg (máximo, 50 mg) en un plazo de 15 min, en situaciones de urgencia, como por ejemplo durante la reanimación cardiorrespiratoria⁶¹. Las pautas basadas en la administración de un bolo seguido de una infusión intravenosa prolongada de estreptocinasa o urocinasa se han sustituido en la práctica clínica por las infu-

TABLA 3. Principales recomendaciones para el tratamiento inicial en la embolia pulmonar¹

EP de alto riesgo (es decir, pacientes con <i>shock</i> o hipotensión):	
Ingreso en UCIC	Se recomiendan
Bolo/infusión i.v. de HNF ajustada según el peso	
Fármacos vasopresores si hay hipotensión	
Oxígeno si hay hipoxemia	
Tratamiento trombolítico	
Embolectomía quirúrgica	Se recomienda*
Embolectomía/fragmentación por catéter	Puede considerarse*
EP de riesgo intermedio (es decir, normotenso pero con disfunción del VD o lesión miocárdica)	
HBPM s.c. con ajuste según el peso o fondaparinux	Se recomiendan
Infusión de HNF i.v. si hay riesgo de hemorragia alto/FG baja	Se recomienda
Ingreso en UCIC y tratamiento trombolítico	Puede considerarse
EP de riesgo bajo (es decir, normotenso sin disfunción VE ni lesión miocárdica)	
HBPM s.c. con ajuste según el peso o fondaparinux	Se recomiendan
Infusión de HNF i.v. si hay riesgo alto de hemorragia/FG baja	Se recomienda
Tratamiento domiciliario tras descartar comorbilidades	Puede considerarse
EP confirmada y complicaciones hemorrágicas o recurrencia de EP a pesar del tratamiento	
Filtro de vena cava permanente o extraíble	Debe considerarse

FG: filtrado glomerular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; UCIC: unidad de cuidados intensivos coronarios; VD: ventrículo derecho.

*Si la trombolisis no da resultado o está contraindicada.

siones más rápidas de dosis altas en 1-2 h. Estas pautas eran similares a las utilizadas en el infarto agudo de miocardio, puesto que alcanzaban una lisis más rápida del coágulo, con un menor riesgo de hemorragia⁶².

Se han obtenido también resultados hemodinámicos satisfactorios en la TEP aguda con el empleo de un doble bolo de reteplasa, mediante dos inyecciones (10 U) con 30 min de separación entre ellas⁶³ o con el empleo de tenecteplasa en bolo⁶⁴. Sin embargo, ni reteplasa ni tenecteplasa han sido aprobadas formalmente hasta el momento para el tratamiento de la TEP.

En pacientes con contraindicaciones para la trombolisis y en el 10% que no obtiene mejoría a pesar del empleo de este tratamiento, debe considerarse la conveniencia de una embolectomía quirúrgica⁶⁵. Vale la pena recordar que un paciente con TEP que comporte peligro para la vida se estabiliza de inmediato tras la introducción de un *bypass* cardiopulmonar. Una serie más reciente ha aportado datos tranquilizadores en cuanto a los resultados de la embolectomía quirúrgica⁶⁶. Como alternativas cabe considerar la embolectomía a través de catéter, la fragmentación del trombo o ambas cosas, si se dispone de la experiencia y el material necesarios^{67,68}. Cuando no hay posibilidad inmediata de una intervención quirúrgica o mediante catéter en un paciente en estado crítico por TEP confirmada objetivamente, no existe casi ninguna contraindicación que impida el uso de la trombolisis¹. Excepto en los casos en que hay un antecedente reciente de hemo-

rragia cerebral o una hemorragia interna grave no controlada, debe considerarse la trombolisis, por ejemplo en pacientes operados recientemente. En estos casos es preciso prever la aparición de complicaciones hemorrágicas graves y tratarlas de inmediato. La administración intrapulmonar de agentes trombolíticos no es ni más segura ni más efectiva que la administración sistémica^{68,69}.

Tromboembolia pulmonar sin riesgo elevado

El objetivo principal del tratamiento en los pacientes normotensos con TEP es una prevención inmediata y efectiva de las recurrencias de embolias y de la extensión local de los trombos intrapulmonares. Esto debe intentarse, y suele conseguirse, con el empleo de anticoagulación, lo cual permite que predomine la trombolisis intrínseca y la retracción del trombo. La eliminación de los trombos del lecho pulmonar y el restablecimiento de una hemodinámica normal pueden requerir semanas o meses, y puede que no lleguen a ser completos⁷⁰.

El empleo de HBPM a dosis ajustada según el peso es el tratamiento de primera elección para la mayoría de los pacientes con TEP aguda documentada⁷¹⁻⁷³, incluidos los que presentan hemoptisis a causa de un infarto pulmonar. El fondaparinux en tres dosis fijas establecidas en función del peso corporal (5 mg para pacientes de menos de 50 kg, 7,5 mg para pacientes de 50-100 kg y 10 mg para pacientes de más de 100 kg de peso corporal) es una alternativa válida⁷⁴, en especial en pacientes con in-

suficiencia renal, puesto que permite una administración sin necesidad de modificar la dosis hasta valores de filtrado glomerular (FG) de tan sólo 20 ml/kg/min, en comparación con los de 30 ml/kg/min para las HBPM. Es probable que el fondaparinux no induzca la formación de anticuerpos antiplaquetarios PF4 ni una trombocitopenia «inducida por heparina». A diferencia de las HBPM, no debe usarse durante el embarazo, dada la falta de evidencia al respecto. El tratamiento con HBPM no requiere una monitorización de laboratorio, excepto en presencia de valores extremos de peso corporal, una reducción significativa del aclaramiento de creatinina o en el embarazo en el periodo previo al parto. En estas situaciones, cabe considerar un tratamiento con control de la actividad anti-Xa⁷¹. La tinzaparina, la enoxaparina y la dalteparina (en pacientes con cáncer) están aprobadas formalmente para el uso en la TEP. Sin embargo, es una práctica habitual extrapolar la evidencia existente a otras HBPM que tienen una eficacia documentada en el tratamiento de la TVP.

Se prefiere el uso de HNF intravenosa al de HBPM en diversas situaciones clínicas como las siguientes: TEP inestable y de «alto riesgo», riesgo significativo de hemorragia o insuficiencia renal grave. Es crucial el empleo de una dosis de HNF suficientemente alta para la prevención satisfactoria de los episodios recurrentes de TEP. La administración diaria de dosis intravenosas ≥ 40.000 U debe ser eficaz incluso en casos en que no hay una prolongación adecuada del TTPA (que se define como de $> 1,5$ a $2,5$ veces el valor de control), aunque una monitorización de la actividad anti-Xa podría ser aún más tranquilizadora⁷⁵.

La anticoagulación iniciada con heparinas o fondaparinux debe continuarse con un antagonista de la vitamina K (AVK). El empleo de AVK orales puede iniciarse ya en el primer día de tratamiento y mantenerse en paralelo con la administración de un anticoagulante parenteral en dosis terapéuticas durante al menos 4 días. Éste puede suspenderse sólo tras haber alcanzado un valor de la razón normalizada internacional (INR) situado dentro de los límites terapéuticos, es decir, 2-3 durante ≥ 2 días consecutivos⁷¹. En algunos pacientes en los que la monitorización de la INR óptima parece difícil, puede usarse una HBPM para la prevención secundaria a las dosis recomendadas para este fin por el fabricante, que generalmente son de un 50-75% de la dosis terapéutica plena¹. El embarazo es una situación específica en que la mayor parte de los expertos indican utilizar una dosis de HBPM de un 75-100% de la dosis terapéutica hasta el momento del parto, debido a su mayor eliminación⁷⁶.

La trombofilia no requiere modificaciones del tratamiento inicial, excepto en los casos con un déficit

significativo de antitrombina. Puede dar lugar a una resistencia a la HNF, que se manifiesta por una ausencia de prolongación del TTPA y puede corregirse con un aumento de la dosis de HNF o sustitución con antitrombina. El efecto del déficit de antitrombina en la eficacia de la HBPM es menos claro.

Tromboembolia pulmonar de riesgo intermedio

Puede considerarse también el uso de trombolisis en algunos pacientes seleccionados que no cumplen los criterios de alto riesgo de muerte temprana relacionada con la TEP¹. Una evaluación pronóstica detallada, mediante la búsqueda de una posible sobrecarga de presión/disfunción del VD o una posible lesión miocárdica, puede identificar a pacientes normotensos con un riesgo relativamente más alto.

Se ha considerado a la ecocardiografía una exploración clave para predecir la evolución intrahospitalaria en la TEP aguda^{25,77-80}. Esto se ha puesto en duda en un reciente metaanálisis en el que se incluyó a 475 pacientes normotensos con TEP; ese estudio indicó que la ecografía tenía solamente valores predictivo negativo (60%) y positivo (58%) moderados respecto a la muerte temprana⁸¹. La estandarización de unos criterios ecográficos que puedan aplicarse de manera universal en el establecimiento de los estadios pronósticos de TEP aguda es una cuestión todavía sin resolver⁸².

La TCMD, que actualmente es el método preferido para el diagnóstico de la TEP, puede detectar de forma simultánea un crecimiento del VD debido a la TEP, lo que tiene implicaciones en el pronóstico⁸³. En un metaanálisis de dos estudios en los que se incluyó a 191 pacientes normotensos con TEP, se observó un valor predictivo negativo global del 58% y un valor positivo del 57% para la dilatación del VD en la TC respecto a la predicción de una muerte temprana⁸¹.

Los péptidos natriuréticos proporcionan una perspectiva sobre la función ventricular, incluida la causada por TEP aguda, que no se basa en métodos de imagen⁸⁴⁻⁸⁷. Un metaanálisis en el que se incluyó a un total de 1.132 pacientes observó que el aumento de las concentraciones plasmáticas de BNP/NT-proBNP estaba relacionado con un riesgo significativo de muerte temprana (OR = 7,6; IC del 95%, 3,4-17)⁸⁸. El valor pronóstico de los péptidos natriuréticos puede mejorar cuando se consideran conjuntamente con la ecocardiografía⁸⁹ o los datos clínicos⁹⁰.

Aunque todos los indicadores de la disfunción VD citados parecen útiles para la estratificación pronóstica en los pacientes normotensos, es decir, pacientes con TEP que por lo demás «no están en

alto riesgo», no se han definido unos valores de corte universales y en la actualidad no pueden formularse recomendaciones terapéuticas al respecto. Concretamente, la sobrecarga/disfunción del VD por sí sola no parece justificar el uso sistemático de pautas de tratamiento más invasivas como la trombolisis o la embolectomía²⁴.

Igual que ocurre en el síndrome coronario agudo, las troponinas cardíacas pueden detectarse en hasta un 50% de los pacientes con TEP aguda⁹¹. En un metaanálisis en el que se incluyó a 1.985 pacientes de 20 estudios, se ha descrito un aumento del riesgo de muerte (OR = 5,24; IC del 95%, 3,28-8,38) en los pacientes con concentraciones de troponina elevadas⁹². Al realizar una evaluación similar limitada a 1.366 pacientes normotensos incluidos en nueve estudios, se observó que la elevación de la troponina no contribuía por sí sola al establecimiento de estadios pronósticos satisfactorios⁹³. No se ha evaluado todavía la utilidad de las determinaciones de troponina de alta sensibilidad en la TEP. Otros marcadores de la lesión o la isquemia miocárdica con posible utilidad pronóstica en la TEP son las proteínas transportadoras de ácidos grasos de tipo cardíaco (H-FABP)⁹⁴⁻⁹⁷ y el factor de crecimiento y diferenciación 15 (GDF-15)⁹⁸.

Lamentablemente, el valor predictivo positivo en cuanto a la mortalidad es bajo y el valor de corte óptimo no se ha establecido de manera universal para ninguno de los biomarcadores específicos indicadores de una lesión miocárdica. Con un único marcador de riesgo que sea «positivo» según los criterios locales, basta para considerar que un paciente tiene un «riesgo intermedio» de muerte temprana (un 3-15% de mortalidad hospitalaria o a 30 días). Es probable que los signos de lesión miocárdica y disfunción tengan un valor aditivo. Dado que aproximadamente un 25% de los pacientes con riesgo intermedio tienen un curso clínico complicado²⁴, debe plantearse una monitorización estricta por telemetría o en la unidad de cuidados intensivos, con objeto de poder aplicar un tratamiento inmediato de «rescate» (la denominada estrategia de «espera vigilante»). Para 2012 se espera disponer de los resultados de un estudio controlado y aleatorizado, largamente esperado, en el que se valora el posible efecto beneficioso de la trombolisis en comparación con la heparina sola en pacientes con TEP aguda que presentan signos ecocardiográficos de sobrecarga del VD y un aumento de la troponina plasmática (estudio PEITHO).

Tromboembolia pulmonar de riesgo bajo

La TEP de riesgo bajo puede diagnosticarse en pacientes en los que se han determinado los marcadores de disfunción del VD y lesión miocárdica,

pero han dado resultados negativos. Sin embargo, la evolución de los pacientes también puede verse influida por las comorbilidades y el estado general. Recientemente, se ha validado un Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) en poblaciones amplias de pacientes con TEP^{99,100}, y se ha observado que permite identificar a los pacientes con tasas muy bajas de acontecimientos adversos¹⁰¹. Este índice tiene en cuenta factores como edad, sexo y comorbilidades, taquicardia, taquipnea, hipotensión, hipotermia, hipoxemia y confusión. Un valor bajo del índice PESI puede facilitar las decisiones relativas a un alta rápida en los pacientes de bajo riesgo con TEP aguda y seguir tratamiento domiciliario.

Prevención secundaria a largo plazo

Tras un episodio documentado de TEP, la prevención de las recurrencias es prioritaria. Sin ella, hasta un 50% de los pacientes puede sufrir un episodio recurrente en los primeros 3 meses¹⁰². Mientras que la TEP provocada exige sólo 3 meses de anticoagulación, con un riesgo desdeñable de recurrencia tardía, se considera que la TEP no provocada es una enfermedad que persiste durante toda la vida del paciente. La frecuencia de las recurrencias parece ser independiente de la manifestación clínica inicial de TEV, pero la recurrencia de la TEV es 3 veces más probable que se manifieste en forma de TEP si el episodio clínico inicial ha sido una TEP que si ha sido una TVP¹⁰³. Sin embargo, la mayoría de los datos disponibles se refieren a la TVP y no a la TEP sola, e indican una tasa de recurrencias de al menos un 30% al cabo de 8-10 años¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. El tratamiento con AVK es muy efectivo para reducir el riesgo de recurrencia de tromboembolia en hasta un 90%¹⁰⁷. Sin embargo, el riesgo de recurrencia reaparece tras la suspensión de esta medicación, sea cual sea el tiempo en que se haya utilizado^{108,109}. Tras una TEP no provocada, las indicaciones para una anticoagulación oral más prolongada o indefinida deben evaluarse de forma individualizada tras un mínimo de 3 meses de prevención secundaria inicial. En esta población de pacientes hay una clara necesidad de nuevos marcadores adicionales que permitan mejorar la estratificación del riesgo de recurrencia de TEV. La determinación del dímero D 1 mes después de suspendida la administración de AVK puede ayudar. Los pacientes con una concentración anormal de dímero D en plasma deben reanudar la anticoagulación, dado el riesgo relativamente elevado de recurrencias¹¹⁰. Los depósitos trombóticos persistentes detectados mediante ecografía con compresión venosa en el sistema venoso profundo constituyen otro indicador de aumento del riesgo de recurrencia en la TEP idiopática¹¹¹.

Aun siendo eficaz, la prescripción sistemática de prevención indefinida con anticoagulación es cuestionable si se tiene en cuenta el aumento del riesgo de hemorragias graves^{1,71,107,112}. De hecho, la anticoagulación crónica previene la recurrencia de TEV a costa de una tasa de hemorragias graves de un 3-4% en los ensayos clínicos y de hasta un 5-9% en la práctica clínica habitual¹¹³. Las complicaciones hemorrágicas aparecidas durante los primeros 3 meses de tratamiento son un importante factor determinante de la mortalidad. De los 407 pacientes seguidos en el registro RIETE que presentaron una hemorragia grave durante el periodo de estudio, 133 (33%) fallecieron en los 30 días siguientes (la mitad de ellos a causa de hemorragias)¹¹⁴. Así pues, es importante volver a evaluar periódicamente las indicaciones y contraindicaciones para continuar con la prevención de la TEV, teniendo en cuenta también las preferencias de los pacientes⁷¹.

Las terapias antiagregantes plaquetarias combinadas de dos fármacos que se aplican después de muchas intervenciones cardiovasculares constituyen una nueva dificultad para la anticoagulación profiláctica a largo plazo. Los filtros venosos parecen reducir la mortalidad cuando se implantan a causa de complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con anticoagulantes en los primeros 3 meses tras un episodio de TEV. En el registro RIETE, la colocación de un filtro de vena cava fue la única variable asociada de forma independiente a una incidencia menor de hemorragias mortales (OR = 0,1; IC del 95%, 0,01-0,79) y de mortalidad por todas las causas (OR = 0,21; IC del 95%, 0,07-0,63). La suspensión de la anticoagulación se asoció a un aumento del riesgo de muerte (OR = 2,31; IC del 95%, 1,37-3,94)¹¹⁴.

Se recomienda anticoagulación por tiempo indefinido tras un segundo episodio de TEV no provocada. Los pacientes con trombofilia o cáncer activo también son candidatos a empleo indefinido de anticoagulación con AVK. En los pacientes con cáncer se necesita una prevención secundaria con HBPM en vez de AVK, puesto que su evolución parece mejorar, al menos cuando se administra durante los primeros 6 meses siguientes a un episodio de TEV agudo^{115,116}.

Actualmente están en estudio anticoagulantes de nueva generación, en su mayor parte de tipo anti-Xa y agentes antitrombóticos directos, para la profilaxis y el tratamiento de la TEV, y es posible que sean útiles para mejorar el equilibrio entre eficacia en la prevención y riesgo de hemorragia¹¹⁷.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

La HPTEC puede diagnosticarse si se visualizan trombos organizados en arterias pulmonares princi-

pales, lobulares, segmentarias o subsegmentarias en un paciente con hipertensión pulmonar (HP) precapilar, es decir, con una presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg, una resistencia vascular pulmonar (RVP) > 2 UI y una presión de oclusión arterial pulmonar ≤ 15 mmHg.

Epidemiología y factores predisponentes

La HPTEC es una consecuencia poco frecuente de la TEP aguda. Hasta hace poco se pensaba que solamente en un 0,1-0,5% de los pacientes con TEP aguda se desarrollaba HPTEC¹¹⁸, mientras que en la inmensa mayoría los tromboémbolos del lecho pulmonar se eliminaban principalmente mediante la actividad trombolítica endógena¹¹⁹. Estudios más recientes indican una prevalencia de la HPTEC superior, que alcanza el 3,1 y el 3,8%, a 1 y 2 años de un episodio embólico respectivamente¹²⁰. Un estudio multicéntrico prospectivo observacional de 259 pacientes tras un primer episodio de TEP puso de relieve una incidencia total de HPTEC del 0,8% durante 46 meses de observación, con una incidencia el doble de alta (1,5%) en los pacientes con TEP idiopática¹²¹.

Se considera que la HPTEC se debe principalmente a la trombolisis endógena interrumpida tras un episodio tromboembólico¹²². Se han identificado pocos factores de riesgo protrombóticos en los pacientes con la enfermedad y sólo un 50% de los pacientes con una HPTEC documentada tienen antecedentes identificables de TEP aguda¹²³. Otros trastornos médicos asociados a la HPTEC son los siguientes: esplenectomía, válvula ventricular para el tratamiento de la hidrocefalia, osteomielitis crónica y enfermedad inflamatoria intestinal¹²⁴.

Abordaje diagnóstico

Toda limitación de la capacidad de ejercicio de nueva aparición y motivada por la disnea obliga a considerar la posibilidad de una HPTEC entre sus posibles causas. Esto es especialmente cierto (aunque no de forma exclusiva) en los pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. Debe tenerse en cuenta también la posibilidad de HPTEC en todos los pacientes con signos ecocardiográficos de sobrecarga de presión del VD si se han descartado las causas frecuentes de HP.

La indicación sistemática de un examen ecocardiográfico prospectivo en los pacientes asintomáticos que han sobrevivido a una TEP aguda o a una HPTEC es cuestionable. Un reciente estudio prospectivo realizado en Países Bajos, de examen sistemático en 866 pacientes con antecedentes de TEP aguda, ha mostrado el 0,57% (IC del 95%, 0,02%-1,2%) de prevalencia de HPTEC, que tam-

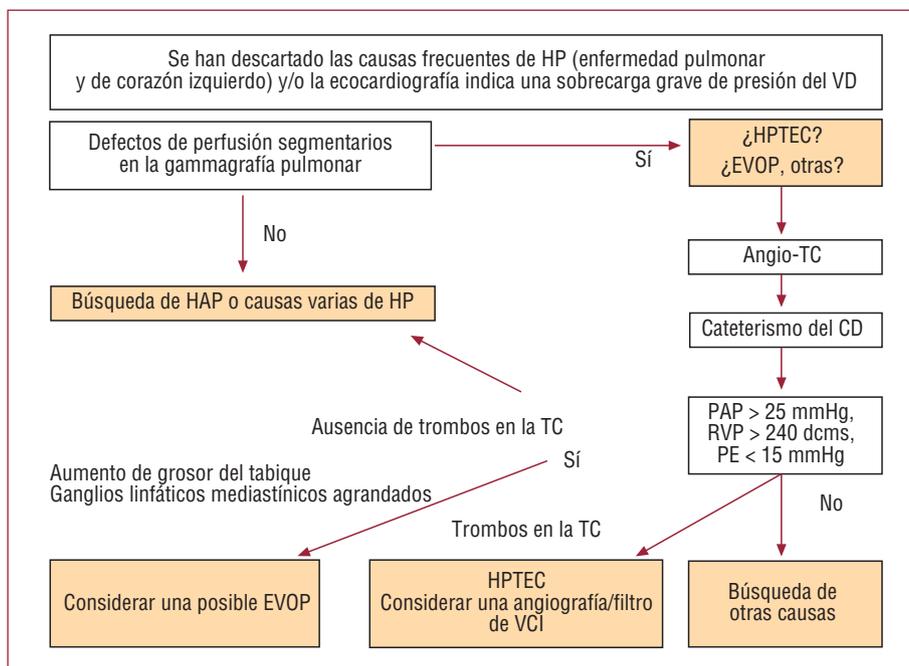


Fig. 2. Abordaje diagnóstico propuesto para los pacientes con signos ecocardiográficos de sobrecarga de presión ventricular derecha inexplicada. CD: corazón derecho; dcms: $\text{dyn} \times \text{cm} \times 5^{-5}$; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAP: presión arterial pulmonar; PE: presión enclavada; RVP: resistencia vascular pulmonar; TC: tomografía computarizada; VCI: vena cava inferior; VD: ventrículo derecho.

bién fue más alto (1,5%; IC del 95%, 0,08%-3,1%) en los casos idiopáticos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con HPTEC ya habían sido identificados por la presencia de signos y síntomas clínicos. Esto ocurrió antes de que se los invitara a participar en el examen ecocardiográfico formal sistemático; este examen tuvo un rendimiento diagnóstico adicional muy bajo para la HPTEC, y no resultó útil en la práctica según lo indicado por los autores¹²⁵. En la figura 2 se presenta un algoritmo que puede ser útil para planificar la estrategia diagnóstica ante la sospecha de una HPTEC.

Contrariamente a lo que sucede en la TEP aguda, la gammagrafía de perfusión pulmonar sigue teniendo un papel importante en el diagnóstico diferencial de la HP crónica. Es un instrumento excelente para la detección sistemática de la HPTEC¹²⁶. Una gammagrafía de perfusión normal permite descartar la HPTEC, mientras que la presencia de defectos múltiples debe motivar la realización de nuevas exploraciones de imagen con fines diagnósticos. La angio-TC es el siguiente paso recomendado. Si pueden visualizarse trombos murales, bandas intraluminales o membranas, la HPTEC es muy probable. Un patrón de perfusión en mosaico en la TC de alta resolución es una observación frecuente que respalda el diagnóstico. Según la extensión y el carácter de las lesiones intrapulmonares, y según la experiencia local, la angiografía pulmonar clásica puede ser necesaria o no para aceptar la indicación quirúrgica. Si se realiza, facilita la identificación no sólo de los depósitos postrombóticos murales organizados, sino también de redes o bandas residuales, posibles restos fibrosos de trombos que

pueden contribuir a aumentar la RVP. Así pues, las alteraciones intravasculares que se observan en la HPTEC son diferentes de las que se dan en la TEP aguda¹²⁶. En la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es de destacar que pueden encontrarse trombos organizados situados en las arterias pulmonares proximales, sobre todo en los pacientes con síndrome de Eisenmenger. Estos depósitos pueden ser consecuencia de la estasis local en arterias muy dilatadas y no tienen consecuencias hemodinámicas directas, excepto por la posible embolización de arteria a arteria. Las anomalías de las arterias pulmonares, los tumores vasculares (como angiosarcomas o leiomiomas), la arteritis de Takayasu y la fibrosis mediastínica pueden causar problemas diagnósticos importantes, puesto que se parecen a una HPTEC cuando se evalúan con métodos de diagnóstico por imagen¹²⁷⁻¹²⁹. La interpretación de las imágenes y las decisiones diagnósticas y terapéuticas ante la sospecha de HPTEC requieren una especial experiencia y un enfoque multidisciplinario, por lo que deben quedar únicamente en manos de centros de referencia especializados.

Tratamiento

La HPTEC avanzada, si no se trata, tiene muy mal pronóstico. Ello se debe no sólo a los depósitos postembólicos persistentes, sino también al remodelado de las arteriolas pulmonares, similar al que se observa en la HAP, que aumenta de forma progresiva la poscarga del VD¹³⁰. Los datos históricos relativos a pacientes con HPTEC en los que se ha utilizado solamente un tratamiento de sostén indican

una mortalidad de un 30-80%, según el valor de PAP media existente en el momento de la presentación inicial (> 30 mmHg y > 50 mmHg respectivamente)¹³¹. Los pacientes con HPTEC pero con un valor de PAP media < 30 mmHg presentaron una mortalidad del 12% durante un periodo de 18,7 meses de seguimiento, que contrastaba con la mortalidad del 50% observada en los pacientes con una PAP media > 30 mmHg¹³².

Tratamiento quirúrgico

La endarterectomía pulmonar (EAP) quirúrgica es la forma de tratamiento preferida en los pacientes con HPTEC^{123,126}.

En 1973, Kenneth Moser y Nina Braunwald, del UC San Diego, describieron el empleo eficaz de esta intervención¹³³. Desde entonces, la EAP se ha realizado con la ayuda de un *bypass* cardiopulmonar y requiere periodos remitentes de hipotermia profunda, lo que impide un sangrado retrógrado procedente de la circulación bronquial y permite la extracción de la íntima de la arteria pulmonar, llegando hasta las ramas segmentarias y a veces subsegmentarias, junto con los depósitos postrombóticos organizados intraluminales adheridos a ella. Si la endarterectomía bilateral completa se realiza de forma técnicamente satisfactoria y se controlan las posibles complicaciones perioperatorias, como la hemorragia o el edema pulmonar de reperfusión, la mejoría clínica hemodinámica y pronóstica a largo plazo puede ser extraordinaria¹³⁴. La mayor parte de los centros utilizan de forma sistemática la implantación de filtros de vena cava antes de la EAP para prevenir la recurrencia perioperatoria o tardía de TEP. Esto se produce a veces en pacientes con un resultado excelente de la EAP que no mantienen de manera adecuada la anticoagulación crónica al considerar que están curados de la enfermedad.

Recientemente, algunos cirujanos que realizan EAP se han mostrado contrarios a la implantación de filtros de vena cava, ya que pueden dificultar la aplicación de sistemas de apoyo vital extracorpóreos (*extracorporeal life support systems* [ECLS]). Estas intervenciones pueden salvar la vida de pacientes con insuficiencia del VD o respiratoria grave en el postoperatorio inmediato¹³⁵. Los filtros venos extraíbles podrían ser una solución, pero en este contexto clínico todavía no hay experiencia.

La endarterectomía puede no ser eficaz en todos los pacientes. Depende principalmente de la contribución relativa del elemento postrombótico proximal y del elemento proliferativo distal en la elevación de la RVP y el aumento de la poscarga del VD. Jamieson et al¹³⁶ describieron cuatro tipos de hallazgos intrapulmonares observados durante las intervenciones de EAP que se correlacionaron

con el pronóstico. En la mayoría de los pacientes con HPTEC que son posibles candidatos a una intervención quirúrgica, la decisión respecto a su operabilidad está relativamente clara. En los demás, otros métodos más sofisticados basados en la evaluación Doppler de la onda de PAP reflejada, la determinación de la partición de la RVP o las pruebas de reactividad vascular pulmonar¹³⁷⁻¹⁴⁰ pueden aportar alguna ayuda. Sin embargo, aún existe un grupo de pacientes significativo en los que no hay ningún método que permita predecir preoperatoriamente de manera inequívoca el resultado hemodinámico final de la cirugía.

Las indicaciones universalmente aceptadas para la EAP son:

- Clase funcional III o IV de la OMS.
- RVP > 300 dyn \times s \times cm⁻⁵.
- Alteraciones proximales localizadas en arterias pulmonares principales, lobulares o segmentarias.
- Ausencia de comorbilidades graves.

Los principales indicadores de un resultado satisfactorio de la EAP son¹⁴¹:

- Experiencia del cirujano y del equipo.
- Concordancia entre la RVP y el porcentaje de oclusión del lecho arterial pulmonar.
- RVP preoperatoria $< 1.000-1.200$ dyn \times s \times cm⁻⁵.
- Ausencia de comorbilidades específicas (esplenectomía, *shunt* ventriculoauricular).
- RVP postoperatoria inmediata < 500 dyn \times s \times cm⁻⁵.

En algunos pacientes, la oclusión unilateral completa produce una limitación del ejercicio pese a que las alteraciones hemodinámicas en reposo sean relativamente leves. Esto se debe principalmente al aumento del espacio muerto en el pulmón no perfundido y puede ser también una indicación para la EAP¹⁴². Sin embargo, por razones que no están del todo claras, las oclusiones de la arteria pulmonar unilateral se asocian a un riesgo elevado de recidiva tras la EAP¹⁴³, y es preciso tener en cuenta este hecho al evaluar la indicación quirúrgica en un paciente.

La experiencia y el enfoque multidisciplinario son esenciales para alcanzar un resultado satisfactorio en la cirugía de la HPTEC. Los datos del centro de San Diego, en el que se han realizado más de 2.000 intervenciones de EAP, indican que la mortalidad inicial del 20% se redujo al 4,5% para las intervenciones realizadas después de 2004^{144,145}.

Tratamiento médico

A todos los pacientes con HPTEC se les debe aplicar anticoagulación durante toda la vida, gene-

TABLA 4. Datos principales de los ensayos controlados y aleatorizados del tratamiento médico dirigido en los que se incluyó a pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

Ensayo	Fármaco activo	Pacientes	Tiempo (semanas)	Δ 6MWT (m)	Δ RVP (J. Wooda)	NT-proBNP (pg/ml)
Olschewski et al (2002) ¹⁴⁸	Iloprost	33	12	NS	-	-
	Placebo	24				
Jais et al (2009) ¹⁴⁷	Bosentán	77	16	2,2	-24%	-622
	Placebo	80		NS	p < 0,0001	p < 0,0003
Suntharalingam et al (2008) ¹⁴⁹	Sildenafil	9	12	17,5	-5,3%	-278
	Placebo	10		NS	p = 0,04	NS

6MWT: prueba de los 6 min de marcha; RVP: resistencia vascular pulmonar.

ralmente con un AVK, para prevenir la recurrencia de la TEP y la extensión local de los trombos a arterias y arteriolas pulmonares y a la microcirculación pulmonar¹²⁴. Esto es aplicable tanto antes como después de la EAP (incluidos los pacientes a los que se han implantado filtros de vena cava), así como en los pacientes que sólo reciben tratamiento médico.

En los pacientes sintomáticos, debe considerarse el uso de medidas de sostén similares a las recomendadas en la HAP²; esto incluye el uso de diuréticos en pacientes con insuficiencia del VD y oxigenoterapia en los pacientes con hipoxemia. Se debe recomendar también la vacunación contra la gripe y evitar el embarazo y la actividad física excesiva.

A pesar de la mejora de la técnica quirúrgica y de la experiencia, todavía hay casi un 50% de pacientes con HPTEC sintomática que reciben únicamente tratamiento médico. Esto se debe principalmente a las alteraciones distales inoperables o a las comorbilidades^{123,141,145}. Además, en un 10% de los pacientes, la HP persiste después de la EAP debido a que quedan depósitos distales o a la contribución del remodelado arteriolar^{123,141,145}. Han surgido posibles indicaciones para un tratamiento dirigido en la HPTEC debido a la creciente evidencia favorable respecto al tratamiento vasodilatador y antirremodelado en la HAP¹⁴⁶ que han estimulado la realización de ensayos clínicos.

Las posibles indicaciones para el tratamiento médico en la HPTEC son:

- Enfermedad distal considerada inoperable.
- Comorbilidades que aumentan prohibitivamente el riesgo de la cirugía.
- Como tratamiento puente para la EAP o el trasplante en pacientes con alto riesgo.
- HP persistente a pesar de la EAP.

Varias series piloto de pequeño tamaño y estudios de casos y controles han respaldado el concepto de la terapia médica dirigida en la HPTEC. Sin embargo, la evidencia fiable basada en ensayos prospectivos, aleatorizados, controlados y con inclusión

de un grupo placebo todavía no es concluyente. Los principales resultados de tres ensayos llevados a cabo en la HPTEC¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ se indican en la tabla 4. Dos de estos ensayos fueron de pequeño tamaño. El único que dispuso de la potencia estadística necesaria para detectar una diferencia significativa entre el grupo de tratamiento activo y el grupo control fue el ensayo BENEFIT. En ese estudio se incluyó a pacientes con HPTEC inoperable o con HP que persistía más de 6 meses después de la EAP. Los criterios de valoración coprimarios independientes fueron el cambio de la RVP expresado como porcentaje del valor basal y el cambio respecto al valor basal en la distancia recorrida durante 6 min, tras 16 semanas de tratamiento con bosentán 125 dos veces al día o con placebo. Los criterios de valoración cosecundarios fueron el cambio de la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud respecto a la situación basal y otros parámetros hemodinámicos. El ensayo puso de manifiesto un efecto estadísticamente significativo del tratamiento con bosentán en comparación con placebo en cuanto a la RVP, con una reducción respecto al valor basal del 24,1% (IC del 95%, -31,5% a -16%; p < 0,0001) a las 16 semanas¹⁴⁷. El otro criterio de valoración coprimario, la distancia recorrida en 6 min, no llegó a alcanzarse, y la mejora media en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo placebo fue de sólo +2,2 m (IC del 95%, -22,5 a 26,8 m; p = 0,5449). Hubo varios parámetros clínicamente relevantes que presentaron una mejoría significativa en los pacientes asignados aleatoriamente a bosentán, en comparación con los tratados con placebo, como la resistencia pulmonar total y el índice cardíaco, así como las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP. El tratamiento con bosentán se toleró bien. Aún no está claro cómo puede explicarse la discrepancia entre los resultados hemodinámicos y los funcionales. Se ha señalado que se produce una pérdida de condicionamiento físico que retrasa la recuperación funcional en los pacientes con HPTEC, debido a las comorbilidades y a la edad más avanzada, en comparación con lo observado en la HAP.

En un reciente estudio retrospectivo observacional de 355 pacientes tratados con EAP en San Diego entre 2005 y 2007, no pareció haber un efecto beneficioso con el tratamiento preoperatorio de bosentan, sildenafil o epoprostenol (utilizados en monoterapia o de forma combinada) en comparación con lo observado en 244 pacientes que recibieron solamente un tratamiento de sostén. La terapia dirigida produjo un retraso en la derivación de los pacientes al tratamiento quirúrgico, pero no influyó en el curso postoperatorio¹⁵⁰. A pesar de que estos datos no son concluyentes, una parte significativa de los pacientes con HPTEC en todo el mundo recibe tratamiento con una farmacoterapia dirigida. Un amplio registro europeo de HPTEC recientemente completado deberá aportar mayor información sobre las estrategias diagnósticas y terapéuticas y sobre los resultados actualmente obtenidos en los pacientes con HPTEC en Europa. Y lo que es más importante, la mayoría de los nuevos fármacos estudiados en el tratamiento de la HAP se estudian también de forma paralela en pacientes con una HPTEC inoperable y «persistente». Esto resultará útil para llevar a cabo una evaluación objetiva de la utilidad y el lugar que debe ocupar el tratamiento médico específico en estas indicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315.
2. Task FM, Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
3. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158:585-93.
4. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151:933-8.
5. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107 Suppl 1:I4-8.
6. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population—the city of Malmo, Sweden. *APMIS*. 1998;106:378-84.
7. Aujesky D, Jiménez D, Mor MK, Geng M, Fine MJ, Ibrahim SA. Weekend versus weekday admission and mortality after acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2009;119:962-8.
8. 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 TromboEmbólica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-6.
9. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64.
10. Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ, Ward VP, Kakkar VV. The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis*. 1996;26:65-71.
11. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*. 1991;302:709-11.
12. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107 Suppl 1:I9-6.
13. 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.
14. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2009;151:180-90.
15. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:B2890.
16. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjonneland A, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Circulation*. 2009;120:1850-7.
17. Luxembourg B, Schmitt J, Humpich M, Glowatzki M, Dressler D, Seifried E, et al. Cardiovascular risk factors in idiopathic compared to risk-associated venous thromboembolism: A focus on fibrinogen, factor VIII, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). *Thromb Haemost*. 2009;102:668-75.
18. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008;117:93-102.
19. Couturaud F, Leroyer C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS, Wells PS, et al. Factors that predict risk of thrombosis in relatives of patients with unprovoked venous thromboembolism. *Chest*. 2009;136:1537-45.
20. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost*. 2009;102:360-70.
21. 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.
22. 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.
23. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pachó R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*. 2001;85:628-34.
24. 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.
25. 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.

26. Van Beek EJ, Brouwer 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.
27. 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.
28. 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.
29. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, De Moerluse 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.
30. Sohne M, Kruip MJ, Nijkeuter M, Tick L, Kwakkel H, Halkes SJ, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1042-6.
31. Righini M, Le GG, De LS, 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.
32. Nijkeuter M, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: Is there a role for D-dimer as a stand-alone test? *Crit Care Med.* 2006;34:2701-2.
33. Carrier M, Lee AY, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res.* 2008;123:177-83.
34. 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.
35. 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.
36. Righini M, Le GG, 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.
37. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263:2753-9.
38. 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.
39. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology.* 2007;242:15-21.
40. Douma RA, Hofstee HM, Schaefer-Prokop C, Van Waesberghe JH, Lely RJ, Kamphuisen PW, et al. Comparison of 4- and 64-slice CT scanning in the diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2010;103:242-6.
41. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le GC, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2006;144:157-64.
42. Roy PM, Durieux P, Gillaizeau F, Legall C, Armand-Perroux A, Martino L, et al. A computerized handheld decision-support system to improve pulmonary embolism diagnosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:677-86.
43. 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.
44. 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.
45. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;99:229-34.
46. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le GG, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008;168:2131-6.
47. Hennes AR, Newman AL, Rosenbaum B, Barrett TW, Zhou C, Rice TW, et al. Bedside end-tidal CO₂ tension as a screening tool to exclude pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2010;35:735-41.
48. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:1223-7.
49. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol.* 2009;114:124-9.
50. Mathis G, Blank W, Reissig A, Lechleitner P, Reuss J, Schuler A, et al. Thoracic ultrasound for diagnosing pulmonary embolism: a prospective multicenter study of 352 patients. *Chest.* 2005;128:1531-8.
51. Pfeil A, Reissig A, Heyne JP, Wolf G, Kaiser WA, Kroegel C, et al. Transthoracic sonography in comparison to multislice computed tomography in detection of peripheral pulmonary embolism. *Lung.* 2010;188:43-50.
52. Lichtenstein DA, Meziere GA, Lagoueyte JF, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest.* 2009;136:1014-20.
53. Aumiller J, Herth FJ, Krasnik M, Eberhardt R. Endobronchial ultrasound for detecting central pulmonary emboli: a pilot study. *Respiration.* 2009;77:298-302.
54. Blum A, Bellou A, Guillemin F, Douek P, Laprevote-Heully MC, Wahl D, et al. Performance of magnetic resonance angiography in suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2005;93:503-11.
55. Fink C, Ley S, Schoenberg SO, Reiser MF, Kauczor HU. Magnetic resonance imaging of acute pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 2007;17:2546-53.
56. Haage P, Piroth W, Krombach G, Karaagac S, Schaffter T, Gunther RW, et al. Pulmonary embolism: comparison of angiography with spiral computed tomography, magnetic resonance angiography, and real-time magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:729-34.
57. Kanne JP, Lalani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation.* 2004;109 Suppl 1:I15-21.
58. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med.* 2010;152:434-3.
59. 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.
60. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with

- a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119:874-81.
61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010;125:e82-6.
 65. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006;129:1043-50.
 66. 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.
 67. Kucher N, Goldhaber SZ. Mechanical catheter intervention in massive pulmonary embolism: proof of concept. *Chest.* 2008;134:2-4.
 68. Eid-Lidt G, Gaspar J, Sandoval J, De los Santos FD, Pulido T, González PH, et al. Combined clot fragmentation and aspiration in patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2008;134:54-60.
 69. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation.* 1988;77:353-60.
 70. Donadini MP, Dentali F, Cosmi B, Bozzato S, Neri C, Squizzato A, et al. Presence of residual thromboemboli at least six months after a first episode of symptomatic pulmonary embolism: do perfusion scintigraphy and angio-computed tomography agree? *Thromb Haemost.* 2009;102:1287-9.
 71. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133 Suppl:S454-545.
 72. 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.
 73. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med.* 2000;160:229-36.
 74. 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.
 75. 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.
 76. Greer IA. Anticoagulants in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21:57-65.
 77. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2005;112:e28-32.
 78. Grifoni S, Olivetto 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.
 79. 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.
 80. 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.
 81. Sánchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29:1569-77.
 82. 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.
 83. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller 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.
 84. 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.
 85. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;107:2545-7.
 86. 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.
 87. 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.
 88. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:425-30.
 89. 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.
 90. Sánchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: The PREP Study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:168-73.
 91. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart.* 2006;92:987-93.
 92. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116:427-33.
 93. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009;136:974-82.

94. Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1486:28-44.
95. 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.
96. Kaczynska A, Pelsers 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.
97. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010 [en prensa].
98. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1018-25.
99. 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.
100. 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.
101. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*. 2007;132:24-30.
102. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107 Suppl 1:I22-30.
103. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2002;88:407-14.
104. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000;160:769-74.
105. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000;160:761-8.
106. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:1-7.
107. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999;340:901-7.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:577-85.
112. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:893-900.
113. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy—who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102:268-78.
114. Nieto JA, Camara T, González-Higueras E, Ruiz-Giménez N, Guijarro R, Marchena PJ, et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100:789-96.
115. 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.
116. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003;107 Suppl 1:I17-21.
117. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-52.
118. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345:1465-72.
119. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:564-7.
120. 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.
121. 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.
122. Suntharalingam J, Goldsmith K, Van Marion V, Long L, Treacy CM, Dudbridge F, et al. Fibrinogen alpha Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31:736-41.
123. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, De PM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23:637-48.
124. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schonauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2005;93:512-6.
125. Klok F, Van KK, Van DA, Heyning F, Vliegen H, Huisman M. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*. 2010. [Epub ahead of print].
126. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20.
127. Rush C, Langleben D, Schlesinger RD, Stern J, Wang NS, Lamoureux E. Lung scintigraphy in pulmonary capillary hemangiomatosis. A rare disorder causing primary pulmonary hypertension. *Clin Nucl Med*. 1991;16:913-7.
128. Kerr KM, Auger WR, Fedullo PF, Channick RH, Yi ES, Moser KM. Large vessel pulmonary arteritis mimicking chronic thromboembolic disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:367-73.
129. Kauczor HU, Schwickert HC, Mayer E, Kersjes W, Moll R, Schweden F. Pulmonary artery sarcoma mimicking chronic thromboembolic disease: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1994;17:185-9.

130. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;103:685-92.
131. 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.
132. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*. 2001;119:818-23.
133. Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1973;64:29-35.
134. Moser KM, Daily PO, Peterson K, Dembitsky W, Vapnek JM, Shure D, et al. Thromboendarterectomy for chronic, major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Immediate and long-term results in 42 patients. *Ann Intern Med*. 1987;107:560-5.
135. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, Hartley M, Auger WR, Jamieson SW. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:2139-45.
136. 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.
137. Hardziyenka M, Reesink HJ, Bouma BJ, De Bruin-Bon HA, Campian ME, Tanck MW, et al. A novel echocardiographic predictor of in-hospital mortality and mid-term haemodynamic improvement after pulmonary endarterectomy for chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28:842-9.
138. Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109:18-22.
139. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J*. 1999;13:616-21.
140. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Kolici R, Bonderman D, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2009;119:298-305.
141. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P, Darteville PG, Frost AE, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54 Suppl:S67-77.
142. Van der Plas MN, Reesink HJ, Roos CM, Van Steenwijk RP, Kloek JJ, Bresser P. Pulmonary endarterectomy improves dyspnea by the relief of dead space ventilation. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:347-52.
143. Hirsch AM, Moser KM, Auger WR, Channick RN, Fedullo PF. Unilateral pulmonary artery thrombotic occlusion: is distal arteriopathy a consequence? *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:491-6.
144. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;14:274-82.
145. Auger WR, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:471-83.
146. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403.
147. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2127-34.
148. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
149. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134:229-36.
150. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009;120:1248-54.