

Enfermedad tromboembólica venosa. Diagnóstico y tratamiento

R. Otero Candelera, L. Jara Palomares

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una entidad que comprende las trombosis venosas profundas de miembros inferiores y superiores (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), su complicación potencialmente mortal. TVP y EP son consideradas parte de una misma enfermedad con manifestaciones clínicas diversas. La incidencia de la ETV se sitúa en torno a 1 por cada 1.000 personas y año, que aumenta con la edad, llegando a 1 por cada 100 personas y año a los 85 años. A los 6 meses recurren aproximadamente el 7% de los casos, más en pacientes con cáncer. La mortalidad a los 30 días es del 12%, generalmente asociada a neoplasias, edad avanzada o comorbilidad cardiovascular⁽¹⁾. La incidencia de TVP varía según estudios entre 48-230/100.000 habitantes/año, cifras que recogen diferentes tipos de población y distintos métodos de diagnóstico. La TVP suele iniciarse en venas de la pantorrilla, pero también puede desarrollarse en válvulas y confluencias venosas de vena poplítea, femoral o ilíaca. Puede afectar a uno o varios segmentos venosos. El EP se considera responsable del 3,5% anual de la mortalidad de la población y del 10-25% de la mortalidad en pacientes hospitalarios. A pesar de la profilaxis de la ETV, se cifra la mortalidad global por EP en unos 20.000 pacientes/año.

El abordaje del diagnóstico variará dependiendo de la expresión clínica de la ETV, miembros inferiores o repercusión pulmonar, sin embargo las bases terapéuticas serán las mismas. En los últimos años existe

la tendencia a abordar la modalidad del tratamiento del EP según su estadificación pronóstica.

En este capítulo desarrollaremos las claves diagnósticas y el tratamiento de las TVP de miembros inferiores y del EP.

DIAGNÓSTICO DE LAS TROMBOSIS VENOSAS PROFUNDAS (TVP)

Sospecha clínica

Los síntomas y signos que hacen pensar en una TVP son muy inespecíficos; el dolor, tumefacción, edema con fovea, enrojecimiento, impotencia funcional son datos que podemos encontrar en otras entidades sin relación con la patología trombotica venosa: rotura de quiste poplíteo, celulitis, insuficiencia venosa crónica, artrosis, etc.

La importancia de la estratificación y ponderación de la sospecha clínica viene de esa inespecificidad clínica que lleva al uso abusivo de los recursos diagnósticos. En este sentido la escala de estratificación de la sospecha clínica de las TVP más usada y validada en diferentes trabajos ha sido la de Wells⁽²⁾ (Tabla 1). La estratificación de la sospecha clínica podría evitar o disminuir el número de exploraciones necesarias para excluir las TVP.

Técnicas ecográficas

Entre las técnicas por ultrasonidos para la exploración venosa de los miembros inferiores existen: la

TABLA 1. Modelo de predicción clínica de TVP (Wells).

Variable	Puntos
Edema con fovea	1
Inflamación desde la raíz del miembro	1
Dolor	1
Inflamación de la pantorrilla > 3 cm que el miembro asintomático (medido a 10 cm bajo la tuberosidad tibial)	1
Circulación colateral venosa superficial (no varicosa)	1
Inmovilización > 3 días o cirugía en las 12 semanas previas	1
Parálisis, parestias o inmovilización reciente de miembros inferiores	1
Antecedente de TVP previa	1
Neoplasia (en tratamiento, tratada en los últimos 6 meses o en cuidados paliativos)	1
Diagnóstico alternativo más probable que la TVP	-2
Baja probabilidad: suma de menos de 1 punto	
Moderada probabilidad: suma entre 1-2 puntos (inclusive)	
Alta probabilidad: suma de más de 2 puntos	
Improbable: < 2	
Probable: ≥ 2	

Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997; 350: 1795-8.

ecografía venosa compresiva; la ecografía duplex, que es la incorporación a la ecografía en modo B del examen Doppler del flujo venoso y el eco-Doppler color, que incorporan la imagen en color según la dirección del flujo sanguíneo. No se ha demostrado que las técnicas ecográficas que incorporan función Doppler o Doppler-color sean superiores a la ecografía compresiva para el diagnóstico de las TVP.

El principal criterio diagnóstico de trombosis es la falta de compresibilidad venosa ejercida la presión con una sola mano a través del transductor. Otros hallazgos ecográficos no son diagnósticos de trombosis en ausencia de incompresibilidad venosa, como por ejemplo hiperecogenidad intraluminal, distensión venosa, ausencia completa de flujo mediante examen Doppler o Doppler-color, pérdida de respuesta en el flujo venoso a la maniobra de Valsalva.

Las limitaciones a la exploración de los miembros inferiores por ecografía pueden ser debidas a obesidad, edema, dolor extremo a la presión, férulas o diferentes mecanismos de inmovilización. Posibles falsos positivos en esta técnica pueden ser debidos a compresiones extrínsecas de una vena por una masa pélvica u otra patología perivascular. Los falsos negativos pueden ser debidos a trombosis de las venas más distales, en la pantorrilla, o trombosis en venas duplicadas y también en trombosis asintomáticas. Tampoco es una técnica rentable para valorar las trombosis de venas intrabdominales como la cava o las ílicas. Especialmente difícil puede ser la interpretación de una ecografía en un paciente con antecedente de TVP y con nueva sospecha de TVP, ya que en muchos casos persisten trombosis residuales.

En TVP proximales agudas y sintomáticas la sensibilidad de la ecografía venosa compresiva de miembros inferiores es de un 96% y la especificidad de un 98%, valor predictivo positivo de 92-100% y valor predictivo negativo 75-100%. Estos valores están referidos a trabajos de alta calidad. En TVP asintomáticas la sensibilidad baja a un 62%, especificidad del 97% y valor predictivo positivo del 66%, valores referidos a trabajos de alta calidad. Para estudios de calidad media, la sensibilidad fue del 95%, especificidad del 100% y valor predictivo positivo del 100%.

La mayor precisión en los ecógrafos de última generación han posibilitado usarlos como único test o también llamado ecografía completa, para el diagnóstico de TVP distales con buenos resultados⁽³⁾. Cuando las venas han podido visualizarse adecuadamente, la sensibilidad y especificidad mejoran hasta un rango del 88-100% para la sensibilidad y de un 83-100% para la especificidad.

En TVP recurrentes la valoración por ecografía es más compleja. Los síntomas sospechosos de una recurrencia bien podrán ser debidos a un síndrome postrombótico. El diagnóstico más seguro de recurrencia es cuando se tiene previamente una evaluación ecográfica normalizada posterior al primer episodio de trombosis. Sin embargo, la realización rutinaria de ecografías a los 3 y 6 meses tras la anticoagulación no es una práctica habitual. Es difícil distinguir el trombo agudo del crónico, sin embargo parece existir una correlación en cuanto a la distensión de la vena en el episodio agudo y en la etapa de cronicidad. En el episodio agudo las venas afectadas son más anchas

que las normales, sin embargo en la etapa crónica la vena con trombosis residual tiende a ser más pequeña. En estas situaciones quizás otros marcadores biológicos como el dímero D podría ser de ayuda, aunque en teoría tendría las mismas limitaciones que para el diagnóstico de un primer episodio de TVP: su falta de especificidad y el bajo valor predictivo positivo⁽⁴⁾.

Flebografía

Es la técnica de referencia diagnóstica de las TVP, permite la visualización directa del trombo. Su carácter invasivo, el uso de contrastes yodados y el desarrollo de otras técnicas han hecho que su empleo haya caído en desuso. Teóricamente utilizada en los casos en que la exploración por ecografía no es concluyente o es negativa a pesar de una alta sospecha clínica.

Otras técnicas

La tomografía computarizada (CT) permite la visualización del sector infrapoplíteo, proximal, cava y venas pélvicas. Su empleo se reserva para casos seleccionados de alta sospecha clínica y cuando otras exploraciones no invasivas han resultado negativas. La ventaja adicional del CT frente a la flebografía es que permite el diagnóstico alternativo de otras patologías. Menos frecuente, aunque potencialmente útil, es el empleo de la resonancia nuclear magnética (RNM) para el diagnóstico de las TVP.

Papel del dímero D (DD)

El dímero D es un producto de la degradación de fibrina que puede encontrarse elevado en los pacientes con enfermedad tromboembólica, pero también en contextos protrombóticos o inflamatorios. Su elevación se asocia a otras situaciones clínicas como edad avanzada, infección, cáncer, embarazo o ingreso hospitalario. Por tanto, debido a su escasa especificidad, la utilidad de esta prueba está en su alta sensibilidad y en su valor predictivo negativo. Las técnicas empleadas para su determinación han sido diversas. Existen métodos de alta, moderada y baja sensibilidad; entre los de alta sensibilidad el patrón oro lo constituye el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), aunque también en este grupo de alta sensibilidad están el ensayo de fluorescencia ligado a enzimas (ELFA) y el látex por inmunoturbidimetría. La determinación del DD en los algoritmos diagnósticos (< 500 ng/ml por ELISA) junto a una sospecha clínica moderada o baja

es una buena herramienta para evitar pruebas diagnósticas objetivas que descarten el diagnóstico, reduciendo así el tiempo empleado y los costes sanitarios^(5,6).

Algoritmos diagnósticos para el diagnóstico de las TVP

Los algoritmos diagnósticos de las TVP recomendados están representados en la figura 1⁽⁷⁾. En la misma figura se indican los niveles de recomendación para cada paso del algoritmo. En ellos se combinan, partiendo de la estratificación de la sospecha clínica, los diferentes métodos diagnósticos comentados. El término de ecografía proximal se refiere a la practicada hasta las venas poplíteas, incluyéndolas, pero no explorando el territorio venoso de la pantorrilla. Por el contrario, la ecografía completa incluye todo el territorio venoso, proximal y distal. Las ecografías seriadas consiste en la repetición de la misma en 7-10 días, esta estrategia ha sido estudiada en trabajos amplios y por tanto clásicamente se incorporan al proceso diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DEL EMBOLISMO PULMONAR (EP)

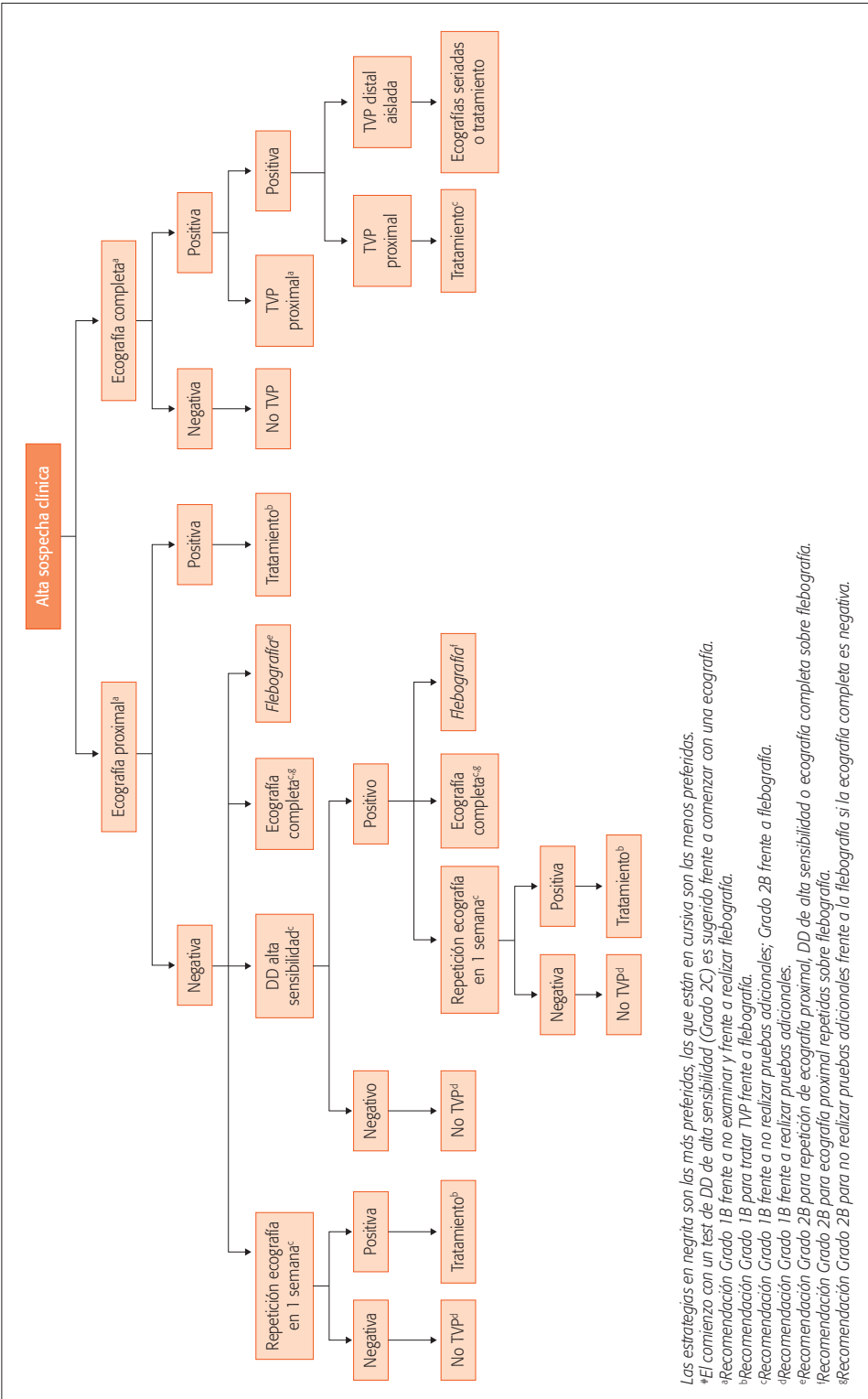
Sospecha clínica

La mayoría de las embolias pulmonares se pueden presentar como disnea inexplicada, dolor pleurítico y esputos hemoptoicos o como síncope e inestabilidad hemodinámica. La variabilidad del EP es tan inespecífica que se requieren técnicas de valoración clínica para acercarnos al problema de la forma más objetiva y científica posible. En la tabla 2 se resumen los signos y síntomas que podrían estar presentes en el EP.

La evaluación estandarizada, mediante reglas de predicción de la probabilidad clínica, clasifica a los pacientes en categorías con prevalencia de TEP distinta (aproximadamente el 10% para probabilidad baja, el 25% para probabilidad intermedia y > 60% para probabilidad alta) y facilita la interpretación de las demás pruebas diagnósticas. La escala de Wells y la escala de Ginebra (Tablas 3 y 4) han sido las más ampliamente validadas^(8,9).

Exploraciones complementarias básicas

- **Gasometría arterial:** la hipoxemia arterial es una alteración frecuente en el TEP. Suele asociarse además con hipocapnia, alcalosis respiratoria y un aumento de la diferencia alvéolo-arterial de



Las estrategias en negrita son las más preferidas, las que están en cursiva son las menos preferidas.
ªEl comienzo con un test de DD de alta sensibilidad (Grado 2C) es sugerido frente a comenzar con una ecografía.
ªRecomendación Grado 1B frente a no examinar y frente a realizar flebografía.
ªRecomendación Grado 1B para tratar TVP frente a flebografía.
ªRecomendación Grado 1B frente a no realizar pruebas adicionales; Grado 2B frente a flebografía.
ªRecomendación Grado 1B frente a realizar pruebas adicionales.
ªRecomendación Grado 2B para repetición de ecografía proximal, DD de alta sensibilidad o ecografía completa sobre flebografía.
ªRecomendación Grado 2B para ecografía proximal repetidas sobre flebografía.
ªRecomendación Grado 2B para no realizar pruebas adicionales frente a la flebografía si la ecografía completa es negativa.

Figura 1A. Algoritmo diagnóstico de la TVP: Recomendaciones ante la sospecha de un primer episodio de TVP en pacientes con alta probabilidad clínica. (Modificada de Chest. 2012; 141 (Suppl).

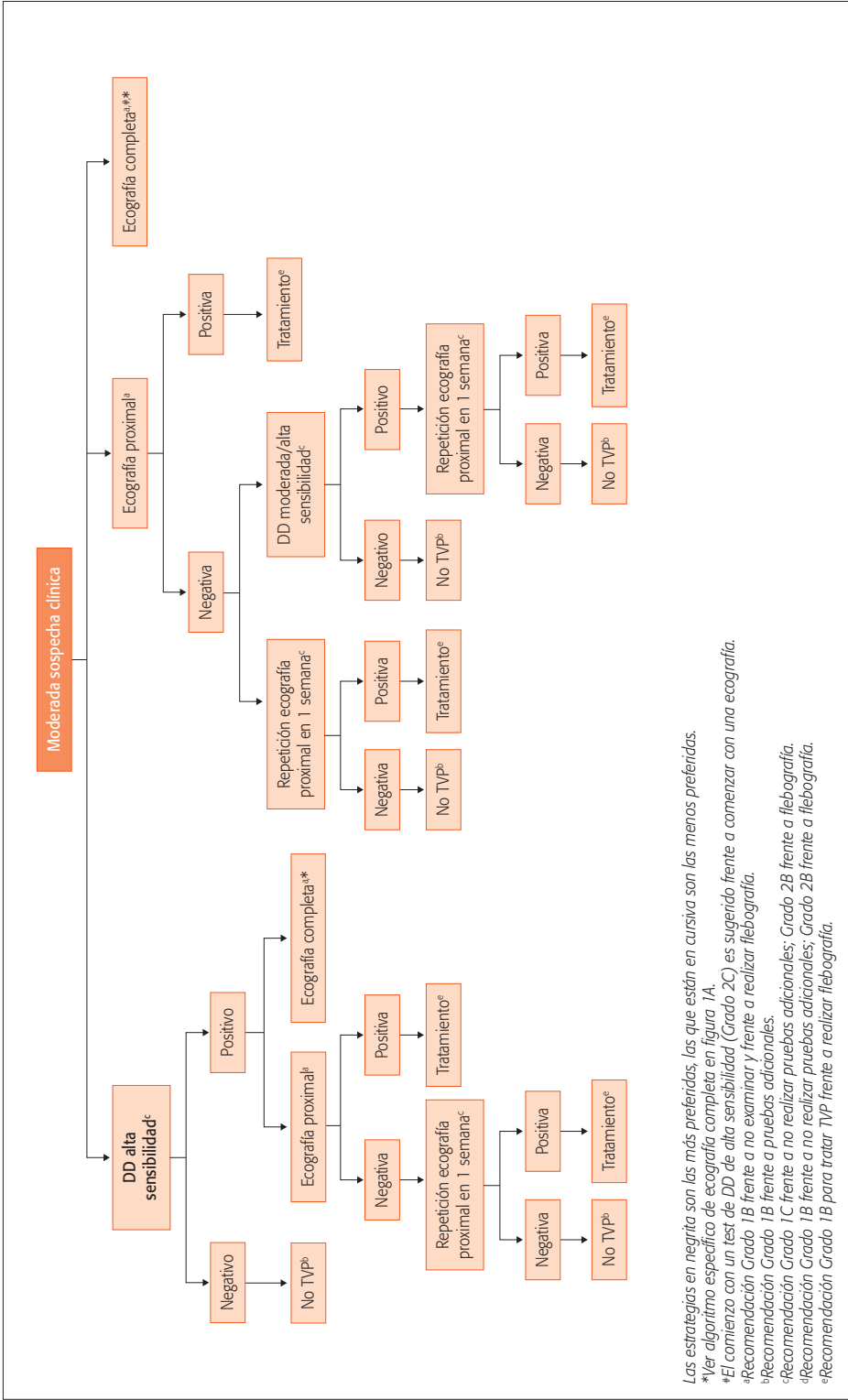


Figura 1B. Algoritmo diagnóstico de la TVP: Recomendaciones ante la sospecha de un primer episodio de TVP en pacientes con moderada probabilidad clínica. (Modificada de Chest. 2012; 141(Suppl).

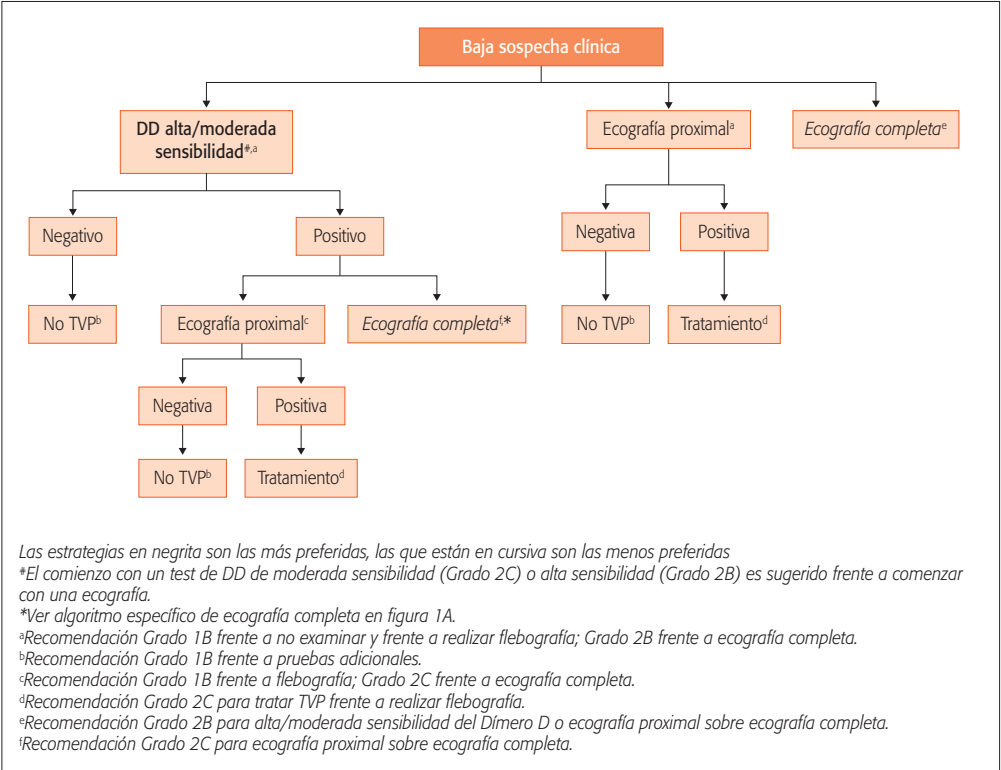


Figura 1C. Algoritmo diagnóstico de la TVP: Recomendaciones ante la sospecha de un primer episodio de TVP en pacientes con baja probabilidad clínica. (Modificada de Chest. 2012; 141(Supl).

oxígeno. Sin embargo, una PO₂ normal no descarta el diagnóstico.

- **Electrocardiograma:** las alteraciones del ECG son frecuentes en los pacientes con TEP. La mayoría de ellas revelan: alteraciones inespecíficas del segmento ST o la onda T (inversión de la onda T en las derivaciones DIII, aVF y de V1 a V4), arritmias supraventriculares, onda P pulmonale, hipertrofia del ventrículo derecho, desviación del eje cardíaco hacia la derecha o bloqueo completo o incompleto de rama derecha. La mayoría de ellos revelan sobrecarga ventricular derecha. El patrón característico de onda S en DI, con onda Q y negatividad de la onda T en DIII (S1Q3T3, signo de McGuinn-White) aparece solo en 15 al 26% de los casos. Con una sospecha clínica apropiada, las alteraciones del ECG sustentan firmemente el diagnóstico de TEP. La temprana reversibilidad de estas anomalías se asocia con una respuesta satisfactoria al tratamiento y un pronóstico favorable.

TABLA 2. Síntomas en los EP.		
Síntoma	Frecuencia mínima (%)	Frecuencia máxima (%)
Disnea	71	91
Dolor pleurítico	47	76
Taquicardia	33	55
Fiebre	27	43
Hemoptisis	14	30
Tos	7	53
Shock	13	12

- **Radiografía de tórax:** aun cuando el diagnóstico se sospeche por las manifestaciones clínicas y se confirme mediante angiografía, la radiografía de tórax no presenta ninguna particularidad en aproximadamente del 10 al 15% de los casos. Las alteraciones relacionadas con episodios trom-

TABLA 3. Modelo de valoración de la sospecha clínica del EP (Wells).	
Variables	Puntos
Síntomas y signos de TVP	3
Primera posibilidad diagnóstica de TEP	3
Taquicardia >100 /min.	1,5
Inmovilización de al menos 3 días o cirugía en las 4 semanas previas	1,5
Antecedentes de TEP o TVP	1,5
Hemoptisis	1
Neoplasia (en tratamiento, tratada en los últimos 6 meses o en cuidados paliativos)	1
Baja probabilidad: suma de menos de 2 puntos	
Moderada probabilidad: suma entre 2-6 puntos (inclusive)	
Alta probabilidad: suma de más de 6 puntos	
Improbable: ≤ 4	
Probable: > 4	

Wells PS, Anderson DR, Rodger M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRed D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 416-420.

TABLA 4. Modelo de valoración de la sospecha clínica del EP (GINEBRA modificada).	
Variables	Puntos
Edad > 65 años	1
Antecedentes de TVP o TEP	3
Cirugía con anestesia general o fractura ≤ un mes	2
Cáncer activo sólido o hematológico o curado ≤ un año	2
Dolor unilateral en EEII	3
Hemoptisis	2
Frecuencia cardíaca 75-94/min	3
Frecuencia cardíaca ≥ 95/min	5
Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral	4
Baja probabilidad: suma entre 0-3 puntos	
Moderada probabilidad: suma entre 4-10 puntos	
Alta probabilidad: ≥ 11 puntos	
Improbable: 0-5	
Probable: > 6	

Le Gal G, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 165-71.

- boembólicos son: oligohemia periférica, alteraciones de las arterias pulmonares como el aumento de tamaño de una arteria pulmonar principal o el brusco estrechamiento del vaso sanguíneo obstruido en dirección distal, sobre elevación del hemidiafragma, consolidación del parénquima y pérdida del volumen, atelectasias subsegmentarias y derrame pleural. La mayor utilidad de esta técnica consiste en la posibilidad de descartar otras enfermedades capaces de simular esta enfermedad y establecer una correlación con los resultados obtenidos con la gammagrafía pulmonar.
- El papel del **dímero D** en el diagnóstico del TEP es similar que en las TVP. Se recomienda conocer la sensibilidad del DD que se utilice en cada medio. Un dímero D de alta sensibilidad negativo excluye la TEP en pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia. Igualmente, un dímero D de sensibilidad moderada o baja negativo excluye el TEP en pacientes con probabilidad clínica baja (o TEP improbable).
No se debería realizar determinación de dímero D en pacientes con probabilidad clínica alta para TEP.

Gammagrafía pulmonar

Ha sido la técnica de elección como primer procedimiento de *screening* durante más de 20 años. Es un método seguro y no invasivo para la evaluación de la ventilación y perfusión regionales. Los radiofármacos de elección para la gammagrafía de perfusión son: microesferas o macroagregados de albúmina humana marcadas con Tc-99m (10-150 µm). Para evaluar la perfusión pulmonar es necesario obtener como mínimo seis imágenes pulmonares que incluyan las proyecciones anterior, posterior, laterales derecha e izquierda y oblicuas posteriores derecha e izquierda. El 90% del trazador es atrapado en los capilares pulmonares, siendo la distribución dependiente del flujo sanguíneo. Tras la inyección conseguimos el bloqueo del 0,1% de las arteriolas pulmonares precapilares que se resolverá de forma espontánea en las horas siguientes, sin llegar a suponer ningún riesgo apreciable para el paciente, ya que existe un amplio margen de seguridad. No existen contraindicaciones absolutas para esta prueba, siendo la hipertensión pulmonar severa una contraindicación relativa, que tendrá que ser valorada de forma individual en cada caso.

Es una técnica sensible pero no lo suficientemente específica, ya que todas las enfermedades del parénquima pulmonar y algunas de las que afectan a la vía aérea, van a provocar una disminución del flujo sanguíneo arterial en la zona afectada. Este es el motivo por el que se recomienda, en determinados casos, la práctica conjunta de gammagrafías de ventilación-perfusión (V/Q), ya que en las enfermedades del parénquima pulmonar van a existir defectos combinados de la ventilación y la perfusión en la misma zona, mientras que en la enfermedad tromboembólica hay conservación de la ventilación junto a anomalías de la perfusión.

Para la gammagrafía de ventilación se pueden usar gases radiactivos como el xenón 133 o aerosoles como el de ^{99m}Tc -DTPA. Su realización debe ser anterior a la gammagrafía de perfusión. El diagnóstico se basa en la presencia de una discordancia entre la ventilación y la perfusión: presencia de ventilación en ausencia de perfusión en un área distal al émbolo obstructivo. Los hallazgos se clasifican en términos de probabilidad en varios grupos desde el punto de vista gammagráfico de sufrir un TEP: alta, intermedia, baja probabilidad y un cuarto grupo cuya gammagrafía es normal (de éstos, menos de un 4% tendrán angiografía positiva). Los patrones de probabilidad de la gammagrafía se combinaron con la probabilidad clínica para asegurar los valores predictivos y únicamente resultó válida para el diagnóstico la gammagrafía de alta probabilidad en pacientes con probabilidad clínica alta. La gammagrafía, hoy en día, fundamentalmente se utiliza en hospitales que no disponen de angioTC y como alternativa en pacientes con antecedentes de reacciones adversas al contraste o con insuficiencia renal. En caso de embarazo se prefiere la realización de una gammagrafía de perfusión con respecto al angioTC de tórax debido a algunas observaciones sobre el incremento en la incidencia de cáncer de mama en pacientes expuestas.

AngioTC

La angiografía por tomografía computarizada helicoidal (angioTC) con contraste ha sido desarrollada para el diagnóstico del EP desde el inicio de la década de los años 90. Ha ido desplazando a la gammagrafía pulmonar y estableciéndose como la técnica de elección. En estudios prospectivos la sensibilidad y especificidad para vasos segmentarios o más centrales ha sido de alrededor del 90%, disminuyendo en vasos

subsegmentarios, lo que únicamente tendrá trascendencia en TEP limitados a estos vasos, sin oclusiones más centrales. No se conoce la frecuencia real de esta situación, pero en los estudios publicados varía desde 6 a 22%. El avance tecnológico en las nuevas generaciones de TC multidetector ha supuesto una mayor rentabilidad diagnóstica en territorios subsegmentarios más distales. En pacientes con angioTC negativa, no anticoagulados, se han observado durante el seguimiento recidivas inferiores al 2%, similares a las de la gammagrafía normal o a la arteriografía negativa. La angioTC ha resultado tener una concordancia interobservador sustancialmente superior, mayor especificidad, y la ventaja adicional de poder facilitar un diagnóstico alternativo en muchos casos⁽¹⁰⁾.

Resonancia nuclear magnética (RNM)

La resonancia nuclear magnética es otro método por el cual se puede diagnosticar una embolia pulmonar. Un punto de vista atractivo en estas técnicas es la posibilidad de realización en una exploración conjunta la angiografía pulmonar y la flebografía de miembros inferiores, eliminando la necesidad de exploraciones adicionales.

La técnica de RNM utilizando el gadolinio ha sido la más evaluada en el diagnóstico del TEP⁽¹¹⁾. En el estudio PIOPE III⁽¹²⁾ su sensibilidad fue del 78% y su especificidad del 99%. Al ampliar el estudio con fleborresonancia la sensibilidad aumentó al 92% con una especificidad del 96%. La exploración fue técnicamente inadecuada en el 25% de los pacientes, lo que constituye su mayor limitación. Podría reservarse para pacientes con alergia al contraste yodado. En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) está contraindicada por la toxicidad del gadolinio. Se debe evitar en el embarazo y en la lactancia, aunque no hay evidencias claras de efectos teratogénicos.

Arteriografía pulmonar

Su papel como técnica *gold standard* es actualmente controvertido, ya que la capacidad diagnóstica del angioTC es similar⁽¹³⁾. Consiste en la visualización radiográfica del árbol vascular del pulmón tras la inyección de contraste intravenoso. Se realiza para guía del catéter en caso de tratamiento fibrinolítico local. Los medios de contraste utilizados son no iónicos e hiposmolares. La angiografía pulmonar puede realizarse

con película radiográfica convencional o con la técnica de sustracción digital (angiografía de sustracción digital, ASD). La ventaja principal de la ASD consiste en la eliminación de la superposición de otras estructuras, lo que posibilita una mejor observación de los vasos sanguíneos pulmonares. Además, permite reducir hasta en un 25% el volumen de material de contraste necesario para obtener imágenes óptimas, es más barata, el tiempo empleado es menor y presenta resultados comparables, e incluso superiores a los de la angiografía convencional.

El signo por excelencia para el diagnóstico de TEP es el defecto de llenado interpretado como la radiolucencia intraluminal persistente, central o marginal, sin obstrucción completa del flujo sanguíneo o como un borde residual de radiolucencia intraluminal en presencia de una obstrucción completa del flujo sanguíneo en dirección distal. Los signos secundarios deben interpretarse con cautela ante las numerosas enfermedades que pueden afectar a la circulación y asociarse con perfusión arterial pulmonar no uniforme.

Ecocardiografía transtorácica

En general, la ecocardiografía transtorácica carece de utilidad en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con sospecha de TEP. Aunque la angioTC multidetector también es la prueba diagnóstica de elección en los pacientes inestables hemodinámicamente con sospecha de TEP, la ecocardiografía realizada a pie de cama del paciente hemodinámicamente inestable puede aportar información diagnóstica muy valiosa en los centros en los que la angioTC multidetector no esté disponible, o en aquellos casos en los que la inestabilidad del paciente impida su traslado a la sala de radiología. En pacientes críticos, la ausencia de signos ecocardiográficos de disfunción o sobrecarga de cavidades derechas descarta la TEP como causa de compromiso hemodinámico.

Algoritmos diagnósticos en el EP

El mejor algoritmo diagnóstico es aquel que puede ser aplicable en su totalidad en nuestro entorno y es aquel que integra técnicas de las cuales conocemos su sensibilidad y especificidad en nuestros pacientes. Cada hospital debería conocer la rentabilidad diagnóstica de sus medios. En la tabla 5 se resumen los criterios requeridos que confirman o excluyen el diagnóstico de TEP según la sospecha clínica.

Se proponen dos esquemas-algoritmos diagnósticos para los pacientes con TEP basados en la situación hemodinámica. Dentro de la situación de hemodinámicamente estable se muestran dos algoritmos (Figs. 2A y 2B) según si la técnica disponible es el angioTC de tórax o la gammagrafía de perfusión pulmonar, en este último supuesto el algoritmo comprende la inclusión de pruebas no invasivas de miembros inferiores.

Para los pacientes hemodinámicamente inestables, este proceso está unido a situaciones de shock e hipotensión. El diagnóstico está condicionado y es inseparable de la necesidad de una actuación terapéutica urgente. La ecocardiografía es muy útil para justificar un tratamiento fibrinolítico⁽¹⁴⁾ y la ausencia de sobrecarga del ventrículo derecho descarta la posibilidad de EP. El papel de la ecocardiografía en situaciones de estabilidad hemodinámica es tan solo pronóstica y no aportaría nada al diagnóstico.

Si la situación clínica del paciente lo permite, se debería realizar un angioTC. Otra opción efectiva en determinados hospitales es la arteriografía, que permite no solo el diagnóstico y el tratamiento con fibrinólisis local, sino alternativas terapéuticas como la fragmentación mecánica o la tromboembolectomía percutánea⁽¹⁵⁾.

La figura 2C representa el algoritmo diagnóstico del TEP en pacientes hemodinámicamente inestables.

TRATAMIENTO

Tratamiento en la fase aguda

1. Tratamiento de soporte hemodinámico y respiratorio

En pacientes con TEP e insuficiencia del ventrículo derecho (VD), el tratamiento de soporte es vital.

Estudios experimentales indican que la expansión de volumen de forma intensa no implica ningún beneficio, e incluso puede empeorar la función del VD por sobrecarga mecánica, o mediante mecanismos reflejos que deprimen contractilidad⁽¹⁶⁾. Por otro lado, cantidades más moderadas de fluidos (500 ml) pueden ayudar a aumentar el índice cardíaco en pacientes con EP que tengan un índice cardíaco bajo y tensión arterial normal⁽¹⁷⁾. La norepinefrina parece mejorar la función del VD a través de un efecto inotrópico positivo directo, además de mejorar la perfusión coronaria del ventrículo derecho por estimulación de los recepto-

TABLA 5. Criterios validados para el diagnóstico de pacientes con sospecha de EP hemodinámicamente estables.			
Criterios diagnósticos	Probabilidad clínica de embolia pulmonar		
	Baja	Intermedia	Alta
Exclusión de EP			
Angiografía normal	+	+	+
Dímero D			
Resultado negativo, prueba muy sensible	+	+	–
Resultado negativo, prueba moderadamente sensible	+	–	–
Gammagrafía V/Q			
Gammagrafía normal	+	+	+
Gammagrafía no-diagnóstica	+	–	–
Gammagrafía no-diagnóstica y ecografía miembros inferiores negativa	+	+	±
Angio- TAC normal	+	+	+
Confirmación de EP			
Angiografía diagnóstica de EP	+	+	+
Gammagrafía V/Q de alta probabilidad	±	+	+
Ecografía de miembros inferiores diagnóstica de TVP	+	+	+
TAC de tórax			
TAC tórax diagnóstico de EP (defectos segmentarios)	±	+	+
TAC tórax diagnóstico de EP (defectos subsegmentarios)	±	±	±
+: No se necesitan mas pruebas para excluir o confirmar un EP			
–: Deberían realizarse más pruebas para establecer el diagnóstico de EP			
±: Sería recomendable la realización de más pruebas			

EP: Embolia Pulmonar. TVP: Trombosis Venosa Profunda. V/Q: Ventilación/Perfusión.
Tabla modificada de: Guidelines on the diagnosis and Management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014; 35: 3033-80.

res-alfa periféricos vasculares y por el aumento de la tensión arterial sistémica. Su uso probablemente se debe limitar a los pacientes hipotensos. En base a estudios con escaso número de pacientes, el uso de dobutamina y/o dopamina puede considerarse para pacientes con EP, bajo índice cardíaco y tensión arterial sistémica normal; sin embargo, elevar el índice cardíaco por encima de los valores fisiológicos puede agravar la falta de coincidencia de ventilación-perfusión secundario al flujo adicional de redistribución de vasos no obstruidos a vasos obstruidos⁽¹⁸⁾. La epinefrina combina las propiedades beneficiosas de la norepinefrina y la dobutamina, sin los efectos vasodilatadores sistémicos de este último. Pueden incluso ejercer efectos beneficiosos en pacientes con EP y shock.

Datos preliminares sugieren que el levosimendán puede restaurar el acoplamiento arterial ventricular-pul-

monar derecho en PE aguda mediante la combinación de vasodilatación pulmonar con un aumento de contractilidad del ventrículo derecho.

La hipoxemia e hipocapnia se encuentran con frecuencia en los pacientes con EP, pero son de gravedad moderada en la mayoría de los casos. Un foramen oval permeable puede agravar la hipoxemia debido a comunicación (*shunt*) cuando la presión de la aurícula derecha excede a la de la aurícula izquierda⁽¹⁹⁾. La hipoxemia se suele revertir con la administración de oxígeno. Cuando se requiere ventilación mecánica, se debe tener cuidado para limitar sus efectos hemodinámicos adversos. En particular, la presión positiva intra-torácica inducida por la ventilación mecánica puede reducir el retorno venoso y empeorar la insuficiencia del VD en pacientes con EP masiva; Por lo tanto, debemos aplicar con precaución la presión positiva al final

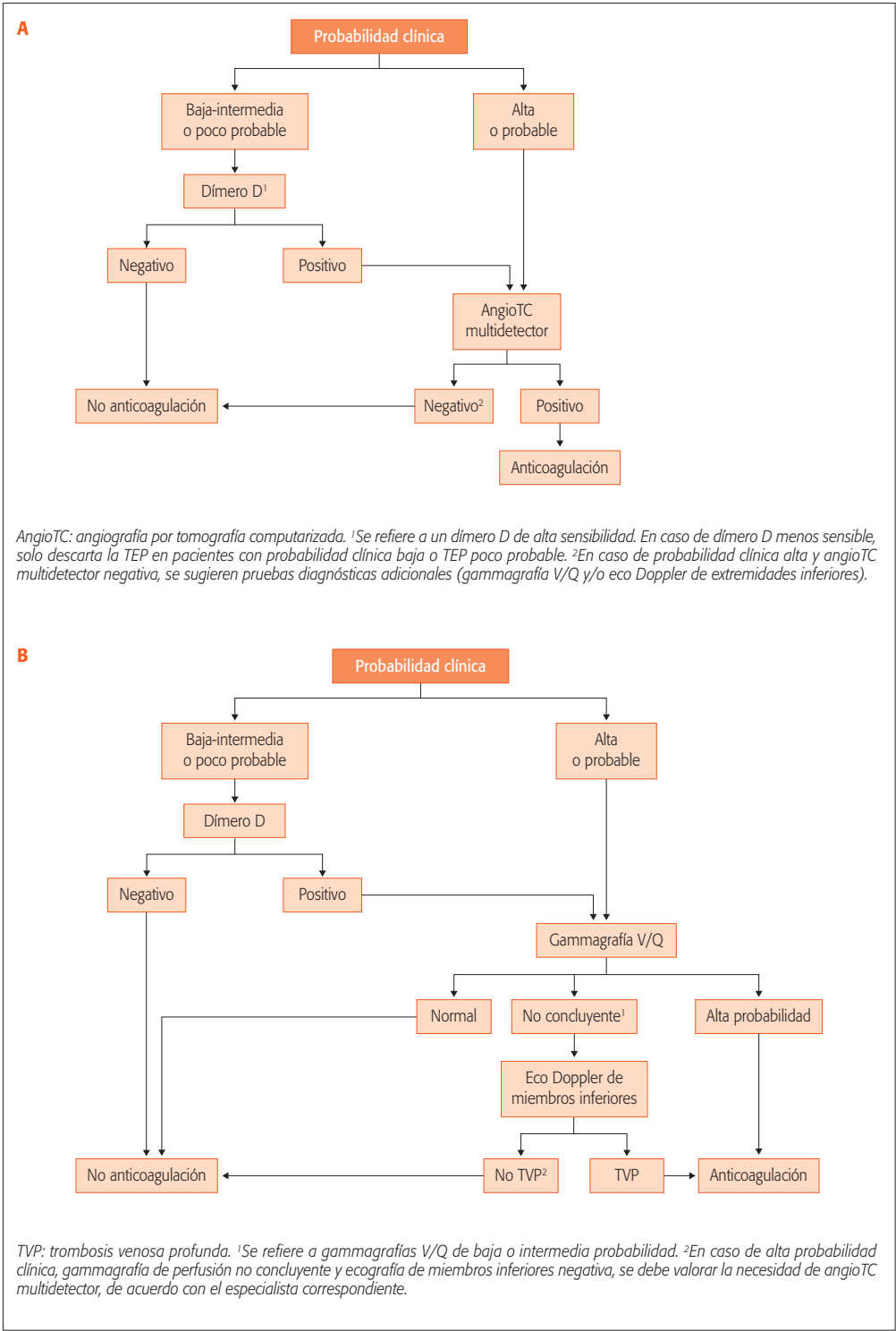


Figura 2A y 2B. Algoritmos diagnósticos del TEP hemodinámicamente estable. A) AngioTC multidetector. B) Gammagrafía V/Q.

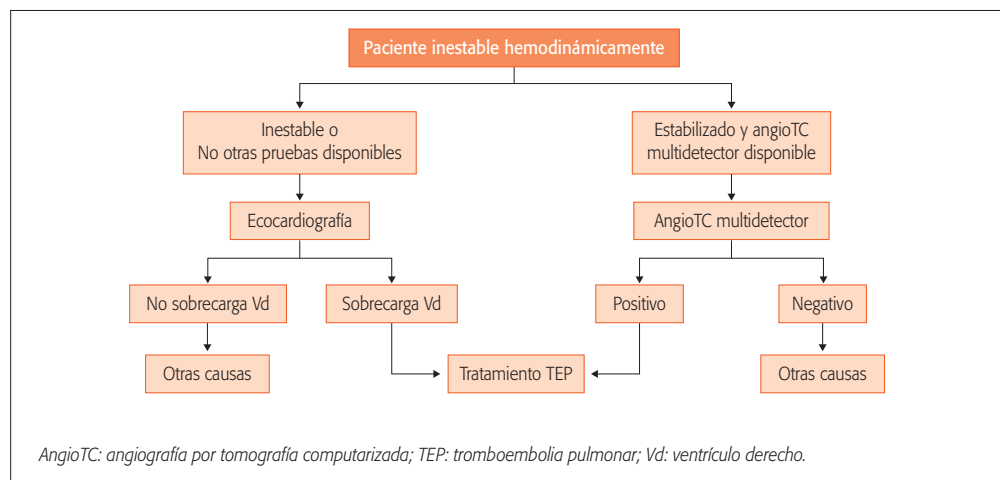


Figura 2C. Algoritmo diagnóstico para el paciente inestable hemodinámicamente con sospecha de tromboembolia pulmonar.

de la espiración (PEEP). Debemos utilizar volúmenes corrientes bajos (aproximadamente 6 ml/kg de peso corporal) en un intento de mantener la presión meseta (plateau) tele-inspiratoria por debajo de 30 cm H₂O. La evidencia experimental, serie de casos y casos clínicos aislados⁽²⁰⁾ sugiere que la circulación extracorpórea cardiopulmonar puede ser un procedimiento eficaz en EP masiva.

2. Anticoagulación

En los pacientes con EP aguda, se recomienda la anticoagulación, con el objetivo de evitar tanto la muerte precoz como la recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) sintomática o fatal. La duración estándar de la anticoagulación debe ser de al menos 3 meses. Dentro de este período, el tratamiento de la fase aguda consiste en la administración, durante los primeros 5-10 días, de la anticoagulación parenteral: heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM), o fondaparinux. La heparina parenteral debe solaparse con el inicio de un antagonista de la vitamina K (AVK) (warfarina o acenocumarol); como alternativa, tras el inicio de tratamiento con heparina se puede administrar un anticoagulante oral directo (DOAC: *direct oral anticoagulant*): dabigatran o edoxabán. Si decidimos iniciar tratamiento con rivaroxaban o apixaban, podemos emplearlo desde el inicio o tras la administración de HNF, HBPM o fondaparinux durante 1-2 días. En este último caso, en la fase aguda implica un incremento de dosis durante

las primeras 3 semanas (para rivaroxaban), o durante los primeros 7 días (para apixaban).

En algunos casos puede ser necesario el tratamiento extendido más allá de los 3 meses, o incluso de forma indefinida, para la prevención secundaria y/o después de sopesar el riesgo de recurrencia de cada paciente frente al riesgo de sangrado.

Anticoagulantes parenterales

En los pacientes con probabilidad clínica alta o intermedia para EP se debe iniciar la anticoagulación parenteral a la espera de los resultados de las pruebas de diagnóstico. La anticoagulación inmediata se puede lograr con anticoagulantes parenterales tales como HNF intravenosa, HBPM subcutánea, fondaparinux subcutánea. Normalmente se prefiere la HBPM o el fondaparinux, antes que la HNF, para la anticoagulación inicial en la EP, ya que conllevan un menor riesgo de inducir hemorragia mayor y heparina inducida trombocitopenia (TIH)⁽²¹⁾. Por otro lado, se recomienda la HNF para los pacientes en los que se considere la reperfusión primaria (fibrinólisis), o en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina, < 30 ml/min). Estas recomendaciones se basan en la corta vida media de la HNF, la facilidad de seguimiento de sus efectos anticoagulantes, y su rápida reversibilidad con sulfato de protamina.

La dosificación de HNF se ajusta en base al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)⁽²²⁾. Las HBPM aprobadas para el tratamiento de EP aguda

TABLA 6. Heparinas de bajo peso molecular aprobadas para el tratamiento de embolia de pulmón.					
Tipos de HBPM	Dalteparina	Enoxaparina	Tinzaparina	Bemiparina	Nadroparina
Nombre comercial	Fragmin	Clexane	Innohep	Hibor	Fraxiparina
Profilaxis					
• Bajo riesgo	2.500 UI	20 mg	3.500 UI (50-70 kg)	2.500 UI	3800 UI
• Alto riesgo	5.000 UI	40 mg	4.500 UI (> 70 kg)	3.500 UI	5700 UI (> 70 kg)
Dosis terapéutica c/12 h	100 UI/kg/12 h	1 mg/kg/12 h			85.5 UI/kg/12h
Dosis terapéutica c/24 h	200 UI/kg/24 h	1,5 mg/kg/24 h	175 UI/kg/24 h	115 UI/kg/24 h	171 UI/kg/24h

se enumeran en la tabla 6. La HBPM no necesita monitorización de rutina, pero la medida de la actividad anti-factor Xa (los niveles de anti-Xa) puede considerarse en determinadas situaciones (p. e. embarazo). El valor pico de la actividad anti factor Xa se debe medir 4 horas después de la última inyección. El objetivo es mantener unos niveles de 0,6 a 1,0 UI/ml para cuando la HBPM se administra dos veces al día, y de 1,0 a 2,0 UI/ml para cuando se administra una vez al día⁽²³⁾.

El fondaparinux es un inhibidor selectivo del factor Xa, que se administra una vez al día mediante inyección subcutánea en dosis ajustadas al peso, sin la necesidad de supervisión. En los pacientes con EP aguda y ninguna indicación para el tratamiento trombolítico, fondaparinux se asoció con resultados de ETV recurrente y hemorragia, similares a los obtenidos con UFH intravenosa⁽²⁴⁾. No se han documentado casos de TIH con fondaparinux. Fondaparinux subcutáneo está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), ya que se acumula y aumentará el riesgo de hemorragia. Esta acumulación también se produce en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de 30-50 ml/min) y, por lo tanto, la dosis debe reducirse en un 50% en estos pacientes⁽²⁵⁾.

Antagonistas de la vitamina K (AVK)

La anticoagulación oral debe iniciarse tan pronto como sea posible y preferiblemente en el mismo día que el anticoagulante parenteral. Los AVK: warfarina, acenocumarol, fenprocumona, fenindiona y flunidiona siguen siendo, hoy día, los principales anticoagulantes recetados para ETV⁽²⁶⁾. La anticoagulación con heparina no fraccionada, HBPM o fondaparinux debe solaparse durante al menos 5 días y hasta que el índice interna-

cional normalizado (INR) se encuentre entre 2,0-3,0 durante 2 determinaciones consecutivas.

La warfarina se puede iniciar con una dosis de 10 mg en los pacientes más jóvenes (por ejemplo, 60 años de edad) manejados de forma ambulatoria y con una dosis de 5 mg en pacientes de edad avanzada y en aquellos que estén hospitalizados. La dosis diaria se ajusta de acuerdo al INR medido en los 5-7 días posteriores, con el objetivo de mantener un nivel de INR de 2.0-3.0. Las pruebas farmacogenéticas rápidas pueden incrementar la precisión de la dosificación de la warfarina⁽²⁷⁾. En particular, las alteraciones en dos genes pueden influir en la variabilidad de dosificación de warfarina en más de un tercio de los pacientes⁽²⁸⁾. Los algoritmos farmacogenéticos incorporan el genotipo y la información clínica y recomiendan la dosis de warfarina de acuerdo con la integración de estos datos. No obstante, los resultados de ensayos clínicos parecen indicar que las pruebas de farmacogenética no mejoran la calidad de la anticoagulación. También sugieren que la dosificación en base a los datos clínicos del paciente es posiblemente superior a los regímenes de carga fijos, y señalan la necesidad de poner énfasis en la mejora de la infraestructura de la gestión de la anticoagulación mediante la optimización de los procedimientos que enlazan determinación de INR con el suministro de información al paciente y adaptar individualmente los ajustes de dosis.

Los nuevos anticoagulantes orales

Las características farmacodinámicas de los DOAC están resumidas en la tabla 7. En el ensayo clínico RE-COVER, el dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) se comparó con la warfarina en el tratamiento de ETV⁽³³⁾. No se observaron diferencias significativas en

TABLA 7. Características de los anticoagulantes orales directos.

Característica	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular (Da)	628	436	460	548
Unión a proteínas (%)	3	> 90	87	54
Biodisponibilidad (%)	6	80	50	50
T _{máx} (h)	2	3	3	1-feb
Semivida (h)	dic-17	9-dic	ago-15	9-nov
Excreción renal	80	33% fármaco inactivo	25	35
Dializable	Sí	No	No	No
Metabolismo CYP	No	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4	< 4% CYP3A4
Transporte de GP-P	Sí	Sí	Sí	Sí

sangrados mayores, aunque los pacientes con dabigatran presentaron menos sangrados de forma global (OR 0,71; IC 95% 0,59-0,85). Un estudio similar, RE-COVER II⁽³⁴⁾, reclutó 2.589 pacientes y confirmó estos resultados.

En los ensayos clínicos aleatorizados EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE^(35,36), se comparó el inhibidor directo del factor Xa rivaroxaban (15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día) vs. enoxaparina/warfarina en pacientes con ETV en un estudio abierto (*open-label study*) de no-inferioridad. El EINSTEIN-PE reclutó 4.832 pacientes con EP aguda sintomática, con o sin TVP. Para el objetivo primario de eficacia de ETV sintomático recurrente, rivaroxaban mostró no-inferioridad frente al tratamiento estándar. El principal objetivo de seguridad (sangrado mayor o no-mayor clínicamente relevante [CRNM]) fue similar en ambos grupos, pero la hemorragia grave fue menos frecuente en el grupo rivaroxaban, en comparación con el grupo de terapia estándar (1,1% vs. 2,2%, HR 0,49; IC del 95%: 0,31 a 0,79).

El ensayo clínico aleatorizado AMPLIFY comparó el inhibidor directo del Factor Xa apixaban (10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg una vez al día) vs. terapia convencional (enoxaparina / warfarina) en 5.395 pacientes con ETV agudo, 1.836 de los cuales se presentaron como EP⁽³⁷⁾. Apixaban demostró no-inferioridad frente a la terapia convencional para el objetivo primario de eficacia. La hemorragia mayor ocurrió, de forma significativa, con menos frecuencia en pacientes con apixaban (RR 0,31; IC 95%: 0,17 a

0,55; P= 0,001). También se observaron diferencias a favor del apixaban en el resultado compuesto de sangrado mayor y CRNM (RR 0,44; IC del 95%: 0,36-0,55; P= 0,001).

El estudio Hokusai-VTE comparó el inhibidor directo del Factor Xa edoxabán vs. terapia convencional en 8.240 pacientes con ETV agudo sintomático (3.319 de los cuales presentaron EP) que habían recibido durante al menos 5 días heparina⁽³⁸⁾. Edoxaban demostró no-inferioridad frente a la warfarina en el objetivo primario de eficacia de ETV recurrente sintomática o EP fatal. El objetivo principal de seguridad, hemorragia grave o CRNM, ocurrió con menos frecuencia en el grupo de edoxabán (HR 0,81; IC 95%: 0,71-0,94; P= 0,004). En resumen, los resultados de los ensayos clínicos utilizando DOACs para el tratamiento de la ETV indican que estos agentes no son inferiores (en términos de eficacia) y, posiblemente, más seguro (en particular en términos de hemorragia mayor) que el tratamiento estándar heparina/AVK⁽³⁹⁾. En todos los ensayos, en los pacientes con AVK se logró un TTR alto. Sin embargo, las poblaciones de estos estudios incluyó a pacientes relativamente jóvenes, muy pocos de los cuales tenían cáncer. En la actualidad, los DOACs se pueden ver como una alternativa al tratamiento estándar. En el momento de la redacción de este documento, rivaroxaban, dabigatrán y apixaban están aprobados para el tratamiento del ETV en la Unión Europea, y edoxabán está actualmente bajo revisión regulatoria. La experiencia con DOACs es aún limitada, pero se sigue acumulando en el tiempo.

3. El tratamiento trombolítico

El tratamiento trombolítico de la EP aguda restaura la perfusión pulmonar con mayor rapidez que la anticoagulación con heparina no fraccionada sola⁽⁴⁰⁾. La resolución precoz de la obstrucción pulmonar conduce a una reducción rápida de la presión de la arteria pulmonar y la resistencia, con una mejora concomitante de la función del ventrículo derecho (VD)⁽⁴⁰⁾. Los beneficios hemodinámicos de la trombólisis se observan en los primeros días. En los pacientes que sobreviven, estas diferencias no se evidencian una semana después del tratamiento⁽⁴¹⁾.

Las contraindicaciones para la trombólisis se muestran en la tabla 8. La mayoría de las contraindicaciones para la trombólisis deben considerarse como relativas en un paciente en situación vital, y EP de alto riesgo. Es preferible un régimen acelerado administrado durante 2 horas frente a las infusiones prolongadas de agentes trombolíticos de primera generación durante 12-24 horas^(42,43). Reteplasa y desmoteplasa han sido probados vs. el activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) en EP aguda, con resultados similares en términos de parámetros hemodinámicos. La tenecteplasa se ha utilizado frente a placebo en pacientes con EP de riesgo intermedio. En la actualidad, ninguno de estos agentes está aprobado para su uso en EP⁽⁴³⁾.

La infusión de heparina no fraccionada debe interrumpirse durante la administración de estreptoquinasa o uroquinasa, y sin embargo se puede continuar durante la infusión de rtPA. En los pacientes que recibieron HBPM o fondaparinux en el momento en que se inicia la trombólisis, la infusión de HNF debe retrasarse hasta 12 horas después de la última inyección de HBPM (dos veces al día), o hasta 24 horas después de la última HBPM o inyección de fondaparinux (si se administra una vez al día). Dado el riesgo de sangrado asociado con la trombólisis y la posibilidad de que puede ser necesario interrumpir o revertir el efecto anticoagulante de la heparina inmediatamente, parece razonable continuar la anticoagulación con heparina no fraccionada durante varias horas después del final del tratamiento trombolítico antes de cambiar a HBPM o fondaparinux⁽⁴³⁾.

En general, el 90% de los pacientes parecen responder de forma favorable a la trombólisis, en términos de mejoría clínica y ecocardiográfica en las 36 horas posteriores⁽⁴⁴⁾. Se ha observado mayor beneficio cuando se inicia el tratamiento dentro de las 48 horas

TABLA 8. Contraindicaciones para la trombólisis (fibrinólisis).

Contraindicaciones absolutas

- Antecedente de ictus hemorrágico o ictus de etiología desconocida
- Ictus isquémico en los 6 meses previos
- Lesión o tumor del sistema nervioso central
- Traumatismo mayor/cirugía/lesión en la cabeza en las 3 semanas previas
- Sangrado gastrointestinal en el mes previo
- Sangrado de origen desconocido

Contraindicaciones relativas

- Accidente isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos
- Tratamiento antocoagulante oral
- Embarazo o parto hace menos de una semana
- Lugar de punción no compresible
- Resucitación traumática
- Hipertensión refractaria (tensión arterial sistólica > 180 mmHg)
- Enfermedad hepática avanzada
- Úlcera péptica activa
- Endocarditis infecciosa

de aparición de los síntomas, pero la trombólisis todavía puede ser útil en pacientes hasta 14 días después de haberse iniciado los síntomas⁽⁴⁵⁾.

Una revisión de los ensayos clínicos aleatorios realizados antes de 2004 indicó que la trombólisis puede estar asociado con una reducción en la mortalidad o EP recurrente en pacientes de alto riesgo que se presentan con inestabilidad hemodinámica⁽⁴³⁾. En un estudio epidemiológico reciente, la mortalidad intrahospitalaria atribuible a EP fue menor en pacientes inestables que recibieron terapia trombolítica, en comparación con aquellos que no lo hicieron (RR 0,20; IC del 95%: 0,19-0,22; $P < 0,0001$)⁽⁴⁶⁾.

Respecto a los casos sin compromiso hemodinámico, los beneficios clínicos de trombólisis se han considerado como controvertidos durante muchos años. En un estudio comparativo aleatorizado de heparina vs. alteplasa en 256 pacientes normotensos con EP aguda y evidencia de disfunción del VD o hipertensión pulmonar (obtenida mediante el examen clínico, la ecocardiografía, o cateterismo cardiaco derecho) el tratamiento trombolítico redujo la incidencia de escalada a un tratamiento urgente (de 24,6% a 10,2%; $p = 0,004$), sin afectar a la mortalidad⁽⁴⁷⁾. Más recientemente, el ensayo clínico PEITHO⁽⁴⁸⁾, cuya variable principal de eficacia fue una variable compuesta por

mortalidad por todas las causas o colapso/descompensación hemodinámica en los 7 días después de la aleatorización, mostró una reducción de forma significativa con tenecteplasa (2,6% frente a 5,6% en el grupo placebo; $p=0,015$; OR 0,44; 95% IC: 0,23 a 0,88). Pero también mostró un 2% de ictus hemorrágico después del tratamiento trombolítico con tenecteplasa (frente al 0,2% en el grupo placebo) en pacientes con EP de riesgo intermedio-alto. Los sangrados mayores no intracraneales también se incrementaron en el grupo de tenecteplasa, en comparación con placebo (6,3% frente a 1,5%; $P < 0,001$)⁽⁴⁹⁾.

Una estrategia utilizando dosis reducida rtPA pareció ser seguro en el entorno de EP 'moderada' en un estudio que incluyó a 121 pacientes⁽⁵⁰⁾, y otro estudio con 118 pacientes con inestabilidad hemodinámica u "obstrucción pulmonar masiva" presentó resultados similares⁽⁵¹⁾. Un enfoque alternativo puede consistir en la trombólisis asistida por ultrasonidos, mediante catéter, utilizando pequeñas dosis de un agente trombolítico.

En los pacientes con trombos alojados en cavidades cardíacas derechas, los beneficios terapéuticos de la trombólisis siguen siendo controvertidos. Aunque algunas series muestran buenos resultados, en otros trabajos se documenta una mortalidad a corto plazo superior al 20%, a pesar de la trombólisis⁽⁴³⁾.

4. Embolectomía quirúrgica

Los equipos multidisciplinares que se implican de forma activa y precoz en la cirugía cardíaca han reintroducido recientemente el concepto de embolectomía quirúrgica para el EP de alto riesgo, y también para pacientes seleccionados con EP de riesgo intermedio-alto, sobre todo si la trombólisis está contraindicada o ha fallado. La embolectomía quirúrgica también se ha realizado con éxito en pacientes con trombos en el corazón derecho acabalgados en tabique interauricular de un foramen oval permeable⁽⁵²⁾.

Técnicamente, la embolectomía pulmonar es una intervención relativamente sencilla. El lugar de atención quirúrgica no parece tener un efecto significativo en los resultados quirúrgicos y, por lo tanto, los pacientes no necesitan ser trasladados a un centro cardiorráquico especializado si utilizan circulación extracorpórea. En aquellos casos con embolectomía antes del colapso hemodinámico, en los que se ha realizado un enfoque rápido y multidisciplinario, se han documentado unas tasas de mortalidad perioperatoria menores al

6%. La trombólisis perioperatoria aumenta el riesgo de sangrado, pero no es una contraindicación absoluta para embolectomía quirúrgica. Se han publicado series favorables a largo plazo en las que analizan la tasa de supervivencia después de la operación, la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la calidad de vida⁽⁵³⁾.

Los pacientes que presentan un episodio de EP aguda superpuesta a una historia de disnea de larga duración son propensos a sufrir de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Estos pacientes deben ser trasladados a un centro especializado para la endarterectomía pulmonar.

5. Tratamiento percutáneo dirigido por catéter

El objetivo del tratamiento intervencionista es la eliminación de los trombos que obstruyen las arterias pulmonares principales para facilitar la recuperación del VD y mejorar los síntomas y la supervivencia⁽⁵⁴⁾. Para los pacientes con contraindicaciones absolutas para la trombólisis, las opciones de intervención incluyen: 1) la fragmentación del trombo con catéter pigtail o catéter balón, 2) trombectomía reolítica con dispositivos de catéter hidrodinámico, 3) trombectomía de succión con catéteres de aspiración y 4) la trombectomía rotacional. Por otra parte, la trombólisis dirigida por catéter o la trombólisis farmacomecánica se pueden plantear como abordaje en pacientes sin contraindicaciones absolutas para la trombólisis.

Una revisión sobre el tratamiento intervencionista incluyó 35 estudios no aleatorizados que implican a 594 pacientes⁽⁵⁵⁾. El éxito clínico, definido como la estabilización de los parámetros hemodinámicos, la resolución de la hipoxia, y la supervivencia hasta el alta, fue del 87%. La contribución *per se* de la intervención mecánica del catéter para el éxito clínico es incierto, porque el 67% de los pacientes también recibieron trombólisis local adyuvante. El sesgo de publicación, probablemente implica infra-publicación de complicaciones mayores (afectando de forma documentada al 2% de las intervenciones), que pueden incluir la muerte por empeoramiento de la insuficiencia de VD, la embolización distal, la perforación de la arteria pulmonar con hemorragia pulmonar, complicaciones hemorrágicas sistémicas, taponamiento pericárdico, bloqueo cardíaco o bradicardia, hemólisis, nefropatía inducida por contraste, y complicaciones relacionadas

con la punción. El grado de recuperación temprana del VD después de la trombólisis de dosis baja dirigida por catéter parece comparable con los efectos de la trombólisis sistémica estándar⁽⁵⁶⁾. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado de 59 pacientes con riesgo intermedio, en comparación con el tratamiento con heparina sola, la trombólisis acelerada por ultrasonidos y dirigida por catéter redujo significativamente la relación dimensión VD/VI subanular entre el inicio y las 24 horas de seguimiento sin un aumento en las complicaciones hemorrágicas⁽⁵⁷⁾.

6. Filtros venosos

Los filtros venosos se colocan generalmente en la porción infrarrenal de la vena cava inferior (VCI). Si un trombo se identifica en las venas renales, se puede indicar la colocación suprarrenal. Los filtros venosos están indicados en pacientes con EP que tienen contraindicaciones absolutas a fármacos anticoagulantes, y en pacientes con EP recurrente confirmada objetivamente a pesar del tratamiento anticoagulante adecuado. Los estudios observacionales sugieren que la inserción de un filtro venoso podría reducir las tasas de mortalidad por EP en la fase aguda, beneficio que posiblemente sea a costa de un mayor riesgo de recurrencia de ETV⁽⁵⁸⁾. Las complicaciones asociadas con filtros permanentes de la VCI son comunes, aunque raramente son mortales. En general, las complicaciones tempranas —que incluyen trombosis en la zona de inserción— ocurren en aproximadamente el 10% de los pacientes. La colocación de un filtro en la vena cava superior conlleva el riesgo de taponamiento pericárdico. Las complicaciones tardías son más frecuentes e incluyen TVP recurrente en aproximadamente el 20% de los pacientes y el síndrome post-trombótico en hasta un 40%. La oclusión de la vena cava inferior afecta a aproximadamente el 22% de los pacientes a los 5 años y 33% a los 9 años, independientemente del uso y duración de la anticoagulación⁽⁵⁹⁾.

Los filtros no permanentes de VCI se clasifican como dispositivos temporales o recuperables. Los filtros temporales deben ser retirados a los pocos días de colocarse, mientras que los filtros recuperables se pueden dejar en su lugar por períodos más largos. Cuando se utilizan filtros no permanentes, se recomienda que se retiren tan pronto como sea seguro iniciar de nuevo el tratamiento anticoagulante. A pesar de esto, a menudo se dejan *in situ* durante períodos

más largos, con una tasa de complicación tardía de al menos el 10%; esto incluye la migración del filtro, la inclinación o la deformación, la penetración en la pared de la vena cava por las extremidades de filtro, fracturación del filtro y la embolización de fragmentos, y trombosis del dispositivo⁽⁴³⁾.

No hay datos que apoyen el uso rutinario de filtros venosos en pacientes con trombos flotantes en las venas proximales. En una serie, en pacientes con EP que recibieron tratamiento anticoagulante adecuado sola (sin filtro venoso), la tasa de recurrencia fue baja (3,2%)⁽⁶¹⁾. Tampoco hay evidencia que apoye el uso de filtros de VCI en los pacientes programados para la trombólisis sistémica, embolectomía quirúrgica o tromboendarterectomía pulmonar.

7. Alta precoz y tratamiento domiciliario

Cuando consideramos el alta precoz y ambulatorio de los pacientes con EP aguda, la cuestión crucial es seleccionar aquellos pacientes que están en el grupo de bajo riesgo de presentar un evento adverso precoz. Se han desarrollado una serie de modelos de predicción de riesgo⁽⁶²⁾. De ellos, el PESI es la puntuación más ampliamente validada a día de hoy. Un ensayo clínico aleatorizado empleó un PESI bajo (clase I o II) como uno de los criterios de inclusión para el tratamiento domiciliario de EP aguda. La forma simplificada de este índice (sPESI) posee una alta sensibilidad para la identificación de EP de bajo riesgo, pero su valor para la selección de candidatos para el alta precoz y tratamiento domiciliario no se ha investigado directamente. Los criterios Hestia comprenden un conjunto de parámetros clínicos que se pueden obtener fácilmente a la cabecera del paciente. En un estudio de un solo brazo que utiliza estos criterios para seleccionar a los candidatos para el tratamiento en el domicilio, la tasa de ETV recurrente fue de 2,0% (0,8-4,3%) en pacientes con EP agudo que fueron dados de alta dentro de 24 horas⁽⁶³⁾. Los criterios Hestia aún no tienen una validez externa.

El valor de NT-proBNP como biomarcador de laboratorio para la selección de candidatos para tratamiento en el domicilio se ha evaluado en un estudio de un solo brazo en el que, de los 152 pacientes clínicamente definidos como EP de muy bajo riesgo y niveles de BNP < 500 pg/ml, ninguno murió o sufrió ETV recurrente o complicaciones hemorrágicas mayores durante los tres meses de seguimiento.

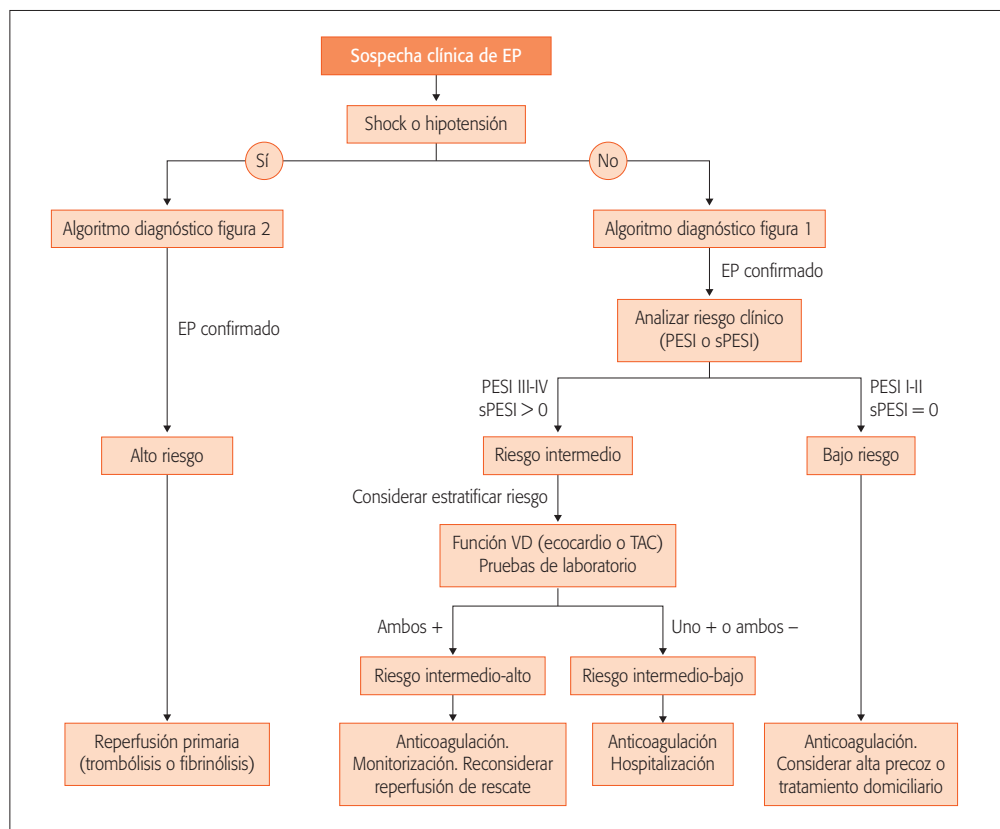


Figura 3. Estrategias de manejo de EP ajustado por riesgo. (Modificado de Referencia 43).

El valor de las pruebas de imagen (ecocardiografía o tomografía computarizada) para excluir disfunción del VD antes del alta precoz no se han investigado en ensayos clínicos.

En general, la proporción de pacientes seleccionados que fueron identificados como elegibles para el tratamiento en casa varió desde 13-51%⁽⁶⁴⁾. Dos de los estudios fueron aleatorizados, a realizar tratamiento en el hospital durante solo 3 días (seguido de alta al domicilio) o una estancia hospitalaria ‘completa’⁽⁶⁵⁾, mientras que el otro estudio les asignó recibir anticoagulación, ya fuese totalmente ambulatoria (dados de alta dentro de las 24 horas del diagnóstico) o en parte en hospital⁽⁶⁶⁾. El primero de estos estudios, en el que se utilizó una escala de predicción prospectiva para definir bajo riesgo, se terminó prematuramente debido a un aumento de la tasa de mortalidad a corto plazo en el brazo-alta temprana; dos pacientes (2,8%) en este brazo murieron temprano, uno de sangrado

gastrointestinal y el otro como resultado de un paro cardíaco en presencia de un trombo corazón derecho. La mortalidad global fue del 4,2% en el grupo-alta precoz, en comparación con 8,3% en el brazo de hospitalización⁽⁶⁵⁾. En el segundo ensayo, que fue completado, hubo una muerte no relacionada con ETV en cada grupo de tratamiento (0,6%). En cuanto a ETV recurrente no fatal, lo presentó un paciente en el grupo ambulatorios (0,6%), y ninguno en el grupo hospitalario⁽⁶⁶⁾. En un meta-análisis de 14 estudios (sobre todo cohortes), las incidencias agrupadas de ETV recurrente, hemorragia grave y la mortalidad total no difirió significativamente entre los pacientes ambulatorios, los pacientes dados de alta precozmente, y los tratados como ingresados⁽⁶³⁾.

8. Las estrategias terapéuticas

Un algoritmo de las estrategias terapéuticas recomendadas para EP aguda se muestra en la figura 3.

La embolia pulmonar con shock o hipotensión (embolia pulmonar de alto riesgo)

Los pacientes con EP que presentan shock o hipotensión tienen alto riesgo de muerte en el hospital, sobre todo durante las primeras horas después del ingreso. El tratamiento de perfusión primaria, en particular la trombólisis sistémica, es el tratamiento de elección para los pacientes con EP de alto riesgo. En pacientes con contraindicaciones para la trombólisis, y en aquellos en los que la trombólisis no ha logrado mejorar estado hemodinámico se recomienda la embolectomía quirúrgica (si la experiencia y los recursos quirúrgicos están disponibles). Como alternativa a la cirugía, se debe considerar el tratamiento percutáneo dirigido por catéter si hay experiencia con este método y los recursos adecuados están disponibles. En estos casos, las decisiones de tratamiento deben ser realizadas por un equipo interdisciplinario que involucra un cirujano torácico o cardiólogo intervencionista, según corresponda.

La embolia pulmonar sin shock o hipotensión (embolia pulmonar de riesgo intermedio o bajo)

Para la mayoría de los casos de EP aguda sin compromiso hemodinámico, el tratamiento de elección es la HBPM o fondaparínux, administrado por vía subcutánea en dosis ajustadas al peso sin vigilancia, a menos que haya una insuficiencia renal grave.

Los pacientes que no sufren de shock o hipotensión requieren una mayor estratificación del riesgo después de que se haya confirmado el diagnóstico de EP. En estos pacientes, la evaluación de riesgos debe comenzar con una puntuación clínica con una escala validada, preferiblemente el PESI o sPESI.

Los pacientes de bajo riesgo en el PESI clase I o II, y, probablemente, los que tienen sPESI de 0, deben ser considerados para el alta precoz y el tratamiento ambulatorio, si esto parece factible basado en el cumplimiento anticipado del paciente, así como su entorno familiar y social. Para el resto de los pacientes, se debe considerar la evaluación de la función del VD por ecocardiografía (o angio-TC) y la prueba de troponina cardíaca.

Los pacientes con EP aguda con ecocardiograma o tomografía computarizada que indica disfunción del VD, y determinación de troponina cardíaca positiva los

posicionan en el grupo de riesgo intermedio-alto⁽⁶⁷⁾. Una dosis completa de terapia trombolítica sistémica (tratamiento de perfusión primaria) puede potencialmente prevenir una descompensación hemodinámica mortal o colapso en estos pacientes, pero este beneficio se ve contrabalanceado por un alto riesgo de ictus hemorrágico o sangrado mayor no intracraneal⁽⁶⁷⁾. De acuerdo con esto, la trombólisis sistémica no se recomienda de forma rutinaria como tratamiento primario para pacientes con PE de riesgo intermedio-alto, pero se debe considerar si aparecen signos clínicos de descompensación hemodinámica. La embolectomía pulmonar quirúrgica o el tratamiento percutáneo dirigido por catéter pueden considerarse procedimientos alternativos de "rescate" para los pacientes con EP de riesgo intermedio-alto, en los que la descompensación hemodinámica parece inminente y el riesgo de sangrado esperado bajo la trombólisis sistémica es alto.

Otros marcadores de laboratorio, tales como BNP, NT-proBNP and H-FABP, también se demostrado poseer valor pronóstico aditivo a los parámetros clínicos y de imagen en estudios de cohortes. Sus potenciales implicaciones terapéuticas aún no se han investigado en ensayos prospectivos.

En pacientes normotensos con PESI Clase III o superior, o sPESI de al menos 1, en el que el ecocardiograma (o angio-TC) o la troponina cardíaca o ambos son normales pertenecen a un grupo de riesgo intermedio-bajo. En este grupo, la anticoagulación está indicada, pero no el tratamiento de perfusión primaria (trombólisis). No hay evidencia que sugiera que el reposo en cama tiene ningún efecto beneficioso sobre la evolución clínica de estos pacientes.

Duración de la anticoagulación

El objetivo del tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV es prevenir la recurrencia de ETV. Los AVK se utilizan en la mayoría de los casos, aunque se prefiere la HBPM en pacientes con ETV y cáncer⁽⁴³⁾. Tres nuevos agentes anticoagulantes orales se han evaluado en el tratamiento prolongado de ETV. La mayoría de los estudios centrados en la anticoagulación a largo plazo de ETV han incluido pacientes con TVP, con o sin PE, y solo un estudio centrado específicamente en pacientes con EP⁽⁶⁸⁾. La incidencia de ETV recurrente no depende de la manifestación clínica del primer evento (es decir, es similar después de EP y después de TVP); sin embargo, en los pacientes que han sufrido

EP, la recurrencia de la ETV será más frecuente como EP, mientras que, en los pacientes que han sufrido TVP, tiende a repetirse con más frecuencia como TVP.

Los ensayos clínicos han evaluado diferentes duraciones del tratamiento anticoagulante para ETV. Las principales conclusiones de estos estudios fueron: a) los pacientes con ETV deben recibir por lo menos 3 meses de tratamiento anticoagulante, b) después de la retirada del tratamiento anticoagulante tras 6 o 12 meses de tratamiento, el riesgo de recurrencia es similar a cuando el paciente solo realiza tratamiento durante 3 meses y c) el tratamiento indefinido reduce el riesgo de ETV recurrente en un 90%, pero este beneficio se ve parcialmente compensado por un riesgo anual de sangrado mayor $\geq 1\%$. En general, los AVK son muy eficaces en la prevención de ETV recurrente durante el tratamiento, pero no eliminan el riesgo de recurrencia posterior después de la interrupción de tratamiento⁽⁴³⁾. De este modo, los anticoagulantes se interrumpen cuando la percepción del riesgo de sangrado relacionado con la anticoagulación y las molestias de permanecer en tratamiento supere el riesgo de ETV recurrente.

El cáncer activo es un importante factor de riesgo para la recurrencia de ETV. La tasa de recurrencia es aproximadamente un 20% durante los primeros 12 meses después del evento trombótico⁽⁶⁹⁾. Por lo tanto, los pacientes con cáncer son candidatos para el tratamiento anticoagulante indefinido después de un episodio inicial de ETV. En un ensayo aleatorizado de pacientes con TVP y el cáncer, la HBPM dalteparina, a una dosis de 200 U/kg una vez al día durante 4-6 semanas, seguido por el 75% de la dosis inicial una vez al día durante un máximo de 6 meses, fue más eficaz que la warfarina en la prevención de ETV recurrente. En consecuencia, se recomiendan al menos 3-6 meses de tratamiento con HBPM para pacientes con ETV y cáncer. El tratamiento óptimo a partir de los 6 meses es menos claro, pero se recomienda tratamiento con HBPM o AVK siempre que el cáncer se considere activo.

Con la excepción de los pacientes con cáncer, el riesgo de ETV recurrente después de la interrupción del tratamiento se relaciona con las características de la ETV. Un estudio que siguió a los pacientes con un primer episodio de EP aguda encontró que la tasa de recurrencia después de la interrupción del tratamiento fue de aproximadamente 2,5% por año después de EP asociada

con factores de riesgo reversibles en comparación con el 4,5% por año después EP no provocado⁽⁶⁸⁾. La ETV pasa a ser "provocado" en presencia de un factor de riesgo temporal o reversible (como la cirugía, traumatismo, inmovilización, embarazo, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal) en el momento del diagnóstico, y "no provocado" si no se identifica un precipitante claro. Para los pacientes con EP provocada, es preferible el tratamiento con AVK durante 3 meses. En general, no se recomienda el tratamiento durante más de 3 meses, a condición de que el factor de riesgo transitorio ya no exista⁽⁶⁸⁾. La evaluación del riesgo de recurrencia en pacientes con ETV no provocada es más compleja. Los siguientes factores de riesgo pueden ayudar a identificar a los pacientes en mayor riesgo relativo de recurrencia a largo plazo (1,5 -2,0): 1) uno o más episodios previos de ETV, 2) el síndrome antifosfolípido, 3) la trombofilia hereditaria y 4) la trombosis residual en las venas proximales. Se documentó que la persistencia de la disfunción del VD al alta hospitalaria según la evaluación de ecocardiografía podría ser un factor de riesgo adicional para la recurrencia después de EP. Por otro lado, un dímero D negativo un mes después de la retirada de los AVK parece ser un factor protector para la recurrencia de la ETV (RR= 0,4)⁽⁷⁰⁾. Entre los portadores de trombofilia, los pacientes con lupus anticoagulante, los que tienen un déficit confirmado de proteína C o proteína S, y los pacientes con factor de homocigotos V Leiden o el gen homocigotos G20210A de la protrombina (PTG20210A), pueden ser candidatos para tratamiento anticoagulante indefinido después de una primera ETV no provocada. No hay evidencia de beneficio clínico del tratamiento anticoagulante prolongado para los portadores del factor V Leiden heterocigoto o PTG20210A heterocigoto.

No hay escalas que evalúen adecuadamente el riesgo de sangrado en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante para ETV. Con base en la evidencia disponible actualmente, los factores de riesgo incluyen: a) edad avanzada (particularmente >75 años), b) sangrado gastrointestinal previo (sobre todo si no se asocia con una causa reversible o tratable), c) ictus previo, ya sea hemorrágico o isquémico, d) la enfermedad renal o hepática crónica, e) el tratamiento antiplaquetario concomitante (que hay que evitar, si es posible), f) otra enfermedad aguda o crónica grave, g) pobre control de la anticoagulación y h) la vigilancia subóptima de la terapia anticoagulante. Basado en el

equilibrio entre el riesgo de recurrencia de ETV y la de sangrado, los pacientes con EP no provocado deben ser tratados con AVK durante al menos 3 meses. Después de este período, se debe considerar la terapia anticoagulante indefinida para los pacientes con un primer evento de TVP proximal o EP no provocada y un bajo riesgo de sangrado, siempre que ello sea compatible con la preferencia del paciente. Cabe destacar que el término "anticoagulación indefinida" no es sinónimo de "tratamiento de por vida"; simplemente indica que la duración del tratamiento no se puede definir a los tres meses de seguimiento después del evento agudo. En estos pacientes, la opción de retirar el tratamiento anticoagulante debe ser re-evaluado periódicamente, basado en el equilibrio dinámico entre los riesgos de recurrencia y sangrado. Se recomienda tratamiento de por vida en la mayoría de los pacientes con una segunda ETV no provocada.

La aspirina (tras tratamiento anticoagulante estándar) se asoció con una reducción del 30-35% en el riesgo de recurrencia después de la TVP y/o EP no provocado^(71,72). Esto corresponde a menos de la mitad de la reducción del riesgo alcanzado por los anticoagulantes orales. Por otra parte, las tasas de hemorragia asociados con la aspirina fueron bajos.

BIBLIOGRAFÍA

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107: 14-18.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997; 350: 1795-8.
- Grebe MT. Compression sonography for the exclusion of deep vein thrombosis. Can I trust my eyes?. *Thromb Haemost*. 2003; 89: 206-7.
- The diagnosis approach to acute venous thromboembolism. Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1043-66.
- Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, Courtney DM. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study. *Ann Emerg Med*. 2002; 39: 144-52.
- Kelly J, Rudd A, Lewis RG, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 747-56.
- Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al; American College of Chest Physicians. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (Suppl): e351S-418S.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000; 83: 416-20.
- 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.
- Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis pulmonary embolism: State of the Art. *Radiology*. 2004; 230: 329-37.
- Stein PD, Woodard PK, Hull RD, Kayali F, Weg JG, Olson RE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism: an in-depth review. *Chest*. 2003; 124: 2324-8.
- Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. PLOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010; 152: 434-43.
- Uresandi F, et al. National Consensus on Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients With Pulmonary Thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 534-47.
- Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 691-700.
- Konstantinides S, Torbicki A, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35: 3033-80.
- 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.
- 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.
- Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 130-6.
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998; 97: 1946-51.
- Delnoij TS, Accord RE, Weerwind PW, Donker DW. Atrial trans-septal thrombus in massive pulmonary embolism-salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolism. A bridge to right-sided cardiovascular adaptation. *Acute Card Care*. 2012; 14: 138-40.
- 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.

22. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weightbased heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1645-9.
23. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med.* 1995; 15: 119-23.
24. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Pio-vella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1695-702.
25. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JL, 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: e24S-43S.
26. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. 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.
27. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol.* 2010: 2804-12.
28. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30: 375-86.
29. Anderson JL, Home BD, Stevens SM, Woller SC, Samuelson KM, Mansfield JW, et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation.* 2012; 125: 1997-2005.
30. Verhoef TJ, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2304-12.
31. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2283-93.
32. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2294-303.
33. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2342-52.
34. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014; 129: 764-72.
35. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-510.
36. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1287-97.
37. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 799-808.
38. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1406-15.
39. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, et al. 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.
40. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993; 341: 507-11.
41. 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.
42. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 1057-63.
43. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014; 35: 3033-69.
44. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legallery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006; 129: 1043-50.
45. 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.
46. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med.* 2012; 125: 465-70.
47. 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.
48. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1402-11.

49. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 459-68.
50. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPEIT" Trial). *Am J Cardiol.* 2013; 111: 273-7.
51. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. 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.
52. 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.
53. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevaearai H, Weber A, et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 43: 90-4.
54. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation.* 2011; 124: 2139-44.
55. 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.
56. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2014; 35: 758-64.
57. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014; 129: 479-86.
58. Muriel A, Jimenez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S, et al.; 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.
59. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci.* 2005; 330: 82-7.
60. PREPIC StudyGroup. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 1500-7.
64. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J.* 2012; 40: 742-9.
65. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, Cabezu MA, Oribe M, Nauffal D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010; 126: e1-e5.
66. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011; 378: 41-8.
67. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1402-11.
68. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 19-25.
69. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3078-83.
70. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1780-9.
71. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1959-67.
72. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1979-87.
73. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 709-18.
74. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-510.
75. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 699-708.