

## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

### Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

### Everything you always wanted to know about pulmonary embolism (but were afraid to ask)

María Fernanda Barboza-Dávalos,<sup>1</sup> Nikolai Emmanuel Bayro-Jablonski,<sup>1</sup> Jonahí Siloé Serrano-Heredia,<sup>1</sup> Jennifer Haydeé Yañez-Salazar<sup>1</sup>

Editoras: Allison Abril Cibrián-Suárez,<sup>1</sup> Maureen Yolanda Salas-Isaac<sup>1</sup>

Aceptado, julio 1, 2021; publicado, enero 1, 2022.

**Cómo citar este artículo:** Barboza-Dávalos MF, Bayro-Jablonski NE, Serrano-Heredia JS, Yañez-Salazar JH. Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar). *Ósmosis Revista Médica Estudiantil*. 2022; 1(1): 28-54.

La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es un proyecto de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

#### Keywords

Pulmonary embolism  
Review  
Anticoagulant drugs  
Venous thromboembolism  
Disease management

#### Correspondencia:

Jennifer Haydeé Yañez-Salazar.  
yanezjennifer2@gmail.com

<sup>1</sup> Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Jalisco, México

#### Abstract

Pulmonary embolism (PE) is a venous thromboembolic (VTE) disease with a clinical spectrum which ranges from the asymptomatic presentation to a massive event characterized by obstructive shock and high mortality. For patients with malignancy, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), heart failure, or with advanced age, the mortality can rise even to 30%, while in the absence of comorbidities (15% of VTE cases) it diminishes to <2% in the first year. The risk factors that favor instauration of an acute PE are diverse and comprise intra and extrahospitalary conditions. Of which, up to 75% are preventable because of their easy identification and chance to be treated with anticoagulants agents. The diagnosis and treatment, although well-founded in practice guidelines and scoring systems, they still are a challenge to the doctor due to short-term adverse events, as the worsening of the patient's condition, recurrent PE and death, and those related to the use of anticoagulants and thrombolytic drugs.

## Resumen

La tromboembolia pulmonar (TEP) aguda es una enfermedad tromboembólica venosa (ETV) con un espectro de presentación clínica que comprende desde lo asintomático hasta el evento masivo caracterizado por choque obstructivo y una alta mortalidad. En pacientes con cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca, o edad avanzada, la mortalidad puede elevarse hasta 30%, mientras que en ausencia de comorbilidades (15% de los casos de ETV) es <2% en el primer año. Los factores de riesgo que propician la instauración de una TEP aguda son diversos e incluyen condiciones que tienen lugar tanto en el entorno intra como extrahospitalario. Del total de casos de ETV, hasta el 75% son prevenibles gracias a la relativa facilidad para identificarlos y manejarlos adecuadamente con medidas antitrombóticas. El diagnóstico y tratamiento, si bien se encuentran fundamentados en lo propuesto por las guías de práctica clínica y sistemas de puntuación, no dejan de representar un reto para el médico debido a los eventos adversos a corto plazo, como lo son el empeoramiento del estado clínico, la recurrencia y la muerte, y aquellos relacionados con los fármacos anticoagulantes y trombolíticos.

**Palabras clave:** Tromboembolia pulmonar, revisión, anticoagulantes, enfermedad tromboembólica venosa, manejo de la enfermedad.

## Metodología

Las referencias citadas aquí provienen de los artículos seleccionados de la búsqueda que fue realizada en la base de datos *PubMed* a partir de los descriptores "*pulmonary embolism*", "*epidemiology*", "*clinical features*", "*clinical presentation*", "*diagnosis*", "*imaging*", "*treatment*", "*management*", "*prophylaxis*" y "*prognosis*". Como criterios de inclusión se consideraron aquellos metaanálisis, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica en español e inglés publicados entre el 2000 y 2020. Así mismo, a partir de la bibliografía inicialmente recabada se agregaron más artículos de relevancia para la presente revisión. La inclusión y exclusión del material resultante de la búsqueda fue a discreción de los autores.

## Introducción

La tromboembolia pulmonar (TEP) aguda es una patología con un espectro de presentación clínica que comprende desde lo asintomático hasta el evento masivo caracterizado por choque obstructivo y una alta mortalidad. Los factores de riesgo que propician la instauración de esta enfermedad tromboembólica venosa (ETV) son diversos e incluyen condiciones que tienen lugar

tanto en el entorno intra como extrahospitalario. En conjunto, estas variables que influyen en el desarrollo y reconocimiento de la TEP no dejan de representar un reto para el diagnóstico y tratamiento. En concordancia con esta premisa, y con el propósito de proveer información de utilidad para el aprendizaje y práctica, presentamos esta revisión de la bibliografía existente sobre la TEP aguda.

## Epidemiología

La ETV es la tercera patología cardiovascular potencialmente mortal más frecuente, justo después de la cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular, con una incidencia anual de 100-200/100,000 habitantes y una mortalidad estimada de 50,000-200,000 pacientes anuales en Estados Unidos.<sup>1-3</sup> Dicha enfermedad comprende a su vez a dos entidades nosológicas, la TEP y la trombosis venosa profunda (TVP).<sup>3</sup> Por su patogenia compartida, usualmente una de estas presentaciones suele anteceder a la otra, o bien, se presentan de manera simultánea (60-82% de los casos).<sup>2,4,5</sup>

Con respecto a las condicionantes demográficas, la incidencia en hombres es más alta que en mujeres (13 contra 11/10,000 al año) en mayores de

## Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

45 años, mientras que por debajo de esta edad puede ser más común en mujeres, debido a que el embarazo y puerperio acarrea 5-10 veces más probabilidad de una TEP.<sup>2,6</sup> En pacientes mayores de 75 años, independientemente del sexo, la incidencia de TEP aumenta de manera significativa y llega a ser de 5-6/1,000 personas; mientras que en menores de 15 años la tasa es tan solo de 5/100,000 al año.<sup>7,8</sup> Además de estas variables asociadas, se ha descrito que el riesgo de cursar con una ETV en hispanos y asiáticos es menor en un 30% y 80%, respectivamente, que el de los caucásicos.<sup>9</sup> Siendo estos últimos, junto con los afroamericanos, quienes cuentan con la mayor incidencia y mortalidad por TEP aguda.<sup>2</sup>

Entre la TEP y la TVP, se reconoce a la primera como la presentación más grave al poseer una tasa de mortalidad a 3 meses del 15% según el Registro Internacional de Tromboembolismo Pulmonar (ICOPER, por sus siglas en inglés).<sup>3,10</sup> En pacientes con cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca, o edad avanzada, la mortalidad puede elevarse hasta 30%, mientras que en ausencia de comorbilidades (15% de los casos de ETV) es <2% en el primer año.<sup>11</sup>

Aunado a estas condiciones que complican el tratamiento, el examen físico y la anamnesis no siempre ofrecen la información necesaria para el diagnóstico y manejo. Un ejemplo claro de esto son las TEP asintomáticas (1 de cada 3 casos).<sup>4</sup> Las cuales, debido a su bajo o nulo índice de sospecha, tienden a ser hallazgos exclusivos del estudio *post mortem*. Tal como se ha reflejado en la mayoría de los estudios clínicos, donde la relación 2:1 sobre la incidencia entre TVP y TEP tiende a invertirse en presencia de hallazgos anatomopatológicos.<sup>8</sup>

Dentro de las presentaciones sintomáticas, la TEP puede figurar como un evento masivo causante de muerte súbita en el 25% de los casos o como un evento que resuelve completa o parcialmente. En este último escenario, la progresión de la enfermedad puede dirigirse hacia el desarrollo de una hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.<sup>1,3,11</sup>

A pesar de la disminución significativa en la mortalidad (de 25% a 1-5%) que la resolución

completa de la TEP conlleva, se estima que el 13% de los pacientes presentarán recurrencia de cualquier manera después de un año, 23% a los 5 años y 30% a 10 años; mismos porcentajes que son más altos en presencia de cáncer, fallo en la terapia de anticoagulación, niveles del dímero D elevados o una TEP idiopática.<sup>1,3</sup>

### Factores de riesgo

Por tratarse de dos presentaciones que conforman una misma enfermedad, la tríada de Virchow es el común denominador en este caso para el análisis de la etiopatogenia. Si bien estos mecanismos -hipercoagulabilidad, lesión endotelial y estasis- pueden ser propiciados por diversos factores, el fenómeno de la trombosis también puede ocurrir sin algún antecedente de importancia. Por esto, una TEP puede ser clasificada como no provocada (idiopática) o provocada (secundaria) por factores hereditarios o adquiridos (temporales o permanentes).<sup>1,2</sup> Siendo los últimos los más comunes, puesto que el 94% de los pacientes se presenta con más de uno de esta clase (ver tabla 1).<sup>12</sup>

Las situaciones citadas como las principales causantes de inmovilización, con su consecuente estasis sanguínea, son los viajes de larga duración (>6 horas) y las hospitalizaciones.<sup>2</sup> Por su parte, en el proceso quirúrgico como factor desencadenante, son las características intrínsecas del paciente y la activación de la coagulación secundaria al daño tisular los causantes del incremento (cinco veces más) de la incidencia de TEP durante el periodo perioperatorio.<sup>13</sup> En especial durante las cirugías mayores, donde la TEP alcanza una tasa de mortalidad a 30 días entre 16.9-31%; siendo los procedimientos más riesgosos los neuroquirúrgicos ( $\leq 4\%$  de las operaciones conducen a una TEP), y los ortopédicos (0.7-30%). De estos, se incluyen a la artroplastia total de rodilla (1.8-7%), reparación de fractura de cadera (4.3-24%) y artroplastia total de cadera ( $\leq 30\%$ ).<sup>2,13</sup>

Por otro lado, en los últimos años se ha descrito que los procedimientos oncoquirúrgicos -y las mismas neoplasias malignas- aumentan la posibilidad de una TEP y se asocian al 20% de las ETV totales.<sup>14</sup> Ya que estas cifras no sugieren una

## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

causa emergente sino una mejor caracterización de las TEP gracias a los avances en el estudio oncológico, se han sugerido diversos criterios para determinar en qué casos es beneficioso buscar de manera dirigida una neoplasia maligna en el paciente con TEP idiopática.<sup>2,15</sup> Entre las indicaciones para considerar hacer una tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis se incluyen a los pacientes con TVP en abdomen o en ambas piernas, con TEP idiopática (porque implica un riesgo 4-7 veces mayor de un diagnóstico de cáncer dentro de los próximos 6-12 meses), y a los casos de TEP recurrente (los pacientes con cáncer tienen dos veces más riesgo de recurrencia).<sup>6,15</sup>

Dentro de las neoplasias más asociadas -y a las que se les adjudica un carácter trombofílico- está el cáncer de páncreas, pulmón, cerebro y ovario. También, aquellos bajo tratamiento quimioterapéutico o con uso de factores hematopoyéticos son población de riesgo.<sup>1,2,6</sup> Además de estos fármacos relacionados, se ha reportado que la terapia de reemplazo hormonal combinada duplica el riesgo de ETV, mientras que el uso de anticonceptivos orales lo cuatuplica. En conjunto, estos compuestos hormonales contribuyen con 2-3 casos de ETV por cada 10,000 personas.<sup>16</sup>

Entre otras presentaciones clínicas que propician un estado de hipercoagulabilidad se incluye a la policitemia vera, trombocitemia esencial, anemia falciforme, hiperhomocisteinemia, coagulación intravascular diseminada, y a las enfermedades autoinmunes, como lupus, síndrome de antifosfolípidos, enfermedad celíaca, enfermedad de Behcet, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y púrpura trombótica trombocitopénica. Igualmente, en este contexto de enfermedad se contempla a los factores pro-inflamatorios que también predisponen a las demás enfermedades cardiovasculares: tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes mellitus y aterosclerosis.<sup>1,6</sup>

Por último, dentro de la categoría de factores hereditarios, las principales condiciones protrombóticas causantes de TEP en la población caucásica son el factor V Leiden G1691A (*Odds Ratio* [OR] 1.41; Intervalo de Confianza [IC] 95% 1.03

Factores de riesgo	% Pacientes con TEP positiva
Inmovilización	25%
Viaje >4 h en el último mes	12%
Cirugía ≤3 meses	21%
Neoplasia maligna (exceptuando cáncer de pulmón)	19%
Tromboflebitis	10%
Trauma en extremidad inferior y pelvis ≤ 3 meses	8%
Tabaquismo	3%
Manejo venoso central ≤3 meses	12%
EVC, paresia o parálisis en extremidades inferiores	4%
TEP previa	4%
Insuficiencia cardíaca	5%
EPOC	5%
Cáncer de pulmón	3%

**Tabla 1.** Factores de riesgo adquiridos identificados en pacientes con TEP. Tomado de Stein *et al.*<sup>12</sup>

TEP: Tromboembolia pulmonar. EVC: Evento vascular cerebral. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

-1.94), la protrombina G20210A (OR 2.16; IC 95% 1.27-3.69), la enzima metilentetrahidrofolato reductasa C677T/TT (OR 2.36; IC 95% 1.03-5.42), entre otras alteraciones funcionales, como las que también afectan a las proteínas C y S, y a la antitrombina III.<sup>2,7,17</sup>

Los factores de riesgo hereditarios, a diferencia de los factores adquiridos que son parte de la evaluación protocolaria en la ETV, no suelen ser estudiados en primera instancia puesto que no se tiene la evidencia suficiente para determinar que el beneficio de conocer esta información es mayor a los riesgos y costos que implican las pruebas. En adición, ya que estas mutaciones no son exclusivas de pacientes con ETV (inclusive el factor V Leiden es expresado por el 5% de la población general) se desconoce la utilidad del diagnóstico temprano de

## Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

dichos estados de trombofilia. Se ha sugerido que estas pruebas podrían estar justificadas en pacientes con ETV no provocada recurrente o en pacientes que, a pesar de su bajo riesgo (<40 años), cursan con TEP sin ningún otro factor asociado. Un diagnóstico de esta clase en los escenarios anteriores haría la diferencia en el manejo terapéutico, permitiendo así un tratamiento extendido con anticoagulantes.<sup>2,18</sup>

No obstante, más allá del beneficio que los pacientes con factores hereditarios pueden obtener con un tratamiento anticoagulante, el impacto verdadero está en aquellos con factores adquiridos. Heit et al., en un estudio de casos y controles concluyeron que hasta el 75% de los casos de ETV son prevenibles gracias a la relativa facilidad para identificarlos y manejarlos adecuadamente con medidas antitrombóticas (ver tabla 2).<sup>19</sup>

### Manifestaciones clínicas

La TEP puede presentarse de forma masiva con hipotensión persistente (<90 mmHg en la presión sistólica o requerimiento de soporte inotrópico), ausencia de pulso, o con frecuencia cardíaca <40 latidos por minuto; también como submasiva si esta cursa con disfunción del ventrículo derecho (confirmada con estudios de imagen o biomarcadores) en ausencia de hipotensión sistémica; o puede ser de bajo riesgo cuando no cumple con ninguna de estas condiciones hemodinámicas.<sup>20,21</sup>

Junto a estos criterios, clásicamente se propone la tríada clínica de dolor pleurítico, disnea y

hemoptisis para TEP. Sin embargo, este conjunto se identifica de forma completa solo en el 20% de los pacientes, por lo que su aplicación como clave diagnóstica ocurre en pocos casos. La situación más común (97%) es que solo uno de los tres o, en todo caso, una TVP, conforme el cuadro sindromático del paciente.<sup>12</sup>

Según la Investigación Prospectiva en el Diagnóstico de Embolismo Pulmonar II (PIOPED II, por sus siglas en inglés), en la que se evaluaron las principales manifestaciones de los pacientes con TEP, la disnea (en descanso o de esfuerzo) es el principal componente de la tríada al estar presente en un 79% de los casos, a comparación del dolor pleurítico (47%) y hemoptisis (10%) (ver tabla 3).<sup>12,22</sup> Otros hallazgos clínicos, menos significativos y frecuentes, son fiebre, aumento del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, reflejo hepatoyugular, tirón paraesternal, roce pleural, estertores y disminución de sonidos respiratorios.<sup>7,11,12</sup>

También, en un intento por caracterizar mejor a la TEP y asociarla con eventos fisiopatológicos específicos, se ha propuesto abordarla desde tres síndromes distintos. De estos, el dolor pleurítico y la hemoptisis comprenden al síndrome pulmonar hemorrágico/infarto (incidencia del 44%), que tiene como suceso detonante un émbolo distal capaz de causar irritación pleural y zonas de necrosis.<sup>1</sup> Por otro lado, con una mayor asociación a la embolización proximal se encuentra el síndrome de disnea aislada (36%).<sup>23</sup> El tercer cuadro clínico es el colapso circulatorio (arresto cardíaco o síncope), el

Factor de riesgo	AR	IC 95%
Hospitalización/Residir en asilo de ancianos	58.8	53.4-64.2
Neoplasia maligna activa	18	13.4-22.6
Trauma	12	9.0-14.9
Insuficiencia cardíaca congestiva	9.5	3.3-15.8
Colocación de catéter venoso central o marcapasos	9.1	5.7-12.6
Enfermedad neurológica con paresia de extremidades inferiores	6.9	3.5-10.2
Trombosis venosa superficial previa	5.4	3.0-7.7
Venas varicosas/flebectomía de várices	0	0.0-10.2

**Tabla 2.** Riesgo atribuible de los factores de riesgo adquiridos para ETV. Tomado de Heit *et al.*<sup>19</sup>

AR: *Attributable Risk*, Riesgo atribuible. IC: Intervalo de Confianza. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa.

## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

Hallazgo clínico	% Pacientes con TEP positiva
Disnea (descanso o ejercicio)	79%
Hipoxemia (PaO <sub>2</sub> <80 mmHg)	68%
Taquipnea	57%
Dolor pleurítico	47%
Signos de TVP en pantorrilla o muslo	47%
Tos	43%
Ortopnea	36%
Sibilancias	31%
Taquicardia	26%
Estertores	21%
Disminución de sonidos respiratorios	21%
Síncope	19%
Aumento de componente pulmonar del segundo ruido cardíaco (P2)	15%
Distensión yugular	13%
Hemoptisis	10%
Tirón paraesternal	5%
Roncus	5%
Diaforesis	4%
Sibilancias	3%
Hipotensión	3%
Temperatura >38.5°C	2%
Cianosis	1%
Roce pleural	1%

**Tabla 3.** Principales hallazgos clínicos identificados en pacientes con TEP. Información de Perrier *et al.*<sup>12,22</sup>

TEP: Tromboembolia pulmonar. TVP: Trombosis venosa profunda.

cual tiene una baja prevalencia (8%) pero una mortalidad  $\geq 45\%$ .<sup>2,24</sup>

Si bien la localización del émbolo puede ser inferida a partir de la sintomatología o por los patrones predominantes reportados (arteria principal o lobar en un 77% de los casos, 21% en ramas segmentarias, y 1% en subsegmentarias), en casos de TEP asintomática o con presentación atípica (ej.: colapso circulatorio sin disnea, disnea con evolución de días o ausencia de hipoxemia) las probabilidades de una sospecha clínica sobre un embolismo pulmonar son bajas.<sup>2,12</sup>

La edad avanzada y las comorbilidades representan otras variaciones que se relacionan con presentaciones menos clásicas y con desafíos diagnósticos ya que cualquier manifestación clínica puede ser atribuida erróneamente a una TEP, o puede ser infravalorada por adjudicarse a alguna de las patologías de base que pueda tener el paciente.<sup>1,2</sup> Tal es el caso de las exacerbaciones de EPOC, que fue objeto de estudio en un metaanálisis y que se asoció en un 16.1% con TEP. Para explicar este porcentaje, los autores propusieron tres posibles escenarios: el suceso de los dos eventos en simultáneo, una EPOC efectivamente exacerbada por una TEP, o la instauración aguda de una TEP en un paciente con una EPOC controlada (falsa exacerbación).<sup>25</sup>

En resumen, a pesar del alto valor del juicio clínico y de la ayuda que provee en los casos donde es necesario considerar más allá de las variables incluidas en los sistemas de puntuación, en los casos donde la exploración física no aporta hallazgos significativos (25-58% de las veces) el diagnóstico depende en última instancia de un proceso estandarizado.<sup>2</sup> Por esto, la evaluación de la TEP se sustenta en la capacidad de predicción de los sistemas de puntuación.<sup>1,22,26</sup>

### Diagnóstico

Para poder realizar el diagnóstico de una TEP se necesita iniciar por una sospecha clínica lo suficientemente relevante como para realizar pruebas complementarias que permitan no solo identificar a la ETV sino también estadificar el riesgo de complicaciones y muerte. Es decir, hoy en día no basta con confirmar la existencia de esta patología trombótica, puesto que se requiere conocer la gravedad y el pronóstico para elegir el abordaje terapéutico correcto.

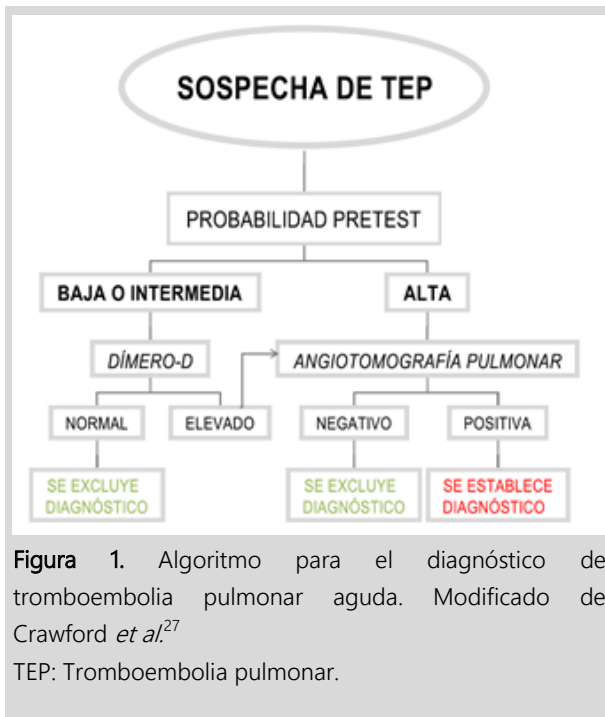
### Probabilidad *pretest*

Esta se refiere a la probabilidad de que el paciente esté cursando o no con una TEP con base en la sumatoria de sus signos y síntomas. Su importancia radica en que es el paso clave para elegir el abordaje diagnóstico específico y el tipo de pruebas que se deberán realizar acorde a si la probabilidad de TEP es baja, moderada o alta (ver



Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

figura 1). Las escalas de predicción más usadas son la de Wells y Ginebra revisada (ver tabla 4).



**Figura 1.** Algoritmo para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda. Modificado de Crawford *et al.*<sup>27</sup>  
TEP: Tromboembolia pulmonar.

**Dímero D**

Este residuo de la degradación de la fibrina provee una evaluación rápida de la actividad trombótica por lo que tiene un valor predictivo negativo (VPN) suficiente para descartar una TEP (99.3%).<sup>30</sup> Los ensayos de dímero-D basados en ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) alcanzan una sensibilidad del 98%, pero una especificidad del 40%.<sup>30</sup> Por lo que un resultado positivo obliga a realizarle una angio-tomografía pulmonar al paciente.

Se toma como valor de corte negativo cuando el resultado es menor a 500 ng/mL. No obstante, se debe ajustar por edad. Por lo que en mayores de 50 años se considera un resultado negativo si es menor a: edad en años x 10 ng/mL.<sup>31</sup>

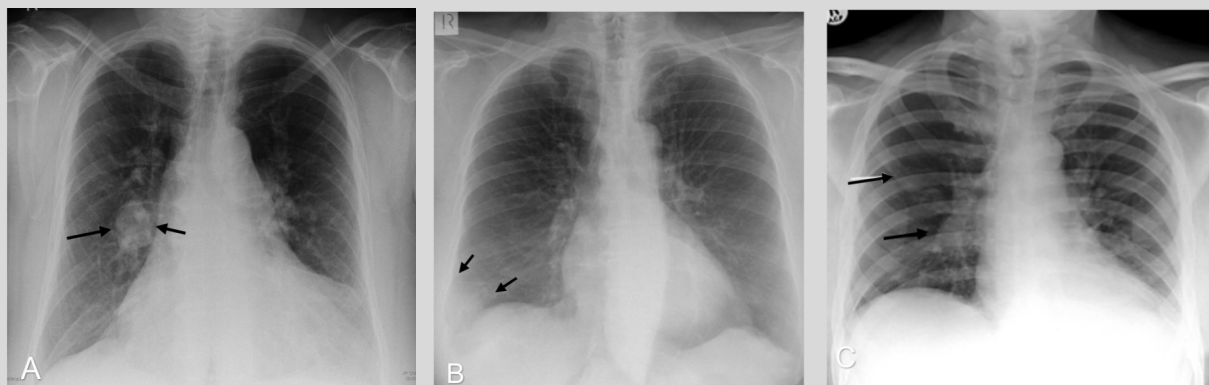
**Radiografía de tórax**

Si bien su utilidad radica principalmente en excluir otras causas de dolor torácico, también se han descrito signos radiográficos que pueden

Critero	Puntaje
<b>Escala de Wells</b>	
Síntomas clínicos de TEP (edema y dolor en pierna)	3
Otro diagnóstico es menos probable que TEP	3
Frecuencia cardíaca <100/min	1.5
Inmovilización (≥3 días) o cirugía en las últimas 4 semanas	1.5
TEP o TVP previa	1.5
Hemoptisis	1
Malignidad	1
<i>Probabilidad de TEP</i>	
Alta (>6 puntos)	
Intermedia (2-6 puntos)	
Baja (<2 puntos)	
<b>Escala de Ginebra revisada</b>	
Edad >65 años	1
TEP o TVP previa	3
Cirugía con anestesia general o fractura de miembro inferior ≤1 mes	2
Malignidad activa ≤1 año	2
Dolor unilateral en pierna	3
Hemoptisis	2
Frecuencia cardíaca 75-94/min	3
Frecuencia cardíaca ≥95/min	5
Dolor a la palpación del miembro inferior y edema unilateral	4
<i>Probabilidad de TEP</i>	
Alta >70% (11-22 puntos)	
Intermedia (4-10 puntos)	
Baja <10% (0-3 puntos)	

**Tabla 4.** Sistemas de puntuación para valorar probabilidad pre-prueba de TEP.<sup>28,29</sup>  
TEP: Tromboembolia pulmonar. TVP: Trombosis venosa profunda

Figura 2



A. Signo de Fleisher.  
Engrosamiento central de la arteria pulmonar. S: 20%; E: 80%; VPP: 25%; VPN: 75%  
Cortesía del Dr. Ian Bickle, Radiopaedia.org, rID: 56668

B. Joroba de Hampton.  
Opacificación en forma de domo que corresponde a una zona de infarto debido al émbolo. S: 22%; E: 82%; VPP: 29%; VPN: 76%  
Cortesía del Dr. David Pryde, Radiopaedia.org, rID: 39000.

C. Signo de Westermark.  
Se trata de una zona con incremento de radiolucidez, causado por una oligohemia. S: 14%; E: 92%; VPP: 38%; VPN: 76%  
Tomado de Abbas *et al.*<sup>33</sup>

S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo.

encontrarse en una TEP (ver figura 2), en adición a algunos cambios inespecíficos como lo es el derrame pleural (sensibilidad [S] 36%; especificidad [E] 70%; valor predictivo positivo [VPP] 28%; VPN 76%), elevación del diafragma (S: 20%; E: 85%; VPP: 30%; VPN: 76%) y redistribución vascular (S: 10%; E: 87%; VPP: 21%; VPN: 74%).<sup>32</sup>

### Electrocardiograma

Al igual que la radiografía de tórax, sirve para descartar otras patologías y no como tal para hacer el diagnóstico. Además, este estudio barato y no invasivo da información importante para pronosticar severidad y riesgo de muerte. Los seis signos electrocardiográficos que se asocian con un riesgo elevado de choque circulatorio y muerte son: taquicardia, patrón S1Q3T3 (2-15% de las veces), bloqueo completo de rama derecha (9%), inversión de la onda T en V1-V4 (23%), elevación de ST en aVR y fibrilación auricular (<5-10%).<sup>34-35</sup> No obstante, los hallazgos más comunes son cambios no específicos en el segmento ST y en la onda T (70%) y taquicardia sinusal (26%).<sup>1,7,12,13,21,34,37,38</sup>

### Ecocardiograma transtorácico

Se estima que este estudio operador-dependiente tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad de 81.8% para la detección de TEP. Es

prometedor en pacientes que tienen contraindicado exponerse a radiación o a un medio de contraste, como las embarazadas y pacientes con enfermedad renal.<sup>39,40</sup>

Algunos signos ultrasonográficos encontrados en TEP son movimiento septal anormal, regurgitación tricúspidea, signo de McConnell (acinesia central del ventrículo derecho con contractilidad apical conservada), trombo en corazón derecho (ver figura 3), hipocinesia derecha e hipertensión pulmonar.<sup>39</sup>

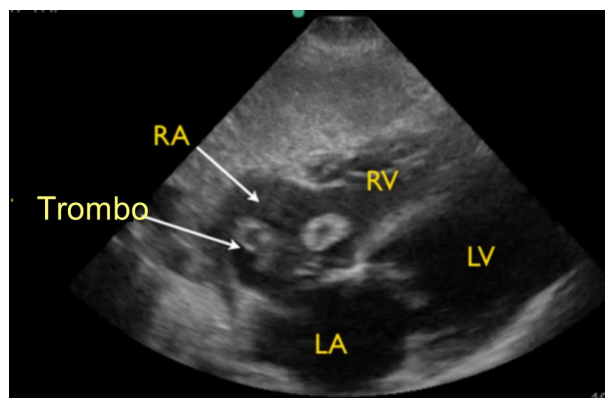


Figura 3. Ecocardiograma subxifoideo que demuestra trombo en aurícula derecha. Tomado de Jammal *et al.*<sup>41</sup>  
RV: Ventrículo derecho. RA: Aurícula derecha. LV: Ventrículo izquierdo. LA: Aurícula izquierda.



### Angiografía pulmonar por catéter

Por décadas fue considerado el estándar de oro para el diagnóstico de TEP. Pero actualmente ha sido desplazada por la angiotomografía por ser menos invasiva. En un estudio de 1,111 pacientes se encontró una mortalidad asociada al procedimiento de 0.5%, con complicaciones no fatales en 1% y complicaciones menores en 5% a causa de sangrados, hematomas, daño por catéter (arritmias, perforación cardiaca), nefropatía por contraste y trombosis.<sup>42</sup> El diagnóstico se basa en la evidencia de un trombo a través de la amputación de un vaso o falta de llenado (ver figura 4).<sup>43</sup>

### Angiografía pulmonar por tomografía computarizada multidetector

De acuerdo con el PIOPED II, la angiografía pulmonar por tomografía computarizada multidetector (TCMD) tiene una sensibilidad del 83% y especificidad del 96% en el diagnóstico de TEP. Tiene un VPP del 92-96% y VPN del 60% en pacientes con probabilidad preprueba moderada a alta y del 58% y 89-96%, respectivamente, en pacientes con probabilidad baja.<sup>45</sup> Es el método de elección para evaluar la vasculatura de los pacientes con sospecha de TEP pues permite evaluar las arterias pulmonares incluso en los niveles subsegmentales (ver figura 5D).<sup>45</sup> Además, es accesible, mínimamente invasiva y rápida; ya que se requiere del uso de contraste intravenoso, el uso en pacientes con baja tasa de filtración glomerular



**Figura 4.** Angiografía pulmonar por catéter. La flecha apunta el defecto de llenado en lóbulo superior derecho y oclusión de la arteria lobar superior derecha. Tomado de Moore *et al.*<sup>44</sup>

es limitado. Entre los hallazgos asociados a TEP está el defecto de llenado de un vaso (ver figura 5A), la imagen en doble riel (ver figura 5B) y el émbolo en "silla de montar" (ver figura 5C).<sup>44</sup>

### Angiografía pulmonar por resonancia magnética (RM)

Esta técnica, aunque es muy prometedora y buena para identificar trombos centrales (ver figura 6), no ha probado ser muy útil por diversas razones: la mayoría de los departamentos de emergencia no cuentan con resonador, es tardada,



**Figura 5.** Hallazgos en angiografía pulmonar por TCMD. Tomado de Moore *et al.*<sup>44</sup> A. Corte axial con defecto de llenado de un vaso rodeado de material de contraste en forma anular. (flecha negra) B. Corte longitudinal de vaso pulmonar con imagen en doble riel (flechas blancas). C. Émbolo (hiperdenso) ensillado en la bifurcación de la arteria pulmonar derecha. D. Oclusión arterial con defecto de llenado (flecha negra) y émbolo en arteria pulmonar subsegmental basal izquierda (flecha blanca).

TCMD: Tomografía computarizada multidetector

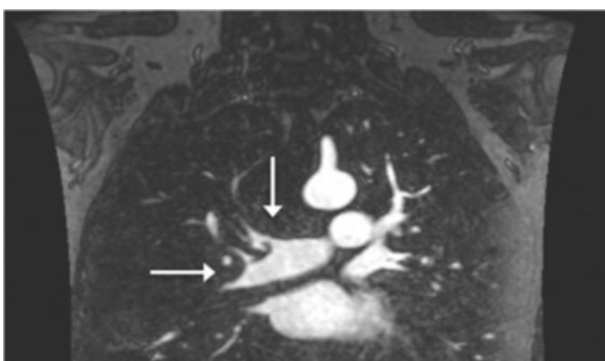
tiene una baja sensibilidad en casos de embolismos periféricos (50%) y elevada proporción de estudios inconclusos.<sup>46</sup> De cualquier forma, cuando el estudio se logra tomar adecuadamente tiene una sensibilidad del 84% y especificidad del 97%.<sup>47</sup>

### Estudio ventilación/perfusión (V/P)

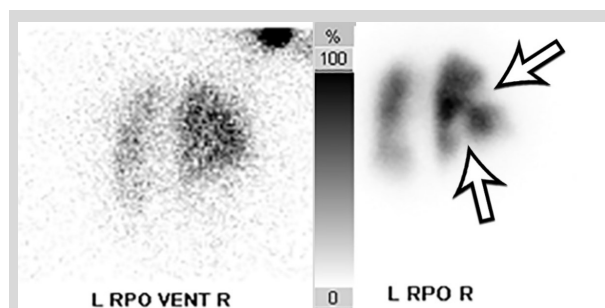
El estudio ventilación/perfusión planar (V/P) mediante la gammagrafía pulmonar utiliza radioisótopos para valorar estas dos variables que intervienen en el intercambio gaseoso; los radionucleótidos usados incluyen al Tecnecio-99m, coloide sulfúrico, carbón ultrafino, Xenón-133 y Criptón-81. La TEP se manifiesta con zonas que presentan un *mismatch* (o discordancia) entre la ventilación y perfusión a causa del émbolo en cuestión que impide el paso del flujo sanguíneo. El estudio de ventilación solo se realiza si el de perfusión resulta positivo (ver figura 7). Este se prefiere en pacientes con alergia al medio de contraste, enfermedad renal o pacientes que no pueden entrar en el tomógrafo.<sup>44</sup>

Este mismo estudio se puede valorar por medio de una tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés); la cual tiene una sensibilidad de 97.6%, especificidad de 95.9%, VPP del 93% y VPN del 98.6% (ver figura 8).<sup>49</sup>

Tanto la SPECT V/P y la angiografía pulmonar computarizada (CTPA, por sus siglas en inglés) son superiores que la gammagrafía V/P en el diagnóstico de TEP e implican menores dosis de



**Figura 6.** Angiografía pulmonar por RM contrastada con gadolinio con reconstrucción. Tomado de Benson *et al.*<sup>48</sup> Se muestra un émbolo (flechas blancas) en las ramas de la arteria lobar superior e interlobares.



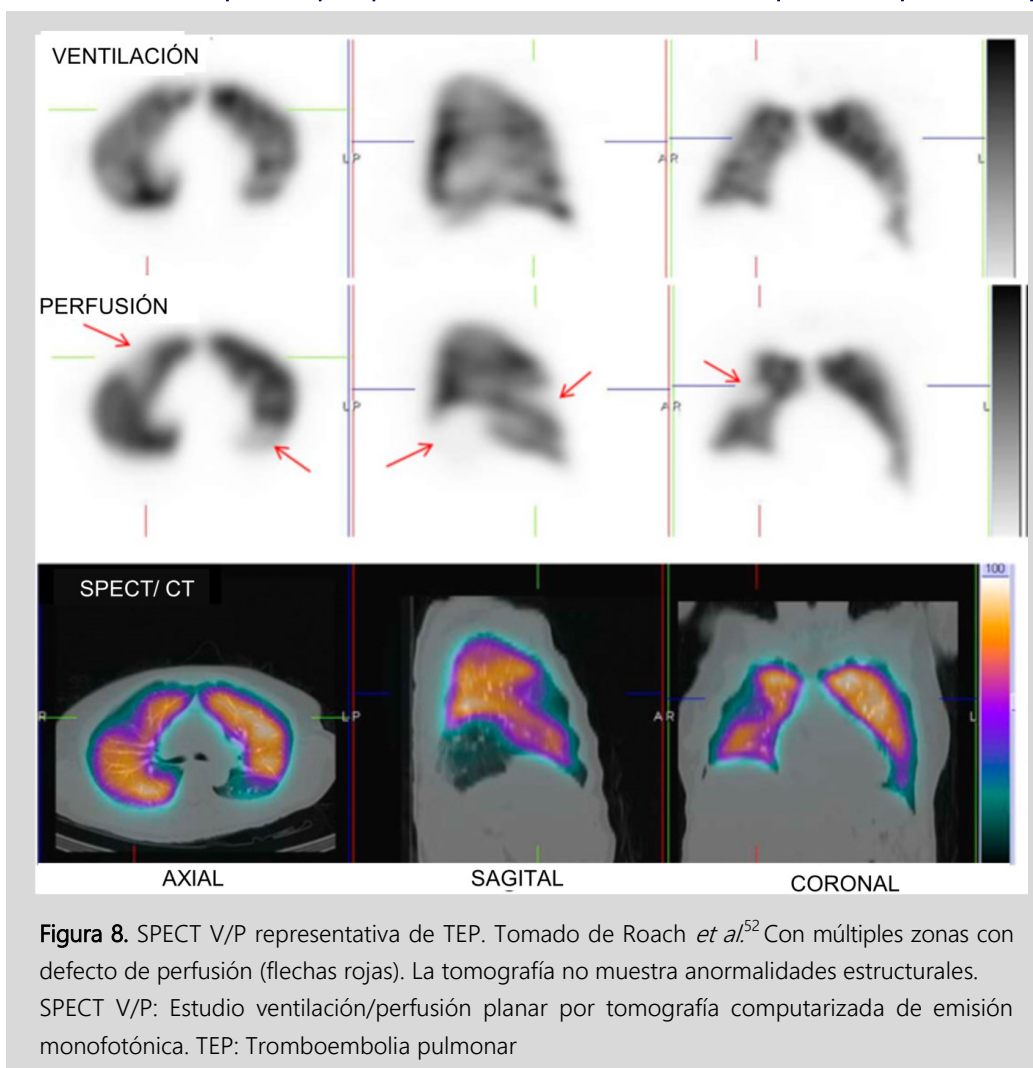
**Figura 7.** Gammagrafía pulmonar que muestra zonas hipocaptantes en la fase de perfusión (flechas) compatibles con una TEP. Tomada de Moore *et al.*<sup>44</sup> TEP: Tromboembolia pulmonar

radiación.<sup>50</sup> A pesar de esto, por ahora la SPECT V/P sigue siendo usada de forma experimental pues se requiere aún más investigación para que llegue a reemplazar a la CTPA.<sup>51</sup>

### Marcadores y estadificación

Para conocer de forma prospectiva el pronóstico aproximado con el que cursará el paciente y así tomar las decisiones terapéuticas pertinentes, el uso de sistemas de puntuación como el Índice de Severidad para el Embolismo Pulmonar (PESI, por sus siglas en inglés) o sPESI (versión simplificada), es de gran utilidad para orientar el manejo de los pacientes pues permite estratificar una TEP aguda según el riesgo de mortalidad por todas las causas a 30 días con una sensibilidad del 90.9% y una especificidad del 41.1% (curva *Receiver Operating Characteristic* [ROC] de 0.7853).<sup>53,54</sup>

Dicho esto, si bien el uso de sistemas de puntuación como PESI y sPESI han resultado efectivas en la estadificación de los pacientes con TEP aguda, existen poblaciones específicas en las que la mortalidad puede ser drásticamente mayor a la estimada con estos puntajes; por lo tanto, el manejo terapéutico tradicional podría ser insuficiente.<sup>53</sup> En estos casos minoritarios, el uso de otros parámetros en conjunto con métodos como el PESI permitirían re-estadificar el riesgo de mortalidad. Algunos de los parámetros más citados son la identificación de disfunción ventricular derecha por medio de ecocardiograma o con elevación de biomarcadores sugestivos, tales como el péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés), el N-terminal pro-péptido natriurético



cerebral (NT-proBNP) y la troponina T (TnT) (ver tabla 5).<sup>1,53</sup>

Barco *et al.*, en un metaanálisis de pacientes con TEP aguda de bajo riesgo según PESI, sPESI, o la regla de decisión Hestia, demostraron que dicho riesgo puede ser reconsiderado como intermedio (OR 4.19 para muerte temprana; IC 95% 0.9–3.5) a razón de disfunción ventricular derecha.<sup>56</sup> Actualmente, sin embargo, la valoración del estado funcional del ventrículo derecho por medio de estudios de imagen o de laboratorio está indicado sólo en pacientes con inestabilidad hemodinámica o con un PESI  $\geq$ III o sPESI  $\geq$ 1 (ver tabla 6). Lo que implica que en la población con TEP aguda de bajo riesgo que no recibe una evaluación médica extensa puede haber una subestimación de resultados adversos a corto plazo (muerte, inestabilidad hemodinámica, ETV recurrente).<sup>1</sup>

Asimismo, se han investigado otros factores con el propósito de evaluar su capacidad predictiva para la mortalidad a 30 días por todas las causas. Por ejemplo, el hallazgo de TVP concomitante (OR 1.9; IC 95% 1.5-2.4), la presencia de un trombo en el ventrículo derecho (OR 3.0; IC 95%, 2.2-4.1), el índice neutrófilos/linfocitos circulantes (OR 8.43; IC 95% 5.23-13.61), el índice plaquetas/linfocitos (OR 6.69; IC 95% 2.86-15.66) y la hiponatremia (OR 3.091; IC 95% 1.650-5.788).<sup>57-60</sup>

Aunque los resultados derivados del estudio de estos factores han sido prometedores y se espera utilizarlos en el futuro de manera protocolaria en conjunto con las escalas clínicas ya validadas, por ahora no se ha establecido claramente la utilidad de la capacidad predictiva de los parámetros citados. Por el momento, se reconoce que tendrán un rol aún más relevante en pacientes catalogados

Marcador	Punto de corte	OR o HR (IC 95%)	SENS	ESP	VPP	VPN	Curva ROC
PESI de alto riesgo <sup>55</sup>	≥III	6.98 (6.15-7.92)	0.9 (0.89-0.91)	0.41 (0.4-0.42)	-	-	0.79
sPESI de alto riesgo <sup>55</sup>	≥1	18.37 (15.72-21.46) †	0.92 (0.91-0.93)	0.38 (0.38-0.39)	-	-	0.79
Troponina <sup>55</sup>	Dependiente del tipo de ensayo	4.8 (3.25-7.08)	0.66 (0.61-0.7)	0.66 (0.65-0.67)	2.13 (1.84-2.47)	0.51 (0.4-0.6)	0.74
BNP <sup>55</sup>	>75-100 pg/mL	7.98 (4.34-14.67)	0.86 (0.77-0.93)	0.51 (0.48-0.53)	1.77 (1.4-2.23)	0.33 (0.21-0.52)	0.84
H-FABP <sup>55</sup>	>6 ng/mL	25.97 (6.63-101.66)	0.88 (0.75-0.95)	0.7 (0.65-0.7)	4.53 (1.93-10.66)	0.17 (0.03-0.55)	0.9
NLR <sup>59</sup>	Varió de 5.5-9.2	10.13 (6.57-15.64)	0.77 (0.68-0.83)	0.74 (0.68-0.79)	24.4% (20.4-	96.7% (95.6-	-

**Tabla 5.** Valor pronóstico de distintos biomarcadores para mortalidad general a corto plazo en pacientes con TEP aguda.

OR: *Odds Ratio*, Razón de posibilidades/momios. HR: *Hazard Ratio*, Cociente de riesgo. IC: Intervalo de confianza. SENS: Sensibilidad. ESP: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. ROC: Área bajo la curva. PESI: Índice de severidad de tromboembolia pulmonar. sPESI: PESI simplificado. BNP: Péptido natriurético cerebral. H-FABP: Proteína cardíaca transportadora de ácidos grasos. NLR: Relación de neutrófilos/linfocitos circulantes. TEP: Tromboembolia pulmonar.

† Calculados con base en los datos proporcionados por Bajaj *et al.*<sup>55</sup> Se utilizó el software *MedCalc Statistical Software* ([https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)).

Riesgo	Choque o hipotensión	PESI III/IV o sPESI ≥1	Signos imagenológicos de disfunción ventricular derecha	Biomarcadores de disfunción ventricular derecha
Alto	+	Evaluación opcional → (+)	+	Evaluación opcional → (+)
Intermedio alto	-	+	+	+
Intermedio bajo	-	+	Una (o ninguna) positiva	
Bajo	-	-	Evaluación opcional → (-)	

**Tabla 6.** Clasificación de riesgo de mortalidad temprana en pacientes con TEP aguda. Tomada de Konstantinides *et al.*<sup>1</sup> PESI: Índice de severidad de tromboembolia pulmonar. sPESI: PESI simplificado. TEP: Tromboembolia pulmonar.

## Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

con riesgo bajo, en los que la inestabilidad hemodinámica (uno de los valores pronósticos más empleados) no es candidato para estimar la sobrevida.

### Tratamiento

#### Abordaje terapéutico

El abordaje terapéutico de la TEP es altamente dependiente de la correcta clasificación del paciente conforme a su presentación clínica y sus factores de riesgo. Como evaluación inicial, se debe establecer si la TEP presenta signos de estado de choque. De ser así, los esfuerzos terapéuticos se deben centrar en el soporte hemodinámico y respiratorio del paciente, debido al alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Aunado a esto, se recomienda la administración de heparina no fraccionada (UFH, por sus siglas en inglés) intravenosa como terapia de anticoagulación inicial. Después de valorar el riesgo de sangrado y las posibles contraindicaciones, se optará por un abordaje trombolítico, una embolectomía quirúrgica o un abordaje guiado por catéter percutáneo. Por lo general, los pacientes con PESI I/II o sPESI 0 son candidatos a terapia ambulatoria con anticoagulantes orales y los PESI  $\geq$ III o sPESI  $\geq$ 1 requieren hospitalización.

En el caso de los pacientes con riesgo moderado (descompensación hemodinámica incipiente) se recomienda terapia trombolítica para evitar el progreso de la presentación. En el resto de los escenarios, no se recomienda esta terapia y se prefiere optar por alguno de los anticoagulantes disponibles dependiendo de las características individuales del paciente. En la figura 9 se esquematiza la clasificación del paciente conforme a su presentación clínica y la conducta terapéutica recomendada para cada uno. A continuación, en las siguientes secciones se desarrollará la evidencia actual sobre cada una de las intervenciones terapéuticas disponibles para el manejo de TEP.

#### Soporte hemodinámico y respiratorio

El manejo de la hipotensión es, junto con la terapia de reperfusión y la anticoagulación sistémica, la piedra angular en el tratamiento agudo de pacientes con TEP grave. La Guía de la

Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) del 2014 recomienda la terapia con epinefrina en pacientes con TEP en estado de choque, debido a que ésta parece mejorar la función y perfusión del ventrículo derecho sin causar un efecto vasodilatador no deseado.<sup>1</sup> En relación a esta reanimación inicial, la expansión agresiva de volumen no muestra beneficio alguno, y al contrario, parece empeorar la función del ventrículo derecho.<sup>61</sup> De hecho, un abordaje conservador con bolos de 500 mL de líquidos IV parece incrementar el índice cardíaco en pacientes con TEP severo.<sup>62</sup> Por otro lado, en contraparte de la terapia de restitución hídrica propuesta, la administración de un bolo de 40 mg de furosemida también ha demostrado mejorar significativamente la función del ventrículo derecho.<sup>63</sup>

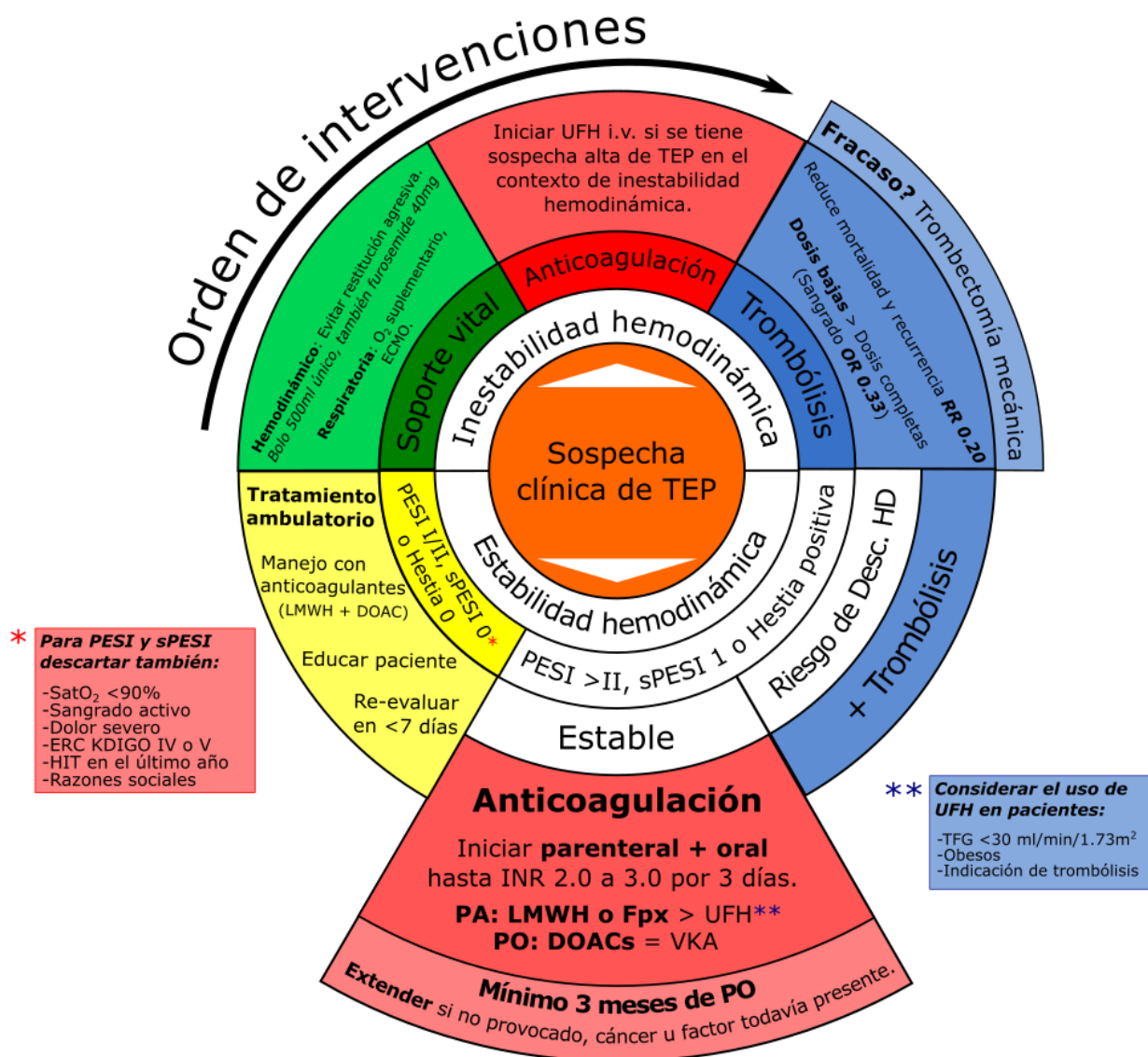
Con respecto al manejo de la hipertensión pulmonar, las terapias con óxido nítrico o levosimendán parecen mejorar el estado hemodinámico y el intercambio de gases en pacientes con TEP.<sup>64,65</sup> Este último agente mejora la coordinación del ventrículo derecho con la circulación pulmonar al combinar una vasodilatación pulmonar con un aumento de la contracción ventricular.<sup>66</sup>

La hipoxemia se suele tratar con oxígeno suplementario. De requerirse ventilación mecánica, se debe tener cuidado para limitar sus efectos hemodinámicos adversos, debido a que puede agravar la falla ventricular derecha en pacientes con TEP masiva. La ESC-2014 recomienda utilizar volúmenes tidales bajos (aproximadamente 6 mL/kg de peso), manteniendo una presión positiva al final de la espiración (PEEP, por sus siglas en inglés)  $<30$  cmH<sub>2</sub>O.<sup>1</sup> Otra opción terapéutica es la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés), la cual en una revisión sistemática mostró una supervivencia de 70.1% en pacientes con TEP masiva en combinación con un tratamiento definitivo de trombólisis.<sup>67</sup>

#### Anticoagulación

La importancia de la terapia de anticoagulación en el contexto de la TEP reside en que reduce la extensión, o recurrencia, del evento trombótico por lo menos en un 80%. Debido a esta disminución de





**Figura 9.** Abordaje terapéutico del paciente con TEP. El flujograma, que se lee de adentro hacia afuera y de derecha a izquierda, organiza la información presentada en el apartado de Tratamiento.

TEP: Tromboembolia pulmonar. Desc HD: Descompensación hemodinámica. DOAC: Anticoagulantes orales de acción directa. ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea. ERC: Enfermedad renal crónica. HIT: Trombocitopenia inducida por heparina. Fpx: Fondaparinux. LMWH: Heparina de bajo peso molecular. OR: *Odds ratio*, Razón de posibilidades/momios. PA: Parenteral. PO: Vía oral. PESI: Índice de severidad de tromboembolia pulmonar. RR: Riesgo relativo. SatO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno. sPESI: PESI simplificada. TFG: Tasa de filtrado glomerular. UFH: Heparina no fraccionada. VKA: Antagonistas de vitamina K.

la mortalidad temprana y de eventos de TEP recurrentes, en pacientes con probabilidad de TEP alta o moderada se recomienda iniciar terapia de anticoagulación parenteral antes de confirmado el diagnóstico.<sup>1,68</sup>

Por su mecanismo de acción, estos fármacos conllevan un riesgo inherente de sangrado mayor.

Por lo tanto, la terapia de elección debe ser efectiva para cumplir las metas terapéuticas y segura con respecto a los eventos adversos.

La guía ESC 2014 recomienda iniciar anticoagulación parenteral durante 5-10 días por su bajo riesgo de sangrado y trombocitopenia con heparina de bajo peso molecular (HBPM) vía



subcutánea o con fondaparinux en combinación con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (VKA, por sus siglas en inglés) o de acción directa (DOAC, por sus siglas en inglés) hasta que el INR (*international normalized ratio*) sea de 2.0 a 3.0 por 3 días consecutivos. Los VKA, entre ellos la warfarina, han sido el estándar de oro por los últimos 50 años, prescribiéndose en una dosis inicial de 10 mg en pacientes <60 años y de 5 mg en >60 años u hospitalizados. En caso de utilizar rivaroxabán o apixabán, se debe administrar en vía oral después de 1-2 días de iniciada la terapia parenteral; como alternativa, estos inhibidores del factor Xa se pueden administrar sin anticoagulación parenteral previa.<sup>69</sup> Después de retirada la vía parenteral, se recomienda iniciar aspirina a dosis bajas en ausencia de contraindicaciones, evaluando periódicamente el riesgo de sangrado mayor.<sup>1</sup>

Dentro de los beneficios del uso de la HBPM está una menor tasa de recidiva (OR 0.72; IC 95% 0.59-0.88; p = 0.001), una menor incidencia de hemorragias (OR 0.69; IC 95%; 0.50-0.95; p = 0.02), una mayor reducción en el tamaño del trombo (OR 0.71; IC 95% 0.61 a 0.82; p <0.00001) y una relativa independencia del médico, al no requerir de un monitoreo estricto (con excepción de las pacientes embarazadas).<sup>1,69,70</sup> En casos de daño renal severo (<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), obesidad o reperusión primaria, se recomienda el uso de UFH, debido a su corta vida media, monitoreo sencillo y a la existencia del sulfato protamina para revertir los efectos de anticoagulación.<sup>1</sup> Otra ventaja es que esta puede administrarse en vía subcutánea en aquellos pacientes con acceso venoso difícil o que podrían ser tratados de forma ambulatoria.<sup>71</sup>

La reciente evidencia sobre la eficacia de los DOAC los ha situado como una terapia no inferior y quizá más segura que el tratamiento estándar arriba mencionado. En el estudio RE-COVER (comparación del DOAC dabigatrán con la warfarina), se encontró una efectividad similar no significativa entre ambos tratamientos y con una menor incidencia de sangrado de cualquier índole en el brazo de dabigatrán (*Hazard ratio* [HR] 0.71; IC 95% 0.59–0.85).<sup>72</sup> Su continuación, RE-COVER II,

confirmó los resultados anteriores.<sup>73</sup> En el estudio EINSTEIN-PE, el DOAC rivaroxabán comparado con warfarina obtuvo resultados similares: un HR del 1.12 no significativo para recurrencia y un HR para sangrados mayores de 0.49 (IC 95% 0.31-0.79).<sup>74</sup> En los estudios AMPLIFY y Hokusai-VTE, se comparó warfarina contra apixabán y edoxabán con resultados favorables para la terapia con DOAC al demostrar una disminución no significativa en la probabilidad de recurrencia y en el sangrado mayor (AMPLIFY: *Relative risk* [RR] 0.44; IC 95% 0.36–0.55; p = 0.001. Hokusai-VTE: HR 0.81; IC 95% 0.71–0.94; p = 0.004).<sup>75,76</sup> En un estudio *post-hoc* realizado sobre la población de EINSTEIN-PE, se asoció el rivaroxabán con un menor tiempo de estancia hospitalaria, así como con un menor costo en comparación con la terapia de warfarina.<sup>74,77</sup> Por lo tanto, la utilización de DOAC se debe considerar como una alternativa favorable para la terapia anticoagulante en pacientes con TEP aguda. En la tabla 7, se muestran las recomendaciones de la guía CHEST 2016 sobre la elección de terapia anticoagulante en distintos escenarios clínicos.<sup>68</sup>

### Duración del tratamiento anticoagulante

La duración de la terapia anticoagulante después de un evento de TEP depende del riesgo individual de una ETV recurrente, del riesgo de sangrado y de la etiología del evento índice. Con esto, el tratamiento se puede categorizar en inicial (3 meses), extendido o indefinido (>3 meses con evaluaciones regulares de factores de riesgo) y permanente. Aunque en los pacientes con TEP que están con un esquema de 3 meses se supone un riesgo muy bajo de sangrado (0.8-1.6% por año) los principales factores de riesgo que podrían incrementar este porcentaje son la edad >65 años, sangrado gastrointestinal o de cualquier origen previo, evento vascular cerebral (EVC) previo, presencia de comorbilidades severas (como cáncer, metástasis, diabetes, anemia, caídas frecuentes, falla hepática, alcoholismo, falla renal), cirugía reciente, terapia antiplaquetaria concomitante, trombocitopenia, uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y un mal control de la anticoagulación (ver tabla 8).<sup>1,68,77-79</sup>

Escenario clínico	Anticoagulante recomendado	Comentarios
Cáncer	HBPM	Aún más si: diagnóstico reciente, ETV extensa, cáncer metastásico, muy sintomático; vómitos; en quimioterapia.
Se debe evitar terapia parenteral	Rivaroxabán o apixabán	VKA, dabigatrán y edoxabán requieren terapia parenteral inicial
Preferencia por terapia una vez al día	Rivaroxabán, edoxabán y VKA	-
Enfermedad hepática y coagulopatía	HBPM	Los DOAC están contraindicados si existe una elevación de INR por enfermedad hepática. VKA depende de las mediciones de INR para valorar efecto antitrombótico
Enfermedad renal y TFG <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	VKA	DOAC y HBPM están contraindicados en daño renal severo.
Enfermedad arterial coronaria	VKA, rivaroxabán, apixabán, edoxabán.	Se ha encontrado que ocurren más eventos coronarios en pacientes tratados con dabigatrán que con VKA. Otros DOAC son seguros y efectivos en enfermedad arterial coronaria.
Dispepsia o historia de sangrado GI	VKA, apixabán	Dabigatrán incrementa la dispepsia. Dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán están asociados con mayor sangrado GI que VKA
Mal apego	VKA o DOAC	El monitoreo de INR puede ayudar a detectar mal apego. El apego en DOAC es mayor (menos complejo)
Uso de terapia trombolítica	Infusión de UFH	Mayor experiencia
Necesidad de antídoto	VKA o UFH	UFH: protamina, VKA: vitamina K
Embarazo o riesgo de embarazo	HBPM	Otros fármacos pueden cruzar la barrera hemato-placentaria

**Tabla 7.** Factores que influyen en la decisión de un agente anticoagulante sobre otro para el tratamiento inicial y a largo plazo de TEP. Modificado de Kearon *et al.*<sup>68</sup>

DOAC: Anticoagulante oral de acción directa. INR: Índice internacional normalizado. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. UFH: Heparina no fraccionada. VKA: Antagonistas de vitamina K. TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. GI: Gastrointestinal. TEP: Tromboembolia pulmonar.

Riesgo absoluto de sangrado mayor estimado			
	Bajo riesgo (0 factores de riesgo)	Riesgo moderado (1 factor de riesgo)	Alto riesgo (≥ 2 factores de riesgo)
Primeros 3 meses de terapia con anticoagulantes	0.02	0.03	0.13
>3 meses de terapia con anticoagulantes	0.01	0.02	>6.5%

**Tabla 8.** Riesgo de sangrado con terapia anticoagulante basado en características del paciente. Modificado de Kearon *et al.*<sup>68</sup> Las características del paciente corresponden a los factores de riesgo enunciados en la página anterior.

Por el otro lado, en pacientes con ETV no provocada se recomienda el uso de terapia extendida ya que el cese del tratamiento de 3 meses conlleva un riesgo significativo de recurrencia a los 6 meses (HR 1.70, 1.02-2.82;  $p = 0.041$ ).<sup>79</sup> En cambio, se debe suspender la terapia anticoagulante cuando el riesgo de sangrado sea mayor que el riesgo de recidiva de una ETV.<sup>68</sup> En pacientes con un segundo evento de ETV no provocada, la guía ESC recomienda el tratamiento permanente.<sup>1</sup>

Respecto a la elección farmacológica para la terapia extendida, la guía CHEST 2016 recomienda anticoagulación con inhibidores del factor Xa de intensidad baja (mortalidad general: OR 0.38; IC 95% 0.12-0.995), ya que la evidencia muestra que los DOAC son igual de efectivos para prevenir una recurrencia de ETV a 6 meses a dosis bajas (OR 0.16; IC 95% 0.06-0.38) que a dosis regulares (OR 0.17; IC 95% 0.08-0.33).<sup>68,80</sup> En casos de recurrencia de un tromboembolismo venoso durante la terapia anticoagulante, se recomienda cambiar a terapia con HBPM o incrementar la dosis de esta HBPM en un 25-30%.<sup>68</sup>

Debido al alto porcentaje de recurrencia de TEP en pacientes con malignidad (20% en los primeros 12 meses después del evento índice), la guía CHEST 2016 recomienda una terapia extendida (>6 meses) en estos pacientes con HBPM, ya que el edoxabán y rivaroxabán se asocian con mayor riesgo de sangrado.<sup>69,76,81-84</sup>

### Trombólisis

En una revisión sistemática se encontró que la trombólisis se asocia a una reducción en la mortalidad y recurrencia de TEP en pacientes de alto riesgo que se presentan con inestabilidad hemodinámica (RR 0.20; IC 95% 0.19-0.22;  $p < 0.0001$ ).<sup>85</sup> Debido a este importante cuerpo de evidencia de un beneficio clínico, la guía ESC 2014 recomienda considerar como relativas las contraindicaciones de trombólisis en pacientes con TEP de alto riesgo.<sup>1</sup> No obstante, Hao *et al.* en 2018 encontraron que, en comparación con heparina sola o heparina con placebo, la terapia combinada de heparina con trombólisis reduce de manera no

significativa el riesgo de muerte (OR 0.66; IC 95% 0.42-1.06;  $p = 0.08$ ) además de aumentar de manera importante el riesgo de eventos hemorrágicos mayores (OR 2.90; IC 95% 1.95-4.31;  $p < 0.001$ ) y menores (OR 3.09; IC 95% 1.58-6.06;  $p = 0.001$ ). El uso de tenecteplasa fue el que se asoció con el mayor OR para sangrado extracranial (OR 20.38; IC 95% 2.69-154.53).<sup>86</sup> Por lo tanto, se recomienda que para el inicio de la terapia trombolítica se debe de realizar una valoración personalizada.

Con respecto a la administración del agente trombolítico, ya que más del 90% de los pacientes responden favorablemente, se prefieren regímenes acelerados administrados en las primeras 2 horas sobre las infusiones prolongadas de 12-24 horas de primera generación.<sup>1</sup> En el estudio PIETHO se identificó una reducción de la mortalidad en aquellos pacientes tratados con tenecteplasa (2.6% vs. 5.6% en el grupo placebo;  $p = 0.015$ ; OR 0.44; IC 95% 0.23-0.88) en los primeros días, mas una semana después esta modificación en la mortalidad a largo plazo, disnea o grado de disfunción ventricular en los supervivientes tratados con terapia trombolítica dejó de ser significativa.<sup>87,88</sup> Posterior a la terapia con trombolíticos, resulta razonable continuar con la terapia de anticoagulación con UFH.<sup>1</sup> En caso de utilizar HBPM o fondaparinux al momento del inicio de la terapia trombolítica, se debe retrasar la infusión de UFH 12 (si HBPM) o 24 horas (si fondaparinux) después de la última dosis de dichos fármacos.<sup>1</sup>

Sobre el uso del activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA, por sus siglas en inglés), hay evidencia de que dosis reducidas resultan en una efectividad (OR 0.96; IC 95% 0.30-3.04) y mortalidad general (OR 0.88; IC 95% 0.23-3.37) comparable con dosis estándares a la vez de que conllevan un menor riesgo de sangrado (OR 0.33; IC 95% 0.12-0.91;  $p = 0.94$ ).<sup>89</sup> Al compararlos entre sí, se encontró que la trombólisis a dosis bajas reducía significativamente el riesgo de sangrado (*surface under the cumulative ranking area* [SUCRA] 0.61), seguido por trombólisis guiada por catéter (SUCRA 0.54) y trombólisis de dosis completa (SUCRA 0.17).<sup>90</sup>

## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

La guía CHEST 2016 no recomienda el tratamiento trombolítico en pacientes con TEP sin hipotensión, con la excepción de que estos presenten un deterioro hemodinámico dentro de su evolución.<sup>68,91</sup> Lo cual fue validado en un estudio realizado en 256 pacientes normotensos con TEP aguda y evidencia de disfunción de ventrículo derecho o hipertensión pulmonar, donde se comparó la terapia trombolítica (alteplasa) con placebo y heparina. Los resultados mostraron que el tratamiento con trombolíticos reducía el escalamiento terapéutico a tratamiento de urgencia (de 24.6% a 10.2%;  $p = 0.004$ ), sin aumentar la mortalidad.<sup>92</sup>

### Embolectomía quirúrgica

En pacientes seleccionados con TEP de alto riesgo o riesgo moderado y fracaso de la terapia trombolítica, la embolectomía quirúrgica es una opción razonable. Siendo una cirugía sencilla, puede ser realizada en centros no especializados que cuenten con ECMO.<sup>1</sup> La mortalidad se ha reportado tan baja como <6% en el contexto de un equipo multidisciplinario y con indicaciones individuales para embolectomía para prevenir un colapso hemodinámico.<sup>93</sup> A pesar de que la trombólisis perioperatoria incrementa el riesgo de sangrado, no es una contraindicación absoluta para la embolectomía quirúrgica.<sup>1</sup> Aún de ser necesarios periodos largos de *bypass* cardiopulmonar para asegurar la recuperación del ventrículo derecho, la respuesta es positiva y la supervivencia postquirúrgica es favorable.<sup>94</sup>

### Tratamiento dirigido por catéter percutáneo

En pacientes con contraindicaciones absolutas para trombólisis, con TEP aguda asociada a hipotensión, trombólisis fallida o choque que podría causar la muerte antes de que la terapia trombolítica haga efecto, la guía americana CHEST recomienda la trombectomía por catéter percutáneo como terapia de elección. Esta ha demostrado índices de recuperación del ventrículo derecho comparables con trombólisis sistémica a dosis estándar. A la par que conlleva la menor probabilidad de morir (SUCRA 0.67) en comparación de la terapia trombolítica sistémica a dosis bajas (SUCRA 0.66) y a dosis completas

(SUCRA 0.55).<sup>95</sup> En un metaanálisis de más de 12,000 pacientes se encontró una mortalidad general del 18.1% (7.3-38.2%) en pacientes hemodinámicamente inestables abordados con terapia dirigida con catéter y del 2.6% (0.8-7.3%) en pacientes estables.<sup>95</sup>

La trombólisis local asistida por catéter guiado por ultrasonido es una modalidad alternativa que ha sido asociada de igual forma a éxito clínico (definido con parámetros de estabilización hemodinámica, resolución de la hipoxia y supervivencia) en el 86.5% de las ocasiones (IC 95% 82.1-90.2%), con un riesgo de complicaciones mayores y menores de 7.9% (IC 95% 5.0-11.3%) y 2.4% (IC 95% 1.9-4.3%), respectivamente.<sup>68,96,97</sup>

### Filtros venosos

La principal evidencia para el uso de filtros venosos surge de los estudios PREPIC (PREPIC-1 y PREPIC-2), donde se concluyó que el uso de estos no reducía la recurrencia de TEP, pero sí incrementaba la recurrencia de ETV.<sup>68</sup> Debido a lo anterior, así como al riesgo de trombosis temprana del sitio de inserción (10% de los pacientes), síndrome post-trombótico (40%), y la oclusión del mismo filtro (22% a los 5 años y 33% a los 9 años), la guía CHEST 2016 dejó de recomendar el uso de filtros de vena cava.<sup>68,98</sup>

### Tratamiento ambulatorio

En pacientes de bajo riesgo y con posibilidad de seguimiento y monitoreo, el tratamiento ambulatorio es una opción efectiva y económica para el manejo de TEP.<sup>1,99-101</sup> En una revisión sistemática realizada por Yoo *et al.* en 2019 no se encontró una diferencia significativa entre la terapia ambulatoria y hospitalaria en términos de mortalidad a corto plazo, largo plazo, sangrado mayor a los 14 días, y a los 90 días, así como sangrado menor y recurrencia de TEP a los 90 días.<sup>102</sup> Sin embargo, la posibilidad de un tratamiento ambulatorio en pacientes con TEP depende de una estricta selección con base en su riesgo de un evento adverso temprano.

Para lograr esto, los modelos predictivos PESI, sPESI y los criterios de Hestia son de utilidad.<sup>103,104</sup> Se puede optar por un manejo ambulatorio en

pacientes con Hestia negativo o un PESI I/II y sPESI 0 sin inestabilidad hemodinámica, saturación de oxígeno <90%, sangrado activo, dolor severo con indicación de opioides, KDIGO IV o V, ni trombocitopenia inducida por heparina en el último año, y sin razones sociales. En pacientes ingresados con PESI III, una evolución favorable y una reevaluación con criterios de bajo riesgo, se puede considerar el tratamiento ambulatorio.<sup>100</sup>

Con respecto al manejo terapéutico, la guía de la Sociedad Británica de Tórax (BTS, por sus siglas en inglés) recomienda tratar con HBPM y dabigatrán, HBPM y edoxabán o un régimen de un sólo fármaco (apixabán o rivaroxabán). Así mismo, se debe considerar educar al paciente sobre signos y síntomas de recidiva, sangrado mayor y otras complicaciones, agendar una reevaluación formal por lo menos una vez en la primera semana después del alta para evaluar la evolución del paciente, y desarrollar protocolos hospitalarios adecuados para dar seguimiento de dichos pacientes.<sup>100-107</sup>

### Desenlace clínico

#### Factores de riesgo y su impacto en la probabilidad de muerte

Una de las implicaciones que trae consigo la diferencia en la sobrevida entre las dos presentaciones de la ETV es la especial importancia que tiene el manejo terapéutico con anticoagulantes para las TEP agudas.<sup>108</sup> Puesto que se trata de una intervención con la capacidad de disminuir los resultados adversos relacionados a recurrencias de la enfermedad, específicamente cuando persisten los factores de riesgo que contribuyen a la tríada de Virchow.

De dichos factores, como se ha puntualizado previamente, son los adquiridos los que predominan en cualquier ETV. De estos, algunos pueden ser suspendidos, como la terapia con estrógenos, mientras que otros corresponden a insultos constantes que aumentan la probabilidad de una muerte a corto plazo: cáncer (HR 2.3; IC 95% 1.5–3.5), EPOC (HR 1.8; IC 95% 1.2–2.7), insuficiencia cardíaca (HR 2.4; IC 95% 1.5–3.7), etc.<sup>10</sup>

Entre otros factores permanentes, también se incluyen a los estados protrombóticos hereditarios, o relacionados a enfermedades autoinmunes. Con esto, se explica por qué los predictores de mortalidad no son sólo los marcadores pronósticos ya expuestos en secciones anteriores, sino que se incluyen a los mismos factores que favorecieron al primer evento tromboembólico; y aun en los casos donde no se identifica ninguno, esto ya acarrea una mortalidad mayor a 5 y 10 años en comparación con una ETV provocada.<sup>108,109</sup>

### Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

Ya que este escenario sucede como secuela en el 3.2% de todos los embolismos pulmonares agudos (en especial en los recurrentes) y en el 1.5% de las TEP idiopáticas es de suma importancia identificarlo de manera oportuna. Para esto, es vital detectar los posibles indicadores de HPTEC, como lo es la persistencia de síntomas en presencia de resultados ecocardiográficos anormales después de 3 meses bajo un tratamiento tromboprolifático ininterrumpido.<sup>1,11,110</sup>

Para la HPTEC está indicado continuar con ecocardiogramas de seguimiento, realizar una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión, y derivar a un centro especializado en este padecimiento. La toma rápida de decisiones adecuadas en este contexto permite atender tempranamente la HPTEC, con lo que se espera evitar el deterioro de la función cardiovascular y pulmonar.<sup>11</sup>

### Profilaxis

La profilaxis en el contexto de ETV se divide en dos tipos, la farmacológica y la mecánica (compresión a través de diversos métodos, higiene postural, dispositivos de impulso en pies, etc.); siendo esta última menos efectiva para prevenir eventos trombóticos.<sup>111</sup> La tabla 9 resume la evidencia actual sobre tromboprolifaxis en distintas cohortes de pacientes.

### Conclusión

La TEP aguda es una entidad que acarrea consigo una mortalidad significativa a corto, mediano y

## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

largo plazo, y la posibilidad de presentarse nuevamente en el futuro o de promover el desarrollo de una HPTEC. Ya que esta ETV, así como la TVP, se corresponden con patologías prevenibles en la mayoría de los casos, la profilaxis primaria y secundaria figura como protagonista a la

par del tratamiento inmediato. En estos tres escenarios distintos que implican el manejo de fármacos que inherentemente conllevan posibles eventos hemorrágicos, la vigilancia estrecha y la individualización de la atención son clave para asegurar la supervivencia.

Grupo de pacientes	Recomendación	Evidencia
Inmovilización de extremidad inferior <sup>112</sup>	HBPM	OR 0.45 para ETV, no significativo para TEP
Fractura de cadera <sup>113</sup>	Fondaparinux	RR 95.5% vs placebo; sin aumento significativo del riesgo de sangrado
Viajes en avión de 6-8 horas <sup>114</sup>	Uso de medias compresivas y HBPM	p = < 0.05
Cirugía ginecológica maligna <sup>115</sup>	Dalteparina	-
EVC hemorrágico <sup>116</sup>	Cualquier anticoagulante	RR 0.37 para TEP; RR 1.42 para hematomas; reducción no significativa de la mortalidad
EVC isquémico <sup>117</sup>	Enoxaparina	Reducción de ETV 5.6% vs placebo; 1.5% riesgo de sangrado
Cirugía obstétrica <sup>118,119</sup>	Fondaparinux o Rivaroxabán	Fondaparinux (RR 0.5; IC 95% 0.49-0.63); Rivaroxabán (RR 0.5; IC 95% 0.34-0.73); mayor riesgo de sangrado en Fondaparinux (RR 1.27; IC 95% 1.04-1.55)
TVP en embarazadas <sup>120</sup>	HBPM	Poca evidencia, producto de pequeños estudios; RR 0.07; IC 95% 0.01-0.54 para efectos adversos; RR 0.47; IC 95% 0.23-0.95 para muerte fetal
Cirugía bariátrica <sup>121</sup>	Deambulacion temprana, uso de medias compresivas y tromboprofilaxis en casos no complicados	Opinion de expertos
Cirugía cardiovascular <sup>122</sup>	Tromboprofilaxis temprana;	RR 0.45, IC 95% 0.28-0.72, p = 0.0 para TEP

**Tabla 9.** Recomendaciones de tromboprofilaxis.

OR: *Odds Ratio*, Razón de posibilidades/momios. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. TEP: Tromboembolia pulmonar. RR: Riesgo relativo. EVC: Evento vascular cerebral. IC: Intervalo de confianza. TVP: Trombosis venosa profunda.

## Referencias

- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JSR, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k. doi:10.1093/eurheartj/ehu283
- Ouellette DW, Patocka C. Pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am*. 2012;30(2):329-75, viii. doi:10.1016/j.emc.2011.12.004
- Machado Villarroel L, Dimakis Ramírez DA. Enfoque diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. *Acta méd. Grupo Ángeles [Internet]*. 2017 [citado 2021 Jul 28];15(1):36-46. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-72032017000100036&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032017000100036&lng=es).



## Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

4. Cabrera-Rayó A, Nellen-Hummel H. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. *Gac Med Mex* [Internet]. 2007 [citado 2020 Ago 8];143(S1):3–5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2007/gms071b.pdf>
5. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I22–30. doi:10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78
6. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464–74. doi:10.1038/nrcardio.2015.83
7. Douma RA, Kamphuisen PW, Büller HR. Acute pulmonary embolism. Part 1: epidemiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):585–96. doi:10.1038/nrcardio.2010.106
8. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4–8. doi:10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66
9. Klatsky AL, Armstrong MA, Poggi J. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in Asian-Americans. *The American Journal of Cardiology*. 2000;85(11):1334–7. doi:10.1016/S0002-9149(00)00766-9
10. Goldhaber SZ, Visani L, Rosa M de. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. 1999;353(9162):1386–9. doi:10.1016/S0140-6736(98)07534-5
11. Essien E-O, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):549–64. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.013
12. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Sostman HD, Tapson VF, Buckley JD, Gottschalk A, Goodman LR, Wakefield TW, Woodard PK. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIONEER II. *Am J Med*. 2007;120(10):871–9. doi:10.1016/j.amjmed.2007.03.024
13. Desciak MC, Martin DE. Perioperative pulmonary embolism: diagnosis and anesthetic management. *J Clin Anesth*. 2011;23(2):153–65. doi:10.1016/j.jclinane.2010.06.011
14. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3–14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6
15. Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol*. 2001;106(1-2):6–12. doi:10.1159/000046583
16. Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, Leibson CL, Petterson TM, Bailey KR. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res*. 2010;126(5):373–8. doi:10.1016/j.thromres.2010.08.010
17. Zhou X, Qian W, Li J, Zhang P, Yang Z, Chen W, Wu L. Who are at risk for thromboembolism after arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2013;132(5):531–6. doi:10.1016/j.thromres.2013.09.005
18. Stevens SM, Ansell JE. Thrombophilic Evaluation in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(1):107–20. doi:10.1055/s-0036-1597564
19. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245–8. doi:10.1001/archinte.162.11.1245
20. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–830. doi:10.1161/CIR.0b013e318214914f
21. Omar HR. ST-segment elevation in V1-V4 in acute pulmonary embolism: a case presentation and review of literature. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(8):579–86. doi:10.1177/2048872615604273
22. Perrier A. Pulmonary embolism: from clinical presentation to clinical probability assessment. *Semin Vasc Med*. 2001;1(2):147–54. doi:10.1055/s-2001-18482
23. Peiman S, Abbasi M, Allameh SF, Asadi Gharabaghi M, Abtahi H, Safavi E. Subsegmental pulmonary embolism: A narrative review. *Thromb Res*. 2016;13855–60. doi:10.1016/j.thromres.2015.12.003
24. Kline JA, Kabrhel C. Emergency Evaluation for Pulmonary Embolism, Part 1: Clinical Factors that Increase Risk. *J Emerg Med*. 2015;48(6):771–80. doi:10.1016/j.jemermed.2014.12.040
25. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, Mast Q de, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2017;151(3):544–54. doi:10.1016/j.chest.2016.07.034
26. Courtney DM, Kline JA, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Nordenholz KE, Richman PB, Plewa MC. Clinical features from the history and physical examination that predict the presence or absence of pulmonary embolism in symptomatic emergency department patients: results of a prospective, multicenter study. *Ann Emerg Med*. 2010;55(4):307–315.e1. doi:10.1016/j.annemergmed.2009.11.010

## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

27. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (8):CD010864. doi:10.1002/14651858.CD010864.pub2
28. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MHH, Kruip MJHA, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FWG, 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(2):172–9. doi:10.1001/jama.295.2.172
29. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, 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(3):165–71. doi:10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004
30. Perrier A, Desmarais S, Miron M-J, Moertlose P de, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger P-F, Patenaude J-V, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *The Lancet.* 1999;353(9148):190–5. doi:10.1016/S0140-6736(98)05248-9
31. 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(5):357–61. doi:10.1016/s0002-9343(00)00493-9
32. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PLOPED Study. *Radiology.* 1993;189(1):133–6. doi:10.1148/radiology.189.1.8372182
33. Abbas A, St Joseph EV, Mansour OMA, Peebles CR. Radiographic features of pulmonary embolism: Westermarck and Palla signs. *Postgrad Med J.* 2014;90(1065):422–3. doi:10.1136/postgradmedj-2013-132000
34. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *The American Journal of Cardiology.* 1991;68(17):1723–4. doi:10.1016/0002-9149(91)90339-M
35. Qaddoura A, Digby GC, Kabali C, Kukla P, Zhan Z-Q, Baranchuk AM. The value of electrocardiography in prognosticating clinical deterioration and mortality in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017;40(10):814–24. doi:10.1002/clc.22742
36. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2015;22(10):1127–37. doi:10.1111/acem.12769
37. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Carrier M, Couturaud F, Perrier A, Bounameaux H, Righini M. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):693–8. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03774.x
38. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allessia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):864–71. doi:10.1164/ajrccm.159.3.9806130
39. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, Vetter I, Riesenber LA. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(7):714–723.e4. doi:10.1016/j.echo.2017.03.004
40. Niemann T, Egelhof T, Bongartz G. Transthoracic sonography for the detection of pulmonary embolism—a meta-analysis. *Ultraschall Med.* 2009;30(2):150–6. doi:10.1055/s-2008-1027856
41. Jammal M, Milano P, Cardenas R, Mailhot T, Mandavia D, Perera P. The diagnosis of right heart thrombus by focused cardiac ultrasound in a critically ill patient in compensated shock. *Crit Ultrasound J.* 2015;76. doi:10.1186/s13089-015-0023-7
42. 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(2):462–8. doi:10.1161/01.cir.85.2.462
43. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, Mignon F, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Lacombe P. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology.* 2000;217(2):447–55. doi:10.1148/radiology.217.2.r00nv01447
44. Moore AJE, Wachsmann J, Chamarthy MR, Panjikanan L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):225–43. doi:10.21037/cdt.2017.12.01
45. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Popovich J, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317–27. doi:10.1056/NEJMoa052367

## Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

46. Squizzato A, Pomero F, Allione A, Priotto R, Riva N, Huisman MV, Klok FA, Stein PD, Guasti L, Fenoglio L, Dentali F, Ageno W. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in patients with suspected pulmonary embolism: A bivariate meta-analysis. *Thromb Res.* 2017;15464–72. doi:10.1016/j.thromres.2017.03.027
47. Zhou M, Hu Y, Long X, Liu D, Liu L, Dong C, Wang J, Kong X. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(9):1623–34. doi:10.1111/jth.13054
48. Benson DG, Schiebler ML, Repplinger MD, François CJ, Grist TM, Reeder SB, Nagle SK. Contrast-enhanced pulmonary MRA for the primary diagnosis of pulmonary embolism: current state of the art and future directions. *Br J Radiol.* 2017;90(1074):20160901. doi:10.1259/bjr.20160901
49. Hess S, Frary EC, Gerke O, Madsen PH. State-of-the-Art Imaging in Pulmonary Embolism: Ventilation/Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography versus Computed Tomography Angiography - Controversies, Results, and Recommendations from a Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(8):833–45. doi:10.1055/s-0036-1593376
50. Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur J Radiol.* 2015;84(7):1392–400. doi:10.1016/j.ejrad.2015.03.013
51. Le Roux P-Y, Robin P, Tromeur C, Davis A, Robert-Ebadi H, Carrier M, Couturaud F, Le Gal G, Salaun P-Y. SPECT V/Q for the diagnosis of pulmonary embolism: protocol for a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy and clinical outcome. *BMJ Open.* 2018;8(4):e022024. doi:10.1136/bmjopen-2018-022024
52. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nud Med.* 2013;54(9):1588–96. doi:10.2967/jnumed.113.124602
53. Hellenkamp K, Kaeberich A, Schwung J, Konstantinides S, Lankeit M. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism based on the sPESI - Does it work for all patients? *Int J Cardiol.* 2015;197162–3. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.065
54. Zhou X-Y, Ben S-Q, Chen H-L, Ni S-S. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res.* 2012;13111. doi:10.1186/1465-9921-13-111
55. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Shetty A, Al Masalmeh O, Hosur S. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung.* 2015;193(5):639–51. doi:10.1007/s00408-015-9752-4
56. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):902–10. doi:10.1093/eurheartj/ehy873
57. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejón B, Trujillo-Santos J, Monreal M, Perrier A, Yusen RD, Jiménez D. Risk Stratification of Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism Based on Presence or Absence of Lower Extremity DVT: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2016;149(1):192–200. doi:10.1378/chest.15-0808
58. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernández S, Zamorano JL, Monreal M, Torbicki A, Yusen RD, Jiménez D. Prognostic Significance of Right Heart Thrombi in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2017;151(2):409–16. doi:10.1016/j.chest.2016.09.038
59. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2018;37(1):4–11. doi:10.23736/S0392-9590.17.03848-2
60. Zhou X-Y, Chen H-L, Ni S-S. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;227251–6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.120
61. 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(2):132–5. doi:10.1097/0000542-198402000-00009
62. 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(3):540–4. doi:10.1097/00003246-199903000-00032
63. Schouver ED, Chiche O, Bouvier P, Doyen D, Cerboni P, Mocerri P, Ferreri E. Diuretics versus volume expansion in acute submassive pulmonary embolism. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(11):616–25. doi:10.1016/j.acvd.2017.01.016
64. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary

## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

- functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung*. 2006;184(1):1–5. doi:10.1007/s00408-005-2550-7
65. Kline JA, Hall CL, Jones AE, Puskarich MA, Mastouri RA, Lahm T. Randomized trial of inhaled nitric oxide to treat acute pulmonary embolism: The iNOPE trial. *Am Heart J*. 2017;186:100–10. doi:10.1016/j.ahj.2017.01.011
66. 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(8):1948–54. doi:10.1097/01.CCM.0000275266.33910.8D
67. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion*. 2015;30(8):611–6. doi:10.1177/0267659115583377
68. Kearon C, Akl EA, Ormelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–52. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026
69. Tran HA, Gibbs H, Merriman E, Curnow JL, Young L, Bennett A, Tan CW, Chunilal SD, Ward CM, Baker R, Nandurkar H. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med J Aust*. 2019;210(5):227–35. doi:10.5694/mja2.50004
70. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2CD001100. doi:10.1002/14651858.CD001100.pub4
71. Robertson L, Strachan J. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2CD006771. doi:10.1002/14651858.CD006771.pub3
72. 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(24):2342–52. doi:10.1056/NEJMoa0906598
73. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764–72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450
74. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, 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(14):1287–97. doi:10.1056/NEJMoa1113572
75. Agnelli G, Buller 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(9):799–808. doi:10.1056/NEJMoa1302507
76. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho 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(15):1406–15. doi:10.1056/NEJMoa1306638
77. Kohn CG, Fermann GJ, Peacock WF, Wells PS, Baugh CW, Ashton V, Crivera C, Schein JR, Wildgoose P, Coleman CI. Association between rivaroxaban use and length of hospital stay, treatment costs and early outcomes in patients with pulmonary embolism: a systematic review of real-world studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1697–703. doi:10.1080/03007995.2017.1349659
78. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, van Eickels M, Gebel M, Zell E, Turpie AGG. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *The Lancet Haematology*. 2016;3(1):e12–e21. doi:10.1016/S2352-3026(15)00257-4
79. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, Hirsh J, Kearon C. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011;342:d3036. doi:10.1136/bmj.d3036
80. Wang KL, van Es N, Cameron C, Castellucci LA, Büller HR, Carrier M. Extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis. *Heart*. 2019;105(7):545–52. doi:10.1136/heartjnl-2018-313617
81. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of

## Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

- randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):550–61. doi:10.1002/rth2.12359
82. Sidahmed S, Abdalla A, Kheiri B, Bala A, Salih M, Bachuwa G, Kafri Z, Kuderer NM, Lyman GH. Anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A comprehensive systematic review, pairwise and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;152:103005. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103000
  83. 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(17):3078–83. doi:10.1200/JCO.2000.18.17.3078
  84. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, Suevoiro MR, Lambert C, Gussoni G, Campanini M, Fontanella A, Vescovo G, Verso M. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599–607. doi:10.1056/NEJMoa1915103
  85. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*. 2012;125(5):465–70. doi:10.1016/j.amjmed.2011.10.015
  86. Hao Q, Dong BR, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12CD004437. doi:10.1002/14651858.CD004437.pub5
  87. 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, Galìè 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(15):1402–11. doi:10.1056/NEJMoa1302097
  88. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galìè N, Jiménez D, Kostrubiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz B, Meyer G. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1536–44. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.039
  89. Zhang Z, Zhai Z, Liang L, Liu F, Yang Y, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;133(3):357–63. doi:10.1016/j.thromres.2013.12.026
  90. Jimenez D, Martin-Saborido C, Muriel A, Zamora J, Morillo R, Barrios D, Klok FA, Huisman MV, Tapson V, Yusen RD. Efficacy and safety outcomes of recanalisation procedures in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and network meta-analysis. *Thorax*. 2018;73(5):464–71. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210040
  91. Riera-Mestre A, Becattini C, Giustozzi M, Agnelli G. Thrombolysis in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;134(6):1265–71. doi:10.1016/j.thromres.2014.10.004
  92. 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(15):1143–50. doi:10.1056/NEJMoa021274
  93. Kilic A, Shah AS, Conte JV, Yuh DD. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(2):373–7. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.01.066
  94. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*. 2002;105(12):1416–9. doi:10.1161/01.CIR.0000012526.21603.25
  95. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, Patel N, Raman F, Arora G, Al Solaiman F, Clark DT, Dell'Italia LJ, Leesar MA, Davies JE, McGiffin DC, Ahmed MI. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: Systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol*. 2016;225:128–39. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.036
  96. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S, Poci N, Turkday S, Ozdemir N, Konstantinides S. Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(2):179–89. doi:10.2174/157016115666170404122535
  97. 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(11):1431–40. doi:10.1016/j.jvir.2009.08.002
  98. 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



## REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

- d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112(3):416–22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834
99. Khatib R, Ross S, Kennedy SA, Florez ID, Ortel TL, Nieuwlaat R, Neumann I, Witt DM, Schulman S, Manja V, Beyth R, Clark NP, Wiercioch W, Schünemann HJ, Zhang Y. Home vs hospital treatment of low-risk venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(3):500–13. doi:10.1182/bloodadvances.2019001223
100. Howard LSGE, Barden S, Condliffe R, Connolly V, Davies CWH, Donaldson J, Everett B, Free C, Homer D, Hunter L, Kaler J, Nelson-Piercy C, O-Dowd E, Patel R, Preston W, Sheares K, Campbell T. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE). *Thorax*. 2018;73(Suppl 2):ii1–ii29. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211539
101. Al-Hameed FM, Al-Dorzi HM, Al-Momen AM, Algahtani FH, Al-Zahrani HA, Al-Saleh KA, Al-Sheef MA, Owaidah TM, Alhazzani W, Neumann I, Wiercioch W, Brozek J, Schunemann H, Akl EA. The Saudi Clinical Practice Guideline for the treatment of venous thromboembolism. Outpatient versus inpatient management. *Saudi Med J*. 2015;36(8):1004–10. doi:10.15537/smj.2015.8.12024
102. Yoo HH, Nunes-Nogueira VS, Fortes Villas Boas PJ, Broderick C. Outpatient versus inpatient treatment for acute pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3CD010019. doi:10.1002/14651858.CD010019.pub3
103. Vinson DR, Mark DG, Chettipally UK, Huang J, Rauchwerger AS, Reed ME, Lin JS, Kene MV, Wang DH, Sax DR, Pleshakov TS, McLachlan ID, Yamin CK, Elms AR, Iskin HR, Vemula R, Yealy DM, Ballard DW. Increasing Safe Outpatient Management of Emergency Department Patients With Pulmonary Embolism: A Controlled Pragmatic Trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(12):855–65. doi:10.7326/M18-1206
104. Exter PL den, Zondag W, Klok FA, Brouwer RE, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, van Gerwen M, Grootenboers MJ, Heller-Baan R, Hovens MM, Jonkers GJPM, van Kralingen KW, Melissant CF, Peltenburg H, Post JP, van de Ree MA, Vlasveld LTT, Vreede MJ de, Huisman MV. Efficacy and Safety of Outpatient Treatment Based on the Hestia Clinical Decision Rule with or without N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Testing in Patients with Acute Pulmonary Embolism. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(8):998–1006. doi:10.1164/rccm.201512-2494OC
105. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy P-M, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1041–6. doi:10.1164/rccm.200506-862OC
106. 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(15):1383–9. doi:10.1001/archinternmed.2010.199
107. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HMA, Hovens MMC, Jonkers GJPM, van Kralingen KW, Kruij MJHA, Vlasveld T, Vreede MJM de, Huisman MV. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1500–7. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x
108. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):445–53. doi:10.1001/archinte.159.5.445
109. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, Couturaud F, Eichinger S, Kyrle PA, Becattini C, Agnelli G, Brighton TA, Lensing AWA, Prins MH, Sabri E, Hutton B, Pinede L, Cushman M, Palareti G, Wells GA, Prandoni P, Büller HR, Rodger MA. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;366:l4363. doi:10.1136/bmj.l4363
110. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, Palareti G, Poli D, Tait RC, Iorio A. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2436–42. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04022.x
111. Fan C, Jia L, Fang F, Zhang Y, Faramand A, Chong W, Hai Y. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression in Hospitalized Patients Receiving Pharmacologic Prophylaxis for Venous Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nurs Scholarsh*. 2020;52(4):397–405. doi:10.1111/jnu.12566
112. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention



## Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

- of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8CD006681. doi:10.1002/14651858.CD006681.pub4
113. Bani-Hani MG, Al-Khaffaf H, Titi MA, Jaradat I. Interventions for preventing venous thromboembolism following abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD005509. doi:10.1002/14651858.CD005509.pub2
114. Philbrick JT, Shumate R, Siadaty MS, Becker DM. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2007;22(1):107–14. doi:10.1007/s11606-006-0016-0
115. Wade WE, Spruill WJ. Cost-effectiveness of dalteparin versus unfractionated heparin as venous thromboembolism prophylaxis in malignant gynecologic surgery. *Am J Ther.* 2008;15(6):512–5. doi:10.1097/MJT.0b013e3181727aa0
116. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(5):893–8. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04241.x
117. Turpie AGG, Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama M-M, Chen M, Yusen RD. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: results from the EXCLAIM study. *Stroke.* 2013;44(1):249–51. doi:10.1161/STROKEAHA.112.659797
118. Cui J, Wu B, Liu C, Li Z. A systematic review and adjusted indirect comparison of oral anticoagulants. *Orthopedics.* 2014;37(11):763–71. doi:10.3928/01477447-20141023-07
119. Yoshida RdA, Yoshida WB, Maffei FHdA, El Dib R, Nunes R, Rollo HA. Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin. *Ann Vasc Surg.* 2013;27(3):355–69. doi:10.1016/j.avsg.2012.06.010
120. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis L-J, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD001689. doi:10.1002/14651858.CD001689.pub3
121. Bartlett MA, Mauck KF, Daniels PR. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing bariatric surgery. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11461–77. doi:10.2147/VHRM.S73799
122. Ho KM, Bham E, Pavey W. Incidence of Venous Thromboembolism and Benefits and Risks of Thromboprophylaxis After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(10):e002652. doi:10.1161/JAHA.115.002652