

Artículo especial

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

Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda



Grupo de Trabajo para el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

Avalado por la European Respiratory Society (ERS)

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Stavros Konstantinides* (Presidente) (Alemania/Grecia), Adam Torbicki* (Copresidente) (Polonia), Giancarlo Agnelli (Italia), Nicolas Danchin (Francia), David Fitzmaurice (Reino Unido), Nazzareno Galiè (Italia), J. Simon R. Gibbs (Reino Unido), Menno Huisman (Países Bajos), Marc Humbert** (Francia), Nils Kucher (Suiza), Irene Lang (Austria), Mareike Lankeit (Alemania), John Lekakis (Grecia), Christoph Maack (Alemania), Eckhard Mayer (Alemania), Nicolas Meneveau (Francia), Arnaud Perrier (Suiza), Piotr Pruszczyk (Polonia), Lars H. Rasmussen (Dinamarca), Thomas H. Schindler (Estados Unidos), Pavel Svtil (República Checa), Anton Vonk Noordegraaf (Países Bajos), José Luis Zamorano (España) y Maurizio Zompatori (Italia)

Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (CPG): José Luis Zamorano (Presidente) (España), Stephan Achenbach (Alemania), Helmut Baumgartner (Alemania), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Héctor Bueno (España), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (Reino Unido), Çetin Erol (Turquía), Robert Fagard (Bélgica), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Países Bajos), Paulus Kirchhof (Alemania/Reino Unido), Juhani Knutti (Finlandia), Philippe Kolh (Bélgica), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Ales Linhart (República Checa), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Noruega), Juan Luis Tamargo (España), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Bélgica), Stephan Windecker (Suiza)

Revisores del documento: Çetin Erol (Coordinador de revisión del CPG) (Turquía), David Jiménez (Coordinador de revisión) (España), Walter Ageno (Italia), Stefan Agewall (Noruega), Riccardo Asteggiano (Italia), Rupert Bauersachs (Alemania), Cecilia Becattini (Italia), Henri Bounameaux (Suiza), Harry R. Büller (Países Bajos), Constantinos H. Davos (Grecia), Christi Deaton (Reino Unido), Geert-Jan Geersing (Países Bajos), Miguel Ángel Gómez Sánchez (España), Jeroen Hendriks (Países Bajos), Arno Hoes (Países Bajos), Mustafa Kilickap (Turquía), Viacheslav Mareev (Rusia), Manuel Monreal (España), Joao Morais (Portugal), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Bogdan A. Popescu (Rumanía), Olivier Sánchez** (Francia) y Alex C. Spyropoulos (Estados Unidos)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.12.002>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:10-16.

*Autores para correspondencia: Centre for Thrombosis and Hemostasis, Johannes Gutenberg University of Mainz, University Medical Centre Mainz, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Alemania.

Correo electrónico: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de; skonst@med.duth.gr (S. Konstantinides).

Department of Pulmonary Circulation and Thromboembolic Diseases, Medical Centre of Postgraduate Education, ECZ-Ottock, Ul.Borowa 14/18, 05-400 Ottock, Polonia.

Correo electrónico: adam.torbicki@ecz-otwock.pl (A. Torbicki).

**En representación de la *European Respiratory Society*.

Otras entidades ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), Heart Failure Association (HFA).

Consejos: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Grupos de Trabajo: Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography, Peripheral Circulation, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis.

Descargo de responsabilidad: La guía de práctica clínica de la ESC representa la opinión de la ESC y se ha elaborado tras una cuidadosa consideración del conocimiento científico y médico y de la evidencia disponible en el momento de su publicación.

La ESC no se hace responsable en caso de contradicción, discrepancia o ambigüedad entre las guías de la ESC y cualesquiera otras recomendaciones o directrices oficiales publicadas por las autoridades de salud pública competentes, en particular en relación con el buen uso de estrategias de salud o terapéuticas. Se anima a los profesionales de la salud a tomar en plena consideración las guías de la ESC al ejercer su juicio clínico, así como al determinar e implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas; sin embargo, las guías de la ESC no invalidan en modo alguno la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en la toma de decisiones apropiadas y precisas adecuadas al estado de salud de cada paciente y consultando con ese paciente y, cuando resulte apropiado o necesario, sus cuidadores. Las guías de la ESC tampoco eximen a los profesionales de la salud de tomar en consideración plena y cuidadosa las recomendaciones o directrices oficiales actualizadas y relevantes publicadas por las autoridades competentes de salud pública, con objeto de tratar el caso de cada paciente a la luz de los datos científicamente aceptados conforme a sus obligaciones éticas y profesionales respectivas. Es también responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos aplicables en relación con fármacos y dispositivos médicos en el momento de la prescripción.

Revisores del documento de las Sociedades Cardiacas Nacionales: se listan en el anexo 1 al final del texto.

Los documentos de declaración de conflictos de intereses proporcionados por los expertos implicados en el desarrollo de esta guía están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines

© The European Society of Cardiology 2014. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de permisos, rogamos envíen un correo electrónico a: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Guías • Embolia pulmonar • Trombosis venosa • Shock • Hipotensión • Dolor torácico • Disnea • Insuficiencia cardíaca • Diagnóstico • Tratamiento-anticoagulación • Trombolisis

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Abreviaturas y acrónimos.....	2
1. Preámbulo	3
2. Introducción.....	4
2.1. Epidemiología.....	4
2.2. Factores predisponentes.....	4
2.3. Historia natural	5
2.4. Fisiopatología.....	5
2.5. Clasificación clínica de la gravedad de la embolia pulmonar.....	6
3. Diagnóstico.....	6
3.1. Presentación clínica.....	6
3.2. Valoración de la probabilidad clínica.....	7
3.3. Estudio de dímero D	7
3.4. Angiografía pulmonar por tomografía computarizada.....	7
3.5. Gammagrafía pulmonar	9
3.6. Angiografía pulmonar	10
3.7. Angiografía por resonancia magnética.....	10
3.8. Ecocardiografía.....	10
3.9. Ultrasonografía venosa de compresión	10
3.10. Estrategias diagnósticas.....	11
3.10.1. Sospecha de embolia pulmonar con <i>shock</i> o hipotensión	11
3.10.2. Sospecha de embolia pulmonar sin <i>shock</i> o hipotensión.....	12
3.11. Áreas de incertidumbre.....	14
4. Valoración pronóstica	14
4.1. Parámetros clínicos.....	14
4.2. Imagen del ventrículo derecho por ecocardiografía o angio-TC	15
4.3. Pruebas de laboratorio y biomarcadores.....	15
4.3.1. Marcadores de disfunción ventricular derecha	15
4.3.2. Marcadores de lesión miocárdica	16
4.3.3. Otros biomarcadores de laboratorio (no cardíacos) ..	17
4.4. Modalidades y puntuaciones combinadas	17
4.5. Estrategia de valoración pronóstica.....	17
5. Tratamiento en la fase aguda.....	18
5.1. Soporte hemodinámico y respiratorio.....	18
5.2. Anticoagulación	18
5.2.1. Anticoagulación parenteral.....	18
5.2.2. Antagonistas de la vitamina K	19
5.2.3. Nuevos anticoagulantes orales.....	19
5.3. Tratamiento trombolítico.....	21
5.4. Embolectomía quirúrgica.....	21
5.5. Tratamiento dirigido por catéter percutáneo.....	22
5.6. Filtros venosos.....	22
5.7. Alta precoz y tratamiento domiciliario.....	22
5.8. Estrategias terapéuticas.....	23
5.8.1. Embolia pulmonar con <i>shock</i> o hipotensión (embolia pulmonar de alto riesgo).....	23
5.8.2. Embolia pulmonar sin <i>shock</i> o hipotensión (embolia pulmonar de riesgo intermedio o bajo)	23
5.9. Áreas de incertidumbre.....	26
6. Duración de la anticoagulación.....	26
6.1. Nuevos anticoagulantes orales para tratamiento prolongado	27
7. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	28
7.1. Epidemiología.....	28
7.2. Fisiopatología	28
7.3. Presentación clínica y diagnóstico.....	28
7.4. Tratamiento y pronóstico	29
8. Problemas específicos	30
8.1. Gestación.....	30
8.1.1. Diagnóstico de la embolia pulmonar en la gestación.....	30

8.1.2. Tratamiento de la embolia pulmonar en la gestación.....	31
8.2. Embolia pulmonar y cáncer	31
8.2.1. Diagnóstico de embolia pulmonar en pacientes con cáncer.....	32
8.2.2. Pronóstico de la embolia pulmonar de pacientes con cáncer	32
8.2.3. Tratamiento de la embolia pulmonar en pacientes con cáncer	32
8.2.4. Cáncer oculto que se presenta como embolia pulmonar no provocada.....	32
8.3. Embolia pulmonar no trombotica.....	33
8.3.1. Embolia séptica	33
8.3.2. Embolia pulmonar por material extraño.....	33
8.3.3. Embolia grasa.....	33
8.3.4. Embolia gaseosa	33
8.3.5. Embolia por líquido amniótico.....	33
8.3.6. Embolia tumoral	33
9. Anexo 1	34
10. Anexo 2	34
Bibliografía	36

Abreviaturas y acrónimos

ARM: angiografía de resonancia magnética
ASD: angiografía de sustracción digital
AVK: antagonista de la vitamina K
BNP: péptido natriurético cerebral
CPG: Comité para las Guías de Práctica Clínica
CRNI: clínicamente relevante pero no importante
EAP: endarterectomía pulmonar
EP: embolia pulmonar
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
Escáner V/Q: gammagrafía de ventilación-perfusión
ETE: ecocardiografía transesofágica
HAP: hipertensión arterial pulmonar
HAPi: hipertensión arterial pulmonar idiopática
HBPM: heparina de bajo peso molecular
HNF: heparina no fraccionada
HP: hipertensión pulmonar
HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
HR: cociente de riesgos
IGEP: índice de gravedad de la embolia pulmonar
IGEPS: índice de gravedad de la embolia pulmonar simplificado
INR: razón internacional normalizada
NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de vitamina K
NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral
PEITHO: prueba de trombolisis en embolia pulmonar
PS: presión sanguínea
PUAG-C: proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco
RR: riesgo relativo
rtPA: activador del plasminógeno tisular recombinante
RVP: resistencia vascular pulmonar
SCA: síndrome coronario agudo
SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica
TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo
TC: tomografía computarizada
TCMD: tomografía computarizada multidetectores (angiografía)
TEV: tromboembolia venosa

TIH: trombocitopenia inducida por heparina
 TRT: tiempo en rango terapéutico
 TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada
 TVP: trombosis venosa profunda
 USC: ultrasonografía venosa de compresión
 VCI: vena cava inferior
 VD: ventrículo derecho
 VI: ventrículo izquierdo
 VT: válvula tricúspide

1. PREÁMBULO

Las guías resumen y evalúan toda la evidencia de la que se dispone en el momento del proceso de redacción sobre una cuestión particular con el fin de ayudar a los profesionales de la salud a seleccionar las mejores estrategias de tratamiento para un paciente individual, con una afección dada, tomando en consideración el impacto en el resultado, así como la relación riesgos-beneficios de medios diagnósticos o terapéuticos particulares. Las guías y recomendaciones deberían ayudar a los profesionales de la salud a tomar decisiones en su práctica cotidiana. Sin embargo, las decisiones finales con respecto a un paciente individual las deben tomar los profesionales de la salud responsables consultando con el paciente y el cuidador según proceda.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), así como otras sociedades y organizaciones, han publicado un gran número de guías. Debido al impacto en la práctica clínica, se han establecido criterios de calidad para el desarrollo de guías con objeto de hacer que todas las decisiones sean transparentes para el usuario. Las recomendaciones para la formulación y publicación de las guías de la ESC están disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Las guías de la ESC representan la posición oficial de la ESC sobre un tópico dado y se actualizan con regularidad.

Los miembros de este Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC de manera que representaran a los profesionales implicados en el cuidado médico de pacientes con esta patología. Los expertos en este campo seleccionados emprendieron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada para el manejo (incluido el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y la rehabilitación) de una afección dada según la política del Comité para las Guías de Práctica Clínica (CPG) de la ESC. Se realizó una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que incluyó la valoración de la relación riesgos-beneficios. Se incluyeron estimaciones de los resultados de salud esperados para poblaciones de mayor tamaño, allí donde existen datos. Se evaluó el nivel de evidencia y la solidez de recomendación de opciones particulares de tratamiento y se clasificaron según escalas predefinidas, como se resume en las tablas 1 y 2.

Tabla 1
Clases de recomendación

Grados de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

Los expertos de los paneles de redacción y revisión cumplimentaron impresos de declaración de intereses que se podría considerar fuentes reales o potenciales de conflicto de intereses. Estos impresos se compilaron en un archivo y están disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Cualquier cambio en las declaraciones de intereses que surja durante el periodo de redacción obliga a notificar a la ESC y actualizar las declaraciones. El Grupo de Trabajo recibió la totalidad de su ayuda financiera de la ESC sin implicación alguna de la industria sanitaria.

El CPG de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas guías producidas por Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es también responsable del proceso de aprobación de estas guías. Las guías de la ESC pasan por una revisión exhaustiva por el CPG y expertos externos. Tras revisiones apropiadas, se aprueban por todos los expertos implicados en el Grupo de Trabajo. El documento finalizado es aprobado por el CPG para su publicación en *European Heart Journal*. Se ha desarrollado tras una meticulosa consideración del conocimiento científico y médico y de la evidencia disponible en el momento de redactarla.

La tarea del desarrollo de guías de la ESC cubre no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de implementación para las recomendaciones. Para implementar las guías, se producen versiones de guías de bolsillo condensadas, diapositivas de resumen, folletos con mensajes esenciales, tarjetas de resumen para no especialistas y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son reducidas y, por lo tanto, de ser necesario, habría que remitirse siempre a la versión del texto completo, que está disponible gratuitamente en la página web de la ESC. Se anima a las Sociedades Nacionales de la ESC a aprobar, traducir e implementar las guías de la ESC. Se necesitan programas de implementación, ya que se ha visto que el resultado de la enfermedad puede verse favorablemente influido por la aplicación meticulosa de las recomendaciones clínicas.

Es necesario realizar encuestas y registros para verificar que la práctica cotidiana en la vida real guarda conformidad con lo que se recomienda en las guías, completando así el círculo entre investigación clínica, redacción de las guías, su divulgación y su implementación en la práctica clínica.

Se anima a los profesionales de la salud a tomar en plena consideración las guías de la ESC al ejercer su juicio clínico, así como en la determinación y la implementación de estrategias médicas preventi-

vas, diagnósticas o terapéuticas. Sin embargo, las guías de la ESC no invalidan en modo alguno la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en la toma de decisiones apropiadas y precisas teniendo en cuenta el estado de salud de cada paciente y consultando con ese paciente, y su cuidador cuando resulte conveniente o necesario. Es también responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos aplicables a fármacos y dispositivos en el momento de la prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

Este documento sigue a las dos guías previas de la ESC centradas en el manejo clínico de la embolia pulmonar (EP), publicadas en 2000 y 2008. Muchas recomendaciones han conservado o reforzado su validez; sin embargo, nuevos datos han ampliado o modificado nuestro conocimiento respecto al diagnóstico, la valoración y el tratamiento óptimos de pacientes con EP. Los nuevos aspectos con mayor relevancia clínica de esta versión de 2014, en comparación con su versión previa publicada en 2008, se relacionan con:

1. Factores predisponentes de tromboembolia venosa (TEV) recientemente identificados.
2. Simplificación de las normas de predicción clínica.
3. Valores de corte de dímero D ajustados por edad.
4. EP subsegmentaria.
5. EP incidental, clínicamente insospechada.
6. Estratificación del riesgo avanzada de la EP de riesgo intermedio.
7. Iniciación del tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK).
8. Tratamiento y profilaxis secundaria de la TEV con los nuevos anticoagulantes orales (NACO) directos.
9. Eficacia y seguridad del tratamiento de reperfusión para pacientes en situación de riesgo intermedio.
10. Alta precoz y tratamiento domiciliario (ambulatorio) de la EP.
11. Diagnóstico y tratamiento actuales de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC).
12. Recomendaciones formales para el tratamiento de la EP en la gestación y en pacientes con cáncer.

Estos nuevos aspectos se han integrado en el conocimiento previo para proponer estrategias de tratamiento óptimas y, siempre que sea posible, objetivamente validadas para pacientes con sospecha o confirmación de EP.

Al final del texto se incluye en el anexo 2 la información adicional originalmente publicada como «*Apéndices web*» en la página *web* de la ESC (www.escardio.org).

2.1. Epidemiología

La TEV engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y la EP. Es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, con una incidencia anual global de 100-200/100.000 habitantes^{1,2}. La TEV puede ser mortal en la fase aguda o conducir a enfermedad crónica y discapacidad³⁻⁶, pero a menudo también es prevenible.

La EP aguda es la presentación clínica más grave de la TEV. Dado que la EP es, en la mayoría de los casos, consecuencia de la TVP, la mayor parte de los datos existentes sobre su epidemiología, sus factores de riesgo y su historia natural derivan de estudios que han examinado la TEV en conjunto.

La epidemiología de la EP es difícil de determinar, ya que puede permanecer asintomática o ser un hallazgo casual²; en algunos casos, la primera manifestación de la EP puede ser la muerte súbita^{7,8}. En general, la EP es una causa importante de mortalidad, morbilidad y hospitalización en Europa. Según se estima con base en un modelo epidemiológico, más de 317.000 muertes estuvieron relacionadas con

la TEV en seis países de la Unión Europea (con una población total de 454,4 millones) en 2004². De estos casos, un 34% se presentó con muerte súbita por y un 59% fue resultado de una EP que permaneció sin diagnosticar durante la vida; solo un 7% de los pacientes que murieron pronto fueron correctamente diagnosticados de EP antes de la muerte. Dado que los pacientes mayores de 40 años tienen mayor riesgo que los pacientes más jóvenes y que el riesgo se duplica aproximadamente con cada década posterior, se espera que en el futuro un número cada vez mayor de pacientes sean diagnosticados de EP (y quizá mueran por esa causa)⁹.

En niños, los estudios han registrado una incidencia anual de TEV de 53-57/100.000 pacientes hospitalizados^{10,11}, y de 1,4-4,9/100.000 en la población general^{12,13}.

2.2. Factores predisponentes

Se muestra una lista de factores (de riesgo) predisponentes a TEV en la tabla 1 del anexo 2. Existe una amplia colección de factores predisponentes ambientales y genéticos. Se considera que la TEV es consecuencia de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente —normalmente permanentes— y relacionados con el entorno —normalmente temporales—. Se considera que la TEV “se produce” en presencia de un factor de riesgo temporal o reversible (como cirugía, traumatismo, inmovilización, gestación, uso de anti-conceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal) en los últimos 6 semanas-3 meses antes del diagnóstico¹⁴, y que “no se produce” en su ausencia. También puede aparecer EP en ausencia de cualquier factor de riesgo conocido. La presencia de factores de riesgo persistentes —contrariamente a los temporales importantes— puede afectar a la decisión sobre la duración de la terapia de anticoagulación después de un primer episodio de EP.

Un traumatismo importante, una cirugía, fracturas y reemplazos articulares de extremidades inferiores y una lesión de la médula espinal son potentes factores de TEV^{9,15}. El cáncer es un reconocido factor predisponente a TEV. El riesgo de TEV varía con los diferentes tipos de cáncer^{16,17}; las malignidades hemáticas, el cáncer de pulmón, el cáncer gastrointestinal, el cáncer pancreático y el cáncer cerebral conllevan el riesgo más alto^{18,19}. Además, el cáncer es un potente factor de riesgo de muerte por cualquier causa después de un episodio de TEV²⁰.

En mujeres fértiles, los anticonceptivos orales son el más frecuente factor que predispone a TEV^{21,22}. Cuando ocurre durante la gestación, la TEV es una causa importante de muerte materna²³. El riesgo es mayor en el tercer trimestre de la gestación y las primeras 6 semanas posparto, y 3 meses después del parto es hasta 60 veces mayor que el de las mujeres no gestantes²³. La fertilización *in vitro* aumenta aún más el riesgo de TEV asociada a la gestación. En un estudio transversal derivado de un registro sueco, el riesgo global de EP (en comparación con el riesgo de mujeres de edades equivalentes cuyo primer hijo nació sin fertilización *in vitro*) estaba particularmente aumentado durante el primer trimestre de la gestación (*hazard ratio* [HR] 6,97; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 2,21-21,96). El número absoluto de mujeres que sufrieron EP era bajo en ambos grupos (3 frente a 0,4 casos/10.000 gestaciones durante el primer trimestre, y 8,1 frente a 6,0/10.000 gestaciones en total)²⁴. Para las mujeres posmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal, el riesgo de TEV varía ampliamente dependiendo de la formulación utilizada²⁵.

Se ha visto que la infección es el motivo habitual de la hospitalización por TEV^{15,26,27}. La transfusión de sangre y los agentes estimuladores de la eritropoyesis también se asocian a mayor riesgo de TEV^{15,28}.

En niños, la EP se asocia habitualmente a la TVP y raramente no está provocada. Se considera que las afecciones médicas crónicas y graves y las vías venosas centrales son los probables desencadenantes de la EP²⁹.

Se puede considerar la TEV como parte del continuo de la enfermedad cardiovascular, y factores de riesgo como tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión y diabetes mellitus³⁰⁻³³ son

comunes a la enfermedad arterial, especialmente la aterosclerosis³⁴⁻³⁷. Sin embargo, al menos en parte, esta puede ser una asociación indirecta, mediada por los efectos de la enfermedad de arterias coronarias y, en el caso del tabaquismo, el cáncer^{38,39}. El infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca aumentan el riesgo de EP^{40,41}; en cambio, los pacientes con TEV tienen mayor riesgo de sufrir después infarto de miocardio o accidente cerebrovascular⁴².

2.3. Historia natural

Los primeros estudios sobre la historia natural de la TEV se llevaron a cabo en el marco de la cirugía ortopédica durante la década de los años sesenta⁴³. La evidencia recogida desde ese informe inicial ha mostrado que la TVP se desarrolla menos frecuentemente en la cirugía no ortopédica. El riesgo de TEV es mayor durante las primeras 2 semanas del posoperatorio, pero sigue siendo alto durante 2-3 meses. La profilaxis antitrombótica reduce significativamente el riesgo de TEV perioperatoria. La incidencia de TEV se reduce al aumentar la duración de la tromboprolifaxis después de cirugía ortopédica mayor y, en menor medida, cirugía de cáncer: no se ha visto esta asociación para la cirugía general^{44,45}. La mayoría de los pacientes con TVP sintomática tienen coágulos proximales, complicados con EP en un 40-50% de los casos, con frecuencia sin manifestaciones clínicas^{44,45}.

Los registros y los conjuntos de datos de alta hospitalaria de pacientes no seleccionados con EP o TEV dieron tasas de mortalidad por cualquier causa a los 30 días de un 9-11% y mortalidad a los 3 meses de entre el 8,6 y el 17%⁴⁶⁻⁴⁸. Después del episodio agudo de EP, la resolución de los trombos pulmonares, como evidencian defectos en la perfusión pulmonar, a menudo es incompleta. En un estudio, la gammagrafía de perfusión pulmonar demostró anomalías en un 35% de los pacientes un año después de la EP aguda, aunque el grado de obstrucción vascular pulmonar era < 15% en el 90% de los casos⁴⁹. Dos estudios de cohortes relativamente recientes que cubrían a 173 y 254 pacientes dieron incidencias que se aproximaban al 30%^{50,51}. Actualmente se estima que la incidencia de HPTC confirmada tras una EP no provocada es de aproximadamente el 1,5% (estudios mayormente de pequeñas cohortes informan de un rango amplio), y que la mayoría de los casos aparecen en el plazo de 24 meses desde el episodio registrado^{52,53}.

El riesgo de recurrencia de la TEV se ha revisado con detalle⁵⁴⁻⁵⁶. Según los datos históricos, la proporción acumulada de pacientes con recurrencia precoz de la TEV (con tratamiento anticoagulante) asciende al 2,0% a las 2 semanas, el 6,4% a los 3 meses y el 8% a los 6 meses. Pruebas de anticoagulación aleatorizadas más recientes (que se discuten en la sección del tratamiento en fase aguda) indican que los índices de recurrencia pueden haber caído considerablemente en los últimos tiempos. El índice de recurrencia es mayor durante las primeras 2 semanas y luego se reduce. Durante el periodo precoz, el cáncer activo y el fracaso en alcanzar rápidamente niveles terapéuticos de anticoagulación parecen predecir independientemente un mayor riesgo de recurrencia^{56,57}.

Se ha descrito que la proporción acumulada de pacientes con recurrencia tardía de la TEV (después de 6 meses, en la mayoría de los casos tras interrupción de la anticoagulación) alcanza el 13% al año, el 23% a los 5 años y el 30% a los 10 años⁵⁶. En general, la frecuencia de recurrencia no parece depender de la presentación clínica (TVP o EP) del primer episodio, pero es probable que la TEV recurrente se produzca en la misma forma clínica que el episodio registrado (es decir, si hay una recurrencia de la TEV después de una EP, lo más probable es que se trate de una nueva EP). Es más frecuente la recurrencia tras múltiples episodios de TEV, en lugar de un solo episodio, y tras una TEV no provocada, en lugar de por la presencia de factores de riesgo temporales, particularmente cirugía⁵⁸. Es también más frecuente en mujeres que continúan tomando hormonas tras un episodio de TEV y pacientes que han sufrido EP o trombosis venosa proximal, en comparación con una trombosis venosa distal (pantorrilla). Por otro lado,

entre los factores con los que no se ha establecido claramente asociación independiente con la recurrencia tardía están edad, sexo masculino^{59,60}, historia familiar de TEV y el índice de masa corporal alto^{54,56}. Valores altos de dímero D, ya sea durante o después de interrumpir la anticoagulación, indican mayor riesgo de recurrencia⁶¹⁻⁶³; por otro lado, defectos trombofílicos simples tienen bajo valor predictivo, y el tratamiento anticoagulante basado en pruebas de trombofilia no ha resultado en reducciones de las recurrencias de la TEV^{64,65}.

2.4. Fisiopatología

La EP aguda interfiere tanto la circulación como el intercambio de gases. Se considera que la insuficiencia del ventrículo derecho (VD) debida a sobrecarga por presión es la causa primaria de la muerte por EP grave.

La presión arterial pulmonar aumenta solo si se ocluye más de un 30-50% del área transversal total del lecho arterial pulmonar por tromboembolos⁶⁶. La vasoconstricción inducida por EP, mediada por la liberación de tromboxano A2 y serotonina, contribuye al aumento inicial en la resistencia vascular pulmonar tras la EP⁶⁷, un efecto que puede revertirse mediante vasodilatadores^{68,69}. La obstrucción anatómica y la vasoconstricción conducen a aumento en la resistencia vascular pulmonar y una disminución proporcional en la distensibilidad de las arterias⁷⁰.

El brusco aumento en la resistencia vascular pulmonar da lugar a dilatación del VD, que altera las propiedades contráctiles del miocardio del VD a través del mecanismo de Frank-Starling. El aumento en la presión y el volumen del VD da lugar a aumento en la tensión de la pared y elongación de los miocitos. El tiempo de contracción del VD se prolonga, mientras que la activación neurohumoral da lugar a estimulación inotrópica y cronotrópica. Junto con la vasoconstricción sistémica, estos mecanismos compensatorios aumentan la presión arterial pulmonar para mejorar el flujo por el lecho vascular pulmonar obstruido, por lo que estabilizan temporalmente la presión sanguínea (PS) sistémica⁷¹. El grado de adaptación inmediata es pequeño, ya que un VD de pared delgada no precondicionado no es capaz de generar una presión arterial pulmonar media > 40 mmHg.

La prolongación del tiempo de contracción del VD hacia la diástole temprana en el ventrículo izquierdo (VI) da lugar a una inclinación hacia la izquierda del septo interventricular⁷². La desincronización de los ventrículos puede exacerbarse por la aparición de bloqueo de la rama derecha del haz. Como resultado, el llenado del VI se encuentra impedido en la diástole temprana, y esto puede dar lugar a una reducción del gasto cardíaco y contribuir a la hipotensión sistémica y la inestabilidad hemodinámica⁷³.

Como se ha descrito anteriormente, una excesiva activación neurohumoral en la EP puede ser el resultado tanto de una tensión anormal de la pared del VD como de una *shock* circulatorio. El hallazgo de infiltrados masivos en el miocardio del VD de pacientes que murieron en las 48 h siguientes a una EP aguda puede explicarse por la gran cantidad de epinefrina liberados como resultado de la «miocarditis» inducida por EP⁷⁴. Esta respuesta inflamatoria podría explicar la desestabilización hemodinámica secundaria que se produce a veces 24-48 h después de una EP aguda, aunque la recurrencia precoz de la EP puede ser una explicación alternativa en algunos de estos casos⁷⁵.

Finalmente, la asociación entre aumento de biomarcadores de lesión miocárdica circulares y resultado precoz adverso indica que la isquemia del VD tiene significación fisiopatológica en la fase aguda de la EP⁷⁶⁻⁷⁸. Aunque el infarto del VD no es frecuente tras una EP, es probable que como resultado el desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno pueda dañar los cardiomiocitos y reducir aún más las fuerzas contráctiles.

En la figura 1 se resumen los efectos de la EP aguda perjudiciales para el miocardio del VD y la circulación.

La insuficiencia respiratoria en la EP es predominantemente consecuencia de alteraciones hemodinámicas⁷⁹. Un bajo gasto cardíaco da



Figura 1. Factores clave que contribuyen al colapso hemodinámico en la embolia pulmonar aguda. GC: gasto cardíaco; PS: presión sanguínea; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VT: válvula tricúspide.

lugar a desaturación de la sangre venosa mixta. Además, zonas de flujo reducido en vasos obstruidos, en combinación con zonas de flujo excesivo en el lecho capilar alimentadas por vasos no obstruidos, dan lugar a un desajuste entre ventilación y perfusión, lo que contribuye a la hipoxemia. En aproximadamente un tercio de los pacientes, se puede detectar un *shunt* de derecha a izquierda a través de un foramen oval permeable por ecocardiografía: esto tiene origen en un gradiente de presión invertido entre las aurículas derecha e izquierda y puede dar lugar a hipoxemia grave y mayor riesgo de embolización paradójica y accidente cerebrovascular⁸⁰. Finalmente, incluso cuando no afectan a la hemodinámica, émbolos distales de pequeño tamaño pueden crear áreas de hemorragia alveolar que dan como resultado hemoptisis, pleuritis y efusión pleural, que normalmente es leve. Esta presentación clínica se conoce como «infarto pulmonar». Su efecto en el intercambio gaseoso es normalmente leve, excepto en pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria preexistente.

2.5. Clasificación clínica de la gravedad de la embolia pulmonar

La clasificación clínica de la gravedad de un episodio agudo de EP se basa en el riesgo estimado de muerte precoz relacionada con la EP definido por la mortalidad intrahospitalaria o a los 30 días (figura 2). Esta estratificación, que tiene importantes implicaciones para las estrategias tanto diagnósticas como terapéuticas propuestas en esta guía, se basa en el estado clínico del paciente en el momento de la presentación, y se sospecha o se confirma la existencia de EP de alto riesgo en presencia de *shock* o hipotensión arterial persistente y de EP no de alto riesgo en su ausencia.

3. DIAGNÓSTICO

En esta guía, y con fines de tratamiento clínico, se define «EP confirmada» como una probabilidad de EP lo suficientemente alta para indicar la necesidad de un tratamiento específico de EP, y «EP excluida» como una probabilidad de EP lo suficientemente baja para justificar la retirada del tratamiento específico de EP con un riesgo aceptablemente bajo.

3.1. Presentación clínica

La EP puede eludir el diagnóstico temprano, ya que los signos y síntomas clínicos son inespecíficos (tabla 3). Cuando la presentación clínica hace sospechar EP en un paciente concreto, debería motivar la realización de más pruebas objetivas. En la mayoría de los pacientes,

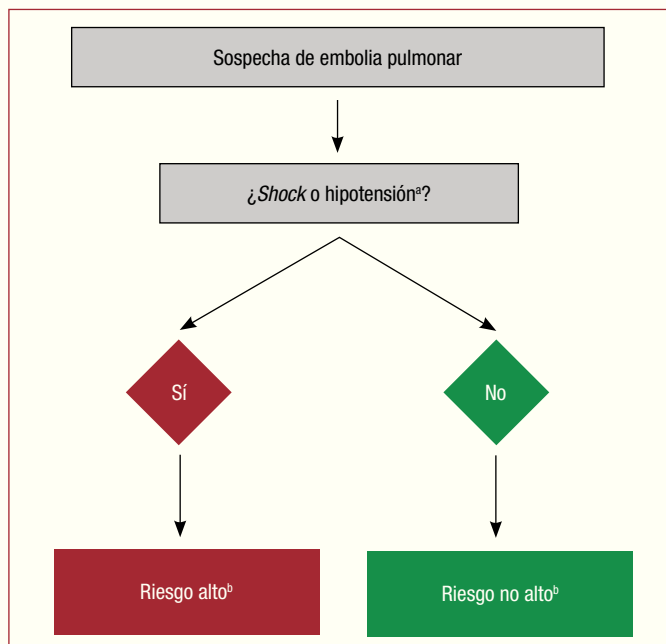


Figura 2. Estratificación inicial de riesgos de la embolia pulmonar aguda. ^aDefinido como presión arterial sistólica < 90 mmHg o una caída de presión sistólica ≥ 40 mmHg durante más de 15 min, si no la causan una arritmia de nueva instauración, hipovolemia o sepsis. ^bBasado en la mortalidad estimada, intrahospitalaria o a 30 días, relacionada con la EP.

se sospecha EP si hay disnea, dolor torácico, presíncope o síncope o hemoptisis⁸¹⁻⁸³. La hipotensión arterial y el *shock* son presentaciones clínicas raras, aunque importantes, ya que indican EP central o una reserva hemodinámica gravemente reducida. El síncope no es frecuente, pero puede producirse independientemente de la presencia de inestabilidad hemodinámica⁸⁴. Finalmente, la EP puede ser completamente asintomática y descubrirse casualmente al realizar pruebas diagnósticas para otra enfermedad o en la autopsia.

El dolor torácico es un síntoma frecuente de la EP y normalmente está causado por irritación pleural debida a émbolos distales que causan infarto pulmonar⁸⁵. En la EP central, el dolor torácico puede tener un carácter típico de angina, que posiblemente refleja isquemia del VD y requiere un diagnóstico diferencial con el síndrome coronario agudo (SCA) o la disección aórtica. La disnea puede ser aguda en la EP central; en la EP periférica, a menudo es leve y puede ser transitoria. En pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar preexistente, el único síntoma indicativo de EP puede ser una disnea en proceso de empeoramiento.

Tabla 3 Características clínicas de los pacientes con posible embolia pulmonar en urgencias

Característica	EP confirmada (n = 1.880)	EP no confirmada (n = 528)
Disnea	50%	51%
Dolor torácico pleural	39%	28%
Tos	23%	23%
Dolor torácico retroesternal	15%	17%
Fiebre	10%	10%
Hemoptisis	8%	4%
Síncope	6%	6%
Dolor de piernas unilateral	6%	5%
Signos de TVP (hinchazón de extremidades unilateral)	24%	18%

TVP: trombosis venosa profunda. Adaptado de Pollack et al⁸².

Conocer los factores que predisponen a la TEV es importante a la hora de determinar la probabilidad de EP, que aumenta con el número de factores predisponentes presentes; sin embargo, en hasta un 30% de los pacientes con EP no se puede detectar factores de provocación⁸⁶. En el análisis de gases en sangre, se considera a la hipoxemia un hallazgo típico de la EP aguda, pero hasta un 40% de los pacientes tienen una saturación arterial de oxígeno normal y un 20%, un gradiente de oxígeno alveolar-arterial normal^{87,88}. Con frecuencia también hay hipocapnia. La radiografía de tórax es frecuentemente anormal y, aunque sus hallazgos son normalmente inespecíficos en la EP, es útil para excluir otras causas de disnea o dolor torácico⁸⁹. Los cambios electrocardiográficos indicativos de sobrecarga del VD, tales como inversión de las ondas T en las derivaciones V1-V4, un patrón QR en V1, patrón S1Q3T3 y bloqueo incompleto o completo de la rama derecha del haz, pueden ser de utilidad. Estos cambios electrocardiográficos se encuentran normalmente en casos más graves de EP⁹⁰; en casos más leves, la única anomalía puede ser taquicardia sinusal, hallada en un 40% de los pacientes. Finalmente, puede haber una asociación de arritmias auriculares, más frecuentemente fibrilación auricular, con la EP aguda.

3.2. Valoración de la probabilidad clínica

A pesar de las escasas sensibilidad y especificidad de síntomas, signos y pruebas comunes individuales, la combinación de hallazgos evaluados por juicio clínico o usando reglas de predicción permite clasificar a los pacientes con sospecha de EP en distintas categorías de probabilidad clínica o previa a las pruebas que corresponden a una prevalencia real creciente de EP confirmada. Como la probabilidad posterior a las pruebas (p. ej., tras tomografía computarizada) de la EP depende no solo de las características de la propia prueba diagnóstica, sino también de la probabilidad previa a las pruebas, esta se ha convertido en una etapa clave en todos los algoritmos diagnósticos para la EP.

El valor del juicio clínico se ha confirmado en varias grandes series⁹¹⁻⁹³, incluida la Investigación Prospectiva Sobre el Diagnóstico de la Embolia Pulmonar (IPSDep)⁹⁴. Obsérvese que el juicio clínico normalmente incluye pruebas comunes, como radiografía de tórax y electrocardiograma, para el diagnóstico diferencial. Sin embargo, el juicio clínico carece de estandarización; por lo tanto, se han desarrollado varias reglas de predicción clínica explícitas. De ellas, la regla de predicción más frecuentemente utilizada es la ofrecida por Wells et al⁹⁵ (tabla 4). Esta regla se ha validado ampliamente usando tanto un esquema de tres categorías (probabilidad clínica de EP baja, moderada o alta) como un esquema de dos categorías (PE probable o improbable)⁹⁶⁻¹⁰⁰. Es simple y se basa en información fácil de obtener; por otro lado, el peso de un elemento subjetivo («diagnóstico alternativo menos probable que la EP») puede reducir la reproducibilidad entre observadores de la regla de Wells¹⁰¹⁻¹⁰³. La regla de Geneva revisada es también simple y está estandarizada (tabla 4)⁹³. Ambas están validadas adecuadamente¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Más recientemente, se han simplificado tanto la regla de Wells como la de Geneva revisada, en un intento de aumentar su uso en la práctica clínica (tabla 4)^{107,108} y se han validado externamente las versiones simplificadas^{105,109}. Sea cual fuere la que se utilice, se puede esperar que la proporción de pacientes con EP confirmada sea de alrededor del 10% en la categoría de baja probabilidad, el 30% en la categoría de probabilidad moderada y el 65% en la categoría de alta probabilidad clínica cuando se usa la clasificación de tres niveles¹⁰⁴. Cuando se usa la clasificación de dos niveles, la proporción de pacientes con EP confirmada en la categoría de EP improbable es de alrededor del 12%¹⁰⁴.

3.3. Estudio de dímero D

La concentración de dímero D en plasma está elevada en presencia de trombosis aguda, a causa de la activación simultánea de la coagu-

lación y la fibrinólisis. El valor predictivo negativo del estudio de dímero D es alto, y un valor normal de dímero D hace que sean improbables la EP o la TVP aguda. Por otro lado, también se produce fibrina en una amplia variedad de afecciones, como cáncer, inflamación, hemorragia, traumatismo, cirugía y necrosis. En consecuencia, el valor predictivo positivo de altos valores de dímero D es bajo, y el estudio de este no es útil para la confirmación de EP.

Se dispone de una serie de pruebas para dímero D^{110,111}. El ELISA cuantitativo u otros análisis derivados de este tienen una sensibilidad diagnóstica del 95% o superior, por lo que pueden utilizarse para excluir la EP en pacientes con una probabilidad previa a la prueba baja o moderada. En urgencias, un dímero D negativo a ELISA, en combinación con la probabilidad clínica, puede excluir la enfermedad sin necesidad de realizar más pruebas en aproximadamente un 30% de los pacientes con sospecha de EP^{100,112,113}. Los estudios de resultados han mostrado que el riesgo tromboembólico a 3 meses era < 1% para los pacientes a los que no se trató por el resultado negativo de la prueba (tabla 5)^{99,112-116}. Estos hallazgos se confirmaron mediante un metanálisis¹¹⁷.

Los análisis cuantitativos derivados de látex y uno de aglutinación de sangre entera tienen una sensibilidad diagnóstica < 95%; por lo tanto, con frecuencia se hace referencia a ellos como moderadamente sensibles. En estudios de resultados, esos análisis demostraron ser seguros para descartar la EP en pacientes con improbabilidad de sufrir EP, así como en pacientes con baja probabilidad clínica^{99,100,105}. Su seguridad para descartar la EP no se ha establecido en la categoría de probabilidad clínica intermedia. Las pruebas de diagnóstico inmediato tienen una sensibilidad moderada, y se carece de datos de estudios de resultados en la EP, a excepción de un estudio reciente basado en cuidados primarios que utiliza el test de dímero D Simplify¹¹⁸, en el que el riesgo tromboembólico a 3 meses fue del 1,5% en pacientes con improbabilidad de sufrir EP y dímero D negativo.

La especificidad del dímero D en la posible EP disminuye de manera constante con la edad, hasta casi un 10% en pacientes mayores de 80 años¹¹⁹. La evidencia reciente indica el uso de puntos de corte ajustados por edad para mejorar el rendimiento del estudio de dímero D en ancianos^{120,121}. En un metanálisis reciente, unos valores de corte ajustados por edad (edad × 10 µg/l por encima de los 50 años) permitieron aumentar la especificidad del 34 al 46% conservando una sensibilidad superior al 97%¹²². Un estudio de tratamiento prospectivo multicéntrico evaluó este punto de corte ajustado por edad en una cohorte de 3.346 pacientes. A los pacientes con un valor normal de dímero D ajustado por edad, no se los sometió a angiografía pulmonar por tomografía computarizada (TC), se los dejó sin tratamiento y se les dio seguimiento formal durante 3 meses. Entre los 766 pacientes de 75 o más años, 673 tenían una probabilidad clínica no alta. Según el dímero D, el uso del punto de corte ajustado por edad (en lugar del punto de corte «estándar» de 500 µg/l) aumentó el número de pacientes en los que se podía excluir la EP de 43 (6,4%; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 4,8-8,5%) a 200 (29,7%; IC95%, 26,4-33,3%), sin ningún hallazgo falso negativo adicional¹²³. El dímero D también está elevado con mayor frecuencia en pacientes con cáncer^{124,125}, pacientes hospitalizados^{105,126} y en gestantes^{127,128}. Por lo tanto, el número de pacientes a los que se debe medir el dímero D para excluir EP (número necesario para la prueba) varía entre 3 en el servicio de urgencias y ≥ 10 en las situaciones específicas enumeradas anteriormente. El valor predictivo negativo de una prueba de dímero D (negativa) sigue siendo alto en estas situaciones.

3.4. Angiografía pulmonar por tomografía computarizada

Desde la introducción de la angiografía con TC multidetectores (TCMD) de altas resoluciones espacial y temporal y con calidad de la opacificación arterial, la angio-TC se ha convertido en el método de elección para la imagen de la vasculatura pulmonar de pacientes con sospecha de EP. Permite la adecuada visualización de las arterias pul-

Tabla 4

Reglas de predicción clínica de embolia pulmonar

Elementos	Puntos de las reglas de decisión clínica	
	Versión original ⁹⁵	Versión simplificada ¹⁰⁷
Regla de Wells		
EP o TVP previa	1,5	1
Ritmo cardíaco ≥ 100 lpm	1,5	1
Cirugía o inmovilización en las últimas 4 semanas	1,5	1
Hemoptisis	1	1
Cáncer activo	1	1
Signos clínicos de TVP	3	1
Diagnóstico alternativo menos probable que la EP	3	1
Probabilidad clínica		
Puntuación de tres niveles		
Bajo	0-1	ND
Intermedio	2-6	ND
Alto	≥ 7	ND
Puntuación de dos niveles		
EP improbable	0-4	0-1
EP probable	≥ 5	≥ 2
Puntuación Geneva revisada		
	Versión original ⁹³	Versión simplificada ¹⁰⁸
EP o TVP previa	3	1
Ritmo cardíaco		
75-94 lpm	3	1
≥ 95 lpm	5	2
Cirugía o fractura en el último mes	2	1
Hemoptisis	2	1
Cáncer activo	2	1
Dolor de extremidad inferior unilateral	3	1
Dolor a la palpación venosa profunda de extremidad inferior y edema unilateral	4	1
Edad > 65 años	1	1
Probabilidad clínica		
Puntuación de tres niveles		
Bajo	0-3	0-1
Intermedio	4-10	2-4
Alto	≥ 11	≥ 5
Puntuación de dos niveles		
EP improbable	0-5	0-2
EP probable	≥ 6	≥ 3

EP: embolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

monares hasta al menos el nivel segmentario¹³¹⁻¹³³. La prueba IPSDEP II observó una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% para la TCMD (principalmente de cuatro detectores)¹³⁴. La IPSDEP II también destacó la influencia de la probabilidad clínica en el valor predictivo de la TCMD. En pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia de EP, valorada mediante la regla de Wells, una TC negativa tenía un alto valor predictivo negativo de EP (el 96 y el 89% respectivamente), mientras que era de solo el 60% en quienes antes de la prueba tenían una probabilidad alta. Por el contrario, el valor predictivo positivo de una TC positiva era alto (92-96%) en pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta, pero mucho menor (58%) en pacientes con baja probabilidad previa a la prueba de EP. Por lo tanto, los clínicos deberían ser particularmente cautelosos en caso de discordancia entre el juicio clínico y el resultado de la TCMD.

Cuatro estudios han proporcionado evidencia en favor de la TC como prueba de imagen que por sí sola puede excluir EP. En un estudio de tratamiento prospectivo que cubría a 756 pacientes consecutivos remitidos a urgencias con sospecha clínica de EP, se sometió a todos los pacientes que tenían una probabilidad clínica alta o no alta y una prueba de dímero D positiva por ELISA a ultrasonografía de extremidades inferiores y TCMD¹¹³. La proporción de pacientes en los que, a pesar de una TCMD negativa, se vio una TVP proximal con ultrasonido era de solo el 0,9% (IC95%, 0,3%-2,7%)¹¹³. En otro estudio⁹⁹, se realizó una TCMD de tórax a todos los pacientes clasificados como con probabilidad de EP mediante la regla de Wells dicotomizada o con prueba de dímero D positiva. El riesgo tromboembólico a 3 meses de los pacientes no tratados debido a una TC negativa era bajo (1,1%; IC95%, 0,6%-1,9%)⁹⁹. Dos ensayos aleatorizados y controlados alcanzaron con-

Tabla 5

Rendimiento diagnóstico de diversas pruebas de dímero D en la exclusión de la embolia pulmonar aguda según estudios de resultados

Estudio	Test de dímero D	Pacientes, n	Prevalencia de la EP, %	EP excluida por dímero D y probabilidad clínica*, n (%)	Riesgo tromboembólico a 3 meses, % (IC95%)
Carrier, 2009 (metanálisis) ¹¹⁷	Vidas Exclusion	5.622	22	2.246 (40)	0,1 (0,0-0,4)
Kearon, 2006; Wells, 2001 ^{97,100}	SimpliRed	2.056	12	797 (39)	0,0 (0,0-0,5)
Leclercq, 2003; Ten Wolde, 2004; Van Belle, 2006 ^{99,129,130}	Tinaquant	3.508	21	1.123 (32)	0,4 (0,0-1,0)

EP: embolia pulmonar; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

*Probabilidad clínica baja o intermedia o EP improbable, dependiendo del estudio.

clusiones similares. En un estudio canadiense que comparó el escáner V/Q y la TC (mayormente TCMD), solo 7 de los 531 pacientes (1,3%) con una TC negativa tenían TVP, y 1 tuvo un episodio tromboembólico durante el seguimiento¹³⁵. Por ello, el riesgo tromboembólico a 3 meses habría sido del 1,5% (IC95%, 0,8%-2,9%) si se hubiera usado solo TC¹³⁵. Un estudio europeo comparó dos estrategias diagnósticas basadas en el dímero D y la TCMD, una con y la otra sin ultrasonografía venosa de compresión (USC) de extremidades inferiores¹¹⁶. En la rama dímero D-TC, el riesgo tromboembólico a 3 meses era del 0,3% (IC95%, 0,1%-1,2%) de los 627 pacientes no tratados por dímero D o TCMD negativos.

Tomados conjuntamente, estos datos indican que una TCMD negativa es un criterio adecuado para excluir la EP en pacientes con una probabilidad clínica de EP no alta. Es controvertido que se deba seguir estudiando a los pacientes con TC negativa y probabilidad clínica alta. Una TCMD que muestre EP en el nivel segmentario o más proximal es una prueba adecuada de EP para pacientes con una probabilidad clínica no baja; sin embargo, el valor predictivo positivo de la TCMD es menor en pacientes con una baja probabilidad clínica de EP, y se puede considerar la realización de más pruebas, especialmente si los coágulos se limitan a las arterias segmentarias o subsegmentarias.

La significación clínica de la EP subsegmentaria aislada en la angio-TC es cuestionable. Este hallazgo estaba presente en el 4,7% (2,5%-7,6%) de los pacientes con imagen de EP por angio-TC de un solo detector y el 9,4% (5,5%-14,2%) de los sometidos a TCMD¹³⁶. El valor predictivo positivo es bajo y el acuerdo entre observadores es pobre a este nivel distal¹³⁷. La USC puede tener un papel en esta situación, para asegurarse de que el paciente no tiene una TVP que requiera tratamiento. En un paciente con EP subsegmentaria aislada y sin TVP proximal, la decisión de tratar debería tomarse individualizadamente, teniendo en cuenta la probabilidad clínica y el riesgo de sangrado.

La venografía por TC se ha propuesto como un modo simple de diagnosticar TVP en pacientes con sospecha de EP, ya que puede combinarse con angio-TC de tórax como un solo procedimiento, con una sola inyección intravenosa de medio de contraste. En el IPSDEP II, la combinación de venografía por TC con angio-TC aumentó la sensibilidad para la EP de un 83 a un 90% y con especificidad similar (alrededor del 95%)^{134,138}; sin embargo, el correspondiente aumento en el valor predictivo negativo no fue clínicamente significativo. La venografía por TC añade una cantidad significativa de irradiación, lo cual puede suponer un problema, especialmente para la mujeres más jóvenes¹³⁹. Dado que la venografía por TC y la USC dieron resultados similares en pacientes con signos o síntomas de TVP en el IPSDEP II¹³⁸, se debería usar ultrasonografía en lugar de venografía por TC si está indicado (véase la sección 3.10).

El descubrimiento casual de EP sin sospecha clínica en la TC es un problema cada vez más frecuente, que surge en un 1-2% de todos los exámenes de TC torácica, más frecuentemente en pacientes con cáncer, pero también entre los que tienen fibrilación auricular paroxística o insuficiencia cardíaca e historia de fibrilación auricular¹⁴⁰⁻¹⁴³. No hay datos sólidos para guiar la decisión sobre cómo tratar con anticoagulantes la EP no sospechada, pero la mayoría de los expertos están de acuerdo en que los pacientes con cáncer y los que tienen coágulos a nivel lobular o más proximal deberían ser tratados con anticoagulantes¹⁴⁴.

3.5. Gammagrafía pulmonar

La gammagrafía de ventilación-perfusión (rastreo V/Q) es una prueba diagnóstica establecida para la EP sospechada. Es segura y se han descrito pocas reacciones alérgicas. La prueba se basa en la inyección intravenosa de partículas de albúmina macroagregadas marcadas con ^{99m}Tc, que bloquean una pequeña fracción de los capilares pulmonares y permiten así la valoración gammagráfica de la perfusión pulmonar. Los escáneres de perfusión se combinan con estudios de ventilación, para lo cual se pueden usar múltiples trazadores, tales como gas xenón-133, aerosoles marcados con ^{99m}Tc o micropartículas de carbono marcadas con ^{99m}Tc (Technegas). El objetivo de explorar la ventilación es aumentar la especificidad: en la EP aguda, se espera que la ventilación sea normal en los segmentos hipoperfundidos (discordancia)^{145,146}. Según la *International Commission on Radiological Protection*, la exposición a la radiación por una exploración de pulmón con 100 MBq de partículas de albúmina macroagregadas marcadas con ^{99m}Tc es de 1,1 mSv para un adulto de talla media, de modo que es significativamente menor que la de la angio-TC (2-6 mSv)^{147,148}.

Al ser un procedimiento con menos radiación y medio de contraste, la exploración de V/Q puede aplicarse preferentemente en pacientes ambulatorios con baja probabilidad clínica y una radiografía de tórax normal, pacientes jóvenes (particularmente mujeres), gestantes, con historia de anafilaxia inducida por medios de contraste y fuerte historia alérgica, con insuficiencia renal grave o con mieloma y paraproteinemia¹⁴⁹.

Los resultados de la exploración de pulmón a menudo se clasifican según los criterios establecidos en el estudio IPSDEP: normal o casi normal y probabilidad de EP baja, intermedia (no diagnóstica) y alta⁹⁴. Estos criterios han sido objeto de debate, tras lo cual se revisaron^{150,151}. Para facilitar la comunicación con los clínicos, es preferible una clasificación de tres niveles: exploración normal (que excluye la EP), de alta probabilidad (considerado como diagnóstico de EP en la mayoría de los pacientes) y no diagnóstico^{135,152,153}. Estudios prospectivos de resultados clínicos han indicado que es seguro retirar la terapia anticoagulante a los pacientes con un estudio de perfusión normal. Esto se ha confirmado recientemente en un estudio aleatorizado que comparó la exploración de V/Q con la TC¹³⁵. Un análisis del reciente estudio IPSDEP II confirmó la efectividad de la alta probabilidad en un estudio de V/Q para diagnosticar la EP y la normalidad del estudio de perfusión para descartarla¹⁵⁴. Realizar solo un estudio de perfusión es aceptable para pacientes con una radiografía torácica normal; cualquier defecto de perfusión en esta situación se debe considerar una discordancia¹⁵⁵. La elevada frecuencia de estudios de probabilidad intermedia no diagnósticos ha sido motivo de crítica, ya que indican la necesidad de realizar más pruebas diagnósticas. Se han propuesto diversas estrategias para solucionar este problema, especialmente la incorporación de la probabilidad clínica^{91,156,157}.

Estudios recientes señalan que la adquisición de datos en el modo tomográfico de la TC por emisión monofotónica (SPECT), con o sin TC a dosis baja, puede reducir la frecuencia de exploraciones no diagnósticas^{152,158-161}. La SPECT incluso puede permitir el uso de algoritmos de detección de EP automatizados¹⁶². Se necesitan estudios prospectivos a gran escala para validar estas nuevas aproximaciones.

3.6. Angiografía pulmonar

La angiografía pulmonar ha sido durante décadas el estándar de referencia para el diagnóstico o la exclusión de la EP, pero hoy raramente se realiza, ya que la angio-TC, menos invasiva, ofrece una precisión diagnóstica similar¹⁶³. La angiografía pulmonar se usa más frecuentemente para guiar el tratamiento de la EP aguda dirigido mediante catéter percutáneo. La angiografía de sustracción digital (ASD) requiere menos medio de contraste que la cineangiografía convencional y tiene una excelente calidad de imagen de los vasos pulmonares periféricos en pacientes que pueden retener la respiración; es menos útil para la imagen de las arterias pulmonares principales, debido a artefactos producidos por el movimiento cardiaco.

El diagnóstico de la EP aguda se basa en la evidencia directa de un trombo en dos proyecciones, ya sea como un defecto de llenado o como amputación de una rama arterial pulmonar⁹⁴. Por ASD se puede visualizar trombos tan pequeños como de 1-2 mm en las arterias subsegmentarias, pero hay sustanciales variaciones entre observadores a este nivel^{164,165}. Signos indirectos de EP, tales como el flujo lento del contraste, una hipoperfusión regional y un flujo venoso pulmonar retardados o disminuidos, no están validados y por ello no son diagnósticos. Se puede usar la puntuación de Miller en la cuantificación del grado de obstrucción luminal¹⁶⁶.

La angiografía pulmonar no está libre de riesgos. En un estudio de 1.111 pacientes, la mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 0,5% y se produjeron complicaciones no mortales importantes en un 1% y complicaciones menores en un 5%¹⁶⁷. La mayoría de las muertes ocurrieron a pacientes con deterioro hemodinámico o insuficiencia respiratoria. El riesgo de complicaciones hemorrágicas relacionadas con el acceso aumenta si se intenta la trombolisis de pacientes con EP diagnosticada por angiografía pulmonar¹⁶⁸.

Siempre habría que registrar las mediciones hemodinámicas durante la angiografía pulmonar para estimar la gravedad de la EP, y porque pueden indicar otros trastornos cardiopulmonares. Para los pacientes con deterioro hemodinámico, habría que reducir la cantidad de medio de contraste y evitar inyecciones no selectivas¹⁶⁹.

3.7. Angiografía por resonancia magnética

Se ha evaluado durante varios años la angiografía por resonancia magnética (ARM) en caso de sospecha de EP, pero no se han publicado estudios a gran escala hasta hace poco^{170,171}. Sus resultados muestran que esta técnica, aunque prometedora, aún no está lista para la práctica clínica debido a su baja sensibilidad, su alta proporción de pruebas no concluyentes y su escasa disponibilidad en la mayoría de los entornos de urgencias. Un estudio de resultados multicéntrico (ClinicalTrials.gov NCT 02059551) está estudiando la hipótesis de que una ARM negativa combinada con la ausencia de TVP proximal por USC pueda descartar de manera segura una EP clínicamente significativa.

3.8. Ecocardiografía

La EP aguda puede dar lugar a sobrecarga por presión y disfunción del VD, que pueden detectarse por ecocardiografía. Dada la peculiar geometría del VD, no hay ningún parámetro ecocardiográfico individual que proporcione una información rápida y fiable sobre el tamaño o la función del VD. Por eso, los criterios ecocardiográficos para el diagnóstico de la EP difieren entre estudios. Debido al valor predictivo negativo comunicado de un 40-50%, un resultado negativo no puede excluir EP^{157,172,173}. Por otro lado, en ausencia de EP aguda también se puede encontrar signos de sobrecarga o disfunción del VD, que pueden deberse a enfermedad cardiaca o respiratoria concomitante¹⁷⁴.

Se encuentra dilatación del VD en al menos un 25% de los pacientes con EP y su detección, ya sea por ecocardiografía o por TC, es útil para la estratificación de riesgos de la enfermedad. Se ha descrito que los hallazgos ecocardiográficos, basados en un patrón de eyección del

VD alterado (el llamado «signo de 60-60») o en la contractilidad disminuida de la pared libre del VD en comparación con el vértice del VD («signo de McConnell»), conservaban un alto valor predictivo positivo de EP, incluso en presencia de enfermedad cardiorrespiratoria preexistente¹⁷⁵. Pueden ser necesarios otros signos ecocardiográficos de sobrecarga por presión para evitar un falso diagnóstico de EP aguda en pacientes con hipocinesia o acinesia de la pared libre del VD debido a infarto del VD, que pueden semejarse al signo de McConnell¹⁷⁶. También puede ser útil medir la excursión sistólica del plano del anillo tricúspide (TAPSE)¹⁷⁷. Se ha visto que nuevos parámetros ecocardiográficos de la función del VD, derivados del estudio por Doppler tisular y la valoración de la tensión de la pared, resultan afectados por la presencia de EP aguda, pero son inespecíficos y pueden ser normales en pacientes hemodinámicamente estables a pesar de la EP¹⁷⁸⁻¹⁸¹.

El examen ecocardiográfico no está recomendado como parte de las pruebas diagnósticas para pacientes normotensos hemodinámicamente estables con sospecha de EP (no de alto riesgo)¹⁵⁷. Esto es contrario a la sospecha de EP de alto riesgo, en la que la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD prácticamente excluye la EP como causa de inestabilidad hemodinámica. En este último caso, la ecocardiografía puede ser una ayuda adicional en el diagnóstico diferencial de la causa de *shock*, mediante la detección de taponamiento pericárdico, disfunción valvular aguda, disfunción general o regional grave del VI, disección aórtica o hipovolemia. En cambio, en un paciente con inestabilidad hemodinámica y sospecha de EP, los signos inequívocos de sobrecarga por presión y disfunción del VD justifican el tratamiento de reperusión de urgencia para EP si no es factible una angio-TC inmediata¹⁸².

Se detectan trombos móviles en el corazón derecho por ecocardiografía transtorácica o transesofágica (o por angio-TC) en menos de un 4% de los pacientes con EP no seleccionados¹⁸³⁻¹⁸⁵, pero su prevalencia puede alcanzar el 18% en cuidados intensivos¹⁸⁵. Los trombos móviles en el corazón derecho confirman esencialmente el diagnóstico de EP, y su presencia se asocia a disfunción del VD y alta mortalidad precoz^{184,186,187}. En consecuencia, puede considerarse la ecocardiografía transesofágica para buscar émbolos en las arterias pulmonares principales en situaciones clínicas específicas^{188,189}, y puede ser de valor diagnóstico en pacientes con inestabilidad hemodinámica debido a la gran prevalencia de émbolos pulmonares centrales bilaterales en la mayoría de estos casos¹⁹⁰.

En algunos pacientes con sospecha de EP aguda, la ecocardiografía puede detectar un aumento en el grosor de la pared del VD o una velocidad de chorro en la insuficiencia tricuspídea más allá de valores compatibles con sobrecarga por presión aguda del VD. En estos casos se tendría que incluir en el diagnóstico diferencial la hipertensión pulmonar crónica y la HPTEC en particular.

3.9. Ultrasonografía venosa de compresión

En la mayoría de los casos, la EP se origina a partir de una TVP en una extremidad inferior. En un estudio que utilizaba venografía, se encontró TVP en un 70% de los pacientes con EP probada¹⁹¹. Actualmente, la USC de extremidades inferiores ha reemplazado en gran medida a la venografía para el diagnóstico de TVP. La USC tiene una sensibilidad > 90% y una especificidad de aproximadamente el 95% para la TVP sintomática^{192,193}. La USC muestra TVP en un 30-50% de los pacientes con EP^{116,192,193}, y se considera suficiente el hallazgo de TVP proximal en pacientes con sospecha de EP para justificar el tratamiento anticoagulante sin más pruebas¹⁹⁴.

En el marco de la sospecha de EP, la USC puede limitarse a un simple examen de cuatro puntos (región inguinal y fosa poplítea). El único criterio diagnóstico validado para la TVP es una compresibilidad incompleta de la vena, que indica la presencia de un coágulo, mientras que las mediciones de flujo no son fiables. El rendimiento diagnóstico de la USC en la sospecha de EP puede aumentar aún más

realizando una ultrasonografía completa que incluya las venas distales. Dos estudios recientes valoraron la proporción de pacientes con sospecha de EP y resultado positivo de dímero D, en quienes se pudo detectar TVP mediante USC completa^{195,196}. El rendimiento diagnóstico de la USC completa fue casi el doble que el de la USC proximal, pero una elevada proporción (26-36%) de pacientes con TVP distal no tenían EP en la TCMD torácica. Por el contrario, un resultado positivo en la USC proximal tiene un gran valor predictivo positivo de EP, como confirman los datos de un gran estudio de resultados prospectivo, en el que se sometió a 524 pacientes tanto a TCMD como a USC. La sensibilidad de la USC en cuanto a la presencia de EP en TCMD fue del 39% y su especificidad, del 99%¹⁹⁴. La probabilidad de una USC proximal positiva en la sospecha de EP es mayor en pacientes con signos y síntomas relacionados con las venas de las piernas que en pacientes asintomáticos^{192,193}.

3.10. Estrategias diagnósticas

La prevalencia de EP confirmada entre los pacientes sometidos a pruebas diagnósticas por sospecha de enfermedad ha sido más bien baja (10-35%) en grandes series^{99,100,113,116,197}. Por ello, el uso de algoritmos diagnósticos está justificado y se han propuesto y validado diversas combinaciones de valoración clínica, determinación de dímero D en plasma y pruebas de imagen. Estas estrategias se estudiaron en pacientes que se presentaron con sospecha de EP en la sala de urgencias^{99,113,114,116,197}, durante la estancia en el hospital y más recientemente

en el marco de cuidados primarios^{118,126}. El incumplimiento de las estrategias diagnósticas basadas en la evidencia al retirar la anticoagulación se ha asociado a un aumento significativo en el número de episodios de TEV y a muerte súbita cardiaca en el seguimiento a 3 meses¹⁹⁸. Los algoritmos diagnósticos más directos para la sospecha de EP con y sin *shock* o hipotensión se presentan en las figuras 3 y 4 respectivamente. Sin embargo, se reconoce que la aproximación diagnóstica a la posible EP puede variar según la disponibilidad de pruebas específicas y la experiencia con ellas en diversos hospitales y entornos clínicos. Por ello en la tabla 6 se presenta la evidencia necesaria para algoritmos diagnósticos alternativos basados en evidencia.

En la sección 8.1 se discute la estrategia diagnóstica para la sospecha de EP aguda en la gestación.

3.10.1. Sospecha de embolia pulmonar con *shock* o hipotensión

En la figura 3 se muestra la estrategia propuesta. La posible EP de alto riesgo es una situación de riesgo vital inmediato y los pacientes con *shock* o hipotensión presentan un problema clínico distinto. La probabilidad clínica es normalmente alta, y el diagnóstico diferencial incluye disfunción valvular aguda, taponamiento, SCA y disección aórtica. La prueba inicial de mayor utilidad en esta situación es la ecocardiografía transtorácica a la cabecera del paciente, que dará evidencia de hipertensión pulmonar aguda y disfunción del VD si la EP aguda es la causa de la descompensación hemodinámica del paciente. En un paciente muy inestable, la evidencia ecocardiográfica de dis-

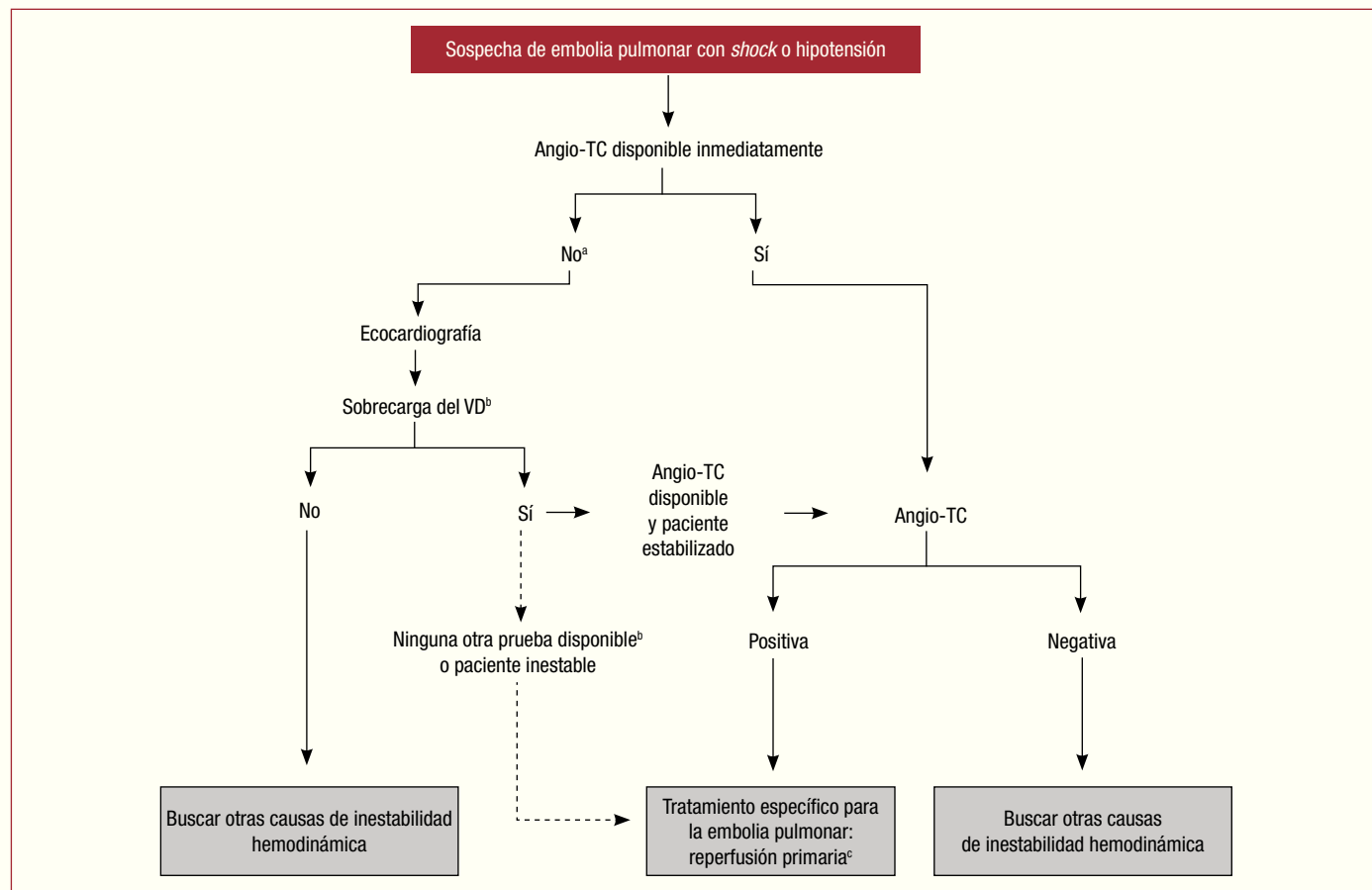


Figura 3. Algoritmo diagnóstico propuesto para pacientes con posible embolia pulmonar de alto riesgo (con *shock* o hipotensión). EP: embolia pulmonar; TC: tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho.

^aIncluye los casos en que la condición del paciente es tan crítica que solo permite pruebas diagnósticas a la cabecera.

^bAparte del diagnóstico de disfunción del VD, la ecocardiografía transtorácica a la cabecera del paciente, en algunos casos, puede confirmar directamente la EP por visualización de trombos móviles en las cámaras derechas. Entre las pruebas de imagen de cabecera auxiliares, se incluyen la ecocardiografía transesofágica, que puede detectar émbolos en la arteria pulmonar y sus ramas principales, y la ultrasonografía venosa de compresión bilateral, que puede confirmar la trombosis venosa profunda y ser así de ayuda en las decisiones de tratamientos de urgencia.

^cTrombolisis; alternativamente, embolectomía quirúrgica o tratamiento dirigido por catéter (sección 5).

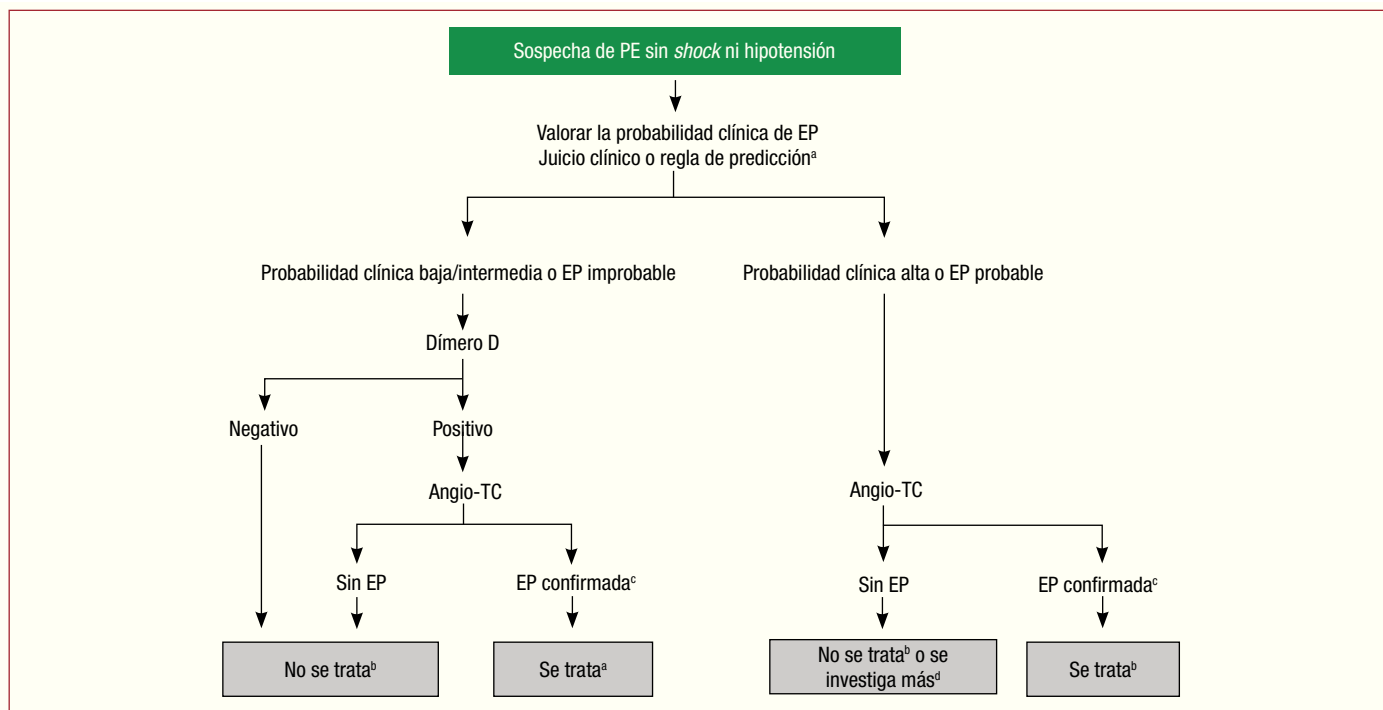


Figura 4. Algoritmo diagnóstico propuesto para pacientes con posible embolia pulmonar no de alto riesgo. EP: embolia pulmonar; TC: tomografía computadorizada.

ªSe puede usar dos esquemas de clasificación alternativos para la valoración de la probabilidad clínica, es decir, un esquema de tres niveles (probabilidad clínica definida como baja, intermedia o alta) o un esquema de dos niveles (EP improbable o EP probable). Cuando se usa un test moderadamente sensible, la medición del dímero D debería quedar restringida a pacientes con probabilidad clínica baja o una clasificación de EP improbable, mientras que los análisis de alta sensibilidad también pueden utilizarse en pacientes con probabilidad clínica de EP intermedia. Obsérvese que la medición del dímero D en plasma tiene un uso limitado en la sospecha de EP en pacientes hospitalizados.

ªSe refiere a tratamiento anticoagulante para la EP.

ªSe considera que la angio-TC es diagnóstica de EP si muestra EP a nivel segmentario o más proximal.

ªEn caso de angio-TC negativa en pacientes con alta probabilidad clínica, se puede considerar seguir investigando antes de retirar el tratamiento específico de EP.

función del VD es suficiente motivo para la reperusión inmediata sin más pruebas. Esta decisión puede estar reforzada por la visualización (rara) de trombos en el corazón derecho^{184,199,200}. Entre las pruebas de imagen auxiliares a la cabecera del paciente, se incluyen la ecocardiografía transesofágica, que cuando está disponible puede permitir la visualización directa de trombos en la arteria pulmonar y sus ramas principales^{188,190,201}, y la USC a la cabecera del paciente, que puede detectar TVP proximal. Tan pronto se pueda estabilizar al paciente con tratamiento de soporte, habría que buscar la confirmación final del diagnóstico mediante angio-TC.

Para pacientes inestables ingresados directamente en el laboratorio de cateterización con posible SCA, se puede considerar la angiografía pulmonar como un procedimiento diagnóstico tras excluir el SCA, siempre que la EP sea el probable diagnóstico alternativo, y en particular si el tratamiento dirigido por catéter percutáneo es una opción terapéutica.

3.10.2. Sospecha de embolia pulmonar sin shock o hipotensión

Estrategia basada en angio-TC (figura 4)

La angio-TC se ha convertido en la principal prueba de imagen torácica para investigar la posible EP pero, dado que la mayoría de los pacientes con posible EP no tienen la enfermedad, la TC no debería ser la prueba de primera línea.

En pacientes ingresados en urgencias, la determinación de dímero D en plasma, combinada con la valoración de la probabilidad clínica, es la primera etapa lógica y permite descartar la EP en alrededor de un 30% de los pacientes, con un riesgo tromboembólico a 3 meses para los pacientes no tratados < 1%. No se debería determinar el dímero D de pacientes con alta probabilidad clínica, debido al bajo valor predictivo negativo en esta población²⁰². También es menos útil

en pacientes hospitalizados, ya que el número que es necesario estudiar para obtener un resultado negativo clínicamente relevante es alto.

En la mayoría de los centros, la angiografía por TCMD es la prueba de segunda línea para pacientes con valores de dímero D altos y la prueba de primera línea para pacientes con alta probabilidad clínica. Se considera que la angio-TC es diagnóstica de EP cuando muestra al menos un coágulo en el nivel segmentario del árbol arterial pulmonar. Se han descrito resultados falsos negativos de TCMD en pacientes con alta probabilidad clínica de EP¹³⁴; sin embargo, esta situación no es frecuente y el riesgo tromboembólico a 3 meses era bajo en estos casos⁹⁹. Por lo tanto, la necesidad de realizar más pruebas y la naturaleza de estas pruebas para dichos pacientes siguen siendo controvertidas.

Valor de la ultrasonografía de compresión de extremidades inferiores

En determinadas circunstancias, la USC aún puede ser útil entre las pruebas diagnósticas de posible EP. La USC muestra TVP en un 30-50% de los pacientes con EP^{116,192,193}, y el hallazgo de TVP proximal en un paciente con sospecha de EP basta para justificar el tratamiento anticoagulante sin más pruebas¹⁹⁴. Por ello, la realización de una USC antes de la TC puede ser una opción para pacientes con contraindicaciones relativas a esta, como en caso de insuficiencia renal, alergia al medio de contraste o gestación^{195,196}.

Valor de la gammagrafía de ventilación-perfusión

En centros con fácil disponibilidad de gammagrafía V/Q, esta sigue siendo una opción válida para pacientes con dímero D elevado y contraindicación para la TC. Además, la gammagrafía V/Q puede ser preferible a la TC para evitar radiación innecesaria, particularmente a los pacientes más jóvenes y las mujeres, en quienes la TC torácica puede

eleva el riesgo vitalicio de cáncer de mama¹³⁹. La gammagrafía pulmonar V/Q es diagnóstica (con hallazgos normales o de probabilidad elevada) en aproximadamente un 30-50% de los pacientes de urgencias con posible EP^{83,94,135,203}. La proporción de exploraciones V/Q diagnósticas es mayor entre los pacientes con una radiografía torácica normal, lo cual respalda la recomendación de utilizar la exploración

V/Q como la prueba de imagen de primera línea para EP en pacientes más jóvenes²⁰⁴.

El número de pacientes con hallazgos inconcluyentes también puede reducirse teniendo en cuenta la probabilidad clínica⁹⁴. Así, pacientes con exploración pulmonar no diagnóstica y baja probabilidad clínica de EP tienen una baja prevalencia de EP confirmada^{94,157,203}.

Recomendaciones para el diagnóstico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Sospecha de EP con shock o hipotensión			
En la sospecha de EP de alto riesgo, indicada por la presencia de shock o hipotensión, se recomienda con fines diagnósticos angio-TC de urgencia o ecocardiografía transtorácica a la cabecera del paciente (dependiendo de la disponibilidad y las circunstancias clínicas)	I	C	182
Para pacientes con sospecha de EP de alto riesgo y signos de disfunción del VD que están demasiado inestables para someterse a angio-TC confirmatoria, se puede considerar la búsqueda de trombos venosos o en las arterias pulmonares a la cabecera del paciente con USC o ETE para mayor apoyo del diagnóstico de EP si están inmediatamente disponibles	IIb	C	188,189
Se puede considerar la angiografía pulmonar para pacientes inestables derivados directamente al laboratorio de cateterización, en caso de que la angiografía coronaria haya excluido un SCA y la EP surja como una alternativa diagnóstica probable	IIb	C	
Sospecha de EP sin shock o hipotensión			
Se recomienda el uso de criterios validados para el diagnóstico de EP	I	B	198
Evaluación clínica			
Se recomienda basar la estrategia diagnóstica en la probabilidad clínica valorada por juicio clínico o una regla de predicción validada	I	A	92-94, 99,100, 104-106
Dímero D			
Se recomienda determinar dímero D en plasma a pacientes ambulatorios y pacientes en urgencias con probabilidad clínica baja o intermedia o EP improbable para reducir la necesidad de pruebas de imagen e irradiación innecesarias, preferiblemente con pruebas de alta sensibilidad	I	A	99,100, 112-116, 135
En pacientes con baja probabilidad clínica o EP improbable, valores normales de dímero D con tests de alta o moderada sensibilidad excluyen la EP	I	A	99,100, 112-116
Se puede considerar hacer más pruebas a pacientes con probabilidad intermedia y una prueba moderadamente sensible negativa	IIb	C	99,100, 105
La medición del dímero D no se recomienda para pacientes con alta probabilidad clínica, ya que un resultado normal no excluye con seguridad la EP incluso usando test de alta sensibilidad	III	B	110,111
Angio-TC^d			
La angio-TC normal excluye con seguridad la EP en pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia o EP improbable	I	A	99,113, 116,135
La angio-TC normal puede excluir con seguridad la EP en pacientes con alta probabilidad clínica o EP probable	IIa	B	99
Una angio-TC que muestra un trombo segmentario o más proximal confirma la EP	I	B	134
Se puede considerar la realización de más pruebas para confirmar la EP en caso de coágulos subsegmentarios aislados	IIb	C	134
Gammagrafía V/Q			
Una gammagrafía pulmonar de perfusión normal excluye la EP	I	A	83,94, 114,135
Una V/Q de alta probabilidad confirma la EP	IIa	B	94
Una V/Q no diagnóstica puede excluir la EP cuando se combina con una USC proximal negativa en pacientes con baja probabilidad clínica o EP improbable	IIa	B	83,114, 135
USC de extremidades inferiores			
Se puede considerar la USC de extremidades inferiores para buscar TVP en pacientes seleccionados con sospecha de EP, para obviar la necesidad de más pruebas de imagen si el resultado es positivo	IIb	B	113,114, 116
Una USC que muestre una TVP proximal en un paciente con sospecha clínica de EP confirma la EP	I	B	116,194
Si la USC muestra solo una TVP distal, habría que considerar la realización de más pruebas para confirmar la EP	IIa	B	116
Angiografía pulmonar			
Se puede considerar la angiografía pulmonar en casos de discrepancia entre la evaluación clínica y los resultados de pruebas de imagen no invasivas	IIb	C	134
ARM			
La ARM no se debería usar para descartar la EP	III	A	170,171

ARM: angiografía por resonancia magnética; EP: embolia pulmonar; ETE: ecocardiografía transesofágica; SCA: síndrome coronario agudo; TC: tomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda; USC: ultrasonografía venosa de compresión; V/Q: ventilación-perfusión; VD: ventrículo derecho.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

^dSe refiere a TC multidetectores.

Tabla 6
Criterios diagnósticos validados (basados en pruebas no invasivas) para diagnosticar embolia pulmonar en pacientes sin shock ni hipotensión según la probabilidad clínica

Criterio diagnóstico	Probabilidad clínica de EP				
	Baja	Intermedia	Alta	EP improbable	EP probable
Exclusión de EP					
<i>Dímero D</i>					
Resultado negativo, test de alta sensibilidad	+	+	-	+	-
Resultado negativo, test de sensibilidad moderada	+	±	-	+	-
<i>Angio-TC de tórax</i>					
TCMD normal sola	+	+	±	+	±
<i>V/Q</i>					
Estudio de perfusión pulmonar normal	+	+	+	+	+
Estudio de pulmón no diagnóstico* y USC proximal negativa	+	±	-	+	-
Confirmación de EP					
<i>Angio-TC de tórax que muestra al menos EP segmentaria</i>	+	+	+	+	+
<i>Estudio V/Q de alta probabilidad</i>	+	+	+	+	+
<i>USC que muestra TVP proximal</i>	+	+	+	+	+

±: criterio controvertido (hay que considerar la realización de más pruebas); -: criterio inválido (es obligatorio realizar más pruebas); +: criterio diagnóstico válido (no se requieren más pruebas); EP: embolia pulmonar; IPSDEP: Investigación Prospectiva Sobre el Diagnóstico de la Embolia Pulmonar; TC: tomografía computarizada; TCMD: TC multidetectores; TVP: trombosis venosa profunda; USC: ultrasonografía venosa de extremidades inferiores proximales; V/Q: gammagrafía de ventilación-perfusión.

*Exploración pulmonar de probabilidad baja o intermedia según la clasificación IPSDEP.

El valor predictivo negativo de esta combinación aumenta además por la ausencia de TVP en la USC de extremidades inferiores. Si se obtiene una exploración de pulmón de alta probabilidad de un paciente con baja probabilidad clínica de EP, se puede considerar individualizadamente la confirmación mediante otras pruebas.

3.11. Áreas de incertidumbre

A pesar del considerable progreso alcanzado en el diagnóstico de la EP, sigue habiendo varias áreas de incertidumbre. El valor diagnóstico y la significación clínica de defectos subsegmentarios en la TCMD aún están en debate^{136,137}. Un reciente análisis retrospectivo de dos cohortes de pacientes con posible EP mostró resultados similares (en recurrencias a 3 meses y tasas de mortalidad) entre pacientes con EP subsegmentaria y más proximal; los resultados estaban en gran medida determinados por comorbilidades²⁰⁵. La definición de EP subsegmentaria aún tiene que ser estandarizada, y un único defecto subsegmentario probablemente no tenga la misma relevancia clínica que múltiples trombos subsegmentarios.

También, cada vez hay más evidencia de que se sobrediagnostica EP²⁰⁶. Una comparación aleatorizada mostró que, aunque la TC detectaba la EP más frecuentemente que la exploración V/Q, los resultados a 3 meses eran similares, independientemente del método diagnóstico utilizado¹³⁵. Datos procedentes de Estados Unidos muestran un 80% de aumento en la incidencia de EP aparente tras la introducción de la TC, sin un impacto significativo en la mortalidad^{207,208}.

Algunos expertos piensan que se debería tratar a los pacientes con EP hallada casualmente (no sospechada) en la TC¹⁴⁴, especialmente si tienen cáncer y un coágulo proximal, pero se carece de evidencia firme que respalde esta recomendación. Habría que clarificar aún más el valor y la efectividad en cuanto a costes de la USC en la posible EP.

Finalmente, la angio-TC de «triple exclusión» (de enfermedad de arterias coronarias, EP y disección aórtica) para pacientes que se presentan con dolor torácico no traumático parece ser precisa para la detección de la enfermedad de arterias coronarias²⁰⁹. Sin embargo, los beneficios frente a los riesgos (como la mayor exposición a radiación y contraste) de dicha aproximación diagnóstica requieren una evaluación metódica, dada la baja prevalencia (< 1%) de EP y disección aórtica en los estudios publicados hasta la fecha.

4. VALORACIÓN PRONÓSTICA

4.1. Parámetros clínicos

La disfunción aguda del VD es un determinante crítico del resultado en la EP aguda. En consecuencia, los síntomas y signos clínicos de insuficiencia aguda del VD, tales como hipotensión arterial persistente y shock cardiogénico, indican alto riesgo de muerte precoz. Además, el síncope y la taquicardia, así como parámetros clínicos disponibles habitualmente relacionados con afecciones preexistentes y comorbilidad, se asocian a un pronóstico a corto plazo desfavorable. Por ejemplo, en el Registro Cooperativo Internacional de Embolia Pulmonar (ICOPER), la edad > 70 años, la PS sistólica < 90 mmHg, el ritmo respiratorio > 20 rpm, el cáncer, la insuficiencia cardíaca crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fueron identificados como factores pronósticos⁴⁸. En el estudio del Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica venosa (RIETE), la inmovilización por enfermedad neurológica, la edad > 75 años y el cáncer se asociaban independientemente a mayor riesgo de muerte en los primeros 3 meses tras una TEV aguda⁴⁷. También se ha descrito que el diagnóstico de TVP concomitante es un factor independiente predictivo de muerte en los primeros 3 meses después del diagnóstico²¹⁰.

Diversas reglas de predicción basadas en parámetros clínicos se han mostrado de utilidad en la valoración pronóstica de pacientes con EP aguda. De ellas, el índice de gravedad de la EP (IGEP) (tabla 7) es la puntuación más extensamente validada hasta la fecha²¹¹⁻²¹⁴. En un estudio²¹⁵, el IGEP funcionó mejor que la más antigua puntuación pronóstica Geneva²¹⁶ para la identificación de pacientes con resultado adverso a 30 días. La principal solidez del IGEP radica en la identificación fiable de pacientes con bajo riesgo de muerte a los 30 días (IGEP de clases I y II). Un estudio aleatorizado empleó un IGEP bajo como criterio de inclusión para el tratamiento domiciliario de la EP aguda²¹⁷.

Debido a la complejidad del IGEP original, que incluye 11 variables ponderadas de manera distinta, se ha desarrollado y se ha validado una versión simplificada, conocida como IGEPs (tabla 7)^{218,219}. En pacientes con EP, el IGEPs cuantificó su pronóstico a 30 días mejor que el índice de shock (definido como el ritmo cardíaco dividido por la PS sistólica)²²⁰, y un IGEPs = 0 fue al menos tan preciso como los parámetros de imagen y los biomarcadores de laboratorio propuestos por

Tabla 7
Índice de gravedad de la embolia pulmonar, original y simplificado

Parámetro	Versión original ²¹⁴	Versión simplificada ²¹⁸
Edad	Edad en años	1 punto (si edad > 80 años)
Sexo masculino	+10 puntos	—
Cáncer	+30 puntos	1 punto
Insuficiencia cardíaca crónica	+10 puntos	1 punto
Enfermedad pulmonar crónica	+10 puntos	—
Pulso \geq 110 lpm	+20 puntos	1 punto
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	+30 puntos	1 punto
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	+20 puntos	—
Temperatura < 36 °C	+20 puntos	—
Estado mental alterado	+60 puntos	—
Saturación arterial de oxihemoglobina < 90%	+20 puntos	1 punto
Estratos de riesgo*		
	Clase I: \leq 65 puntos; riesgo de muerte a 30 días muy bajo (0-1,6%) Clase II: 66-85 puntos; riesgo de muerte bajo (1,7-3,5%) Clase III: 86-105 puntos; riesgo de muerte moderado (3,2-7,1%) Clase IV: 106-125 puntos; riesgo de muerte alto (4,0-11,4%) Clase V: > 125 puntos; riesgo de muerte muy alto (10,0-24,5%)	0 puntos: riesgo de muerte a 30 días del 1,0% (IC95%, 0,0%-2,1%) \geq 1 punto: riesgo de muerte a 30 días del 10,9% (IC95%, 8,5%-13,2%)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IGEP: índice de gravedad de la embolia pulmonar.

*Según la suma de puntos.

las guías de la ESC previas para la identificación de pacientes de bajo riesgo²²¹. La combinación del IGEPs con el estudio de troponina proporcionó información pronóstica adicional²²², especialmente para la identificación de pacientes de bajo riesgo⁷⁶.

4.2. Imagen del ventrículo derecho por ecocardiografía o angio-TC

Se han descrito hallazgos ecocardiográficos que indican disfunción del VD en al menos el 25% de los pacientes con EP²²³. Se han identificado como factores independientes predictivos de resultado adverso²²⁴, pero son heterogéneos y resultan difíciles de estandarizar²²⁵. Además, en pacientes normotensos hemodinámicamente estables con EP, la valoración ecocardiográfica de la morfología y la función del VD puede ayudar a la estratificación pronóstica.

Como ya se ha mencionado en la sección previa sobre el diagnóstico de la EP, entre los hallazgos ecocardiográficos utilizados para la estratificación de riesgo de los pacientes con EP están dilatación del VD, razón de diámetros VD/VI aumentada, hipocinesia de la pared libre del VD, mayor velocidad del chorro de regurgitación tricúspide, menor excursión sistólica del plano del anillo tricúspide o combinaciones de los anteriores. Los metanálisis han mostrado que la disfunción del VD detectada por ecocardiografía se asocia a alto riesgo de muerte a corto plazo en pacientes sin inestabilidad hemodinámica, pero su valor predictivo positivo general es bajo (tabla 8)^{226,227}. Además de disfunción del VD, la ecocardiografía puede identificar también un *shunt* de derecha a izquierda a través de foramen oval permeable y la presencia de trombos en el corazón derecho, ambos asociados a mayor mortalidad en pacientes con EP aguda^{80,184}.

Las vistas de cuatro cámaras del corazón por angio-TC pueden detectar un aumento del VD (diámetro diastólico final, en comparación con el del VI) como un indicador de disfunción del VD. Después de una serie de estudios retrospectivos precoces²²⁷, un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo con 457 pacientes confirmó el valor

pronóstico de un VD aumentado en la angio-TC (tabla 8)²²⁸. Se produjo muerte intrahospitalaria o deterioro clínico en 44 pacientes con disfunción del VD por TC y 8 sin ella (el 14,5 frente al 5,2%; $p < 0,004$). La disfunción del VD fue un factor independiente predictivo de resultado intrahospitalario adverso, tanto en la población general (HR = 3,5; IC95%, 1,6-7,7; $p = 0,002$) como en pacientes hemodinámicamente estables (HR = 3,8; IC95%, 1,3-10,9; $p = 0,007$). Publicaciones recientes adicionales han confirmado estos hallazgos^{229,230}.

4.3. Pruebas de laboratorio y biomarcadores

4.3.1. Marcadores de disfunción ventricular derecha

La sobrecarga por presión del VD se asocia a mayor alargamiento miocárdico, que da lugar a la liberación de péptido natriurético cerebral (BNP) o su propéptido N-terminal (NT-proBNP). La concentración plasmática de péptidos natriuréticos refleja la gravedad del deterioro hemodinámico y (presumiblemente) de la disfunción del VD en la EP aguda²³¹. Un metanálisis encontró que un 51% de 1.132 pacientes no seleccionados con EP aguda tenían concentraciones elevadas de BNP o NT-proBNP en el momento del ingreso. Estos pacientes tenían un 10% de riesgo de muerte precoz (IC95%, 8,0%-13%) y un 23% (IC95%, 20%-26%) de riesgo de resultado clínico adverso²³².

En pacientes normotensos con EP, el valor predictivo positivo de muerte precoz de las concentraciones elevadas de BNP o NT-proBNP es bajo²³³. En un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo que incluyó a 688 pacientes, se identificaron concentraciones plasmáticas de NT-proBNP de 600 pg/ml como el valor de corte óptimo para la identificación de un riesgo elevado (tabla 8)²³⁴. Por otro lado, valores bajos de BNP o NT-proBNP pueden identificar a pacientes con un resultado clínico a corto plazo favorable, por su alto valor predictivo negativo^{226,232,235,236}. Los pacientes hemodinámicamente estables con concentraciones de NT-proBNP bajas pueden ser candidatos al alta precoz y tratamiento ambulatorio²³⁷.

4.3.2. Marcadores de lesión miocárdica

Se ha encontrado infarto transmural del VD a pesar de arterias coronarias permeables al realizar la autopsia de pacientes que murieron como resultado de una EP masiva²³⁸. Se han descrito concentraciones elevadas de troponina en plasma en el momento del ingreso en relación con la EP y éstas se asociaron a peor pronóstico. Un metanálisis con un total de 1.985 pacientes mostró elevadas concentraciones de troponina cardiaca I o T en aproximadamente un 50% de los pacientes con EP aguda (tabla 8)²³⁹. Se asociaron las concentraciones elevadas de troponina a una mortalidad elevada tanto en pacientes no seleccionados (*odds ratio* [OR] = 9,44; IC95%, 4,14-21,49) como en pacientes hemodinámicamente estables (OR = 5,90; IC95%, 2,68-12,95), con resultados de troponinas I o T concordantes. Sin embargo, otros informes han señalado escaso valor pronóstico de la elevación de troponinas en pacientes normotensos²⁴⁰.

El valor predictivo positivo de mortalidad precoz relacionada con la EP de la elevación de troponinas varía del 12 al 44%, mientras que el

valor predictivo negativo es alto, independientemente de los análisis y los valores de corte utilizados. Los análisis de alta sensibilidad desarrollados recientemente han mejorado el rendimiento pronóstico de este biomarcador, particularmente respecto a la exclusión de pacientes con resultado adverso a corto plazo²⁴¹. Por ejemplo, en un estudio de cohortes multicéntrico prospectivo de 526 pacientes normotensos con EP aguda, las concentraciones de troponina T < 14 pg/ml, medidas mediante prueba de alta sensibilidad, tenían un valor predictivo negativo de curso clínico complicado del 98%, similar al del IGEPS⁷⁶.

También se vio que la proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardiaco (PUAG-C), un marcador precoz de lesión miocárdica, poseía valor pronóstico en la EP aguda^{242,243}. En pacientes normotensos, las concentraciones de PUAG-C circulantes \geq 6 ng/ml tenían un valor predictivo positivo de resultado adverso a 30 días del 28% y un valor predictivo negativo del 99% (tabla 8)²⁴⁴. Una puntuación simple, basada en la presencia de taquicardia, síncope y una prueba a la cabecera del paciente positiva para PUAG-C proporcionó información pronóstica similar a la de la disfunción del VD por ecocardiografía^{245,246}.

Tabla 8

Pruebas de imagen y de laboratorio^a para la predicción de la mortalidad precoz^b por embolia pulmonar aguda

Prueba o biomarcador	Valor de corte	Sensibilidad, % (IC95%)	Especificidad, % (IC95%)	VPN, % (IC95%)	VPP, % (IC95%)	OR o HR (IC95%)	Pacientes, n	Diseño del estudio	Observaciones
Ecocardiografía	Diversos criterios de disfunción del VD	74 (61-84)	54 (51-56)	98 (96-99)	8 (6-10)	2,4 (1,3-4,3)	1.249	Metanálisis ²²⁶	La disfunción del VD en ecocardiografía o TC es uno de los criterios de inclusión en dos estudios aleatorizados sobre trombolisis en pacientes normotensos con EP ^{252,253}
Angio-TC	VD/VI \geq 1,0	46 (27-66)	59 (54-64)	93 (89-96)	8 (5-14)	1,5 (0,7-3,4)	383	Metanálisis ²²⁶	No se ha definido el valor de corte óptimo para la EP
	VD/VI \geq 0,9	84 (65-94)	35 (30-39)	97 (94-99)	7 (5-10)	2,8 (0,9-8,2)	457	Cohorte prospectiva ²²⁸	
BNP	75-100 pg/ml	85 (64-95)	56 (50-62)	98 (94-99)	14 (9-21)	6,5 (2,0-21)	261	Metanálisis ²³²	No se ha definido el valor de corte óptimo para la EP
NT-proBNP	600 pg/ml	86 (69-95)	50 (46-54)	99 (97-100)	7 (5-19)	6,3 (2,2-18,3)	688	Cohorte ^d prospectiva ²³⁴	NT-proBNP < 500 pg/ml era uno de los criterios de inclusión en un ensayo con un solo brazo de tratamiento que estudió el tratamiento domiciliario de la EP ²³⁷
Troponina I	Diferentes ensayos/valores de corte ^e	NR	NR	NR	NR	4,0 (2,2-7,2)	1.303	Metanálisis ²³⁹	Una prueba de troponina cardiaca positiva era uno de los criterios de inclusión en un ensayo aleatorizado que estudió la trombolisis en pacientes normotensos con EP ²⁵³
Troponina T	Diferentes ensayos/valores de corte ^e	NR	NR	NR	NR		682	Metanálisis ²³⁹	Una prueba de troponina cardiaca positiva era uno de los criterios de inclusión en un ensayo aleatorizado que estudió la trombolisis en pacientes normotensos con EP ²⁵³
	14 pg/ml ^e	87 (71-95)	42 (38-47)	98 (95-99)	9 (6-12)	5,0 (1,7-14,4)	526	Cohorte ^d prospectiva ⁷⁶	
PUAG-C	6 ng/ml	89 (52-99)	82 (74-89)	99 (94-99)	28 (13-47)	36,6 (4,3-304)	126	Cohorte ^d prospectiva ²⁴⁴	

BNP: péptido natriurético cerebral; EP: embolia pulmonar; HR: *hazard ratio*;

IC95%: intervalo de confianza del 95%; NR: no descrito en la referencia citada; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; OR: *odds ratio*; PUAG-C: proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardiaco; TC: tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^aLa tabla muestra los resultados de metanálisis o, en su defecto, los estudios de cohortes prospectivos más amplios.

^bEn la mayoría de los estudios, «precoz» se refiere al periodo hospitalario o los primeros 30 días tras el evento índice.

^cEn los estudios incluidos en este metanálisis, los valores de corte para las pruebas de troponina cardiaca utilizados correspondían al percentil 99 de los sujetos sanos con una variación de coeficiente < 10%.

^dEstos estudios incluían solo a pacientes normotensos y utilizaban un objetivo combinado (muerte por cualquier causa o complicaciones cardiovasculares mayores).

^ePrueba de alta sensibilidad.

4.3.3. Otros biomarcadores de laboratorio (no cardíacos)

Unos valores séricos de creatinina elevados y una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) disminuida se relacionan con mortalidad por cualquier causa a 30 días en la EP aguda²⁴⁷. También se ha visto que la elevación de la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos y de la cistatina C, que indican lesión renal aguda, tiene valor pronóstico²⁴⁸. Cifras elevadas de dímero D se asociaron a mayor mortalidad a corto plazo en algunos estudios^{249,250}, mientras que cifras < 1.500 ng/ml tenían un valor predictivo negativo del 99% para la exclusión de la mortalidad por cualquier causa a 3 meses²⁵¹.

4.4. Modalidades y puntuaciones combinadas

En pacientes con EP aguda que parecen hemodinámicamente estables al diagnóstico, ningún hallazgo clínico individual, de imagen o de laboratorio ha mostrado predecir el riesgo de un resultado adverso intrahospitalario que se pudiera considerar lo suficientemente alto para justificar la reperfusión primaria. Como resultado, se han propuesto diversas combinaciones de hallazgos clínicos con pruebas de imagen y de laboratorio y se han estudiado en registros y estudios de cohortes en un intento de mejorar la estratificación de riesgos^{222,246,254-259}. La relevancia clínica de la mayoría de estas modalidades y puntuaciones, particularmente con respecto a las implicaciones terapéuticas, está por determinar; sin embargo, la combinación de la disfunción del VD en el ecocardiograma (o angio-TC) con una prueba de troponina cardíaca positiva^{256,260} se usó como criterio de inclusión en un estudio aleatorizado sobre trombolisis recientemente publicado²⁶¹, en la que participaron 1.006 pacientes normotensos con EP aguda. Los pacientes tratados con anticoagulación estándar tuvieron un 5,6% de incidencia de muerte o descompensación hemodinámica en los primeros 7 días tras la aleatorización²⁵³.

4.5. Estrategia de valoración pronóstica

Para la predicción del resultado precoz (intrahospitalario o a 30 días) en pacientes con EP aguda, habría que considerar tanto el riesgo relacionado con la EP como el estado clínico y las comorbilidades del paciente. En la tabla 9 se muestra la definición del nivel de riesgo clínico. Las estrategias y algoritmos terapéuticos ajustados a los riesgos recomendados por esta clasificación se discuten en la siguiente sección y se resumen en la figura 5.

En la etapa de sospecha clínica de EP, se debe identificar inmediatamente como de alto riesgo a los pacientes hemodinámicamente inestables con *shock* o hipotensión (figura 2). Estos requieren un algoritmo diagnóstico de urgencia, como se señala en la sección previa, y si se confirma la EP, terapia de reperfusión farmacológica (o, en su defecto, quirúrgica o intervencionista) primaria.

Los pacientes que no presentan *shock* o hipotensión no se encuentran en alto riesgo de resultado precoz adverso. Tras confirmarse el diagnóstico de EP, se debe considerar la reestratificación del riesgo, ya que esto puede influir en la estrategia terapéutica y en la estancia hospitalaria (véase la sección 5.8). En estos pacientes, la valoración de riesgos debería comenzar con una puntuación de pronóstico clínico validada, preferiblemente el IGEP o el IGEPs, su versión simplificada, para distinguir entre riesgo intermedio y bajo. Alrededor de un tercio de los pacientes con EP se encuentran en situación de bajo riesgo de resultado precoz adverso, como indicarían un IGEP de clases I o II o un IGEPs 0. Por otro lado, en registros y estudios de cohortes, los pacientes en clases III-V del IGEP tuvieron una tasa de mortalidad a 30 días de hasta el 24,5%²¹⁴, y los que tenían un IGEPs ≥ 1 , hasta del 11%²¹⁸. En consecuencia, se considera que los pacientes normotensos en IGEP de clase $\geq III$ o IGEPs ≥ 1 constituyen un grupo de riesgo intermedio. Dentro de esta categoría, habría que considerar la reevaluación del riesgo centrándose en el estado del VD en respuesta a la sobrecarga por presión aguda inducida por la EP. Se debe clasificar a los pacientes con evidencia tanto de disfunción del VD (por ecocardiografía o angio-TC) como de aumento de los biomarcadores cardíacos circulantes (en particular, una prueba de troponina cardíaca positiva) en una categoría de riesgo intermedio-alto. Como se discute con más detalle en la sección siguiente, se recomienda una estrecha monitorización en estos casos para facilitar la detección precoz de la descompensación hemodinámica y la necesidad de iniciar terapia de reperfusión de rescate²⁵³. Por otro lado, los pacientes con VD normal a la ecocardiografía o la angio-TC o que tienen títulos normales de biomarcadores cardíacos pertenecen a un grupo de riesgo intermedio-bajo.

Los datos de registros y estudios de cohortes indican que también habría que clasificar en la categoría de riesgo intermedio-bajo a los pacientes con IGEP de clases I-II o IGEPs 0 pero con biomarcadores cardíacos elevados o signos de disfunción del VD en las pruebas de imagen^{76,222,262}. No obstante, actualmente no se considera necesario realizar sistemáticamente pruebas de imagen o de laboratorio en presencia de IGEP bajo o IGEPs 0, ya que en estos casos no se ha visto que tengan implicaciones terapéuticas.

Tabla 9

Clasificación de pacientes con embolia pulmonar aguda según el riesgo de muerte precoz

Riesgo de muerte precoz	Parámetros y puntuaciones de riesgo			
	<i>Shock</i> o hipotensión	Clase IGEP III-V o IGEPs > 1 ^a	Signos de disfunción de VD en prueba de imagen ^b	Biomarcadores cardíacos de laboratorio ^c
Alto	+	(+) ^d	+	(+) ^d
Intermedio	Intermedio-alto	-	+	Ambos positivos
	Intermedio-bajo	-	+	Cualquiera (o ninguno) positivo ^e
Bajo	-	-	Valoración opcional; si se valoran, ambos negativos ^e	

EP: embolia pulmonar; IGEP: índice de gravedad de la embolia pulmonar; IGEPs: índice de gravedad de la embolia pulmonar simplificado; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase IGEP III-V indica un riesgo de muerte a 30 días moderado-muy alto; IGEPs ≥ 1 punto indica alto riesgo de muerte a 30 días.

^bLos criterios ecocardiográficos de disfunción del VD incluyen dilatación del VD o un cociente de diámetros VD/VI al final de la diástole (en la mayoría de los estudios, el valor umbral descrito fue 0,9 o 1,0), hipocinesia de la pared libre del VD, aumento en la velocidad del chorro de regurgitación tricuspídea o combinaciones de ellos. En la angio-TC (vistas de las cuatro cámaras del corazón), se define la disfunción del VD como un aumento en el cociente de diámetros VD/VI al final de la diástole (con un umbral de 0,9 o 1,0).

^cMarcadores de lesión miocárdica (como concentraciones elevadas de troponina cardíaca I o T en plasma) o de insuficiencia cardíaca como resultado de disfunción de VD (concentraciones de péptido natriurético en plasma aumentadas).

^dNo se considera necesario calcular el IGEP (o IGEPs) ni realizar pruebas de laboratorio para pacientes con hipotensión o *shock*.

^eTambién se ha de clasificar en la categoría de riesgo intermedio-bajo a los pacientes en clase IGEP I-II o con IGEPs = 0 y biomarcadores cardíacos elevados o con signos de disfunción de VD en las pruebas de imagen. Esto se podría aplicar cuando se dispone de resultados de imagen o de biomarcadores antes de calcular el índice de gravedad clínica.

Recomendaciones para la valoración pronóstica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomienda la estratificación inicial de riesgos de embolia pulmonar sospechada o confirmada —por presencia de <i>shock</i> o de hipotensión persistente— para identificar a pacientes en situación de alto riesgo de muerte precoz	I	B	47,48
Para los pacientes que no están en alto riesgo, se debe considerar el uso de una puntuación validada de predicción de riesgos clínicos, preferiblemente IGEP o IGEPs, para distinguir entre EP de riesgo bajo e intermedio	Ila	B	214,218
Para pacientes en riesgo intermedio, se debe considerar la valoración del ventrículo derecho con ecocardiografía o TC, y de la lesión miocárdica usando un biomarcador de laboratorio, para la ulterior estratificación de riesgos	Ila	B	253

EP: embolia pulmonar; IGEP: índice de gravedad de la embolia pulmonar; IGEPs: IGEP simplificado; TC: angiografía pulmonar por tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

5. TRATAMIENTO EN LA FASE AGUDA**5.1. Soporte hemodinámico y respiratorio**

La insuficiencia aguda del VD con bajo gasto sistémico resultante es la principal causa de muerte de los pacientes con EP de alto riesgo. Por lo tanto, el tratamiento de soporte es vital para los pacientes con EP e insuficiencia del VD. Estudios experimentales indican que la expansión agresiva del volumen no produce beneficio alguno e incluso puede empeorar la función del VD por sobredistensión mecánica o por mecanismos reflejos que deprimen la contractilidad²⁶³. Por otro lado, una provocación con fluidos moderada (500 ml) podría servir para aumentar el índice cardíaco de pacientes con EP, bajo índice cardíaco y PS normal²⁶⁴.

Con frecuencia es necesario el uso de vasopresores en paralelo con un tratamiento de reperfusión farmacológico, quirúrgico o intervencionista o mientras se espera a realizarlo. La norepinefrina parece mejorar la función del VD a través de un efecto inotrópico positivo directo, mientras que también mejora la perfusión coronaria del VD por estimulación de los receptores alfa vasculares periféricos y por el aumento en la PS sistémica. Probablemente su uso debería limitarse a pacientes hipotensos. Según los resultados de series pequeñas, se puede considerar el uso de dobutamina o dopamina para pacientes con EP, bajo índice cardíaco y PS normal; sin embargo, la elevación del índice cardíaco por encima de valores fisiológicos puede agravar la discordancia ventilación-perfusión por redistribución del flujo de vasos (parcialmente) obstruidos a vasos no obstruidos²⁶⁵. La epinefrina combina las propiedades beneficiosas de la norepinefrina y la dobutamina, sin los efectos vasodilatadores sistémicos de esta. Por lo tanto, puede ejercer efectos beneficiosos en pacientes con EP y *shock*.

Los vasodilatadores disminuyen la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, pero el principal problema es la falta de especificidad de estos fármacos para la vasculatura pulmonar tras administración sistémica (intravenosa). Según datos de pequeños estudios clínicos, la inhalación de óxido nítrico puede mejorar el estado hemodinámico y el intercambio gaseoso de los pacientes con EP^{266,267}. Los datos preliminares indican que el levosimendán puede restaurar el acoplamiento entre ventrículo derecho y arteria pulmonar en la EP aguda, por combinación de vasodilatación pulmonar y aumento de la contractilidad del VD²⁶⁸.

Con frecuencia se encuentran hipoxemia e hipocapnia en pacientes con EP, pero son de gravedad moderada en la mayoría de los casos. Un foramen oval permeable puede agravar la hipoxemia debido a derivación cuando la presión de la aurícula derecha sobrepasa la de la aurícula izquierda⁸⁰. La hipoxemia normalmente revierte con la administración de oxígeno. Cuando se requiere ventilación mecánica, se debe tener cuidado de limitar sus efectos hemodinámicos adversos. En particular, la presión intratorácica positiva inducida por la ventilación mecánica puede reducir el retorno venoso y empeorar la insuficiencia del VD en pacientes con EP masiva; por lo tanto, se debe aplicar con precaución la presión espiratoria positiva final. Se debe usar volúmenes de corriente bajos (aproximadamente 6 ml/kg de peso corporal magro) en un intento de mantener la meseta de presión inspiratoria final < 30 cmH₂O.

La evidencia experimental indica que el soporte cardiopulmonar extracorpóreo puede ser un procedimiento efectivo en la EP masiva²⁶⁹. Esta noción está respaldada por informes de casos sueltos y series de pacientes²⁷⁰⁻²⁷².

5.2. Anticoagulación

En pacientes con EP aguda, se recomienda la anticoagulación, para prevenir tanto la muerte precoz como la TEV sintomática recurrente o mortal. La duración estándar de la anticoagulación debe cubrir al menos 3 meses (véase también la sección 6). En este período, el tratamiento de la fase aguda consiste en administrar anticoagulación parenteral —heparina no fraccionada (HNF), HBPM o fondaparinux— durante los primeros 5-10 días. La heparina parenteral debe solaparse con el inicio de un antagonista de la vitamina K (AVK). Alternativamente, puede ir seguida de la administración de uno de los nuevos anticoagulantes orales dabigatrán o edoxabán. Si se administra rivaroxabán o apixabán en su lugar, el tratamiento oral con uno de estos agentes debe iniciarse directamente o después de 1-2 días de administración de HNF, HBPM o fondaparinux. En este último caso, el tratamiento de la fase aguda consiste en una mayor dosis del anticoagulante oral durante las primeras 3 semanas (rivaroxabán) o los primeros 7 días (apixabán).

En algunos casos, puede ser necesaria una anticoagulación prolongada más allá de los primeros 3 meses, o incluso indefinidamente, para la prevención secundaria, después de sopesar el riesgo de recurrencia frente al riesgo de sangrado del paciente concreto.

5.2.1. Anticoagulación parenteral

En pacientes con probabilidad clínica de EP alta o intermedia (véase la sección 3), se debe iniciar la anticoagulación parenteral mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas. Se puede conseguir una anticoagulación inmediata con anticoagulantes parenterales, tales como HNF intravenosa, HBPM subcutánea o fondaparinux subcutáneo. Se prefieren la HBPM o el fondaparinux a la HNF para la anticoagulación inicial en la EP, ya que comportan menos riesgo de inducir un sangrado importante y trombocitopenia inducida por heparina (TIH)²⁷³⁻²⁷⁶. Por otro lado, se recomienda la HNF para pacientes para los que se considera la reperfusión primaria, así como para los que tienen una alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) u obesidad mórbida. Estas recomendaciones se basan en la corta semivida de la HNF, en la facilidad de monitorización de sus efectos anticoagulantes y en su rápida reversión por la protamina. Se ajusta la dosificación de la HNF según el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) (anexo 2, tabla 2)²⁷⁷.

Las HBPM aprobadas para el tratamiento de la EP aguda se recogen en la tabla 10. La HBPM no necesita monitorización sistemática, pero se puede considerar la determinación periódica de la actividad anti-factor Xa (anti-Xa) durante la gestación²⁷⁹. Los valores pico de actividad anti-Xa deben medirse 4 h después de la última inyección y los valores valle, justo antes de la siguiente dosis de HBPM; el intervalo

Tabla 10

Heparinas de bajo peso molecular y pentasacárido (fondaparinux) aprobados para el tratamiento de la embolia pulmonar

	Dosificación	Intervalo
Enoxaparina	1,0 mg/kg	Cada 12 h
	1,5 mg/kg ^a	Una vez al día ^a
Tinzaparina	175 UI/kg	Una vez al día
Dalteparina	100 UI/kg ^b	Cada 12 h ^b
	200 UI/kg ^b	Una vez al día ^b
Nadroparina ^c	86 UI/kg	Cada 12 h
	171 UI/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

Todos los regímenes por vía subcutánea.

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

^aLa inyección una vez al día de enoxaparina en dosis de 1,5 mg/kg está aprobada para el tratamiento hospitalario de pacientes en Estados Unidos y algunos países europeos, aunque no en todos.

^bA pacientes con cáncer, se administra la dalteparina en dosis de 200 UI/kg de peso corporal (máximo, 18.000 UI) una vez al día durante 1 mes, seguida de 150 UI/kg una vez al día durante 5 meses²⁷⁸. Después de este periodo, se debería continuar la anticoagulación con un antagonista de la vitamina K o una HBPM, indefinidamente o hasta que se considere que el cáncer está curado.

^cLa nadroparina está aprobada para el tratamiento de la EP en algunos países europeos, aunque no en todos.

buscado es 0,6-1,0 UI/ml con la administración dos veces al día y 1,0-2,0 UI/ml con la administración una vez al día²⁸⁰.

El fondaparinux es un inhibidor selectivo del factor Xa que se administra una vez al día por inyección subcutánea en dosis ajustadas al peso, sin necesidad de monitorización (tabla 10). Para pacientes con EP aguda y sin indicación para terapia trombolítica, el fondaparinux se ha asociado a TEV recurrente e tasas de sangrado importante similares a los obtenidos con HNF intravenosa²⁸¹. No se han descrito casos probados de TIH con fondaparinux²⁸². El fondaparinux subcutáneo está contraindicado para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), ya que se acumula y aumenta el riesgo de hemorragia. También se produce acumulación en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento 30-50 ml/min), por lo que se debe reducir la dosis en un 50% a estos pacientes²⁸³.

5.2.2. Antagonistas de la vitamina K

Se debe iniciar el tratamiento con anticoagulantes orales lo antes posible, y preferiblemente el mismo día que el anticoagulante parenteral. Los AVK han sido el estándar de referencia en la anticoagulación oral durante más de 50 años, y la warfarina, el acenocumarol, el fenprocumón, la fenindiona y la flunidiona siguen siendo los anticoagulantes predominantes prescritos para la EP²⁸⁴. La anticoagulación con HNF, HBPM o fondaparinux debe mantenerse durante al menos 5 días y hasta que la razón internacional normalizada (INR) haya estado en 2,0-3,0 durante 2 días consecutivos²⁸⁵.

Se puede iniciar el tratamiento con warfarina a una dosis de 10 mg para pacientes ambulatorios más jóvenes (p. ej., edad < 60 años) y por lo demás sanos, y a una dosis de 5 mg para pacientes de más edad o que estén hospitalizados. La dosis diaria se ajusta según el INR durante los siguientes 5-7 días, con el objetivo de alcanzar un INR de 2,0-3,0. Un estudio farmacogenético de resultado rápido puede aumentar la precisión de la dosificación de warfarina^{286,287}. En particular, las variaciones en dos genes pueden ser la causa de más de un tercio de la variabilidad en la dosificación de la warfarina. Un gen

determina la actividad del citocromo CYP2C9, la isoenzima hepática que metaboliza el enantiómero S de la warfarina a su forma inactiva, mientras que el otro determina la actividad de la vitamina K epóxido reductasa, la enzima que produce la forma activa de la vitamina K²⁸⁸. Los algoritmos farmacogenéticos incorporan información genotípica y clínica y recomiendan la dosis de warfarina según la integración de estos datos. Una prueba publicada en 2012 indicaba que, en comparación con el cuidado estándar, la orientación farmacogenética de la dosificación de la warfarina daba como resultado una reducción absoluta del 10% en INR fuera de rango a 1 mes, principalmente debido a menos valores de INR < 1,5; este perfeccionamiento coincidía con una tasa de TVP un 66% menor²⁸⁹. En 2013 se publicaron tres grandes estudios aleatorizados²⁹⁰⁻²⁹². Como objetivo primario, todas usaban el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) (un indicador de la calidad de anticoagulación) de la INR durante las primeras 4-12 semanas de terapia. En 455 pacientes, unas dosis de warfarina guiadas por genotipo, con una prueba *in situ*, dieron lugar a un aumento, significativo pero moderado, del TRT las primeras 12 semanas, en comparación con un régimen fijo de dosis de carga de 3 días (el 67,4 frente al 60,3%; $p < 0,001$). El tiempo medio hasta alcanzar la INR terapéutica se redujo de 29 a 21 días²⁹². Otro estudio en 1.015 pacientes comparó la carga de warfarina —por datos genotípicos en combinación con variables clínicas— con un régimen de carga basado solo en los datos clínicos; no se vio ninguna mejora significativa en ninguno de los grupos en cuanto al TRT alcanzado entre los días 4 y 28 de terapia²⁹¹. Tampoco se vio mejora en un estudio que incluyó a 548 pacientes para comparar la carga de acenocumarol o fenprocumón —según genotipificación *in situ* en combinación con variables clínicas como edad, sexo, estatura, peso, uso de amiodarona— con un régimen de carga basado por completo en información clínica²⁹⁰.

En resumen, los resultados de pruebas recientes parecen indicar que usar el estudio farmacogenético, además de los parámetros clínicos, no mejora la calidad de la anticoagulación. También indican que la dosificación basada en los datos clínicos del paciente posiblemente sea superior a los regímenes de carga fijos y señalan la necesidad de poner énfasis en mejorar la infraestructura del tratamiento de anticoagulación optimizando los procedimientos que unen medición de la INR con dar *feedback* al paciente y adaptar los ajustes de dosis de individualizadamente.

5.2.3. Nuevos anticoagulantes orales

El diseño y los principales hallazgos de los estudios clínicos de fase III sobre el tratamiento en la fase aguda y la duración estándar de la anticoagulación tras EP o TEV con nuevos anticoagulantes orales (NACO) no dependientes de la vitamina K se resumen en la tabla 11. En el ensayo RE-COVER, se comparó el inhibidor directo de la trombina dabigatrán con warfarina para el tratamiento de la TEV²⁹³. El resultado primario era la incidencia de TEV recurrente, sintomática y objetivamente confirmada en 6 meses. En total, participaron 2.539 pacientes, el 21% con solo EP y el 9,6% con EP más TVP. Se administró anticoagulación parenteral durante una media de 10 días en ambos grupos. Con respecto al objetivo de eficacia, el dabigatrán no fue inferior a la warfarina (HR = 1,10; IC95%, 0,65-1,84). No se observaron diferencias significativas en los episodios de sangrado importante (tabla 11), pero hubo menos episodios de cualquier sangrado con dabigatrán (HR = 0,71; IC95%, 0,59-0,85). Su estudio gemelo, RE-COVER II²⁹⁴, incluyó a 2.589 pacientes y confirmó estos resultados (resultado de eficacia primaria, HR = 1,08; IC95%, 0,64-1,80; sangrado importante, HR = 0,69; IC95%, 0,36-1,32) (tabla 11). Para el conjunto de la población RE-COVER, la HR de eficacia fue 1,09 (IC95%, 0,76-1,57) y el de sangrado mayor, HR = 0,73 (IC95%, 0,48-1,11)²⁹⁴.

En los estudios EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE^{295,296}, se estudió el tratamiento con un solo fármaco oral, el inhibidor directo del factor Xa rivaroxabán (15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día) frente a enoxaparina/warfarina en pacientes

Tabla 11

Resumen de estudios clínicos de fase III con nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K para el tratamiento de la fase aguda y duración estándar de la anticoagulación tras tromboembolia venosa

Fármaco	Estudio	Diseño	Tratamientos y dosis	Duración	Pacientes	Objetivo de eficacia (resultados)	Objetivo de seguridad (resultados)
Dabigatrán	RE-COVER ²⁹³	Doble ciego, doble simulación	Enoxaparina/dabigatrán (150 mg dos veces al día)* frente a enoxaparina/warfarina	6 meses	2.539 pacientes con TEV aguda	TEV recurrente o EP fatal: el 2,4% con dabigatrán frente al 2,1% con warfarina	Hemorragia mayor: el 1,6% con dabigatrán frente al 1,9% con warfarina
	RE-COVER II ²⁹⁴	Doble ciego, doble simulación	Enoxaparina/dabigatrán (150 mg dos veces al día)* frente a enoxaparina/warfarina	6 meses	2.589 pacientes con TEV aguda	TEV recurrente o EP fatal: el 2,3% con dabigatrán frente al 2,2% con warfarina	Hemorragia mayor: 15 pacientes a dabigatrán frente a 22 pacientes a warfarina
Rivaroxabán	EINSTEIN-DVT ²⁹⁵	Abierto	Rivaroxabán (15 mg dos veces al día durante 3 semanas y luego 20 mg una vez al día) frente a enoxaparina/warfarina	3, 6 o 12 meses	3.449 pacientes con TVP aguda	TEV recurrente o EP fatal: el 2,1% con rivaroxabán frente al 3,0% con warfarina	Hemorragia mayor o CRNI: el 8,1% con rivaroxabán frente al 8,1% con warfarina
	EINSTEIN-PE ²⁹⁶	Abierto	Rivaroxabán (15 mg dos veces al día durante 3 semanas y luego 20 mg una vez al día) frente a enoxaparina/warfarina	3, 6 o 12 meses	4.832 pacientes con EP aguda	TEV recurrente o EP fatal: el 2,1% con rivaroxabán frente al 1,8% con warfarina	Hemorragia mayor o CRNI: el 10,3% con rivaroxabán frente al 11,4% con warfarina
Apixabán	AMPLIFY ²⁹⁷	Doble ciego, doble simulación	Apixabán (10 mg dos veces al día durante 7 días y luego 5 mg dos veces al día) frente a enoxaparina/warfarina	6 meses	5.395 pacientes con TVP o EP aguda	TEV recurrente o EP fatal: el 2,3% con apixabán frente al 2,7% con warfarina	Hemorragia mayor: el 0,6% con apixabán frente al 1,8% con warfarina
Edoxabán	Hokusai-VTE ²⁹⁸	Doble ciego, doble simulación	HBPM/edoxabán (60 mg una vez al día; 30 mg una vez al día si ClCr 30-50 ml/min o peso corporal < 60 kg) frente a HNF o HBPM/warfarina	Variable, 3-12 meses	8.240 pacientes con TVP o EP agudas	TEV recurrente o EP fatal: el 3,2% con edoxabán frente al 3,5% con warfarina	Hemorragia mayor o CRNI: el 8,5% con edoxabán frente al 10,3% con warfarina

ClCr: aclaramiento de creatinina; CRNI: clínicamente relevante no importante; EP: embolia pulmonar; HNF: heparina no fraccionada; TEV: tromboembolia venosa; TVP: trombosis venosa profunda.

*Las dosis aprobadas de dabigatrán son 150 mg dos veces al día y 110 mg dos veces al día.

con TEV mediante un diseño aleatorizado y abierto de no inferioridad. En particular, en EINSTEIN-PE participaron 4.832 pacientes que tenían EP sintomática aguda, con o sin TVP. El rivaroxabán no fue inferior a la terapia estándar para el resultado de eficacia primaria de la TEV sintomática recurrente (HR = 1,12; IC95%, 0,75-1,68). El resultado de seguridad principal (sangrado importante o clínicamente relevante pero no importante [CRNI]) se produjo con frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento (rivaroxabán, HR = 0,90; IC95%, 0,76-1,07) (tabla 11), pero el sangrado importante fue menos frecuente en el grupo del rivaroxabán que en el de terapia estándar (el 1,1 frente al 2,2%; HR = 0,49; IC95%, 0,31-0,79).

El estudio AMPLIFY²⁹⁷ comparó el tratamiento con un solo fármaco oral usando el inhibidor directo del factor Xa apixabán (10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg una vez al día) con la terapia convencional (enoxaparina/warfarina) en 5.395 pacientes con TEV aguda, de los que 1.836 se presentaron con EP (tabla 11). El resultado de eficacia primaria era TEV sintomática recurrente o muerte relacionada con TEV. Los resultados de seguridad principales eran sangrado importante solo y sangrado importante más sangrado CRNI. El apixabán no fue inferior a la terapia convencional en el resultado de eficacia primario (riesgo relativo [RR] = 0,84; IC95%, 0,60-1,18). Se produjo sangrado importante menos frecuentemente con apixabán que con la terapia convencional (RR = 0,31; IC95%, 0,17-0,55; p < 0,001 para superioridad) (tabla 11). El resultado compuesto de sangrado importante y sangrado CRNI se produjo en un 4,3% de los pacientes del grupo de apixabán y el 9,7% del grupo de terapia convencional (RR = 0,44; IC95%, 0,36-0,55; p < 0,001).

El estudio Hokusai-VTE comparó el inhibidor directo del factor Xa edoxabán con la terapia convencional en 8.240 pacientes con TEV aguda (3.319 de ellos se presentaron con EP) que habían recibido ini-

cialmente heparina durante al menos 5 días (tabla 11)²⁹⁸. Los pacientes recibieron edoxabán a una dosis de 60 mg una vez al día (reducida a 30 mg una vez al día en caso de aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min o peso corporal < 60 kg) o warfarina. Se administró el fármaco del estudio durante 3-12 meses; se dio seguimiento a todos los pacientes durante 12 meses. El edoxabán no fue inferior a la warfarina en el resultado de eficacia primario de recurrencia de TEV sintomática o EP mortal (HR = 0,89; IC95%, 0,70-1,13). El resultado de seguridad principal, sangrado importante o CRNI, se produjo menos frecuentemente en el grupo de edoxabán (HR = 0,81; IC95%, 0,71-0,94; p = 0,004 para superioridad) (tabla 11). En 938 pacientes que se presentaron con EP aguda y concentraciones de NT-proBNP elevadas (≥ 500 pg/ml), la tasa de recurrencias de TEV fue del 3,3% del grupo de edoxabán y el 6,2% del grupo de warfarina (HR = 0,52; IC95%, 0,28-0,98).

En resumen, los resultados de las pruebas que utilizan NACO en el tratamiento de la TEV indican que, en términos de eficacia, estos agentes no son inferiores al régimen estándar de heparina/AVK y que, particularmente en sangrado importante, posiblemente sean más seguros²⁹⁹. Se alcanzaron valores elevados de TRT con los AVK en todas las pruebas. Por otro lado, las poblaciones del estudio incluían a pacientes relativamente jóvenes, de los que muy pocos tenían cáncer. Actualmente se puede considerar los NACO como una alternativa al tratamiento estándar. En el momento de publicarse esta guía, el rivaroxabán, el dabigatrán y el apixabán están aprobados para el tratamiento de la TEV en la Unión Europea; el edoxabán está actualmente en revisión reguladora. La experiencia con los NACO aún es escasa, pero continúa acumulándose. La *European Heart Rhythm Association* ha publicado recientemente recomendaciones prácticas para el manejo de los NACO en diferentes situaciones clínicas y el tratamiento de sus complicaciones hemorrágicas³⁰⁰.

5.3. Tratamiento trombolítico

El tratamiento trombolítico de la EP aguda restaura la perfusión pulmonar más rápidamente que la anticoagulación con HNF sola^{301,302}. La pronta resolución de la obstrucción pulmonar conduce a una pronta reducción en la presión y la resistencia de las arterias pulmonares, con una mejora concomitante en la función del VD³⁰². Los beneficios hemodinámicos de la trombolisis se limitan a los primeros días; en los supervivientes, las diferencias ya no son evidentes 1 semana después del tratamiento^{301,303,304}.

En la tabla 3 del anexo 2, se muestran los regímenes aprobados de agentes trombolíticos para la EP; en la tabla 4 del anexo 2, se muestran las contraindicaciones de la trombolisis. Los regímenes acelerados administrados en 2 h son preferibles a las infusiones prolongadas de agentes trombolíticos de primera generación en 12-24 h³⁰⁵⁻³⁰⁸. La reteplasa y la desmoteplasa se han comparado con el activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA) en la EP aguda, con resultados similares en los parámetros hemodinámicos^{309,310}; la tenecteplasa se ha estudiado comparándola con placebo en pacientes con EP de riesgo intermedio^{253,303,311}. Actualmente ninguno de estos agentes está aprobado para uso en EP.

Se debe detener la infusión de HNF durante la administración de estreptocinasa o urocinasa; se puede continuar con ella durante la infusión de rtPA. En pacientes que reciben HBPM o fondaparinux en el momento de iniciar la trombolisis, se debe retrasar la infusión de HNF hasta 12 h después de la última inyección de HBPM (administrada dos veces al día) o hasta 24 h después de la última inyección de HBPM o fondaparinux (administrados una vez al día). Dados los riesgos de sangrado asociados a la trombolisis y la posibilidad de que llegue a ser necesario interrumpir o revertir de inmediato el efecto anticoagulante de la heparina, parece razonable continuar la anticoagulación con HNF durante varias horas después de finalizar el tratamiento trombolítico antes de cambiar a HBPM o fondaparinux.

En total, parece que más del 90% de los pacientes responden favorablemente a la trombolisis, a juzgar por la mejoría clínica y ecocardiográfica en 36 h³¹³. Se observa el mayor beneficio cuando se inicia el tratamiento en las primeras 48 h desde la aparición de los síntomas, pero la trombolisis aún puede ser útil para pacientes que han tenido síntomas durante 6-14 días³¹⁴.

Una revisión de ensayos aleatorizados realizados antes de 2004 indica que la trombolisis puede asociarse a una reducción de la mortalidad o de recurrencias de EP en pacientes de alto riesgo que se presentan con inestabilidad hemodinámica¹⁶⁸. En un reciente informe epidemiológico, la mortalidad intrahospitalaria atribuible a EP de los pacientes inestables que recibieron terapia trombolítica resultó menor que la de los que no la recibieron (RR = 0,20; IC95%, 0,19-0,22; $p < 0,0001$)³¹⁵. Se debe considerar relativas a la mayoría de las contraindicaciones de trombolisis (tabla 4 del anexo 2) para los pacientes con EP de alto riesgo vital.

En ausencia de deterioro hemodinámico en el momento de la presentación, los beneficios clínicos de la trombolisis han estado en controversia durante muchos años. En una comparación aleatorizada de heparina frente a alteplasa en 256 pacientes normotensos con EP aguda y evidencia de disfunción del VD o hipertensión pulmonar —determinada por examen clínico, ecocardiografía o cateterización del corazón derecho— el tratamiento trombolítico (principalmente trombolisis secundaria) redujo la incidencia de la evolución a tratamiento de urgencia (del 24,6 al 10,2%; $p = 0,004$), sin afectar a la mortalidad²⁵². Más recientemente, se publicó el PEITHO²⁵³, estudio multicéntrico de comparación, a doble ciego y aleatorizado de la trombolisis con un solo bolo intravenoso de tenecteplasa adaptado al peso más heparina frente a placebo más heparina. Los pacientes con EP aguda podían ser elegidos para el estudio si tenían disfunción del VD, confirmada por ecocardiografía o angio-TC y lesión miocárdica confirmada mediante una prueba de troponina I o T positiva. Participó un total de 1.006 pacientes. El resultado de eficacia primario, la

combinación de muerte por cualquier causa o descompensación hemodinámica/colapso en 7 días tras la aleatorización, se redujo significativamente con tenecteplasa (el 2,6 frente al 5,6% del grupo a placebo; $p = 0,015$; OR = 0,44; IC95%, 0,23-0,88). El beneficio de la trombolisis tuvo su principal origen en una significativa reducción de la tasa de colapso hemodinámico (el 1,6 frente al 5,0%; $p = 0,002$); la mortalidad por cualquier causa a 7 días fue baja: el 1,2% en el grupo de tenecteplasa y el 1,8% en de placebo ($p = 0,43$). En otro estudio aleatorizado que comparó la HBPM sola frente a HBPM más un bolo intravenoso de tenecteplasa en la EP de riesgo intermedio, los pacientes tratados con tenecteplasa tuvieron menos resultados adversos, mejor capacidad funcional y mayor calidad de vida a los 3 meses³¹¹.

El tratamiento trombolítico conlleva un importante riesgo de sangrado, incluida la hemorragia intracranial. El análisis del conjunto de datos obtenidos de estudios que utilizaron diversos agentes y regímenes trombolíticos describió tasas de sangrado intracranial de entre el 1,9 y el 2,2%^{316,317}. El aumento de la edad y la presencia de comorbilidades se han asociado a mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas³¹⁸. El ensayo PEITHO mostró una incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico del 2% tras tratamiento trombolítico con tenecteplasa, comparado con un 0,2% en el grupo de placebo, en pacientes con EP de riesgo intermedio-alto. Los episodios de sangrado importante no intracranial también aumentaron en el grupo de tenecteplasa, en comparación con el placebo (el 6,3 frente al 1,5%; $p < 0,001$)²⁵³. Estos resultados subrayan la necesidad de mejorar la seguridad del tratamiento trombolítico de pacientes que se encuentran en mayor riesgo de sangrado intracranial u otro sangrado de riesgo vital. Una estrategia que utilizó rtPA en dosis reducida parecía ser segura en el marco de la EP «moderada» en un estudio que incluyó a 121 pacientes³¹⁹; otro estudio con 118 pacientes con inestabilidad hemodinámica u «obstrucción pulmonar masiva» dio resultados similares³²⁰. Una aproximación alternativa puede consistir en trombolisis local asistida por ultrasonidos y administrada mediante catéter usando pequeñas dosis de un agente trombolítico (véase la sección 5.5).

Para los pacientes con trombos móviles en el corazón derecho, los beneficios terapéuticos de la trombolisis siguen siendo controvertidos. Se han descrito buenos resultados en algunas series^{199,200}, pero en otros informes la mortalidad a corto plazo superaba el 20% a pesar de la trombolisis^{184,321,322}.

5.4. Embolectomía quirúrgica

La primera embolectomía pulmonar quirúrgica con éxito se realizó en 1924, varias décadas antes de la introducción del tratamiento médico para la EP. Equipos multidisciplinarios que cuentan con la implicación temprana y activa de cirujanos cardíacos han reintroducido recientemente el concepto de embolectomía quirúrgica para la EP de alto riesgo, y también para pacientes seleccionados con EP de riesgo intermedio-alto, particularmente si la trombolisis está contraindicada o ha fracasado. La embolectomía quirúrgica también se ha realizado con éxito en pacientes con trombos en el corazón derecho a caballo del septo interauricular a través de un foramen oval permeable^{323,324}.

La embolectomía pulmonar es una operación de relativa simplicidad técnica. El sitio de cuidado quirúrgico no parece tener un efecto significativo en los resultados operatorios, por lo que no es necesario transferir a los pacientes a un centro cardiorrástico especializado si es posible realizar la embolectomía *in situ* usando circulación extracorpórea³²⁵. Los sistemas portátiles de asistencia extracorpórea con canulación femoral percutánea pueden ser de ayuda en situaciones críticas asegurando la circulación y la oxigenación hasta el diagnóstico definitivo^{326,327}. Después de la rápida transferencia al quirófano, la inducción de anestesia y la realización de una esternotomía media, se debe instaurar un *bypass* cardiopulmonar normotérmico. Se debe evitar el pinzamiento transversal de la aorta y la parada cardíaca cardiopléjica³²⁸. Con incisiones bilaterales en las arterias pulmonares, se

puede eliminar los coágulos de ambas arterias pulmonares descendiendo hasta el nivel segmentario con visión directa. Pueden ser necesarios largos periodos de *bypass* cardiopulmonar posoperatorios y retirada gradual para la recuperación de la función del VD.

Con una rápida aproximación multidisciplinaria e indicaciones individualizadas para la embolectomía antes del colapso hemodinámico, se han comunicado tasas de mortalidad perioperatoria del 6% o inferiores^{326,328-330}. La trombolisis preoperatoria aumenta el riesgo de sangrado, pero no es contraindicación absoluta de embolectomía quirúrgica³³¹.

A largo plazo, la tasa de supervivencia posoperatoria, la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud y la calidad de vida son favorables en las series publicadas^{327,329,332,333}.

Los pacientes que se presentan con un episodio de EP aguda superpuesto a una historia de disnea de larga duración e hipertensión pulmonar tienen probabilidad de sufrir HPTC. Estos pacientes deben ser transferidos a un centro experto para endarterectomía pulmonar (véase la sección 7).

5.5. Tratamiento dirigido por catéter percutáneo

El objetivo del tratamiento intervencionista es la eliminación de los trombos que obstruyen las principales arterias pulmonares para facilitar la recuperación del VD y mejorar los síntomas y la supervivencia¹⁶⁹. Para pacientes con contraindicaciones absolutas para la trombolisis, como opciones intervencionistas se incluyen: a) fragmentación de los trombos con un catéter en espiral o con balón; b) trombectomía reolítica con dispositivos de catéteres hidrodinámicos; c) trombectomía de succión con catéteres de aspiración, y d) trombectomía rotacional. Por otro lado, para pacientes sin contraindicaciones absolutas para la trombolisis, la trombolisis dirigida por catéter o la trombolisis farmacomecánica son las aproximaciones preferidas. Se da un resumen de los dispositivos y las técnicas disponibles para el tratamiento dirigido por catéter percutáneo de la EP en la tabla 5 del anexo 2^{169,334}.

Una revisión sobre el tratamiento intervencionista incluyó 35 estudios no aleatorizados que incluyeron a 594 pacientes³³⁴. El éxito clínico, definido como estabilización de parámetros hemodinámicos, resolución de la hipoxia y supervivencia hasta el momento de recibir el alta, fue del 87%. La contribución de la intervención mecánica con catéter *per se* al éxito clínico no está clara, ya que un 67% de los pacientes también recibieron trombolisis local adyuvante. La desviación de la publicación probablemente dio lugar a que se describiera un número insuficiente de complicaciones mayores (que supuestamente afectan a un 2% de las intervenciones), que pueden incluir muerte por empeoramiento de la insuficiencia del VD, embolización distal, perforación de las arterias pulmonares con hemorragia pulmonar, complicaciones de sangrado sistémico, taponamiento pericárdico, bloqueo cardiaco o bradicardia, hemolisis, nefropatía inducida por el contraste y complicaciones relacionadas con la punción¹⁶⁹.

Aunque la anticoagulación con heparina sola tiene poco efecto en la mejora del tamaño y el rendimiento del VD en las primeras 24-48 h³⁰⁴, el grado de recuperación precoz del VD tras trombolisis dirigida por catéter a bajas dosis parece comparable al obtenido tras trombolisis sistémica a dosis estándar^{303,335}. En un ensayo clínico controlado y aleatorizado de 59 pacientes de riesgo intermedio, al compararla con el tratamiento mediante heparina sola, la trombolisis acelerada por ultrasonidos dirigida por catéter —administrando en 15 h 10 mg de t-PA por pulmón tratado— redujo significativamente la razón de dimensiones VD/VI subanulares entre la basal y la del seguimiento a las 24 h, sin aumento de las complicaciones hemorrágicas³³⁶.

5.6. Filtros venosos

Los filtros venosos normalmente se colocan en la porción infrarrenal de la vena cava inferior (VCI). Si se identifica un trombo en las

venas renales, puede estar indicada la colocación suprarrenal. Los filtros venosos están indicados para pacientes con EP aguda que tienen contraindicaciones absolutas para los fármacos anticoagulantes, y para pacientes con recurrencia de EP objetivamente confirmada a pesar de un tratamiento de anticoagulación adecuado. Estudios observacionales indican que la inserción de un filtro venoso podría reducir las tasas de mortalidad relacionada con la EP en la fase aguda^{337,338}, aunque el beneficio posiblemente se obtenga a costa de un mayor riesgo de recurrencia de la TEV³³⁸.

Las complicaciones asociadas a filtros permanentes en la VCI son comunes, aunque raramente son mortales³³⁹. En general, las complicaciones tempranas —que incluyen trombosis en el sitio de inserción— se producen en aproximadamente un 10% de los pacientes. La colocación de un filtro en la vena cava superior conlleva riesgo de taponamiento pericárdico³⁴⁰. Las complicaciones tardías son más frecuentes e incluyen TVP recurrente en aproximadamente un 20% de los pacientes y síndrome postrombótico en hasta un 40%. La oclusión de la VCI afecta a aproximadamente un 22% de los pacientes a los 5 años y a un 33% a los 9 años, independientemente de que se use anticoagulación y cuánto dure^{341,342}.

Un seguimiento a 8 años de un estudio aleatorizado sobre 400 pacientes con TVP (con o sin EP), todos inicialmente con tratamiento anticoagulante durante al menos 3 meses, mostró que los pacientes que tenían una inserción permanente de filtro en la VCI tenían un riesgo reducido de EP recurrente —a expensas de un mayor riesgo de TVP recurrente— y que no había ningún efecto general en la supervivencia³⁴¹.

Los filtros de la VCI no permanentes se clasifican como dispositivos temporales o recuperables. Los filtros temporales se deben retirar al cabo de varios días, mientras que los filtros recuperables pueden dejarse en su emplazamiento durante periodos más largos. Cuando se usan filtros no permanentes, se recomienda retirarlos tan pronto como resulte seguro utilizar anticoagulantes. A pesar de esto, con frecuencia se dejan *in situ* durante periodos más largos, con una tasa de al menos un 10% de complicaciones tardías como migración, inclinación o deformación del filtro, penetración de la pared de la cava por las extremidades del filtro, fracturación del filtro y embolización de fragmentos y trombosis del dispositivo^{343,344}.

No hay datos que respalden el uso sistemático de filtros venosos en pacientes con trombos de libre flotación en las venas proximales. En una serie, entre los pacientes con EP que solo recibieron tratamiento anticoagulante adecuado (sin filtro venoso), la tasa de recurrencias fue bajo (3,2%)³⁴⁵. Tampoco hay evidencia que respalde el uso de filtros en la VCI de pacientes programados para trombolisis sistémica, embolectomía quirúrgica o trombendarterectomía pulmonar.

5.7. Alta precoz y tratamiento domiciliario

Al considerar el alta precoz y el tratamiento ambulatorio de pacientes con EP aguda, la cuestión crucial es seleccionar a los pacientes que estén en bajo riesgo de tener un resultado precoz adverso. Se ha desarrollado una serie de modelos de predicción de riesgos (véase la sección 4)³⁴⁶. De ellos, el IGEF (tabla 7) es la puntuación más ampliamente validada hasta la fecha²¹¹⁻²¹⁴. Un ensayo aleatorizado empleó un IGEF bajo (clases I o II) como uno de los criterios de inclusión para el tratamiento domiciliario de la EP aguda²¹⁷. La forma simplificada de este índice (IGEPs) posee una gran sensibilidad para la identificación de la EP de bajo riesgo^{76,221}, pero su valor para la selección de candidatos para el alta precoz y el tratamiento domiciliario aún no se ha investigado directamente.

Los criterios de Hestia comprenden un conjunto de parámetros clínicos que pueden obtenerse fácilmente a la cabecera del paciente. En un estudio con un solo brazo de tratamiento que utilizó estos criterios para seleccionar a los candidatos a tratamiento domiciliario, la tasa de TEV recurrente fue del 2,0% (0,8%-4,3%) de los pacientes con EP aguda dados de alta en 24 h³⁴⁷. Los criterios de Hestia aún no se han validado externamente.

Tabla 12

Diseño de recientes estudios multicéntricos sobre el tratamiento domiciliario de la embolia pulmonar aguda

Autor	Diseño	Criterios de inclusión	Principales criterios de exclusión	Pacientes incluidos	Tratamiento
Aujesky ²¹⁷	Abierto, aleatorizado, de no inferioridad; 19 centros (DU); alta en 24 h frente a terapia hospitalaria	Edad ≥ 18 años, EP aguda confirmada, IGEP I-II	PS < 100 mmHg, dolor que requiere opioides, sangrado activo o alto riesgo, obesidad extrema, ClCr < 30 ml/min, historia de TIH, impedimentos al tratamiento domiciliario	344 (de 1.557 cribados)	Ambas ramas: enoxaparina s.c. dos veces al día; solapar con AVK (comenzando «pronto»)
Otero ³⁴⁹	Abierto, aleatorizado, 9 centros, alta tras 3-5 días frente a terapia hospitalaria	Edad ≥ 18 años, EP aguda confirmada, bajo riesgo por la regla de predicción clínica Uresandi ³⁵⁰	Inestabilidad hemodinámica, troponina T ≥ 0,1 ng/ml, disfunción de VD (ETT), alto riesgo de sangrado, comorbilidad grave, saturación de O ₂ < 93%, EPOC, asma, obesidad extrema	132 (de 1.016 cribados)	Ambas ramas: HBPM s.c., solapar con AVK (comenzando el día 10)
Zondag ³⁴⁷	Cohorte prospectiva, 12 centros (DU), todos tratados como pacientes ambulatorios, alta en 24 h	Edad ≥ 18 años, EP aguda confirmada	Inestabilidad hemodinámica, sangrado activo o alto riesgo, requerimiento de oxígeno, ClCr < 30 ml/min, insuficiencia hepática, historia de TIH, impedimentos al tratamiento domiciliario	297 (de 581 cribados)	Nadroparina s.c. una vez al día; solapar con AVK (comenzando el día 1)
Agterof ²³⁷	Cohorte prospectiva, 5 centros (DU), alta en 24 h	Edad ≥ 18 años, EP aguda confirmada, NT-proBNP < 500 pg/ml	Inestabilidad hemodinámica, sangrado activo o alto riesgo, comorbilidad grave, dolor con analgesia i.v., requerimiento de O ₂ , creatinina > 150 μmol/l, impedimentos al tratamiento domiciliario	152 (de 351 cribados)	HBPM s.c. una vez al día; solapar con AVK (comenzando «pronto»)

AVK: antagonista de la vitamina K; ClCr: aclaramiento de creatinina; DU: departamento de urgencias; EP: embolia pulmonar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (grave); ETT: ecocardiografía transtorácica; HBPM: heparina de bajo peso molecular; i.v.: intravenoso; IGEP: índice de gravedad de la embolia pulmonar (véase la tabla 7); NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; PS: presión sistólica; s.c.: subcutáneo; TIH: trombocitopenia inducida por heparina; VD: ventrículo derecho. Modificado de Lankeit et al³⁴⁸.

El valor del NT-proBNP como biomarcador de laboratorio para la selección de candidatos al tratamiento domiciliario se ha evaluado en un estudio con una sola rama de tratamiento en el que, de 152 pacientes (margen superior del IC95%, el 2,4%) con EP de muy bajo riesgo clínicamente definida y BNP < 500 pg/ml, ninguno murió o sufrió recurrencia de TEV o complicaciones hemorrágicas importantes durante el seguimiento a 3 meses²³⁷. El valor de los procedimientos de imagen (ecocardiografía o TC) para excluir disfunción del VD antes del alta precoz no se ha investigado en estudios de resultados clínicos.

La tabla 12 resume los diseños de los recientes ensayos clínicos multicéntricos que investigaron el resultado clínico a 3 meses de pacientes con EP dados de alta precozmente o tratados completamente como pacientes ambulatorios. En general, la proporción de pacientes cribados identificados como elegibles para el tratamiento domiciliario varió del 13 al 51%³⁴⁸. Dos de los estudios eran aleatorizados, uno asignó a los pacientes a tratamiento intrahospitalario durante solo 3 días seguido de alta o a estancia «completa» en el hospital³⁴⁹, mientras que el otro los asignó a anticoagulación totalmente fuera del hospital (se dio el alta a los pacientes en 24 h) o parcialmente en el hospital²¹⁷. El primero de estos estudios, en el que se usó una regla de predicción desarrollada prospectivamente para definir el riesgo bajo, finalizó prematuramente debido a una mayor tasa de mortalidad a corto plazo en el grupo de alta precoz; 2 pacientes (2,8%) de este grupo sufrieron una muerte temprana, uno por sangrado gastrointestinal y el otro como resultado de parada cardíaca en presencia de un trombo en el corazón derecho. La mortalidad total fue del 4,2% en el grupo de alta precoz, frente al 8,3% en el grupo de hospitalización³⁴⁹. En la segunda prueba, que era de mayor tamaño, se produjo 1 muerte no relacionada con TEV en cada grupo de tratamiento (0,6%); 1 paciente del grupo de pacientes ambulatorios (0,6%) sufrió TEV recurrente no mortal, mientras que en el grupo hospitalario no hubo ningún caso²¹⁷. En un metanálisis de 14 estudios, la mayoría de cohortes, el conjunto de incidencias de TEV recurrente, sangrado importante y mortalidad total no difirió significativamente entre pacientes ambulatorios, pacientes dados de alta precozmente y tratados como pacientes hospitalizados³⁵¹.

5.8. Estrategias terapéuticas

En la figura 5 se muestra un algoritmo de las estrategias terapéuticas recomendadas para la EP aguda.

5.8.1. Embolia pulmonar con *shock* o hipotensión (embolia pulmonar de alto riesgo)

Los pacientes con EP que se presentan con *shock* o hipotensión se encuentran en alto riesgo de muerte intrahospitalaria, particularmente durante las primeras horas después de su ingreso. Además de soporte hemodinámico y respiratorio, se les debe administrar HNF intravenosa como modo preferido de anticoagulación inicial, ya que la HBPM o el fondaparinux no se han estudiado en el marco de la hipotensión y el *shock*.

El tratamiento de reperfusión primaria, particularmente la trombolisis sistémica, es el tratamiento de elección para pacientes con EP de alto riesgo. Para pacientes con contraindicaciones para la trombolisis y cuando la trombolisis no ha conseguido mejorar el estado hemodinámico, se recomienda la embolectomía quirúrgica si se dispone de experiencia y recursos quirúrgicos. Como alternativa a la cirugía, se debe considerar el tratamiento dirigido por catéter percutáneo si se dispone de experiencia con este método y los recursos apropiados *in situ*. En estos casos, las decisiones sobre el tratamiento debe tomarlas un equipo interdisciplinario que incluya a un cirujano torácico o un cardiólogo intervencionista, según sea apropiado.

5.8.2. Embolia pulmonar sin *shock* o hipotensión (embolia pulmonar de riesgo intermedio o bajo)

Para la mayoría de los casos de EP aguda sin inestabilidad hemodinámica, la HBPM o el fondaparinux, administrados subcutáneamente a dosis ajustadas según peso sin monitorización, son el tratamiento de elección a menos de que haya disfunción renal grave.

Los pacientes que no sufren *shock* o hipotensión requieren, además, estratificación de riesgos tras haberse confirmado el diagnóstico de EP. En estos pacientes, la valoración de riesgos debería comenzar

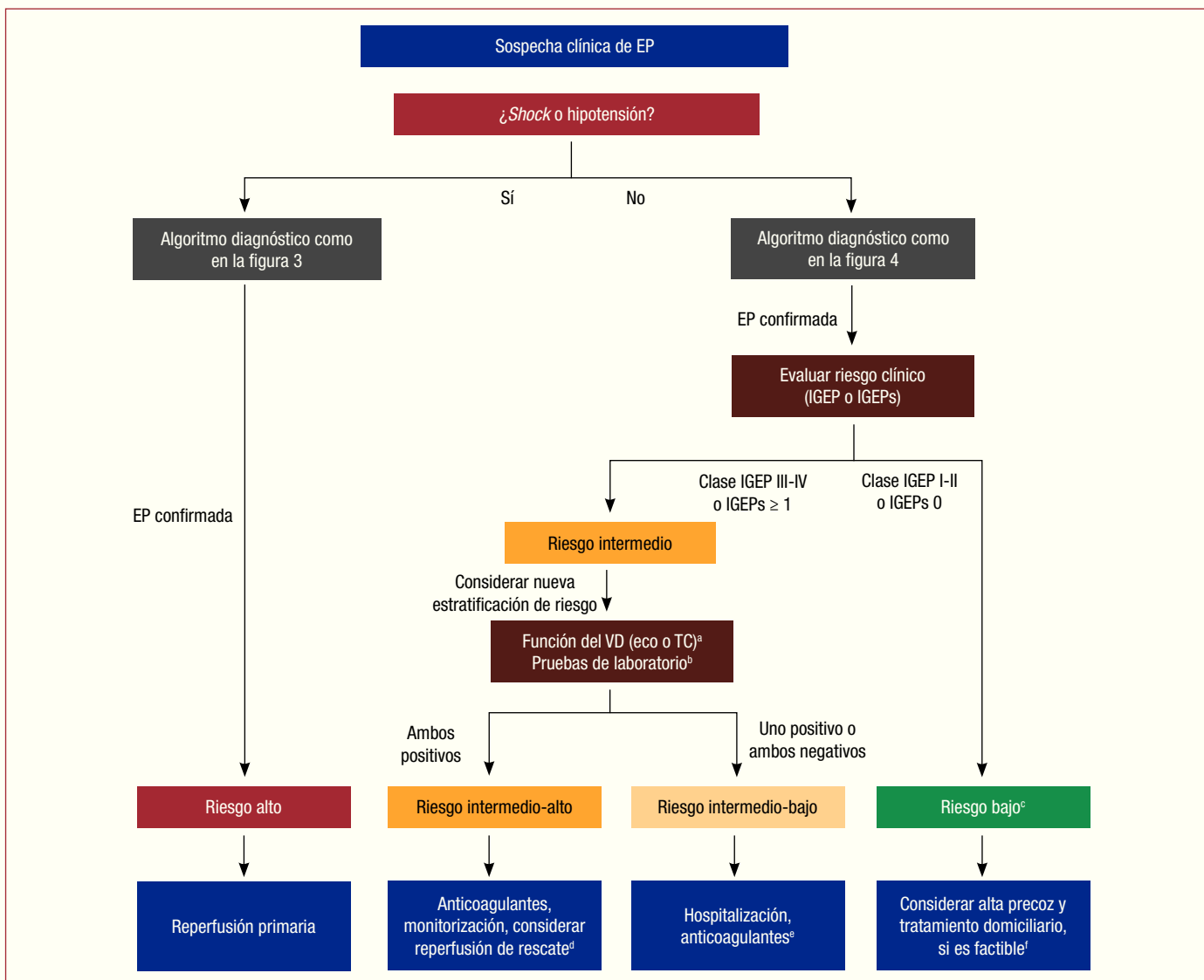


Figura 5. Estrategias de tratamiento ajustadas a los riesgos en la embolia pulmonar aguda (véase la tabla 9 para la definición de las categorías de riesgo). EP: embolia pulmonar; IGEP: índice de gravedad de la embolia pulmonar; IGEPs: IGEP simplificado; TC: tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

^aSi ya se ha realizado ecocardiografía durante las pruebas diagnósticas para la EP y esta ha detectado disfunción del VD o si la TC ya realizada para las pruebas diagnósticas ha mostrado aumento del VD (razón VD/VI $\geq 0,9$), habría que realizar una prueba de troponina cardiaca, excepto para casos en que la reperusión primaria no es una opción terapéutica (p. ej., debido a comorbilidad grave o corta esperanza de vida del paciente).

^bMarcadores de lesión miocárdica (p. ej., concentraciones elevadas de troponina cardiaca I o T en plasma) o de insuficiencia cardiaca como resultado de disfunción ventricular (derecha) (concentraciones elevadas de péptido natriurético en plasma). Si ya se ha realizado una prueba de laboratorio para un biomarcador cardiaco durante las pruebas diagnósticas iniciales (p. ej., en la unidad de dolor torácico) y esta fue positiva, habría que considerar un ecocardiograma para valorar la función del VD o evaluar o reevaluar el tamaño del VD por TC.

^cLos pacientes en clase IGEP I-II o con IGEPs 0 y biomarcadores cardiacos elevados o signos de disfunción del VD en las pruebas de imagen deben clasificarse también en la categoría de riesgo intermedio-bajo. Se puede aplicar a situaciones en que se dispone de resultados de imagen o de biomarcadores antes del cálculo del índice de gravedad clínica. Estos pacientes probablemente no sean candidatos a tratamiento domiciliario.

^dSe puede considerar la trombolisis, si aparecen (y tan pronto como aparezcan) signos clínicos de descompensación hemodinámica, la embolectomía pulmonar quirúrgica o el tratamiento dirigido por catéter percutáneo como alternativas a la trombolisis sistémica, particularmente si el riesgo de sangrado es alto.

^eSe debe considerar la monitorización para pacientes con EP confirmada y una prueba de troponina positiva, aunque no haya evidencia de disfunción del VD por ecocardiografía o TC.

^fLa versión simplificada del IGEP no ha sido validada en pruebas prospectivas de tratamiento domiciliario; se usaron criterios de inclusión distintos del IGEP en dos estudios con una sola rama de tratamiento (no aleatorizados).

con una puntuación clínica validada, preferiblemente el IGEP o el IGEPs.

Los pacientes de bajo riesgo en el IGEP de clases I o II, y probablemente los que tienen IGEPs = 0 (tabla 9), deberían ser considerados para alta precoz y tratamiento ambulatorio si se prevé factible el cumplimiento del paciente, así como por su entorno familiar y social. Para el resto de los pacientes, habría que considerar la valoración de la función del VD por ecocardiografía o angio-TC y estudio de la troponina cardiaca.

Según los resultados de un estudio aleatorizado recientemente publicado²⁵, y como se explica en la sección sobre valoración pronóstica, los pacientes con EP aguda, un ecocardiograma o imagen de TC que indique disfunción del VD y una prueba positiva de troponina cardiaca pertenecen a un grupo de riesgo intermedio-alto (tabla 9). La terapia trombolítica sistémica a dosis total, administrada como terapia de reperusión primaria, puede prevenir una descompensación hemodinámica o un colapso potencialmente fatal en estos pacientes, pero este beneficio está contrarrestado por un alto riesgo de acci-

Recomendaciones para el tratamiento de la fase aguda

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
EP con shock o hipotensión (alto riesgo)			
Se recomienda iniciar sin demora la anticoagulación intravenosa con HNF de pacientes con EP de alto riesgo	I	C	
Se recomienda terapia trombolítica	I	B	168
Se recomienda la embolectomía pulmonar quirúrgica para pacientes con trombolisis contraindicada o fallida ^d	I	C	313
Habría que considerar el tratamiento dirigido por catéter percutáneo como una alternativa a la embolectomía pulmonar quirúrgica para pacientes con trombolisis sistémica de dosis completa contraindicada o fallida ^d	IIa	C	

EP: embolia pulmonar; HNF: heparina no fraccionada.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias.^dSi se dispone de experiencia y recursos apropiados *in situ*.

dente cerebrovascular hemorrágico o sangrado importante no intracranial²⁵³. En consecuencia, no se recomienda utilizar sistemáticamente trombolisis sistémica como tratamiento primario para pacientes con EP de riesgo intermedio-alto, pero se debería considerar si aparecen signos clínicos de descompensación hemodinámica. Se puede considerar la embolectomía pulmonar quirúrgica o el tratamiento dirigido por catéter percutáneo como procedimientos alternativos de «rescate» para pacientes con EP de riesgo intermedio-alto en los que la descompensación hemodinámica parezca inminente y el riesgo hemorrágico previsto con la trombolisis sistémica sea alto.

Otros marcadores de laboratorio, como BNP, NT-proBNP y PUAG-C, también han mostrado valor pronóstico aditivo para los parámetros clínicos y de imagen en estudios de cohortes; sus implicaciones terapéuticas potenciales aún no se han investigado en estudios prospectivos.

Los pacientes normotensos en IGEP de clase III o superior o con IGEPs ≥ 1 , cuyos ecocardiograma (o angio-TC), prueba de troponina cardiaca o ambos sean normales, pertenecen a un grupo de riesgo intermedio-bajo. Está indicada la anticoagulación. La evidencia existente no respalda el tratamiento de reperfusión primaria. No hay evi-

Recomendaciones para el tratamiento de la fase aguda

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
EP sin shock o hipotensión (riesgo intermedio o bajo)^d			
Anticoagulación: combinación de tratamiento parenteral con AVK			
Se recomienda iniciar sin demora anticoagulación parenteral de pacientes con probabilidad clínica de EP alta o intermedia durante el proceso diagnóstico	I	C	352
HBPM o fondaparinux son el modo de anticoagulación parenteral en la fase aguda recomendado para la mayoría de los pacientes	I	A	273,274, 281,353
Paralelamente a la anticoagulación parenteral, se recomienda el tratamiento con un AVK, buscando INR 2,5 (2,0-3,0)	I	B	352,354
Anticoagulación: nuevos anticoagulantes orales			
Como alternativa a la combinación de anticoagulación parenteral con un AVK, se recomienda la anticoagulación con rivaroxabán (15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día)	I	B	296
Como alternativa a la combinación de anticoagulación parenteral con un AVK, se recomienda la anticoagulación con apixabán (10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día)	I	B	297
Como alternativa al tratamiento con AVK, se recomienda la administración de dabigatrán (150 mg dos veces al día o 110 mg dos veces al día para pacientes de edad ≥ 80 años o que están en tratamiento concomitante con verapamilo) a continuación de la anticoagulación parenteral en la fase aguda	I	B ^e	293,294
Como alternativa al tratamiento con AVK, se recomienda la administración de edoxabán ^f a continuación de la anticoagulación parenteral en la fase aguda	I	B	298
Los nuevos anticoagulantes orales (rivaroxabán, apixabán, dabigatrán, edoxabán) no están recomendados para pacientes con alteración renal grave ^g	III	A	293, 295-298
Tratamiento de reperfusión			
No se recomienda el uso sistemático de trombolisis sistémica primaria para pacientes sin shock ni hipotensión	III	B	253
Se recomienda la estrecha monitorización de pacientes con EP de riesgo intermedio-alto para facilitar la detección precoz de descompensación hemodinámica y el inicio oportuno de la terapia de reperfusión de «rescate»	I	B	253
Se tendría que considerar la terapia trombolítica para pacientes con EP de riesgo intermedio-alto y signos clínicos de descompensación hemodinámica	IIa	B	252,253
Se puede considerar la embolectomía pulmonar quirúrgica para pacientes de riesgo intermedio-alto si el riesgo hemorrágico predicho con el tratamiento trombolítico es alto ^h	IIb	C	
Se puede considerar el tratamiento dirigido por catéter percutáneo para pacientes de riesgo intermedio-alto si el riesgo hemorrágico predicho con el tratamiento trombolítico es alto ^h	IIb	B	336
Alta precoz y tratamiento domiciliario			
Habría que considerar para los pacientes con EP aguda de bajo riesgo alta precoz y seguir el tratamiento en domicilio si se puede proporcionar los apropiados cuidado ambulatorio y tratamiento anticoagulante	IIa	B	217,237, 347,349

AVK: antagonista de la vitamina K; EP: embolia pulmonar; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; INR: razón internacional normalizada; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias.^dVéase la tabla 9 para la definición de las categorías de riesgo.^eRE-COVER y RE-COVER II están considerados estudios amplios.^fPrecaución: edoxabán está actualmente sujeto a revisión reguladora para el tratamiento de la tromboembolia venosa en la Unión Europea.^gAclaramiento de creatinina < 30 ml/min para rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán, y < 25 ml/min para apixabán.^hSi se dispone de experiencia y recursos apropiados *in situ*.

dencia de que el reposo en cama tenga algún efecto beneficioso en el resultado clínico de estos pacientes.

5.9. Áreas de incertidumbre

Aunque un gran número de recientes estudios de cohortes han ayudado a refinar aún más la estratificación de riesgos de Iso pacientes con EP confirmada que no son de alto riesgo, las implicaciones clínicas de la valoración pronóstica —y en particular la estrategia terapéutica para pacientes en riesgo intermedio-alto— requieren más estudios. Será necesario profundizar en: *a*) si la trombolisis intravenosa a dosis reducida es segura y efectiva, y *b*) si el tratamiento dirigido por catéter puede evolucionar hasta convertirse en una opción de amplia disponibilidad y asequible. Los resultados de los grandes estudios de fase III completados sobre el uso de NACO en el tratamiento de la EP y la prevención secundaria de la TEV parecen convincentes y confirman que el avance en la terapia de anticoagulación se ha extendido para incluir la TEV. No obstante, la acumulación de experiencia clínica con estos fármacos en las condiciones del «mundo real» tendrá que avanzar a un ritmo prudente. Finalmente, son necesarias más estudios de tratamiento para cristalizar los criterios que podrían permitir el alta precoz y el tratamiento domiciliario de pacientes de bajo riesgo con EP aguda.

Recomendaciones para filtros venosos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se deberían considerar los filtros en la VCI para pacientes con EP aguda y contraindicaciones absolutas para la anticoagulación	Ila	C	
Se deberían considerar los filtros en la VCI en caso de recurrencia de la EP, a pesar de niveles de anticoagulación terapéuticos	Ila	C	
No se recomienda el uso sistemático de filtros en la VCI para pacientes con EP	III	A	341,355

EP; embolia pulmonar; VCI: vena cava inferior.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

6. DURACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN

El objetivo del tratamiento anticoagulante en pacientes con EP es prevenir la recurrencia de la TEV. En la mayoría de los casos, se usan AVK, mientras que se prefiere la HBPM para pacientes con TEV y cáncer^{356,357}. Se han evaluado tres NACO en el tratamiento prolongado de la TEV.

La mayoría de los estudios que se centran en la anticoagulación a largo plazo para la TEV han incluido a pacientes con TVP, con o sin EP; solo un estudio se centró específicamente en pacientes con EP³⁵⁸. La incidencia de TEV recurrente no depende de la manifestación clínica del primer episodio (es decir, que es similar después de EP y después de TVP); sin embargo, en pacientes que han sufrido EP, la TEV recurre más frecuentemente como EP sintomática, mientras que en pacientes que han sufrido TVP tiende a recurrir más frecuentemente como TVP³⁵⁹.

En estudios clínicos se han evaluado diversas duraciones de tratamiento anticoagulante para la TEV. Los principales hallazgos de estos estudios fueron que: *a*) los pacientes con EP deben recibir al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante; *b*) después de retirar el tratamiento anticoagulante, se puede esperar que el riesgo de recurrencia si se suspenden los anticoagulantes después de 6 o 12 meses sea similar al de después de 3 meses, y *c*) el tratamiento por tiempo indefinido reduce el riesgo de TEV recurrente en aproximadamente un 90%,

pero este beneficio está parcialmente compensado por un riesgo anual de sangrado importante del 1% o superior³⁶⁰⁻³⁶³. En general, los AVK son altamente efectivos en la prevención de la TEV recurrente durante el tratamiento, pero no eliminan el riesgo de recurrencia tras la interrupción de este^{361,362}. Por lo tanto, los anticoagulantes se interrumpen cuando el riesgo percibido de sangrado relacionado con la anticoagulación y la inconveniencia de seguir el tratamiento sobrepasan el riesgo de TEV recurrente.

El cáncer activo es un importante factor de riesgo de recurrencia de la TEV, con una tasa de recurrencias de aproximadamente el 20% durante los primeros 12 meses después del evento índice^{364,365}. Por lo tanto, los pacientes con cáncer son candidatos a tratamiento anticoagulante indefinidamente después de un primer evento de EP. En una prueba aleatorizada de pacientes con TVP y cáncer, la HBPM dalteparina administrada en dosis de 200 U/kg una vez al día durante 4-6 semanas, seguida de un 75% de la dosis inicial administrada una vez al día hasta 6 meses, fue más efectiva que la warfarina en la prevención de la TEV recurrente²⁷⁸. Por consiguiente, se recomienda al menos 3-6 meses de tratamiento con HBPM para pacientes con TEV y cáncer (véase la sección 8.2). El tratamiento óptimo que se habrá de dar después de los primeros 6 meses está menos claro, pero se recomienda el tratamiento con HBPM o AVK en tanto se considere que la enfermedad está activa.

A excepción de los pacientes con cáncer, el riesgo de TEV recurrente tras la interrupción del tratamiento se relaciona con las características del evento índice de TEV. Un estudio que hizo un seguimiento de pacientes con un primer episodio de EP aguda halló que la tasa de recurrencias tras la interrupción del tratamiento fue de aproximadamente el 2,5% por año tras EP asociada con factores de riesgo reversibles, en comparación con el 4,5% por año tras EP no provocada³⁵⁸. Se hicieron observaciones similares en otros estudios prospectivos en pacientes con TVP³⁶⁰. Las tasas de recurrencias pueden ser mayores, de hasta el 10%, en el primer año tras la retirada del tratamiento anticoagulante. Como se menciona en la introducción, se considera que la TEV es «provocada» en presencia de un factor de riesgo temporal o reversible (como cirugía, traumatismo, inmovilización, gestación, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal) en el momento del diagnóstico y «no provocada», en su ausencia. Para pacientes con EP provocada, el tratamiento con AVK durante 3 meses es preferible a un periodo más corto. En general, no se recomienda el tratamiento durante más de 3 meses, siempre que ya no esté el factor de riesgo transitorio³⁵⁸.

La valoración del riesgo de recurrencias de los pacientes con EP no provocada es más compleja³⁴⁻⁵⁶. Los siguientes factores de riesgo pueden ayudar a identificar a los pacientes que tienen mayor RR de recurrencias a largo plazo (1,5-2,0): *a*) uno o más episodios de TEV previos; *b*) síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos; *c*) trombofilia hereditaria, y *d*) trombosis residual en las venas proximales. Se describió que un factor de riesgo adicional para la recurrencia tras EP era la persistencia de disfunción del VD en el momento del alta hospitalaria, valorada por ecocardiografía³⁶⁶. Por otro lado, una prueba de dímero D negativa 1 mes después de la retirada de los AVK parece ser un factor protector contra la recurrencia de TEV (RR = 0,4)³⁶⁷.

Entre los afectos de trombofilia molecular, los pacientes con anticoagulante lúpico, los que tienen un déficit confirmado de proteínas C o S y los pacientes con factor V Leiden homocigótico o protrombina G20210A (PTG20210A) homocigótica pueden ser candidatos a tratamiento anticoagulante indefinidamente después de una primera TEV no provocada. Actualmente no se dispone de evidencia del beneficio clínico del tratamiento anticoagulante prolongado para portadores del factor V Leiden o la PTG20210A heterocigóticos.

No existen puntuaciones de riesgo hemorrágico evaluadas apropiadamente para pacientes que reciben tratamiento anticoagulante para la TEV. Según la evidencia disponible actualmente, los factores de riesgo incluyen: *a*) edad avanzada (en particular, > 75 años); *b*) sangrado gastrointestinal previo (en particular, si no está asociado

a una causa reversible o tratable); c) accidente cerebrovascular previo, ya sea hemorrágico o isquémico; d) enfermedad renal o hepática crónica; e) terapia antiplaquetaria concomitante (se debe evitar, si es posible); f) otra enfermedad aguda o crónica grave; g) mal control de la anticoagulación, y h) monitorización subóptima de la terapia anticoagulante.

Basándose en el equilibrio entre el riesgo de recurrencia de la TEV y el de sangrado, los pacientes con EP no provocada deberían recibir tratamiento con AVK durante al menos 3 meses. Después de este periodo, habría que considerar la terapia de anticoagulación indefinidamente para pacientes con una primera TVP o EP proximal no provocada y bajo riesgo de sangrado, siempre que coincida con las preferencias del paciente. En particular, el término «anticoagulación indefinidamente» no es sinónimo de «tratamiento de por vida», simplemente indica que la duración del tratamiento no se puede definir en el seguimiento a los 3 meses del episodio agudo. En estos pacientes, habría que revalorar periódicamente la opción de retirar el tratamiento anticoagulante, basándose en el equilibrio dinámico entre los riesgos de recurrencia y de sangrado. Se recomienda el tratamiento de por vida para la mayoría de los pacientes con una segunda TVP o EP no provocada.

En dos recientes estudios con un total de 1.224 pacientes, la terapia prolongada con ácido acetilsalicílico (AAS) (tras finalización de la anticoagulación oral estándar) se asoció a una reducción del 30-35% del riesgo de recurrencia tras TVP o EP no provocadas^{368,369}. Esto corresponde a menos de la mitad de la reducción del riesgo alcanzada con los anticoagulantes orales; por otro lado, los índices de sangrado asociados al AAS fueron bajos (tabla 13).

6.1. Nuevos anticoagulantes orales para tratamiento prolongado

Se han evaluado tres NACO en el tratamiento prolongado de pacientes con TEV: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. En todos los estudios, los pacientes con EP constituían aproximadamente un tercio de toda la población de estudio, mientras que los dos tercios restantes eran pacientes con TVP pero sin EP clínicamente manifiesta. Para ser incluidos en los estudios prolongados, los pacientes necesitaban haber completado la fase de anticoagulación inicial y a largo plazo.

El diseño y los hallazgos principales de los recientes estudios sobre anticoagulación prolongada se resumen en la tabla 13. Se comparó dabigatrán con warfarina o placebo en dos estudios diferentes. En el estudio RE-MEDY, se aleatorizó a 2.866 pacientes a recibir dabigatrán 150 mg dos veces al día o warfarina (INR 2-3). El dabigatrán no fue inferior a la warfarina para la prevención de TEV sintomática recurrente confirmada o muerte relacionada con TEV (HR = 1,44; IC95%, 0,78-2,64; p = 0,01 para no inferioridad)³⁷⁰. La tasa de sangrado importante fue del 0,9% con dabigatrán frente al 1,8% con warfarina (HR = 0,52; IC95%, 0,27-1,02). En el estudio RE-SONATE, se aleatorizó a 1.353 pacientes a dabigatrán o placebo durante un periodo de anticoagulación adicional de 6 meses³⁷⁰. El dabigatrán se asoció a una reducción del riesgo de TEV recurrente sintomática o muerte inexplicada del 92% (HR = 0,08; IC95%, 0,02-0,25). Se observó una tasa de sangrado importante del 0,3% en el grupo de dabigatrán frente al 0% en el grupo de placebo; se produjo sangrado importante o CRNI en el 5,3 y el 1,8% de los pacientes (HR = 2,92; IC95%, 1,52-5,60)³⁷⁰.

El estudio aleatorizado y a doble ciego EINSTEIN Extension valoró la eficacia y la seguridad del rivaroxabán para el tratamiento prolongado de la TEV²⁹⁵. Se comparó un curso adicional de 6 o 12 meses de rivaroxabán (20 mg una vez al día) con placebo en pacientes que habían completado 6-12 meses de tratamiento anticoagulante de una primera TEV. El rivaroxabán tuvo una eficacia superior que el placebo para la prevención de la TEV recurrente (el 1,3 frente al 7,1%; HR = 0,18; IC95%, 0,09-0,39). Se produjo sangrado importante no fatal en un 0,7% de los pacientes del grupo de rivaroxabán frente a ninguno del grupo de placebo. La incidencia de sangrado importante o CRNI fue del 6,0% del grupo de rivaroxabán y el 1,2% del grupo de placebo (HR = 5,19; IC95%, 2,3-11,7).

El estudio AMPLIFY Extension es un ensayo a doble ciego que aleatorizó a pacientes con TEV a que recibieran dos dosis diferentes de apixabán (2,5 o 5 mg dos veces al día) o placebo³⁷¹. Los pacientes eran elegibles para su inclusión si había equiponderación clínica en cuanto a la continuación o cesación de la terapia de anticoagulación. Se administró el tratamiento del estudio durante un periodo de 12 meses. Se produjo TEV recurrente sintomática o muerte por cualquier causa en un 11,6% de los pacientes que recibieron placebo, en comparación con el 3,8% de los que recibieron 2,5 mg de apixabán (HR = 0,33 frente a placebo; IC95%, 0,22-0,48) y el 4,2% de los que

Tabla 13

Ensayos clínicos sobre el tratamiento prolongado de la tromboembolia venosa

Estudio	Activo ^a	Comparador	Diseño	Reducción esperada	Duración del tratamiento	Pacientes incluidos, n	Tasa de TEV grupo control	Reducción de riesgo de TEV recurrente	Hemorragia mayor o CRNI grupo activo ^c
RE-SONATE ³⁷⁰	Dabigatrán 150 mg dos veces al día ^c	Placebo	Superioridad	70%	6 meses	1.343	5,6%	92%	5,3%
RE-MEDY ³⁷⁰	Dabigatrán 150 mg dos veces al día ^c	Warfarina (INR 2-3)	No inferioridad	Aumento absoluto < 2,8	18-36 meses	2.856	1,3%	Diferencia de riesgo, 0,38% frente a AVK	5,6% (frente al 10,2% en la rama de warfarina)
EINSTEIN Ext ²⁹⁵	Rivaroxabán 20 mg al día	Placebo	Superioridad	70%	6-12 meses	1.196	7,1%	82%	6,0%
AMPLIFY Ext ³⁷¹	Apixabán 5,0 mg dos veces al día	Placebo	Superioridad	41%	12 meses	2.486	8,8%	80%	4,2%
	Apixabán 2,5 mg dos veces al día ^d							81%	3,0%
WARFASA ³⁶⁸	AAS	Placebo	Superioridad	40%	≥ 24 meses	402	11,2% ^b	40%	1,0% ^b
ASPIRE ³⁶⁹	AAS	Placebo	Superioridad	30%	4 años (real, 27 meses)	822	6,5% ^b	26%	1,7% ^b

AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antagonistas de la vitamina K; CRNI: clínicamente relevante no importante; TEV: tromboembolia venosa.

^a«Activo» indica en la tabla el inhibidor de trombina o factor Xa oral directo (o ácido acetilsalicílico) estudiado; la rama del comparador también recibió anticoagulación (un AVK) en algunos de los estudios.

^bIncidencia por paciente-año.

^cLas dosis aprobadas de dabigatrán son 150 mg dos veces al día y 110 mg dos veces al día.

^dEsta es la dosis de apixabán aprobada para el tratamiento prolongado.

Recomendaciones sobre la duración de la anticoagulación tras embolia pulmonar

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Para pacientes con EP secundaria a un factor de riesgo transitorio (reversible), se recomienda la anticoagulación oral durante 3 meses	I	B	358
Para pacientes con EP no provocada, se recomienda la anticoagulación oral durante al menos 3 meses	I	A	363, 372-374
Se debería considerar la anticoagulación oral prolongada para pacientes con un primer episodio de EP no provocada y bajo riesgo de sangrado	IIa	B	375
Se recomienda un tratamiento de anticoagulación de duración indefinida para pacientes con un segundo episodio de EP no provocada	I	B	360
Se debería considerar rivaroxabán (20 mg una vez al día), dabigatrán (150 mg dos veces al día o 110 mg dos veces al día para pacientes de edad \geq 80 años o en tratamiento concomitante con verapamilo) o apixabán (2,5 mg dos veces al día) como alternativa a los AVK (excepto para pacientes con alteración renal grave) si es necesario un tratamiento de anticoagulación prolongado ^d	IIa	B ^e	295,370, 371
En pacientes que reciben anticoagulación prolongada, se debería volver a valorar la razón riesgos-beneficios de continuar con dicho tratamiento a intervalos regulares	I	C	
Para pacientes que rehúsan o no toleran cualquier forma de anticoagulantes orales, se puede considerar el ácido acetilsalicílico para la profilaxis prolongada de la TEV secundaria	IIb	B	368,369
Para pacientes con EP y cáncer, habría que considerar la HBPM subcutánea ajustada al peso para los primeros 3-6 meses	IIa	B	278,376, 377
Para pacientes con EP y cáncer, habría que considerar la anticoagulación prolongada (más allá de los primeros 3-6 meses) indefinidamente o hasta que el cáncer se haya curado	IIa	C	

AVK: antagonista de la vitamina K; EP: embolia pulmonar; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

^dAún no se dispone de datos a largo plazo sobre pacientes que toman los nuevos anticoagulantes orales para la profilaxis de la EP secundaria.

^eB se refiere a la evidencia disponible para cada fármaco por separado.

recibieron 5 mg de apixabán (HR = 0,36 frente a placebo; IC95%, 0,25-0,53). Las tasas de sangrado importante fueron del 0,5% en el grupo del placebo, el 0,2% en el grupo de 2,5 mg de apixabán y el 0,1% en el grupo de 5 mg de apixabán; se produjo sangrado importante o CRNI en el 2,7%, el 3,2% (HR = 1,20 frente a placebo; IC95%, 0,69-2,10) y el 4,3% (HR = 1,62 frente a placebo; IC95%, 0,96-2,73) de los pacientes.

En resumen, los resultados de los estudios que utilizaron NACO en el tratamiento prolongado de la TEV están en línea con los que estudiaron estos agentes en el tratamiento de la fase aguda y la duración estándar de la anticoagulación tras EP o TEV (que se ha tratado en la sección anterior). Indican que los NACO son a la vez efectivos, en cuanto a prevención de la recurrencia sintomática o fatal de la TEV, y seguros, particularmente en términos de sangrado importante, probablemente más seguros que los regímenes de AVK estándar.

7. HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

7.1. Epidemiología

La HPTEC es una enfermedad debilitante causada por obstrucción crónica de las arterias pulmonares principales. Aunque se desconocen

la prevalencia exacta y la incidencia anual de la HPTEC, datos procedentes de Reino Unido señalan que esta afección puede producirse en aproximadamente 5 individuos/millón de habitantes/año³⁷⁸. Según la guía de la ESC de 2009 sobre hipertensión pulmonar (HP)³⁷⁹ y la clasificación clínica recientemente actualizada de la HP³⁸⁰, la HPTEC está listada como un subgrupo distinto de la HP (grupo 4).

Se ha dicho que la HPTEC es una complicación a largo plazo de la EP, con una incidencia acumulada de un 0,1-9,1% en los primeros 2 años después de un episodio de EP sintomática³⁸¹. El amplio margen de error probablemente se deba a sesgo de referencia, ausencia de síntomas tempranos y dificultad en diferenciar la EP aguda «verdadera» de un episodio agudo superpuesto a una HPTEC preexistente. El cribado sistemático de la HPTEC tras EP no está respaldado por la evidencia actual; un número significativo de casos de HPTEC se desarrollan en ausencia de EP aguda previa.

7.2. Fisiopatología

La evidencia disponible indica que la HPTEC está causada primariamente por tromboembolia pulmonar. En un reciente registro internacional, se registró una historia clínica de TEV en el 80% de los pacientes con HPTEC³⁸². Una anticoagulación inadecuada, una gran masa de trombo, trombos residuales y una recurrencia de la TEV pueden contribuir al desarrollo de HPTEC. Por otro lado, la HPTEC no comparte el mismo perfil de factores de riesgo con la TEV y se la ha asociado solo a unos cuantos factores trombofílicos específicos, entre ellos el hallazgo de anticoagulante lúpico o anticuerpos antifosfolípidos y elevación de factor de coagulación VIII^{4,383}. Se ha propuesto que, en algunos pacientes, la EP puede ir seguida de un proceso de remodelación vascular pulmonar modificado por infección³⁸⁴, inflamación³⁸⁵, células progenitoras circulantes o residentes en la vasculatura^{386,387}, reemplazo de hormonas tiroideas o malignidad⁴. La hipercoagulación, hematíes «adherentes», recuentos plaquetarios elevados y fibrinógeno «no escindible» pueden también contribuir a la obliteración de las arterias pulmonares en la HPTEC³⁸⁸. Además, factores de riesgo no plasmáticos, como la esplenectomía, el *shunt* ventriculoauricular para terapia hidrocefálica, la enfermedad inflamatoria intestinal y la osteomielitis crónica, se asocian a mayor incidencia y peor pronóstico de la HPTEC^{4,389}.

Aparte de una obstrucción vascular pulmonar importante, la fisiopatología de la HPTEC incluye enfermedad microvascular pulmonar³⁹⁰, que puede ser causa del mal resultado en algunos casos de endarterectomía pulmonar³⁹¹. Esta afección puede originarse a partir de un estado de alto flujo o alta presión en vasos previamente no afectados o puede ser impulsada por hipoxia, infección o inflamación.

7.3. Presentación clínica y diagnóstico

La media de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de HPTEC es de 63 años, y ambos sexos resultan afectados por igual³⁹²; los casos pediátricos son raros^{393,394}. Los síntomas y signos clínicos son inespecíficos o ausentes en la HPTEC precoz; los signos de insuficiencia del corazón derecho son evidentes solo en la enfermedad avanzada. Así, el diagnóstico precoz sigue siendo un desafío en la HPTEC, con un tiempo medio de 14 meses entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico en centros expertos³⁹². Cuando están presentes, los síntomas clínicos de HPTEC pueden parecerse a los de la EP aguda o la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPi); en este último contexto, se produce edema y hemoptisis con más frecuencia en la HPTEC, mientras que el síncope es más común en la HAPi.

El diagnóstico de la HPTEC se basa en los hallazgos obtenidos después de al menos 3 meses de anticoagulación efectiva, con objeto de discriminar esta afección de la EP «subaguda». Estos hallazgos son:

- Presión arterial pulmonar media \geq 25 mmHg, con presión de enclavamiento arterial pulmonar \leq 15 mmHg.

- Al menos un defecto de perfusión (segmentario) detectado por exploración pulmonar de perfusión u obstrucción de las arterias pulmonares observada por angio-TCMD o cineangiografía pulmonar convencional.

Algunos pacientes, en particular los que tienen obstrucción unilateral completa, pueden presentarse con hemodinámica pulmonar normal en reposo pese a tener enfermedad sintomática. También se considera que estos pacientes tienen HPTEC y se los trata en consecuencia. Aún no se dispone de una terminología adecuada para describir esta enfermedad vascular pulmonar tromboembólica crónica.

En la figura 6 se muestra un algoritmo para el diagnóstico de la HPTEC. Aunque la angio-TCMD es el estudio de elección para el diagnóstico de la EP aguda, la exploración de pulmón V/Q planar sigue siendo la principal modalidad de imagen de primera línea para la HPTEC, ya que tiene una sensibilidad del 96-97% y una especificidad del 90-95% para el diagnóstico³⁹⁵. Por el contrario, en la HAPi y la enfermedad venooclusiva pulmonar, los estudios de perfusión son normales o muestran defectos subsegmentarios³⁹⁶.

La cateterización del corazón derecho es una herramienta esencial de diagnóstico. La presión arterial pulmonar media, la resistencia vascular pulmonar y la presión de enclavamiento arterial pulmonar

son parámetros hemodinámicos clave. En los candidatos a cirugía, la resistencia vascular pulmonar tiene valor pronóstico³⁹⁸.

La angio-TCMD se ha convertido en la técnica de imagen establecida para la HPTEC³⁹⁹, pero la TC sola no puede descartar la enfermedad³⁹⁷. La angio-TC puede servir para identificar complicaciones de la enfermedad, tales como la distensión de las arterias pulmonares, que da lugar a compresión de la arteria coronaria principal izquierda.

Una TC torácica de alta resolución proporciona imágenes del parénquima pulmonar e identifica enfisema, enfermedad bronquial o enfermedad pulmonar intersticial, así como infartos, malformaciones vasculares y pericárdicas y deformidades de la pared torácica. Las desigualdades en la perfusión se manifiestan como un patrón parenquimal en mosaico con áreas oscuras correspondientes a una perfusión relativamente reducida. Aunque un patrón en mosaico es frecuente en la HPTEC, también puede observarse en hasta un 12% de pacientes con hipertensión arterial pulmonar⁴⁰⁰. La imagen de RM de la vasculatura pulmonar aún se considera inferior a la TC⁴⁰¹, pero esta modalidad, así como la angioscopia⁴⁰², el ultrasonido intravascular o la tomografía de coherencia óptica, puede usarse según la experiencia y la práctica locales.

La etapa final en la ruta diagnóstica es la angiografía pulmonar selectiva de un lado en las proyecciones anteroposterior y lateral, que ilustra redes y bandas de arterias pulmonares, irregularidades de la pared, estenosis, aneurismas y obstrucciones vasculares completas, así como colaterales bronquiales.

7.4. Tratamiento y pronóstico

En la figura 7 se muestra un algoritmo propuesto para el tratamiento de la HPTEC. La endarterectomía pulmonar (EAP) es el tratamiento de elección para la enfermedad. En Europa, la mortalidad intrahospitalaria es actualmente de solo el 4,7% en centros expertos³⁹⁸. La mayoría de los pacientes experimentan un alivio sustancial de los síntomas y la casi normalización de la hemodinámica^{391,398,403}. A diferencia de la embolectomía quirúrgica para la EP aguda, el tratamiento de la HPTEC necesita una verdadera endarterectomía a través de la capa media de las arterias pulmonares, que se realiza en hipotermia profunda y parada circulatoria⁴⁰⁴.

La operabilidad de pacientes con HPTEC está determinada por múltiples factores que no son de fácil estandarización. Se relacionan con la idoneidad del paciente, la experiencia del equipo quirúrgico y los recursos disponibles. Como criterios generales, se incluyen las clases funcionales II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) preoperatorias y la accesibilidad quirúrgica de trombos en las arterias pulmonares principales, lobulares o segmentarias. La edad avanzada *per se* no supone una contraindicación para la cirugía. No hay ningún umbral de resistencia vascular pulmonar o medida de disfunción del VD que excluya la EAP de manera absoluta.

Los pacientes que no se someten a cirugía o que sufren hipertensión pulmonar persistente o residual tras EAP se enfrentan a un mal pronóstico. Se continúa avanzando en la angioplastia pulmonar con balón en un intento de que esta técnica sea una alternativa terapéutica para pacientes seleccionados con HPTEC no operable⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁸.

El tratamiento médico óptimo para la HPTEC consiste en anticoagulantes, diuréticos y oxígeno. Se recomienda la anticoagulación de por vida, incluso tras EAP, aunque no hay datos sobre la eficacia y la seguridad de los NACO directos. Aunque no hay consenso, la colocación sistemática de filtros en la cava no está justificada por la evidencia disponible. La enfermedad microvascular pulmonar en la HPTEC ha proporcionado la base para el uso de fármacos aprobados para la hipertensión arterial pulmonar (HAP)⁴⁰⁹. Estos fármacos pueden estar justificados por: a) pacientes inoperables; b) pacientes con hipertensión pulmonar persistente o residual tras EAP, o c) un inaceptable cociente riesgo quirúrgico/beneficio.

El bosentán, un antagonista dual de la endotelina, se evaluó durante 16 semanas en 157 pacientes con HPTEC inoperable o hiper-

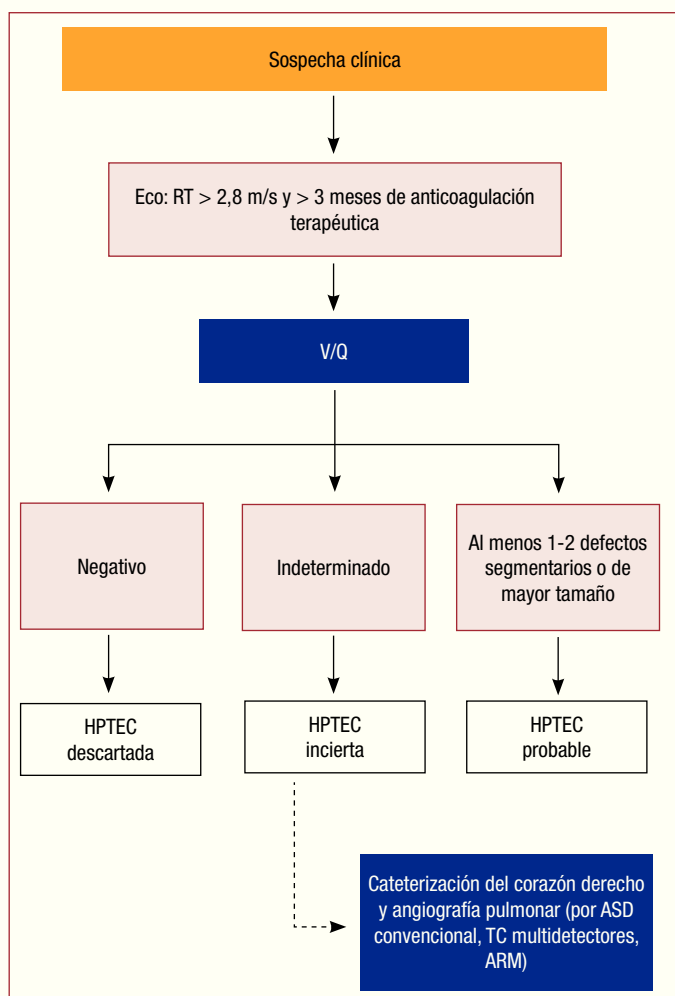


Figura 6. Algoritmo para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. ARM: angiografía por resonancia magnética; ASD: angiografía de sustracción digital; Eco: ecocardiografía; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; RT: velocidad de regurgitación tricúspidea; TC: tomografía computarizada (angiografía pulmonar e imagen de alta resolución del pulmón para el diagnóstico de lesiones parenquimatosas); V/Q: prueba de ventilación-perfusión. Adaptado de Lang et al³⁹⁷.

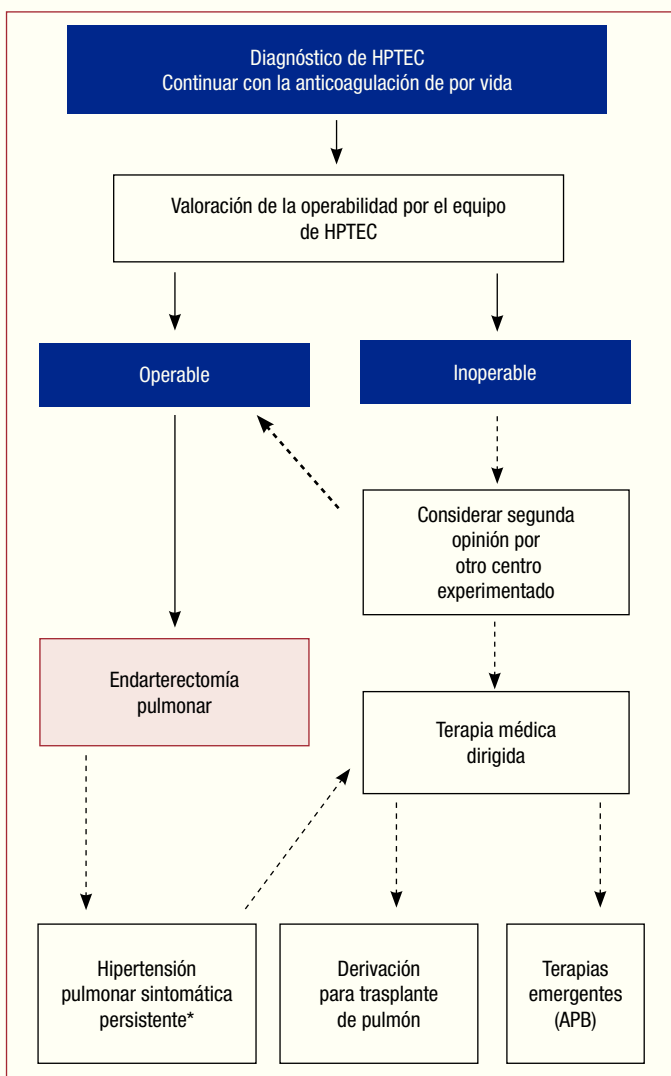


Figura 7. Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Adaptado de Ghofrani et al⁴¹². APB: angioplastia pulmonar con balón; Equipo de HPTEC: un equipo multidisciplinario de expertos en el diagnóstico y la valoración de la operabilidad de pacientes con HPTEC; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

*Definida como en Jamieson et al⁴¹³.

tensión pulmonar persistente/recurrente tras EAP; no se cumplió el objetivo primario combinado de reducción de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y aumento de la distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha⁴¹⁰. La RVP se define como la suma de la presión arterial pulmonar media y la presión de enclavamiento de las arterias pulmonares dividida por el gasto cardiaco. Se administró riociguat, un estimulador oral soluble de la guanilato ciclasa, a 261 de 446 pacientes cribados con HPTEC inoperable —o hipertensión pulmonar persistente/recurrente tras EAP— durante 16 semanas, y se obtuvo un aumento medio de 39 m en la distancia recorrida en la prueba de 6 min ($p < 0,001$; objetivo primario) y una diferencia media de mínimos cuadrados de 246 dyn·cm·s⁻⁵ en la resistencia vascular pulmonar ($p < 0,001$; objetivo secundario); el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico permaneció inalterado⁴¹¹. El riociguat ha recibido aprobación para su uso en el tratamiento de adultos con HPTEC persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico o con HPTEC inoperable para mejorar la capacidad de ejercicio y la clase funcional de la OMS. Actualmente no está justificado el uso *off-label* de fármacos aprobados para la HAP o de riociguat como puente terapéutico a la EAP para pacientes considerados de alto riesgo debido a mala hemodinámica.

Recomendaciones para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
En supervivientes de EP con disnea persistente, habría que considerar la evaluación diagnóstica de la HPTEC	Ila	C	414
Actualmente no se recomienda el cribado de HPTEC en supervivientes de EP asintomáticos	III	C	381
Para todos los pacientes con HPTEC, se recomienda que sea un equipo multidisciplinario de expertos el que haga la valoración de la operabilidad y tome las decisiones concernientes a otras estrategias de tratamiento	I	C	391,398, 403,412
Se recomienda la anticoagulación de por vida para todos los pacientes con HPTEC	I	C	412
Se recomienda la EAP quirúrgica para pacientes con HPTEC	I	C	412
Se recomienda riociguat para pacientes sintomáticos clasificados como con HPTEC inoperable por un equipo de HPTEC con al menos un cirujano de EAP experimentado, o que tienen HPTEC persistente/recurrente tras el tratamiento quirúrgico	I	B	411,412
Se puede considerar el uso no indicado de fármacos aprobados para la HAP para pacientes sintomáticos clasificados como con HPTEC inoperable por un equipo de HPTEC con al menos un cirujano de EAP experimentado	Ila	B	412

EAP: endarterectomía pulmonar; EP: embolia pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

8. PROBLEMAS ESPECÍFICOS

8.1. Gestación

La EP es la principal causa de muerte materna relacionada con la gestación en los países desarrollados⁴¹⁵. El riesgo de EP es mayor en el posparto, particularmente después de una cesárea. Se incluyen recomendaciones para el tratamiento de la TEV en la gestación en la guía de la ESC de 2011 sobre el tratamiento de enfermedades cardiovasculares durante el embarazo⁴¹⁶. La presente sección está de acuerdo con las directrices de dicha guía.

La gestación no altera las características clínicas de la EP pero, dado que las gestantes se quejan con frecuencia de que les falta el aire, este síntoma tendría que ser interpretado con precaución. Habría que recoger sangre arterial con la paciente en posición erguida, ya que la presión parcial de oxígeno puede ser inferior en la posición supina durante el tercer trimestre. No se dispone de datos sobre la validez de las reglas de predicción clínica para la EP en la gestación, pero una reciente serie retrospectiva de 125 gestantes derivadas para angio-TC mostró que ninguna paciente con puntuación de Wells original < 6 tenía EP⁴¹⁷. Estos datos requieren confirmación en estudios prospectivos a gran escala.

8.1.1. Diagnóstico de la embolia pulmonar en la gestación

La exposición del feto a radiación ionizante es un problema cuando se investiga una posible EP durante la gestación, aunque este problema queda en gran medida anulado por los riesgos de perder un diagnóstico potencialmente fatal. Esto es particularmente cierto para pacientes gestantes con posible EP de alto riesgo. Además, la asignación errónea de un diagnóstico de EP a una mujer gestante también

está cargada de riesgos, ya que expone innecesariamente a la madre y el feto a los riesgos del tratamiento anticoagulante y tiene impacto en los planes del parto, la futura anticoncepción y la trombotoprofilaxis durante futuras gestaciones. Por lo tanto, las investigaciones deberían ir dirigidas a una certeza diagnóstica.

La utilidad del dímero D en la gestación es controvertida. Un valor normal del dímero D tiene el mismo valor de exclusión de EP en mujeres gestantes que en otros pacientes con sospecha de EP, pero se encuentra más raramente, ya que la concentración plasmática de dímero D aumenta de manera fisiológica durante toda la gestación^{127,418}. Un estudio de una serie de pacientes gestantes con posible TVP encontró que una prueba de aglutinación habría descartado la enfermedad en un 55% de los casos con un valor predictivo negativo del 100%⁴¹⁸. El mismo estudio intentó establecer valores de corte superiores en la gestación para varias pruebas de dímero D comúnmente utilizadas⁴¹⁹. Estos umbrales están a la espera de validación prospectiva; mientras tanto, el habitual valor de corte del dímero D debería ser aplicable para la exclusión de EP en la gestación. Si el resultado del dímero D es anormal, las pruebas diagnósticas pueden continuar con USC de extremidades inferiores, ya que la TVP proximal justifica el tratamiento anticoagulante y hace innecesaria la imagen torácica. Si la ultrasonografía es negativa, habría que seguir buscando el diagnóstico.

La cantidad de radiación absorbida por el feto durante diferentes pruebas diagnósticas se muestra en la tabla 14. Se considera que el umbral de peligro para que se produzcan lesiones en el feto es de 50 mSv (50.000 µGy)⁴²⁰, y todas las pruebas radiológicas están muy por debajo de esta cifra; no obstante, la gammagrafía de pulmón, cuando se dispone de ella, puede ser preferible a la TC, ya que evita la alta dosis de radiación suministrada a la mama femenina por la angio-TC y el pequeño, aunque significativo, aumento resultante del riesgo vitalicio de cáncer de mama⁴²¹. Como norma, el estudio de ventilación pulmonar es innecesario, ya que la radiografía de tórax habitualmente es normal, con lo que se limita aún más la exposición a radiación. El rendimiento diagnóstico de la gammagrafía es de alrededor del 80%; el 70% de las pruebas de perfusión resultan normales y un 5-10%, de alta probabilidad⁴²²⁻⁴²⁸. Es al menos tan alto como el de la TC en esta población en particular, debido a una mayor proporción de imágenes de TC inconcluyentes durante la gestación⁴²⁵. Una prueba de perfusión normal y una TC negativa son igual de seguras para descartar la EP en la gestación, como muestran varias series retrospectivas^{427,429}.

La angiografía pulmonar convencional conlleva una exposición del feto a la radiación significativamente mayor (2,2-3,7 mSv) y debería evitarse durante la gestación⁴²⁰.

8.1.2. Tratamiento de la embolia pulmonar en la gestación

El tratamiento de la EP en la gestación se basa en la anticoagulación con heparina, ya que esta no atraviesa la placenta y no se encuentra en la leche materna en cantidades significativas. La creciente experiencia indica que las HBPM son seguras en la gestación⁴³²⁻⁴³⁵, y su uso está respaldado por varios informes^{436,437}. El tratamiento debería consistir en una dosis de HBPM ajustada al peso. Se puede considerar la adaptación según la monitorización anti-Xa en mujeres en los extremos de peso corporal o con enfermedad renal, pero la monitorización sistemática generalmente no está justificada^{279,436,437}. La HNF no está contraindicada en la gestación, aunque requiere monitorización del TTPa y es más probable que cause osteoporosis si se usa durante periodos más largos. El fondaparinux no debería usarse en la gestación debido a la falta de datos. Los AVK atraviesan la placenta y se asocian a una embriopatía bien definida durante el primer trimestre. La administración de AVK en el tercer trimestre puede dar lugar a hemorragia fetal y neonatal, así como desprendimiento placentario. La warfarina puede asociarse a anomalías del sistema nervioso central a lo largo de toda la gestación. Los NACO están contraindicados para las pacientes gestantes.

Tabla 14

Radiación estimada que se absorbe en los procedimientos utilizados para el diagnóstico de la embolia pulmonar

Prueba	Exposición fetal a la radiación, estimada (mSv)	Exposición materna a la radiación del tejido mamario, estimada (mSv)
Radiografía de tórax	< 0,01	0,01
Estudio de perfusión pulmonar con albúmina marcada con ^{99m} Tc		
Dosis baja: 40 MBq	0,11-0,20	0,28-0,50
Dosis alta: 200 MBq	0,20-0,60	1,20
Estudio de ventilación pulmonar	0,10-0,30	< 0,01
Angio-TC	0,24-0,66	10-70

EP: embolia pulmonar; TC: tomografía computarizada.

Adaptado de Bajc et al⁴³⁰ y Chunilal et al⁴³¹.

El manejo del trabajo de parto y el alumbramiento requiere particular atención. No se puede usar analgesia epidural si no se ha interrumpido la HBPM al menos 12 h antes del alumbramiento. Se puede reanudar el tratamiento 12-24 h después de la retirada del catéter epidural. Se recomienda la estrecha colaboración entre obstetra, anestesiólogo y médico responsable.

Tras el alumbramiento, el tratamiento con heparina puede reemplazarse por anticoagulación con AVK. El tratamiento anticoagulante debe administrarse durante al menos 6 semanas después del parto y con una duración total del tratamiento \geq 3 meses. Se puede dar AVK a las madres lactantes.

Los datos publicados sobre 28 gestantes tratadas con agentes trombolíticos (principalmente con rtPA a dosis de 100 mg en 2 h) indican que el riesgo de complicaciones para la madre puede ser similar al de la población no gestante⁴³⁸. No se debe usar tratamiento trombolítico en el periodo periparto, excepto para casos críticos.

Recomendaciones para la embolia pulmonar en la gestación

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
La sospecha de EP en la gestación justifica la valoración diagnóstica formal con métodos validados	I	C	
Se puede realizar una medición de dímero D para evitar radiación innecesaria, ya que un resultado negativo tiene similar significado clínico que para pacientes no gestantes	IIb	C	418,419
Se puede considerar la ultrasonografía de compresión venosa para evitar radiación innecesaria, ya que el diagnóstico de TVP proximal confirma la EP	IIb	C	
Se puede considerar la gammagrafía de perfusión para descartar una posible EP en gestantes con radiografía de tórax normal	IIb	C	
Se debería considerar la angio-TC si la radiografía de tórax es anormal o si no se dispone fácilmente de gammagrafía pulmonar	IIa	C	
Una dosis de HBPM ajustada al peso es la terapia recomendada durante la gestación para pacientes sin shock ni hipotensión	I	B	432,433

EP: embolia pulmonar; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TC: tomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

8.2. Embolia pulmonar y cáncer

El riesgo total de TEV de los pacientes con cáncer es 4 veces mayor que el de la población general⁸. Aunque los mayores números absolutos de episodios de TEV se producen en pacientes con cáncer de pulmón, colon y próstata, el riesgo relativo de TEV es mayor en el mieloma múltiple y los cánceres cerebral y pancreático (respectivamente 46, 20 y 16 veces mayor frente a controles sanos)⁴³⁹. En la fase metastásica, los cánceres de estómago, vejiga, útero, riñón y pulmón también se asocian a alta incidencia de TEV¹⁷.

Para los pacientes que reciben quimioterapia, aumenta 6 veces la HR ajustada de TEV en comparación con población sana⁸. No obstante, no se recomienda la anticoagulación profiláctica sistemática durante la quimioterapia ambulatoria contra el cáncer, a excepción de los regímenes basados en talidomida o lenalidomida para el mieloma múltiple^{440,441}. La HBPM o los AVK no son efectivos en la prevención de la trombosis relacionada con el uso de vías venosas centrales permanentes en pacientes con cáncer⁴⁴¹.

El riesgo de TEV aumenta más de 90 veces en las primeras 6 semanas después de una cirugía de cáncer, en comparación con el de controles sanos, y va solo en segundo lugar respecto al riesgo de TEV tras una cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla. En particular, el riesgo de TEV tras una cirugía de cáncer permanece elevado (hasta 30 veces) entre el cuarto y el duodécimo mes después de la operación⁴⁴². Por lo tanto, es necesaria la vigilancia continua, ya que la anticoagulación profiláctica actualmente recomendada cubre solo los primeros 30 días después de la cirugía del cáncer.

8.2.1. Diagnóstico de embolia pulmonar en pacientes con cáncer

La malignidad se toma en cuenta en la estimación de la probabilidad clínica de EP (véase la sección 3). Una prueba de dímero D negativa tiene el mismo valor diagnóstico que en pacientes sin cáncer. Por otro lado, el dímero D está aumentado de manera inespecífica en muchos pacientes con cáncer. En un estudio, la elevación del valor de corte del dímero D a 700 µg/l o la utilización de valores de corte dependientes de la edad aumentó la proporción de pacientes con cáncer en quienes se pudo descartar la EP de un 8,4 a un 13 y un 12%, respectivamente; las correspondientes tasas de falsos negativos parecían aceptables⁴⁴³. Esta estrategia requiere validación adicional.

El uso extendido de la TC ha dado como resultado un número creciente de EP asintomáticas diagnosticadas casualmente a pacientes con cáncer⁴⁴⁴. Su significación, particularmente si se limitan a las arterias segmentarias o subsegmentarias, no está clara; sin embargo, en vista del elevado riesgo de un resultado adverso en estudios no controlados⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁹, habría que considerar también las estrategias de tratamiento recomendadas para la EP sintomática en el caso de la EP encontrada casualmente en pacientes con malignidad.

8.2.2. Pronóstico de la embolia pulmonar de pacientes con cáncer

El cáncer es un factor de riesgo de resultado adverso en la EP aguda. En un análisis multivariable de 570 pacientes con EP, la presencia de cáncer triplicó el riesgo a 30 días de muerte, *shock* o recurrencia de la EP²⁵⁷. En el registro RIETE, de pacientes con y sin cáncer, la mortalidad por cualquier causa a 3 meses fue del 26,4 y el 4,1% ($p < 0,001$). Entre más de 35.000 pacientes con TEV, el cáncer fue el más potente factor independiente de riesgo de muerte por cualquier causa y muerte relacionada con EP²⁰. El peor resultado se debe al mayor riesgo hemorrágico durante la terapia de anticoagulación y la alta tasa de recurrencias de la TEV⁴⁵⁰⁻⁴⁵⁴.

El riesgo de recurrencia de la EP en el cáncer se valoró recientemente en un estudio de cohortes de 543 pacientes y se validó en un conjunto independiente de 819 pacientes⁴⁵³. La clasificación propuesta para predecir el riesgo de recurrencia incluía cáncer de mama

(menos 1 punto), metástasis de nódulos tumorales en fases I o II (menos 1 punto) y sexo femenino, cáncer de pulmón y TEV previa (más 1 punto cada uno). Los pacientes con puntuación ≤ 0 estaban en situación de bajo riesgo ($\leq 4,5\%$) y los que tenían puntuación > 1 estaban en situación de alto riesgo ($\geq 19\%$) de recurrencia de la TEV⁴⁵³. La puntuación puede ayudar a tomar decisiones individualizadas sobre la duración del tratamiento anticoagulante.

8.2.3. Tratamiento de la embolia pulmonar en pacientes con cáncer

Al seleccionar el modo de anticoagulación para pacientes con cáncer y EP aguda, se debería considerar la HBPM administrada en la fase aguda (excepto para la EP de alto riesgo) y mantenida los primeros 3-6 meses como terapia de primera línea. Sin embargo, esta estrategia se basa mayormente en los resultados de un solo estudio en el que se observó una reducción del 50% en la tasa de recurrencias de la TEV sin aumento en el riesgo de sangrado, en comparación con la transición precoz de heparina a AVK^{376,377}. La evidencia sobre el tratamiento de la EP relacionada con el cáncer con fondaparinux y NACO es escasa.

La anticoagulación crónica puede consistir en seguir con HBPM, la transición a AVK o suspender la anticoagulación. Las decisiones deberían tomarse individualizadamente tras considerar el éxito de la terapia anticancerosa, el riesgo estimado de recurrencia de la TEV, el riesgo de sangrado y las preferencias del paciente. La revaloración periódica de la razón riesgo/beneficio del tratamiento anticoagulante crónico es una estrategia razonable.

La recurrencia de la TEV en pacientes con cáncer en terapia con AVK o HBPM puede manejarse cambiando a la dosis de HBPM más alta permitida u optando por la colocación de un filtro en la vena cava⁴⁵⁵. Los filtros venosos deberían considerarse primariamente cuando es imposible la anticoagulación debido a hemorragia; sin embargo, el riesgo de trombosis del filtro en ausencia de anticoagulación puede ser particularmente alto en pacientes con cáncer. En un reciente estudio prospectivo aleatorizado sobre pacientes con cáncer que tienen TVP o EP, no se vio ninguna ventaja clínica en la colocar un filtro en la vena cava además de anticoagulación con fondaparinux⁴⁵⁶.

8.2.4. Cáncer oculto que se presenta como embolia pulmonar no provocada

Aproximadamente un 10% de los pacientes que se presentan con EP no provocada sufren cáncer en los siguientes 5-10 años, y en la mayoría de los casos aparecerá en los primeros 1-2 años tras el diag-

Recomendaciones para la embolia pulmonar en el cáncer

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
La EP incidente en pacientes con cáncer se debe tratar del mismo modo que la EP sintomática	IIa	C	447-449, 463
Valores de dímero D negativos tienen el mismo valor diagnóstico negativo que en pacientes sin cáncer	IIa	B	98,443
Para pacientes con EP y cáncer, se debe considerar la HBPM subcutánea ajustada al peso durante los primeros 3-6 meses	IIa	B	278,376, 377
Para pacientes con EP y cáncer, se debe considerar la anticoagulación prolongada (más allá de los primeros 3-6 meses) indefinidamente o hasta que el cáncer se haya curado	IIa	C	

EP: embolia pulmonar; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

nóstico de EP⁴⁵⁷. Recientemente, Sorensen et al⁴⁵⁸ han descrito que el cáncer surgirá con una incidencia similarmente alta tras la TEV no provocada y tras la provocada por cirugía, pero más frecuentemente que tras una TEV postraumática. La evidencia que respalda el cribado de cáncer oculto tras TEV no provocada no es concluyente. Di Nisio et al⁴⁵⁹ recomendaban, como enfoque más efectivo y menos perjudicial para dichos pacientes, una estrategia de cribado con TC abdominopelviana combinada con mamografía y citología de esputo. Sin embargo, cuando se comparó dicha estrategia de cribado amplia con la evaluación clínica básica, no se encontró beneficio alguno en la supervivencia a 5 años⁴⁶⁰. Por lo tanto, la búsqueda de cáncer oculto después de un episodio de TEV puede restringirse a una meticulosa anamnesis, examen físico, pruebas básicas de laboratorio y radiografía de tórax^{461,462}.

8.3. Embolia pulmonar no trombótica

Diferentes tipos celulares pueden causar embolización no trombótica, como adipocitos y células hematopoyéticas, amnióticas, trofoblásticas y tumorales. Además, bacterias, hongos, parásitos, cuerpos extraños y gas pueden dar lugar a EP. Los síntomas son similares a los de la TEV aguda e incluyen disnea, taquicardia, dolor torácico, tos y ocasionalmente hemoptisis, cianosis y síncope.

El diagnóstico de la EP no trombótica puede ser un desafío⁴⁶⁴. En el caso de partículas pequeñas, los microémbolos no se detectan en imágenes de TC. Se ha proporcionado un resumen de hallazgos de imagen típicos para los diversos tipos de EP no trombótica⁴⁶⁵. Dada la rareza de esta enfermedad, la evidencia clínica es escasa y se basa principalmente en pequeñas series de casos.

8.3.1. Embolia séptica

La embolia séptica en la circulación pulmonar es un evento clínico relativamente raro y comúnmente se asocia a endocarditis del lado derecho. Entre los factores de riesgo están el abuso de fármacos intravenosos y catéteres permanentes o cables de marcapasos infectados. Otras causas son tromboflebitis séptica procedente de las amígdalas y las regiones yugular, dental y pelviana. El diagnóstico se basa en la identificación de la fuente de émbolos sépticos, cultivos de sangre positivos y radiografía o TC de tórax tras considerar el contexto clínico. Aunque *Staphylococcus aureus* es el patógeno bacteriano más común, el creciente número de pacientes inmunodeprimidos —y de los que tienen catéteres permanentes y prótesis vasculares— da lugar a aumento de la incidencia de bacterias anaerobias Gram-positivas y negativas, especies de bacterioides y hongos⁴⁶⁶. Es necesario el tratamiento específico del microorganismo bacteriano o fúngico causal.

8.3.2. Embolia pulmonar por material extraño

El creciente uso de técnicas intervencionistas en la medicina moderna ha aumentado drásticamente la incidencia de EP por cuerpos extraños⁴⁶⁷. Son ejemplos de cuerpos extraños silicona, catéteres rotos, cables guía, filtros de vena cava, espirales para embolización y componentes de *stents* endovasculares. Si es posible, se debe retirar los cuerpos extraños intravasculares, ya que el material puede causar luego trombosis y sepsis.

8.3.3. Embolia grasa

La embolización de grasa se produce en casi todos los pacientes con fracturas de cadera o de huesos largos y los sometidos a colocación de clavos endomedulares o prótesis de rodilla y cadera, pero también durante la infusión de lípidos y de propofol, la infusión intratecal y la extracción de médula ósea, y en la enfermedad de las células falciformes, la enfermedad de hígado graso y la pancreatitis y después de una liposucción. La afección pulmonar no solo se debe a obstruc-

ción vascular, sino también a la liberación de sustancias que desencadenan una cascada inflamatoria, lo que explica por qué algunos pacientes con embolia grasa contraen síndrome de distrés respiratorio agudo⁴⁶⁸.

La clásica tríada de la embolización grasa se caracteriza por estado mental alterado, distrés respiratorio y erupción petequiral, que aparecen típicamente 12-36 h después de la lesión. Los glóbulos grasos pueden encontrarse en sangre, orina, esputo, lavado broncoalveolar y líquido cefalorraquídeo⁴⁶⁹. En la mayoría de los casos, la afección es autolimitada. El tratamiento debería ser de soporte. Aunque se ha descrito el uso eficaz de altas dosis de metilprednisolona en humanos, junto con los efectos positivos del miristato acetato de forbol y el sivelestat en animales, no hay evidencia de que estos fármacos alteren el curso de la enfermedad⁴⁷⁰.

8.3.4. Embolia gaseosa

Aunque la embolia gaseosa puede producirse tanto en el sistema venoso como en el arterial, son más comunes los émbolos venosos. La embolización gaseosa venosa con frecuencia es una complicación iatrogénica de la manipulación de catéteres venosos centrales y de hemodiálisis. Se estima que el volumen mortal de aire tras inyección en humanos varía de 100 a 500 ml⁴⁷¹. El efecto principal de la embolia gaseosa venosa es la obstrucción del tracto de salida del VD o las arteriolas pulmonares por una mezcla de burbujas de aire y fibrina. Aunque se puede realizar el diagnóstico por rayos X o ecocardiografía, la TC puede ser la prueba diagnóstica más sensible, pues muestra una imagen única de densidades redondas o en forma especular localizadas ventralmente en el paciente en supinación⁴⁶⁵. El tratamiento incluye el mantenimiento de la circulación, la prevención de más entrada de gas y la expansión de volumen. El paciente debe colocarse en decúbito lateral izquierdo para evitar la obstrucción al flujo de salida del VD por bloqueo aéreo⁴⁷². En el caso de grandes cantidades de aire central, la aspiración mediante un catéter venoso central podría ser una opción. La administración de hasta un 100% de oxígeno puede disminuir el tamaño de las burbujas estableciendo un gradiente de difusión que favorezca la eliminación del gas⁴⁷¹.

8.3.5. Embolia por líquido amniótico

La embolia por líquido amniótico es una complicación rara, aunque catastrófica, exclusiva de la gestación. Las incidencias estimadas, obtenidas por identificación de casos validados, varían entre 1,9 y 2,5 casos/100.000 maternidades⁴⁷³. El mecanismo más probable es que el líquido amniótico sea forzado a pasar a las venas uterinas durante el parto normal, o cuando la placenta se altera por cirugía o traumatismo. Como consecuencia, los vasos pulmonares se obstruyen por grupos celulares y meconio y se produce una reacción inflamatoria debido a la liberación de metabolitos activos. La mayoría de las pacientes sufren convulsiones. A algunas pacientes se les diagnostica edema pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo más tarde en el curso del episodio. La mortalidad es elevada: hasta un 21% incluso en estudios de cohortes recientes⁴⁷³. El tratamiento debe ser de soporte.

8.3.6. Embolia tumoral

Se ven émbolos tumorales en la vasculatura pulmonar en hasta un 26% de las autopsias de pacientes con malignidades sólidas, aunque raramente se diagnostican antes de la muerte⁴⁷⁴. Los carcinomas de glándula prostática, sistema digestivo, hígado y mama son los implicados más comúnmente. A la radiología, la microembolia tumoral puede semejarse a muchas afecciones pulmonares, como neumonía, tuberculosis y enfermedad pulmonar intersticial, mientras que la macroembolia tumoral no se distingue de la TEV. El tratamiento debe ir dirigido a la enfermedad maligna subyacente.

9. ANEXO 1

Sociedades Cardiológicas Nacionales de la ESC activamente implicadas en el proceso de revisión de la guía de la ESC de 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda

Austria: Austrian Society of Cardiology, Nika Skoro-Sajer; Azerbaiyán: Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; Bielorrusia: Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Sudzhaeva; Bélgica: Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; Bosnia-Herzegovina: Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Fahir Baraković; Bulgaria: Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova; Croacia: Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; República Checa: Czech Society of Cardiology, Richard Rokyta; Dinamarca: Danish Society of Cardiology, Morten Lock Hansen; Estonia: Estonian Society of Cardiology, Märt Elmet; Finlandia: Finnish Cardiac Society, Veli-Pekka Harjola; Francia: French Society of Cardiology, Guy Meyer; Georgia: Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhruidze; Alemania: German Cardiac Society, Stephan Rosenkranz; Grecia: Hellenic Cardiological Society, Aristides

Androulakis; Hungría: Hungarian Society of Cardiology, Tamás Forster; Italia: Italian Federation of Cardiology, Francesco Fedele; Kirguistán: Kyrgyz Society of Cardiology, Talant Sooronbaev; Letonia: Latvian Society of Cardiology, Aija Maca; Lituania: Lithuanian Society of Cardiology, Egle Ereminiene; Malta: Maltese Cardiac Society, Josef Micallef; Noruega: Norwegian Society of Cardiology, Arne Andreasen; Polonia: Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyna; Portugal: Portuguese Society of Cardiology, Daniel Ferreira; Rumanía: Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petris; Rusia: Russian Society of Cardiology, Sergey Dzemeshevich; Serbia: Cardiology Society of Serbia, Milika Asanin; Eslovaquia: Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimkova; España: Sociedad Española de Cardiología, Manuel Anguita; Suecia: Swedish Society of Cardiology, Christina Christersson; Antigua República Yugoslava de Macedonia: Macedonian FYR Society of Cardiology, Nela Kostova; Túnez: Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Hedi Baccar; Turquía: Turkish Society of Cardiology, Leyla Elif Sade; Ucrania: Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; Reino Unido: British Cardiovascular Society, Joanna Pepke-Zaba.

10. ANEXO 2: Tablas web

Tabla 1

Factores que predispon a la TEV

Factores de riesgo fuerte (índice de probabilidades > 10)
Fractura de extremidad inferior
Hospitalización por insuficiencia cardiaca o fibrilación/aleteo auricular (en los 3 meses previos)
Reemplazo de cadera o rodilla
Traumatismo importante
Infarto de miocardio (en los 3 meses previos)
Tromboembolia venosa previa
Lesión de médula espinal
Factores de riesgo moderado (índice de probabilidades 2-9)
Cirugía artroscópica de rodilla
Enfermedades autoinmunitarias
Transfusión de sangre
Vías venosas centrales
Quimioterapia
Insuficiencia cardiaca congestiva o respiratoria
Agentes estimuladores de la eritropoyesis
Terapia de reemplazo hormonal (depende de la formulación)
Fertilización <i>in vitro</i>
Infección (específicamente neumonía, infección del tracto urinario y VIH)
Enfermedad inflamatoria intestinal
Cáncer (mayor riesgo en enfermedad metastásica)
Anticonceptivos orales
Accidente cerebrovascular parálisis
Periodo posparto
Trombosis venosa superficial
Trombofilia
Factores de riesgo débil (índice de probabilidades < 2)
Reposo en cama > 3 días
Diabetes mellitus
Hipertensión
Inmovilidad por estar sentado (p. ej., viaje prolongado en coche o avión)
Edad en aumento
Cirugía laparoscópica (p. ej., colecistectomía)
Obesidad
Gestación
Venas varicosas

Modificado de Anderson et al⁹ y Rogers et al¹⁵.

Tabla 2

Ajuste de la dosis de heparina no fraccionada según el tiempo de tromboplastina parcial activada

Tiempo de tromboplastina parcial activada	Cambio de dosis
< 35 s (< 1,2 veces el control)	80 U/kg de bolo, aumentar la velocidad de infusión en 4 U/kg por hora
35-45 s (1,2-1,5 veces el control)	40 U/kg de bolo, aumentar la velocidad de infusión en 2 U/kg por hora
46-70 s (1,5-2,3 veces el control)	Sin cambios
71-90 s (2,3-3,0 veces el control)	Reducir la velocidad de infusión en 2 U/kg por hora
> 90 s (> 3,0 veces el control)	Detener la infusión durante 1 h y reducir luego la velocidad de infusión en 3 U/kg por hora

Adaptado de Raschke et al²⁷.

Tabla 3

Régimenes trombolíticos aprobados para la embolia pulmonar

Estreptocinasa	250.000 UI como dosis de carga en 30 min, seguida de 100.000 UI/h en 12-24 h Régimen acelerado: 1,5 × 10 ⁶ UI en 2 h
Urocinasa	4.400 UI/kg como dosis de carga en 10 min, seguida de 4.400 UI/kg/h en 12-24 h Régimen acelerado: 3 × 10 ⁶ UI en 2 h
rtPa	100 mg en 2 h o 0,6 mg/kg en 15 min (dosis máxima, 50 mg)

rtPA: activador del plasminógeno tisular recombinante.

Tabla 4

Contraindicaciones de la terapia trombolítica

*Contraindicaciones absolutas**

- Accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido en cualquier momento
- Accidente cerebrovascular isquémico en los 6 meses anteriores
- Daño o neoplasias en el sistema nervioso central
- Reciente traumatismo importante, cirugía o lesión en la cabeza en las 3 semanas anteriores
- Sangrado gastrointestinal en el último mes
- Riesgo de sangrado conocido

Contraindicaciones relativas

- Accidente isquémico transitorio en los 6 meses anteriores
- Terapia con anticoagulantes orales
- Gestación o en la primera semana posparto
- Sitio de punción no compresible
- Reanimación traumática
- Hipertensión refractaria (presión arterial sistólica > 180 mmHg)
- Enfermedad hepática avanzada
- Endocarditis infecciosa
- Úlcera péptica activa

Adaptado de Van De Verf et al³¹².

*Las contraindicaciones absolutas de la trombolisis podrían convertirse en relativas en un paciente con EP de alto riesgo vital inmediato.

Tabla 5

Técnicas y dispositivos para el tratamiento de la embolia pulmonar dirigido por catéter percutáneo

Intervenciones con catéter sin trombolisis local		Intervenciones con catéter con trombolisis local	
Técnica	Ejemplos de dispositivos	Técnica	Ejemplos de dispositivos
Fragmentación de trombos	Fragmentación con catéter en espiral Angioplastia con balón usando catéteres con balón periféricos	Trombolisis dirigida por catéter (infusión continua con o sin bolo)	UniFuse® (AngioDynamics; Latham, NY, Estados Unidos) Cragg-McNamara® (ev3 Endovascular; Plymouth, MN, Estados Unidos)
Trombectomía reolítica	AngioJet 6 F PE® (Bayer, Alemania)	Trombolisis dirigida por catéter asistida por ultrasonidos (infusión continua con o sin bolo)	EkoSonic® (EKOS; Bothell, WA, Estados Unidos)
Embolectomía de succión	Aspiración manual usando vaina con válvula hemostática separable (Argon Medical Devices; Athens, Texas, Estados Unidos)	Trombolisis farmacomecánica	Trombolisis y trombectomía con AngioJet 6 F PE® Power Pulse™ (Bayer, Alemania)
Trombectomía rotacional	Trombectomía con Aspirex® (Straub Medical, Suiza)		
Técnicas combinadas	Fragmentación con catéter en espiral (5 Fr) más trombectomía con AngioJet 6 F PE® (Bayer, Alemania)	Técnicas combinadas	Fragmentación con catéter en espiral (5 Fr) más trombolisis y trombectomía con AngioJet 6 F PE® Power Pulse™ (Bayer, Alemania)

Adaptado de Engelberger et al¹⁶⁹ y Kuo et al³³⁴.

El texto de CME «Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda» está autorizado por el *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). El EBAC trabaja según las normas de calidad del *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), que es una institución de la *European Union of Medical Specialists* (UEMS). En conformidad con las Guías EBAC/EACCME, todos los autores que han participado en este programa han revelado cualesquiera conflictos de intereses potenciales que pudieran causar un sesgo en el artículo. El Comité Organizador es responsable de asegurarse de que todos los conflictos de intereses potenciales relevantes para el programa sean declarados a los participantes con anterioridad a las actividades CME.

Las preguntas CME para este artículo están disponibles en: *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) y *European Society of Cardiology* (<http://www.escardio.org/guidelines>).

BIBLIOGRAFÍA

- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:370–2.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756–64.
- Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vlieghe HW, Kaptein AA, Huisman MV. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest.* 2010;138:1432–40.
- Bonderman D, Wilkens H, Wakoung S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischng AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetkó W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:325–31.
- Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Goldsmith K, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:332–8.
- Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2009;102:688–93.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995;108:978–81.
- Heit JA III, 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.
- Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):19–116.
- Biss TT, Brandão LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol.* 2008;142:808–18.
- Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D, Grant R, Israels S, Jardine L, Luke B, Massicotte P, Silva M. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994;83:1251–7.
- Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr.* 2004;145:563–5.
- van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasings RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* 2001;139:676–81.
- Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014;123:1794–801.
- Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;125:2092–99.
- Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood.* 2009;113:3911–7.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166:458–64.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293:715–22.
- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122:1712–23.
- Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2013;131:24–30.
- Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2010;103:306–11.
- Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, Monreal M. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2009;101:478–82.
- Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6:632–7.
- Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ.* 2013;346:e8632.
- Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2277–86.
- Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol.* 2011;40:819–27.
- Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet.* 2006;367:1075–9.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111:4902–7.
- Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13:112–22.
- Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation.* 2010;121:2146–50.
- Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1297–303.
- Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR Jr., Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost.* 2009;7:746–51.
- Agno V, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008;117:93–102.
- Montecucco F, Mach F. Should we focus on "venous vulnerability" instead of "plaque vulnerability" in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb Haemost.* 2011;106:995–6.
- Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2011;106:1095–102.
- Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost.* 2010;103:56–61.
- Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost.* 2005;94:362–5.
- Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone JJ, Le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2068–74.
- Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Folsom AR. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost.* 2012;108:508–15.
- Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep vein thrombosis. *Circulation.* 2011;124:1435–41.
- Prandoni P, Pesavento R, Sørensen HT, Gennaro N, Dalla VF, Minotto I, Perina F, Pengo V, Pagnan A. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med.* 2009;20:470–3.
- Sørensen 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.
- Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet.* 1969;2:230–2.
- Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest.* 2002;122:1440–56.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I22–I30.
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2006;166:169–75.
- Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M. 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.
- 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.
- Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, Dainelli A, Giuntini C. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore).* 2006;85:253–62.
- Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, Huisman MV, Barozzi L, Palareti G. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med.* 2011;6:521–8.
- Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, Collignon MA, Fischer AM, Meyer G. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1248–55.
- Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Agno V. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006;130:172–5.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257–64.
- Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet.* 2010;376:2032–9.
- Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:298–310.
- Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol.* 2012;87 Suppl 1:S63–7.
- Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ III. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood.* 2011;118:4992–9.
- Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2010;170:1710–6.
- Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, Kyrle P, Poli D, Tait RC, Iorio A. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d813.
- Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men

- is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood*. 2009;114:2031–6.
61. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, Prisco D, Poli D, Tripodi A, Marongiu F, Palareti G. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood*. 2010;115:481–8.
 62. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le GG, Solymoss S, Crowther M, Perrier A, White R, Vickers L, Ramsay T, Betancourt MT, Kovacs MJ. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ*. 2008;179:417–26.
 63. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA*. 2003;290:1071–4.
 64. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1474–7.
 65. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M, Ginsberg JS. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood*. 2008;112:4432–6.
 66. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1971;28:288–94.
 67. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000;48:23–33.
 68. Delcroix M, Mélot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology*. 1990; 72:77–84.
 69. 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.
 70. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291:H1731–7.
 71. 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.
 72. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:750–7.
 73. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart*. 2011;97:473–8.
 74. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk-Noordegraaf A, Spreuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*. 2008;94:450–6.
 75. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, Rosenbloom D, Sackett DL, Anderson C, Harrison L. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1986;315:1109–14.
 76. Lankeit M, Jiménez D, Kostrobiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011;124:2716–24.
 77. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1018–25.
 78. 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.
 79. Burrows KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation/perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011;1:365–76.
 80. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism [see comments]. *Circulation*. 1998;97:1946–51.
 81. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allescia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:864–71.
 82. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:700–6.
 83. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129:997–1005.
 84. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA*. 1977;238:2509–11.
 85. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997;112:974–9.
 86. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4–I8.
 87. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2105–8.
 88. 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.
 89. 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.
 90. 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.
 91. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, Allescia G, Tonelli L, Sostman HD, Giuntini C. 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.
 92. Musset D, Parent F, Meyer G, Mar'tre S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet*. 2002;360:1914–20.
 93. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144:165–71.
 94. 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.
 95. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416–20.
 96. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J, McCarron B, Pleasance S, Burton E, Cartier Y, Wells PS. 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.
 97. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, Crowther MA, Weitz JI, Brill-Edwards P, Wells P, Anderson DR, Kovacs MJ, Linkins LA, Julian JA, Bonilla LR, Gent M. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:812–21.
 98. Söhne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Büller 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.
 99. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruijper MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295:172–9.
 100. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. 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.
 101. 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.
 102. 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.
 103. 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.
 104. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:957–70.
 105. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Büller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154:709–18.
 106. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H, van Weert HC. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155:448–60.
 107. Gibson NS, Sohne M, Kruijper MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Büller HR. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;99:229–34.
 108. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2008;168:2131–6.
 109. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Büller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2009;101:197–200.

110. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5:296–304.
111. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140:589–602.
112. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiér AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. 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.
113. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdiér AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005;352: 1760–8.
114. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999;353:190–5.
115. Kruijpmijl MJ, Schijven JH, van der Hulle C, Büller 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.
116. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. 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.
117. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Wuillemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101:886–92.
118. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Büller HR, Cate HT, Hoes AW, Moons KG, Prins MH, Oudegraaf R, van Weert HC, Stoffers HE. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ.* 2012;345:e6564.
119. 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.
120. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruijpmijl MJ, Bounameaux H, Büller HR, Roy PM. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ.* 2010;340:c1475.
121. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delvaux N, Thys F. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1291–6.
122. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuihoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f2492.
123. Righini M, Van Es J, den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014;311:1117–24.
124. Di Nisio M, Söhne M, Kamphuisen PW, Büller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1239–42.
125. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;95:715–9.
126. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de MP, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 1999;13:1365–70.
127. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfield P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001;115:150–2.
128. Francalanci I, Comoglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res.* 1995;78:399–405.
129. Leclercq MG, Lutsian JG, van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AH, van der Leur JJ, Büller HR. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost.* 2003;89:97–103.
130. Ten Wolde M, Hagen PJ, Macgillivray MR, Pollen IJ, Mairuhu AT, Koopman MM, Prins MH, Hoekstra OS, Brandjes DP, Postmus PE, Büller HR. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1110–7.
131. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology.* 2001;219:629–36.
132. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology.* 2003;227:455–60.
133. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne 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.
134. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, SosTA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317–27.
135. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, O'Rourke K, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:2743–53.
136. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1716–22.
137. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;18:20–6.
138. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, Hull R, Yankelevitz DF, Beemath A. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PLOPED II. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:1071–6.
139. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277–84.
140. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, Murchison JT. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol.* 2010;65:1–5.
141. Jia CF, Li YX, Yang ZQ, Zhang ZH, Sun XX, Wang ZQ. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36:187–90.
142. Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest.* 2012;30:131–4.
143. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, Sanchez O, Meyer G. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2032–8.
144. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S–e494S.
145. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med.* 1987;13 Suppl:S6–10.
146. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med.* 1992;19: 355–68.
147. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2013;54:1588–96.
148. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med.* 2010;40:442–54.
149. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:505–21.
150. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, Froelich JW, Alavi A. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PLOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med.* 1993;34:1119–26.
151. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine N. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology.* 1994;193:103–7.
152. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med.* 2008;264:379–87.
153. Glaser JE, Chamrath M, Haramati LB, Esses D, Freeman LM. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med.* 2011;52:1508–12.
154. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PLOPED II study. *Radiology.* 2008;246:941–6.
155. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans vs. perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1992;69:1239–41.
156. Miniati M, Monti S, Bauleo C, Scoscia E, Tonelli L, Dainelli A, Catapano G, Formichi B, Di Ricco G, Prediletto R, Carrozzi L, Marini C. 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.
157. 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.
158. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, Gillet JB, De Coster P, Vander Borgh T. 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.
159. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, Stobbe DE, Wooten W, Sayre JW, Chavez RD, Unguez CE. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun.* 1997;18:897–906.
160. 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.
161. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, Kjaergaard J, Kristoffersen US, Kjaer A. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med*. 2009;50:1987-92.
 162. 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.
 163. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Büller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol*. 1996;6:415-9.
 164. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171:1085-9.
 165. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interobserver agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*. 1999;210:689-91.
 166. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J*. 1971;33:616.
 167. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85:462-8.
 168. 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.
 169. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2011;124:2139-44.
 170. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:743-50.
 171. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr, Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152:434-3.
 172. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101:2817-22.
 173. Torbicki A, Kurzyńska M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wociał A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J*. 1999;13:616-21.
 174. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2003;21:180-3.
 175. Kurzyńska M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszk K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyńska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002;90:507-11.
 176. 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.
 177. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgał A. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:553-60.
 178. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713.
 179. Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography*. 2012;29:464-470.
 180. Sugiura E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Tsuji A, Ota S, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Ito M. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1353-9.
 181. 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.
 182. Kucher N, Luder CM, Dörnhöfer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003;24:366-76.
 183. Mansencal N, Attias D, Caille V, Desperarmans J, Guiader J, El Hajjam M, Lacombe P, Abi N, I, Jardin F, Vieillard-Baron A, Dubourg O. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol*. 2011;21:240-5.
 184. 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.
 185. 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.
 186. Mollazadeh R, Ostovan MA, Abdi Ardekani AR. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin Cardiol*. 2009;32:E27-E31.
 187. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest*. 2002;121:806-14.
 188. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, Noc M. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest*. 1997;112:1310-6.
 189. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wociał A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*. 2001;85:628-34.
 190. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wociał A, Pruszczyński B, Gurba H. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest*. 1997;112:722-8.
 191. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, Gill GJ, Turpie AG, Doyle DJ, Büller HR, Raskob GE. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med*. 1983;98:891-9.
 192. 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.
 193. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;128:243-5.
 194. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. Apositive 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.
 195. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, Ducassé JL, Didier A, Colin C, Rousseau H, Nguyen F, Joffre F. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2004;91:187-95.
 196. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Kossovsky M, Bressollette L, Meyer G, Perrier A, Bounameaux H. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2009;7:406-12.
 197. 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.
 198. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2006;144:157-64.
 199. 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.
 200. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol*. 2005;99:381-8.
 201. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, Fourme T, Loubières Y, Jardin F, Dubourg O. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med*. 1998;24:429-33.
 202. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, deMoerloose P, Bounameaux H, Perrier A. 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.
 203. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, Unger PF, Junod A, Patenaude JV, Bounameaux H. 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.
 204. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ, Goodman LR, Gottschalk A, Hull RD, Matta F, Pistoletti M, Tapson VF, Wells PS, Woodard PK. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17:140-9.
 205. den Exter PL, Van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruijff MJ, Kamphuisen PW, Büller HR, Huisman MV. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood*. 2013;122:1144-9.
 206. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ*. 2013;347:f3368.
 207. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2012;172:960-1.
 208. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171:831-7.
 209. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, Laack TA, Sadosty AT, Erwin PJ, Hollander JE, Montori VM, Stiell IG, Hess EP. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2013;20:861-71.
 210. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, Marin E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:983-91.

211. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1509–14.
212. Donzè J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;100:943–8.
213. Vanni S, Nazerian P, Pepe G, Baioni M, Risso M, Grifoni G, Viviani G, Grifoni S. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1916–23.
214. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1041–6.
215. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Cabezu MA, Díaz G. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest.* 2007;132:24–30.
216. 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.
217. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378:41–8.
218. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170:1383–9.
219. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2011;9:2115–7.
220. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopečna D, Zamarro C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jiménez CD. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2011;37:762–66.
221. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, Aujesky D, Recio M, Briongos S, Moores LK, Yusen RD, Konstantinides S, Jimenez D. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2012;141:916–22.
222. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, Banyai M, Baumgartner I, Kucher N. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost.* 2011;106:978–84.
223. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest.* 2004;125:1539–45.
224. 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.
225. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2004;164:1685–9.
226. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15:R103.
227. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29:1569–77.
228. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, Lankeit M, Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J.* 2011;32:1657–63.
229. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, Del CH, Moreno C, van der Hulle T, Huisman MV, Monreal M, Yusen RD, Jiménez D. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1823–32.
230. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2014;43:1678–90.
231. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr., Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2012;39:919–26.
232. 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.
233. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;108:2191–4.
234. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014;43:1669–77.
235. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, Sanchez JC, Mensi N, Perneger T, Hochstrasser D, Righini M. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009;7:391–8.
236. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, Styczynski G, Kuch-Wocial A, Abramczyk P, Bartoszewicz Z, Berent H, Kuczynska K. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2005;26:2166–72.
237. Agerof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1235–41.
238. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 1988;9:534–40.
239. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116:427–33.
240. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, Zamora J, Muriel A, Aujesky D, Yusen RD. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009;136:974–82.
241. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2010;31:1836–44.
242. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, Elmer G, Barthel P, Strasser RH. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J.* 2010;160:294–300.
243. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schäfer K, Hasenfuss G, Konstantinides S. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2007;28:224–9.
244. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S. 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;55:2150–7.
245. Lankeit M, Friesen D, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Dellas C. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:73–80.
246. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;111.
247. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Pacho S, Wojciechowski A, Jankowski K, Ciurzyński M, Pruszczyk P. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2010;8:651–8.
248. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Galińska M, Ciurzyński M, Pruszczyk P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart.* 2012;98:1221–8.
249. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;33:48–57.
250. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, Monreal M. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1795–801.
251. 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.
252. 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.
253. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402–11.
254. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Martí D, Briongos S, Monreal M, Barrios V, Konstantinides S, Yusen RD. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax.* 2011;66:75–81.
255. Agerof MJ, Schutgens RE, Mounim N, Eijkemans MJ, van der Griend R, Tromp EA, Biesma DH. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Hematol.* 2011;86:646–9.
256. Becattini C, Casazza F, Forgiione C, Porro F, Fadini BM, Stucchi A, Lignani A, Conte L, Imperadore F, Bongarzone A, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest.* 2013;144:1539–45.
257. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, Verschuren F, Roy PM, Parent F, Righini M, Perrier A, Lorut C, Tardy B, Benoit MO, Chatellier G, Meyer G. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:168–73.
258. Jiménez D, Kopečna D, Tapson V, Briese B, Schreiber D, Lobo JL, Monreal M, Aujesky D, Sanchez O, Meyer G, Konstantinides S, Yusen RD, on behalf of the Protect Investigators. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:718–26.

259. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Jiménez D. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014.
260. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:1573-9.
261. The PEITHO Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J*. 2012;163:33-8.
262. Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, Couturaud F, Verschuren F, Caille V, Meneveau N, Pacouret G, Roy PM, Righini M, Perrier A, Bertoletti L, Parent F, Lorut C, Meyer G. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2013;42:681-8.
263. 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.
264. 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.
265. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:130-6.
266. 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.
267. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbaum 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.
268. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, Gouin F, Brimiouille S, Collart F. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2007;35:1948-54.
269. Kjaergaard B, Rasmussen BS, de Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res*. 2012;129:e147-e151.
270. Delnoij TS, Accord RE, Weerwind PW, Donker DW. Atrial trans-septal thrombus in massive pulmonary embolism salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolotomy. A bridge to right-sided cardiovascular adaptation. *Acute Card Care*. 2012;14:138-40.
271. Leick J, Liebetrau C, Szardien S, Willmer M, Rixe J, Nef H, Rolf A, Hamm C, Mollmann H. Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:1017-20.
272. Taniguchi S, Fukuda W, Fukuda I, Watanabe K, Saito Y, Nakamura M, Sakuma M. Outcome of pulmonary embolotomy for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicentre registry in Japan. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:64-7.
273. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*. 2010;44:994-1002.
274. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD001100.
275. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2009;122:919-30.
276. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106:3049-54.
277. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med*. 1996;156:1645-9.
278. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin vs. a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-53.
279. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood*. 2011;118:5394-400.
280. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med*. 1995;15:119-23.
281. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1695-702.
282. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med*. 2007;356:2653-5.
283. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e245-e435.
284. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013;110:1087-107.
285. British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet*. 1992;340:873-6.
286. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation*. 2011;124:2554-9.
287. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2804-12.
288. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30:375-86.
289. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Woller SC, Samuelson KM, Mansfield JW, Robinson M, Barton S, Brunisholz K, Mower CP, Huntinghouse JA, Rollo JS, Siler D, Bair TL, Knight S, Muhlestein JB, Carlquist JF. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation*. 2012;125:1997-2005.
290. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V, Konstantinides S, Le Cessie S, Maltezos E, van der Meer FJ, Redekop WK, Remkes M, Rosendaal FR, van Schie RM, Tavidou A, Tziakas D, Wadelius M, Manolopoulos VG, Maitland-van der Zee AH. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med*. 2013;369:2304-12.
291. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, Rosenberg YD, Eby CS, Madigan RA, McBane RB, Abdel-Rahman SZ, Stevens SM, Yale S, Mohler ER III, Fang MC, Shah V, Horenstein RB, Limdi NA, Muldrow JA III, Gujral J, Delafontaine P, Desnick RJ, Ortel TL, Billett HH, Pendleton RC, Geller NL, Halperin JL, Goldhaber SZ, Caldwell MD, Califf RM, Ellenberg JH. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*. 2013;369:2283-93.
292. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, Keevev P, Christerson C, Wahlstroöm B, Stafberg C, Zhang JE, Leathart JB, Kohnke H, Maitland-van der Zee AH, Williamson PR, Daly AK, Avery P, Kamali F, Wadelius M. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013;369:2294-303.
293. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-52.
294. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129:764-72.
295. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.
296. Büller HR, Prins MH, Lensing AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.
297. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
298. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwöcho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-15.
299. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:320-8.
300. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34:2094-106.
301. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G. 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.
302. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341:507-11.
303. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, Balsemin F, Campanini M, Ghirarduzzi A, Casazza F. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010;125:e82-6.
304. 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.
305. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, Nagel JS, Meyerovitz M, Kim D, Vaughan DE. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet*. 1988;2:293-8.
306. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y, Bassand JP. 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.
307. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, Grollier G, Elaerts J, Mossard JM, Viel JF, Bassand JP. 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.
 308. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, Lesaffre E, Vanhove P, Verstraete M. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:239-45.
 309. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J*. 1999;138:39-44.
 310. Tebbe U, Bramlage P, Graf A, Lechleitner P, Bode C, Riess FC, Clemens N, Al Rawi Y, Konstantinides S, Goldhaber SZ. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2009;101:557-62.
 311. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klinger JR, Hernandez J. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at three months (TOPCOAT): Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2014.
 312. van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. 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.
 313. Meneveau N, Se'ronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129:1043-50.
 314. 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.
 315. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*. 2012;125:465-70.
 316. 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.
 317. Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, Hirsh J, Califf RM. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest*. 1995;108(4 Suppl):291S-301S.
 318. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J*. 1997;134:69-72.
 319. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdi-pour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111:273-7.
 320. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010;137:254-62.
 321. Chartier L, Béra J, Delomez M, Asselman P, Beregi JP, Bauchart JJ, Warembourg H, Théry C. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation*. 1999;99:2779-83.
 322. 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.
 323. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest*. 2010;137:164-70.
 324. 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.
 325. Kilic A, Shah AS, Conte JV, Yuh DD. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:373-7.
 326. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ, Brown KA, Gass AL, Spielvogel D, Lansman SL. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:104-8.
 327. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, Kano H, Kitagawa A, Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:785-91.
 328. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, Mihaljevic T, Rizzo RJ, Cohn LH, Aklog L, Byrne JG. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1018-1023.
 329. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevaearai H, Weber A, Schmidli J, Carrel T. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:90-4.
 330. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, Minakawa M, Daitoku K, Suzuki Y. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:728-32.
 331. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*. 2002;105:1416-9.
 332. Greelish JP, Leacche M, Solenkova NS, Ahmad RM, Byrne JG. Improved midterm outcomes for type A (central) pulmonary emboli treated surgically. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:1423-9.
 333. Vohra HA, Whistance RN, Mattam K, Kaarne M, Haw MP, Barlow CW, Tsang GM, Livesey SA, Ohri SK. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1747-52.
 334. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20:1431-40.
 335. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2014;35:758-64.
 336. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Müller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Ha'rtel D, Grünwald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129:479-86.
 337. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med*. 2012;125:478-84.
 338. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S, Mismetti P, Muñoz FJ, Yusen R, Monreal M; RIETE Investigators. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1675-83.
 339. Hann CL, Streiff ML. The role of vena cava filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev*. 2005;19:179-202.
 340. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *NEngl J Med*. 2011;364:861-9.
 341. PREPIC Study Group. 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.
 342. Failla PJ, Reed KD, Sumner WR, Karam GH. Inferior vena cava filters: key considerations. *Am J Med Sci*. 2005;330:82-7.
 343. Zhu X, Tam MD, Bartholomew J, Newman JS, Sands MJ, Wang W. Retrievability and device-related complications of the G2 filter: a retrospective study of 139 filter retrievals. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22:806-12.
 344. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Todd SR, McNally M, Jacoby RC, Link D, Janczyk RJ, Ivacu FA, McCann M, Obeid F, Hoff WS, McQuay N Jr., Tieu BH, Schreiber MA, Nirula R, Brasel K, Dunn JA, Gambrell D, Huckfeldt R, Harper J, Schaffer KB, Tominaga GT, Vines FY, Sperling D, Hoyt D, Coimbra R, Rosengart MR, Forsythe R, Cothren C, Moore EE, Haut ER, Hayanga AJ, Hird L, White C, Grossman J, Nagy K, LivaudaisWoods R, Zengerink I, Kortbeek JB. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma*. 2007;62:17-24.
 345. 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.
 346. Squizzato A, Donadini MP, Galli L, Dentali F, Aujesky D, Ageno W. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1276-90.
 347. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, Eijssvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Kruij PM, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1500-7.
 348. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J*. 2012;40:742-9.
 349. Otero R, Uresandi F, Jiménez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodríguez C, Cayuela A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010;126:e1-e5.
 350. Uresandi F, Otero R, Cayuela A, Cabezudo MA, Jimenez D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Nauffal D. [A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism]. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:617-22.
 351. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:134-44.
 352. Brandjes DP, Heijboer H, Büller 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.
 353. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:867-73.
 354. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D. 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.
 355. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. 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 [see comments]. *N Engl J Med*. 1998;338:409-15.
 356. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Levine MN. 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.

357. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. 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.
358. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zonzin P. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003;139:19-25.
359. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2002;88:407-14.
360. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Lärffars G, Leijó B, Linder O, Loogna E. 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.
361. 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.
362. 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.
363. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärffars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H. 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.
364. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995-1999. *N Z Med J*. 2002;115:257-60.
365. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller 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.
366. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivetto I, Conti A, Zanobetti M, Polidori G, Pieralli F, Peiman N, Becattini C, Agnelli G. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med*. 2006;166:2151-6.
367. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006;355:1780-9.
368. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1959-67.
369. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367:1979-87.
370. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;368:709-18.
371. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
372. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, Geerts W, LeClerc J, Neemeh J, Powers P. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1995;74:606-11.
373. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet*. 1992;340:873-6.
374. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson JJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*. 2007;334:674.
375. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism [published erratum appears in *N Engl J Med*. 1999;341:298. 1999;340:901-7].
376. Akl EA, Labeledi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schunemann H. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD006650.
377. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, Schunemann H. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD006649.
378. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013;41:985-90.
379. Galiè N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jorde G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:1219-63.
380. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-D41.
381. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41:462-468.
382. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambrož D, Blanco I, Torbicki A, Mellemejaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*. 2013;110:83-91.
383. Wong CL, Szydio R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21:201-6.
384. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MK, Panzenbock H, Adlbrecht C, Georgopoulos A, Klepetko W, Kneussl M, Lang IM. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:678-84.
385. Quarc R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1211-8.
386. Firth AL, Yao W, Ogawa A, Madani MM, Lin GY, Yuan JX. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;298:C1217-25.
387. Yao W, Firth AL, Sacks RS, Ogawa A, Auger WR, Fedullo PF, Madani MM, Lin GY, Sakakibara N, Thistlethwaite PA, Jamieson SW, Rubin LJ, Yuan JX. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;296:L870-8.
388. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magaña MM, Liang NC, Soler X, Desantis DJ, Ngo D, Woods VL Jr. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood*. 2009;114:1929-36.
389. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, Klepetko W, Kneussl M, Lang IM. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;115:2153-8.
390. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, Lang I, Simonneau G, Naeije R. Vascular and right ventricular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41:224-32.
391. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:97-103.
392. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambrož D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, de Perrot M, Hooper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973-81.
393. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012;379:537-46.
394. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, Day RW, Pulido T, Feinstein J, Barst RJ, Humpl T. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J*. 2013;42:689-700.
395. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48:680-4.
396. Seferian A, Helal B, Jais X, Girerd B, Price LC, Günther S, Savale L, Dorfmueller P, Parent F, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Montani D. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2012;40:75-83.
397. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:1287-95.
398. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloeck J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Dartevelle P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:702-10.
399. Cummings KW, Bhalla S. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography: beyond acute pulmonary embolism. *Radiol Clin North Am*. 2010;48:51-65.
400. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:79-82.
401. Ley S, Ley-Zapozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Düber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 2012;22:607-16.
402. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med*. 1985;103:844-50.
403. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, Morsolini M, Dartevelle P. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41:735-42.
404. Vuytsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:1379-87.
405. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:748-55.

406. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013;99:1415–20.
407. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a New Index to Predict Risk of Reperfusion Pulmonary Edema and Improvement of Hemodynamics in Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:725–36.
408. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:756–62.
409. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013;41:985–90.
410. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. 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.
411. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319–29.
412. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevelle P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D92–9.
413. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1457–62.
414. Rubin LJ, Hoepfer MM, Klepetkó W, Galiè 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.
415. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44:452–7.
416. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom L, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seelund U, Torracca L. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:3147–97.
417. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, Murray J, Coulter-Smith S, Boyd W. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:1461–4.
418. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med*. 2007;147:165–70.
419. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, Johnston M, Rodger M, Ginsberg JS. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1004–11.
420. 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.
421. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA*. 2007;298:317–23.
422. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, Collignon MA, Thiam R, Redheuil A, Meyer G, Frija G. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology*. 2011;258:590–8.
423. Shahir K, Goodman LR, Tali A, Thorsen KM, Hellman RS. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:W214–20.
424. 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.
425. 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.
426. Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol*. 2007;17:2554–60.
427. 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.
428. Balan KK, Critchley M, Vedavathy KK, Smith ML, Vinjamuri S. The value of ventilation-perfusion imaging in pregnancy. *Br J Radiol*. 1997;70:338–40.
429. Bourjelat G, Khalil H, Raker C, Martin S, Auger P, Chalhoub M, Larson L, Miller M. Outcomes of negative multi-detector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung*. 2012;190:105–11.
430. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1356–70.
431. Chunilal SD, Bates SM. Venousthromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost*. 2009;101:428–38.
432. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2013;11:270–81.
433. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106:401–7.
434. 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.
435. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoal C, Priollet P, Cohen C, Yvelin N, Schved JF, Tournaire M, Borg JY. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG*. 2001;108:1134–40.
436. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S.
437. 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.
438. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21:271–6.
439. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, Baron JA, Sørensen HT. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer*. 2010;103:947–53.
440. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, Rossi D, Gentilini F, Crippa C, Galli M, Nozzoli C, Ria R, Marasca R, Montefusco V, Baldini L, Elice F, Callea V, Pulini S, Carella AM, Zambello R, Benevolo G, Magarotto V, Tacchetti P, Pescosta N, Cellini C, Polloni C, Evangelista A, Caravita T, Morabito F, Offidani M, Tosi P, Boccadoro M, Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:986–93.
441. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünemann H. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD006468.
442. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, Beral V. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;339:b4583.
443. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, Sohne M, Leebeek FW, Bossuyt PM, Büller HR. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost*. 2010;104:831–6.
444. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010;125:518–22.
445. Engelke C, Manstein P, Rummeny EJ, Marten K. Suspected and incidental pulmonary embolism on multidetector-row CT: analysis of technical and morphological factors influencing the diagnosis in a cross-sectional cancer centre patient cohort. *Clin Radiol*. 2006;61:71–80.
446. Paddon AJ. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging*. 2005;5:25–6.
447. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol*. 2011;29:2405–9.
448. Abdel-Razeq HN, Mansour AH, Ismael YM. Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome: a comprehensive cancer center experience. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:153–8.
449. Sun JM, Kim TS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Kim H, Kwon OJ, Lee KS, Park K, Ahn MJ. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer*. 2010;69:330–6.
450. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100:26–31.
451. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higuera E, Ruiz-Gimenez N, Guijarro R, Marchena PJ, Monreal M, RIETE I. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100:789–96.
452. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:285–91.
453. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, Rodger MA, Zhang J, Lee AY, Meyer G, Wells PS. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;126:448–54.
454. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, Monreal M. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous

- thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100:435-9.
455. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2009;7:760-5.
456. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, Ali SS, Shapira I, Greben C, Nier-Shoulson N, Akerman M, Lesser M, Budman DR. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* 2012;20:2865-72.
457. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Román P, Sánchez R, Tiberio G, Monreal M. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* 2008;6:251-5.
458. Sørensen HT, Svaerke C, Farkas DK, Christiansen CF, Pedersen L, Lash TL, Prandoni P, Baron JA. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48:586-93.
459. Di Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, Prins MH. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2391-6.
460. van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, Büller HR, Dutilh JC, ten Cate-Hoek A, Van Den Heiligenberg SM, Van Der Meer J, Otten JM. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost.* 2011;9:79-84.
461. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brillhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Bounameaux H, Büller HR. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11: 56-70.
462. Mandala M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi85-vi92.
463. Paddon AJ. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging.* 2005;5:25-6.
464. Montagnana M, Cervellin G, Franchini M, Lippi G. Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31:436-44.
465. Bach AG, Restrepo CS, Abbas J, Villanueva A, Lorenzo Dus MJ, Schöpf R, Imanaka H, Lehmkühl L, Tsang FH, Saad FF, Lau E, Rubio Alvarez J, Battal B, Behrmann C, Spielmann RP, Surov A. Imaging of nonthrombotic pulmonary embolism: biological materials, nonbiological materials, and foreign bodies. *Eur J Radiol.* 2013;82:e120-41.
466. Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K. Unusual pulmonary embolism: septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. *Circ J.* 2007;71:772-5.
467. Wolff, Scherthaner RE, Dirisamer A, Schoder M, Funovics M, Kettenbach J, Langenberger H, Stadler A, Loewe C, Lammer J, Cejna M. Endovascular management of lost or misplaced intravascular objects: experiences of 12 years. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31:563-8.
468. Parisi DM, Koval K, Egol K. Fat embolism syndrome. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2002;31:507-12.
469. Jorens PG, Van ME, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2009;34:452-74.
470. Lin CC, Liu PH, Kao SJ, Chen HI. Effects of phorbol myristate acetate and sivelestat on the lung injury caused by fat embolism in isolated lungs. *J Biomed Sci.* 2012;19:3.
471. Orebaugh SL. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit Care Med.* 1992;20:1169-77.
472. Muth CM, Shank ES. Gas embolism. *N Engl J Med.* 2000;342:476-82.
473. Knight M, Berg C, Brocklehurst P, Kramer M, Lewis G, Oats J, Roberts CL, Spong C, Sullivan E, van Roosmalen J, Zwart J. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:7.
474. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, Stein CA, Cole RP. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am J Med.* 2003;115:228-32.