

CONFERENCIAS DE CONSENSO

Guías de Manejo y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Aguda

SOCIEDAD ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA
Comité de Patología Crítica Cardiovascular (CPCCV)

DR. JORGE UBALDINI

Miembro Titular, SATI; Coordinador de Investigación del CPCCV, SATI; Profesor Titular de Emergentología, Facultad de Medicina, Universidad Católica Argentina, CABA

DR. LUIS ALBERTO FLORES

Miembro Titular, SATI; Director del CPCCV, SATI

DR. MARIO KENAR

Miembro Titular, SATI; Coordinador Docencia del CPCCV, SATI; Jefe del Servicio de Terapia Intensiva, Clínica San Camilo, CABA

DR. JORGE BILBAO

Jefe de Recuperación Cardiovascular y ACM, Unidad de Cardiología Crítica, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires; Miembro Titular, Sociedad Argentina de Cardiología

DR. JOSÉ BONORINO

Coordinador Unidad Cardiológica Crítica, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires; Miembro Titular, Sociedad Argentina de Cardiología

DR. JOSÉ CERESSETTO

Especialista en Hematología, Staff Servicio de Hematología, Hospital Británico, CABA

DR. MARCELO CASEY

Especialista en Hematología, Clínica Olivos y FLENI, CABA

DR. MARIO CÉSAR SPENNATO

Especialista en Cardiología, Hospital Naval "Cirujano Mayor Dr. Pedro Mallo", CABA; Miembro Titular, Sociedad Argentina de Cardiología

DR. GERARDO FERNÁNDEZ CID

Miembro Titular, SATI; Secretario Científico del CPCCV, SATI

DR. JULIO BONO

Miembro Titular, SATI; Vocal del CPCCV, SATI; Jefe de Unidad Coronaria, Sanatorio Allende Nueva Córdoba, Córdoba

DR. SALVADOR DE FRANCESCA

Miembro Titular, SATI; Asesor de Docencia, CPCCV, SATI

DRA. VIVIANA ROMERO

Miembro Titular, SATI; Vocal del CPCCV, SATI; Directora Médica, Clínica del Valle, Comodoro Rivadavia, Chubut

DRA. ESTELA MOLINA

Miembro de la Comisión Directiva CPCCV, SATI; Médica del Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Zonal General de Agudos "Dr. Isidoro G. Iriarte", Quilmes, Buenos Aires

DR. JUAN LOAYZA

Miembro, SATI; Vocal del CPCCV, SATI; Médico de Planta, Hospital "Evita Pueblo", Buenos Aires

DR. EMANUEL VALGOLIO

Miembro Titular, SATI; Vocal del CPCCV, SATI; Coordinador de Terapia Intensiva, Clínica San Camilo, CABA

DRA. KARINA LOZANO

Miembro, SATI; Vocal del CPCCV, SATI; Médica de Planta, Coordinadora del Servicio de Emergencia, Hospital Británico, CABA

Introducción¹

El tromboembolismo de pulmón (TEP) es una urgencia cardiovascular que tiene una incidencia anual de 70 casos por cada 100.000 habitantes. La frecuencia anual de aparición de la enfermedad se acrecienta en personas arias y, a su vez, se incrementa frente a la presencia de múltiples comorbilidades.

El pronóstico de la enfermedad puede variar ampliamente según la forma de presentación. Dentro de este amplio abanico de posibilidades, encontramos, en uno de los extremos, al TEP de alto riesgo con elevada mortalidad y, en el otro extremo, al TEP de bajo riesgo con escasa repercusión hemodinámica y de baja mortalidad.

Habitualmente la presentación clínica es poco específica y, con frecuencia, se asocia a otras patologías con signos y síntomas que se superponen, lo que genera demoras diagnósticas.

La mayoría de los episodios de embolia pulmonar están relacionados con la trombosis venosa profunda (TVP) proximal de los miembros inferiores. Esta entidad se asocia a condiciones que determinan hipercoagulabilidad sanguínea, tanto congénitas como adquiridas; sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes presenta enfermedad tromboembólica (ET) sin que se pueda establecer un factor predisponente.

Epidemiología, evolución natural de la enfermedad. Factores de riesgo

Epidemiología²

La TVP y la embolia de pulmón conforman la ET. La ET representa la tercera causa de muerte cardiovascular después del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, y es considerada entre las principales causas de muerte intrahospitalaria.

La tasa de mortalidad por TEP de alto riesgo es superior al 15%, con cifras superiores al 60% en casos de paro cardiocirculatorio o *shock*. Cuando el ecocardiograma muestra trombos en tránsito llega al 40%. El TEP de riesgo intermedio provoca una tasa de mortalidad del 3% al 15% y el TEP de bajo riesgo, una tasa <1%.

Evolución natural de la ET aguda³

El TEP no tratado se asocia con una tasa de mortalidad cercana al 30%. Los episodios con deterioro hemodinámico y la embolia recurrente representan la forma más frecuente de muerte.

La mayor edad se correlaciona con aumento de la mortalidad. Las tasas son ocho veces superiores en pacientes >80 años de edad que en los <50 años.

La TVP y la embolia pulmonar suelen ser recurrentes, por lo que es importante identificar a los pacientes con mayor riesgo de padecerlas. La ausencia

de una causa que las justifique induce a la búsqueda de trombofilias o de una neoplasia oculta.

Factores de riesgo^{3,4}

Los factores de riesgo primarios y secundarios conocidos están relacionados con la clásica triada de Virchow: estasis venosa, hipercoagulabilidad sanguínea y lesiones en las paredes vasculares (Tabla 1).

El factor de riesgo más importante es la edad. La prevalencia es más alta en el sexo masculino al igual que la recidiva de la ET. Sin profilaxis, la frecuencia de TVP en pacientes sometidos a una cirugía de hernia puede llegar hasta al 5%, en cirugías mayores abdominales es del 15% al 30%; en la cirugía de cadera, del 50-70% y, en lesiones medulares graves, del 50-100%.

Debemos tener en cuenta que el 25% de las embolias posoperatorias pueden producirse luego del alta hospitalaria, especialmente en la cirugía ortopédica mayor o por cáncer.

Las trombofilias hereditarias, como el déficit de antitrombina III, proteína C, proteína S y la mutación del factor V de Leiden son factores de riesgo independiente para ET (Tabla 1).

Presentación clínica del TEP^{4,5}

En el paciente con TEP, los signos y síntomas no son específicos y la sospecha clínica es fundamental para un diagnóstico precoz. Los síntomas y signos más frecuentes son disnea, taquipnea, palpitaciones, dolor de pecho, ansiedad, fiebre, síncope o presíncope y hemoptisis.

La hipotensión arterial y el *shock* son poco frecuentes, pero tienen mayor jerarquía, porque se correlacionan con grandes trombos centrales en las arterias pulmonares.

El síncope es infrecuente, pero define un TEP grave con inestabilidad hemodinámica, especialmente en los enfermos más ariosos.

El dolor de pecho es frecuente y puede ser ocasionado por irritación pleural con infarto pulmonar o sin él, con dolor en puntada de costado, habitualmente inspiratorio, causado por trombos distales. Cuando los trombos originan hipertensión pulmonar (HP) severa, el dolor de pecho es más grave y de características anginosas por isquemia del ventrículo derecho (VD); en estos casos, debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras causas graves de dolor torácico, como el síndrome coronario agudo o la disección aórtica.

La disnea puede ser súbita y el único síntoma. Puede ser transitoria y, ante la falta de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca izquierda o enfermedad del parénquima pulmonar, debe aumentar la sospecha de TEP.⁶

En los gases en sangre, la hipoxemia es considerada un hallazgo frecuente, pero el 40% de los pacientes

TABLA 1
 Factores predisponentes para la enfermedad tromboembólica, relacionados con el paciente y el contexto clínico

Factor predisponente	Relacionado con el paciente	Relacionado con el contexto
Factores predisponentes fuertes (odds ratio >10)		
Fractura (cadera o pierna)		+
Prótesis de cadera o rodilla		+
Cirugía general mayor		+
Traumatismo mayor		+
Lesión medular		+
Factores predisponentes moderados (odds ratio 2-9)		
Cirugía artroscópica de rodilla		+
Accesos venosos centrales		+
Quimioterapia		+
Insuficiencia cardíaca o respiratoria crónicas	+	
Terapia de sustitución hormonal	+	
Neoplasia maligna	+	
Uso de anticonceptivos orales	+	
Accidente cerebrovascular con plejía	+	
Embarazo o posparto	+	+
Tromboembolismo venoso previo	+	
Trombofilia	+	
Factores predisponentes leves (odds ratio <2)		
Reposo en cama <3 días		+
Inmovilidad por viaje prolongado (automóvil, avión)		+
Edad avanzada	+	
Cirugía laparoscópica		+
Obesidad	+	
Embarazo/anteparto	+	
Terreno varicoso	+	

tiene una saturación de oxígeno normal y un 20% tiene un gradiente A-a normal, la hipocapnia puede ser el único signo sugestivo de TEP y es ocasionada por la taquipnea. Un patrón que debe instalar la sospecha es el de hipoxemia con hipocapnia.⁷

La coexistencia de disnea, hipoxemia y una radiografía de tórax normal sugiere TEP ante la falta de otro diagnóstico alternativo.

Valoración de la probabilidad clínica

A pesar de la limitada sensibilidad y especificidad de los distintos signos y síntomas, la combinación de ellos permite establecer la probabilidad clínica de TEP. Los puntajes más utilizados son el de Wells y el de Ginebra (Tabla 2). Ambos están extensamente validados y permiten establecer, de

acuerdo con la sospecha clínica, la probabilidad baja o alta de TEP.^{8,9}

Marcadores bioquímicos para el diagnóstico

Dímero D

El nivel de dímero D está elevado si hay trombosis aguda, ya que se trata de un producto de degradación del fibrinógeno. El test de dímero D negativo y el dímero D normal alejan la probabilidad de TVP o TEP. Un valor elevado no confirma el diagnóstico de TEP, pues existen otros factores productores de fibrina que pueden incrementar el dímero D, como la edad, el cáncer, los traumatismos, la inflamación, el sangrado y la necrosis.

La sensibilidad del dímero D cuando se utilizan el test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) u

TABLA 2
 Parámetros para establecer la probabilidad de tromboembolismo pulmonar en pacientes con sospecha clínica. Puntajes de Wells y Ginebra

Parámetro	Versión original (puntos)	Versión simplificada (puntos)
Puntaje de Wells		
TVP o TEP previos	1,5	1
Frecuencia cardíaca ≥ 100 lat./min	1,5	1
Inmovilización o cirugía < 4 semanas	1,5	1
Hemoptisis	1	1
Cáncer activo	1	1
Signos clínicos de TVP	3	1
TEP es el diagnóstico más probable	3	1
Probabilidad clínica		
Baja	0-4	0-1
Alta	≥ 5	≥ 2
Puntaje de Ginebra		
Edad > 65 años	1	1
TEP o TVP previos	3	1
Cirugía o fractura < 1 mes	2	1
Cáncer activo	2	1
Dolor unilateral de extremidad inferior	3	1
Hemoptisis	2	1
Dolor a la palpación de vena profunda y edema de extremidad inferior	4	1
Frecuencia cardíaca > 75 y < 94 lat./min	3	1
Frecuencia cardíaca ≥ 95 lat./min	5	1
Probabilidad clínica		
Baja	0-5	0-2
Alta	≥ 6	≥ 3

TVP = trombosis venosa profunda, TEP = tromboembolismo pulmonar.

otros de alta sensibilidad, es cercana al 95%, por lo que se puede utilizar para descartar TEP en pacientes con evaluación pretest de moderada a baja probabilidad cuando su resultado es negativo.

El test de látex o el test de aglutinación en sangre tienen una sensibilidad moderada ($< 95\%$) y su valor negativo tendría utilidad en pacientes con baja probabilidad clínica de TEP.

Un valor de dímero D persistentemente elevado también puede utilizarse como factor pronóstico y como marcador de riesgo de recurrencia, y resulta útil para una anticoagulación extendida.

Marcadores de disfunción del VD¹⁰

La sobrecarga de presión del VD está asociada con incremento del estrés parietal y la liberación del

péptido natriurético cerebral o N-terminal NT pro-péptido natriurético cerebral.

El nivel plasmático de péptidos refleja la gravedad del compromiso hemodinámico y una posible disfunción del VD por TEP.

Los pacientes con TEP hemodinámicamente estables y niveles bajos de marcadores de disfunción y lesión miocárdica serían candidatos para un alta hospitalaria temprana.

Marcadores de lesión miocárdica¹¹

El aumento de la concentración plasmática de troponina en un paciente con TEP se ha asociado con un pronóstico adverso. El valor predictivo positivo del aumento de troponina en pacientes con TEP se correlaciona con una mortalidad temprana del 12-44% y el valor predictivo negativo es alto. Un valor bajo de tro-

ponina T ultrasensible (<14 pg/ml) en pacientes con TEP normotensos tiene un valor predictivo negativo de muerte del 98%.

Diagnóstico por imágenes^{12,13}

Radiografía de tórax

Es un estudio de amplia disponibilidad y bajo costo, y una herramienta importante en el algoritmo diagnóstico para excluir otras entidades que pueden simular un TEP. Entre los signos más frecuentes debemos destacar: el incremento de la silueta cardíaca (27%), derrame pleural (23%), elevación de un hemidiafragma (20%), aumento del diámetro de la arteria pulmonar (19%) y atelectasia (18%).

Ecocardiograma transtorácico¹²

El ecocardiograma es indispensable en la evaluación de un paciente con TEP, ya que permite sospechar el diagnóstico frente al hallazgo de dilatación del VD o HP y, en los casos definidos, permite estratificar el riesgo de este cuadro. Es la herramienta diagnóstica para la estratificación del TEP. En un paciente con *shock* por TEP, la disfunción del VD es la regla, por lo cual su funcionalidad normal nos aleja del diagnóstico de la causa del *shock* por TEP.

El signo de McConnell es un hallazgo específico, aunque infrecuente, que se expresa por la hipocinesia de la pared lateral del VD, con preservación de la motilidad en la región apical. Un dato importante es la presencia de HP sistólica, en general, con velocidades pico de insuficiencia tricuspídea de entre 3 y 3,6 m/segundo. El ecocardiograma tiene implicancias en el pronóstico, donde la dilatación del VD y, en particular, el compromiso significativo de la función son factores predictivos independientes de muerte. Otro marcador de mala evolución son los trombos en tránsito en cavidades derechas. En este caso, la asociación con foramen oval permeable (presente en el 22% de la población) agrega el riesgo de embolia sistémica.

Ecocardiograma transesofágico

Su utilidad radica en la posibilidad de detectar trombos en tronco o ramas proximales de arterias pulmonares cuando la tomografía axial computarizada (TAC) no está disponible y, en especial, en pacientes ventilados, permite descartar otras patologías cardiovasculares, como la disección aórtica, y se puede realizar al lado de la cama del enfermo.

Centellograma de ventilación/perfusión (V/Q)^{13,14}

El valor diagnóstico del centellograma de V/Q depende de la calidad del estudio y su análisis. Se deben incluir las seis posiciones de imágenes como se estableció en el estudio PIOPED I (anterior, posterior y cuatro oblicuas). Un centellograma normal excluye el diagnóstico de TEP. Menos del 15% de los pacien-

tes con TEP tiene un estudio de alta probabilidad y la mayoría (65-80%) tiene una probabilidad intermedia, esto hace necesario otro estudio para confirmar el diagnóstico (angiografía o TAC). Cuando la TAC no está disponible o no se considera adecuada (paciente inestable, alergia al yodo, embarazo o insuficiencia renal grave), el centellograma de V/Q sigue siendo una herramienta útil, especialmente en personas sin enfermedad cardiopulmonar previa. Una radiografía de tórax normal aumenta significativamente la especificidad del método. Una perfusión pulmonar anormal con una radiografía de tórax normal sugiere TEP.

Tomografía computarizada¹⁴

Es el método de elección inicial para confirmar el diagnóstico de TEP. Los trombos centrales se diagnostican fácilmente, pero los defectos subsegmentarios que constituyen el 10-30% de las embolias pulmonares plantean más dificultades. Los nuevos equipos con cabezales múltiples aumentan las posibilidades de diagnosticar trombos periféricos y evaluar su grado de organización (indicativo de su antigüedad). También permiten obtener una angiografía del territorio de la vena cava inferior y, eventualmente, descartar TVP.

Aunque la angiografía pulmonar sigue siendo el patrón de referencia, la TAC con múltiples detectores presenta un rédito similar a la angiografía pulmonar.

Ecodoppler en la TVP¹⁵

El diagnóstico de TVP es una manera indirecta para determinar la posibilidad de TEP. Si hay TEP, la TVP es positiva en el 50-70% de los casos. Además, el 50% de los enfermos con TVP tiene evidencia de TEP asintomático. En los pacientes con TVP y TEP clínico, se confirma una trombosis pulmonar en el 90% de los casos.

El ecodoppler venoso de miembros inferiores es el método diagnóstico más útil, fácil y accesible para arribar al diagnóstico. La ausencia de TVP diagnosticada por ecodoppler se acompaña de un menor riesgo de recurrencia de TEP.

Angiorresonancia magnética con protocolo para TEP

Es una técnica no invasiva, con similares utilidades que la angiografía pulmonar y mayor costo.

Angiografía pulmonar

Es un método invasivo, y el patrón para el diagnóstico y la confirmación del TEP. Está indicado en pacientes con alto riesgo clínico y pruebas no invasivas negativas o dudosas. Sus ventajas son la rápida adquisición de imágenes y la posibilidad del diagnóstico diferencial con otras entidades (infarto de miocardio, disección aórtica).

Estratificación del riesgo³

Una vez que se diagnostica TEP, el siguiente paso es establecer el riesgo del paciente, para adoptar, en consecuencia, la conducta terapéutica más adecuada. Se clasifica a los pacientes como de riesgo alto, riesgo intermedio (según la Sociedad Europea de Cardiología) o TEP submasivo (según la American Heart Association), o riesgo bajo.

En la estratificación del riesgo de TEP, deben utilizarse distintas variables pronósticas. La taquicardia persistente y especialmente una mayor frecuencia cardíaca que una presión arterial sistólica (*shock index* = FC/PAS >1), la hipoxemia, la desaturación de oxígeno y los parámetros de perfusión tisular alterados (ácido láctico >2 mmol/l; saturación venosa central <70 mmHg) también son útiles para valorar el riesgo. La escala PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*) está ampliamente validada y, también, es útil en la estratificación del riesgo.

- 1) **TEP de alto riesgo:** (representa aproximadamente el 5% de los casos), la tasa de mortalidad es >15% a corto plazo, por lo que los pacientes deberían ser tratados de manera más intensiva y eventualmente invasiva.
- 2) **TEP de riesgo intermedio:** (representa aproximadamente el 30-50% de los casos sintomáticos). Involucra un espectro muy amplio de pacientes dentro de los cuales se encuentran aquellos con menor riesgo y sin variables de pronóstico adverso y pacientes con pre-*shock* o la sumatoria de variables de riesgo o comorbilidades que lo transforman en un paciente de mayor riesgo.
- 3) **TEP de bajo riesgo:** (la mayoría de los pacientes con TEP), la tasa de mortalidad a corto plazo es <1%; estos pacientes se beneficiarían con una estrategia no invasiva con anticoagulación y alta hospitalaria precoz o eventual manejo ambulatorio en casos particulares (Figuras 1 y 2, Tablas 3 y 4).

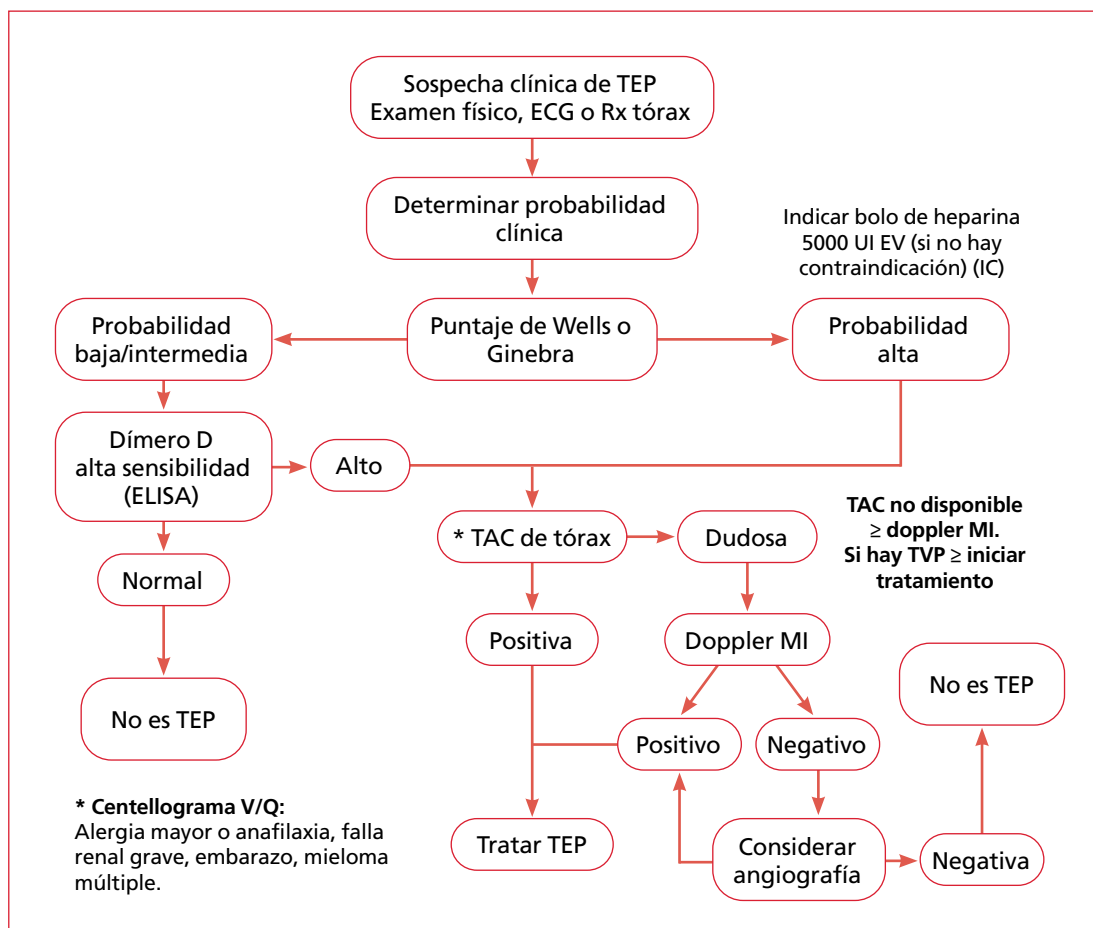


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para pacientes estables con sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar. TEP = tromboembolismo pulmonar, TAC = tomografía axial computarizada, MI = miembros inferiores, TVP = trombosis venosa profunda.

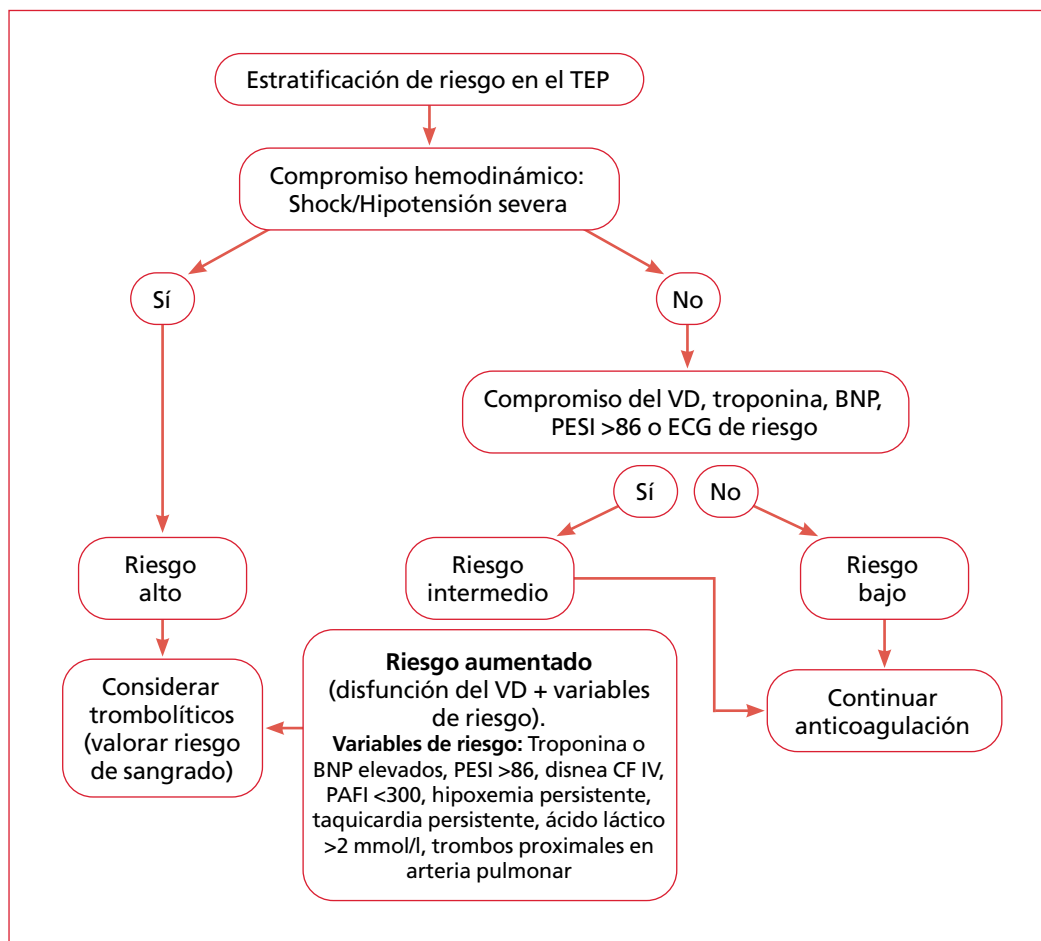


Figura 2. Algoritmo de estratificación del riesgo.

TEP = tromboembolismo pulmonar, VD = ventrículo derecho, BNP = péptido natriurético cerebral, ECG = electrocardiograma.

Electrocardiograma

En el electrocardiograma, la taquicardia sinusal es la alteración más frecuente. El supradesnivel del segmento ST en AVR y V1, como expresión de isquemia severa del VD, la rotación horaria aguda del eje del QRS con aparición de la patente S1 Q3 T3, las ondas T negativas de V1 a V4, como expresión de dilatación e isquemia del VD, y el bloqueo agudo incompleto o completo de rama derecha por distensión de la banda modeladora del VD acarrear un peor pronóstico.

TEP de alto riesgo

Definición

El alto riesgo está definido por la inestabilidad hemodinámica secundaria a la insuficiencia del VD y no por el grado de interrupción del árbol vascular pulmonar.

Se define como hipotensión sostenida (presión arterial sistólica <90 mmHg o una caída de, al menos, 40

mmHg del valor sistólico habitual por 15-30 min) no explicable por otra causa, que no responde a la expansión controlada con 500-1000 ml de solución salina, y requiere soporte con drogas inotrópicas. Una expansión excesiva puede dilatar más el VD y empeorar su función.

Tratamiento^{3,17}

La terapéutica apropiada en el paciente con TEP y colapso hemodinámico es la reperusión de los vasos ocluidos lo antes posible, y con el método más eficaz y en relación con el paciente: trombolíticos sistémicos, tratamiento endovascular con fibrinolíticos o sin ellos, o la trombectomía quirúrgica. Los pacientes con TEP de alto riesgo deben recibir un adecuado sostén hemodinámico destinado a prevenir y tratar el *shock*, mientras se decide la terapia de reperusión. Los pacientes sin contraindicaciones pueden recibir trombolíticos sistémico (IB). En aquellos pacientes con contraindicaciones, alto riesgo de sangrado o sospecha de trombo

TABLA 3
 Estratificación del riesgo del tromboembolismo pulmonar.^{6,8,16}
 Escala PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*)

Escala PESI	
Variable	Puntos
Edad	1 punto por año de edad
Sexo masculino	10
Cáncer	30
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lat./min	20
Presión arterial < 100 mmHg	30
Frecuencia respiratoria ≥ 30 /min	20
Temperatura axilar $< 36^{\circ}\text{C}$	20
Alteración del estado mental	60
Saturación de oxígeno $< 90\%$	20
Clase I (riesgo muy bajo): < 65 puntos; Clase II (riesgo bajo): 65-85 puntos; Clase III (riesgo intermedio): 86-105 puntos; Clase IV (riesgo alto): 106-125 puntos; Clase V (riesgo muy alto): > 125 puntos	
Escala PESI simplificada	
Variable	Puntos
Edad > 80 años	1
Cáncer	1
Enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lat./min	1
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	1
Saturación de oxígeno $< 90\%$	1
Riesgo bajo: 0 puntos; Riesgo alto: ≥ 1 punto	

TABLA 4
 Variables pronósticas útiles para la estratificación del riesgo en el paciente con tromboembolismo pulmonar

Variables	
Clínicas	<ul style="list-style-type: none"> • Escala PESI (<i>Pulmonary Embolism Severity Index</i>) ≥ 86 • Escala de disnea de Borg > 8 o disnea CF IV • Índice de shock (PA/FC > 1) • Parámetros de perfusión tisular alterados (ácido láctico > 2 mmol/l; saturación venosa central < 65 mmHg) • Oximetría $< 90\%$ o PAFI < 300
ECG	<ul style="list-style-type: none"> • Supradesnivel ST en AvR y V1, S1Q3 T3, ondas T negativas V1-V3, nuevo bloqueo incompleto o completo de rama derecha
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores de lesión miocárdica elevados (troponina T o I) • Marcadores de aumento de las presiones de fin de diástole elevados (péptido natriurético cerebral o pro-péptido natriurético cerebral) • Elevación de h-FABP (<i>Heart-type Fatty Acid-Binding Protein</i>)
Ecocardiográficas	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación o deterioro de la función sistólica del ventrículo derecho
Angio-TAC de tórax	<ul style="list-style-type: none"> • Ubicación proximal de los trombos (tronco de arteria pulmonar o ramas lobares) • Aumento del diámetro del ventrículo derecho
Carga trombótica	<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis venosa profunda proximal, trombo en tránsito, trombo sénil

organizado que no responderá a fibrinolíticos podrá considerarse en centros con experiencia, la trombectomía quirúrgica (**IbC**) o por hemodinamia (**IIaC**). En pacientes con trombo en la cavidad cardíaca, comunicación interauricular, indicación de asistencia circulatoria derecha o ECMO se preferirá el tratamiento quirúrgico. Frente a la persistencia de inestabilidad hemodinámica luego de los agentes trombolíticos, deberá considerarse la trombectomía por hemodinamia o quirúrgica (Figura 3).

Resucitación inicial

Expansión con cristaloides

En la mayoría de los pacientes con *shock* de cualquier etiología, la expansión empírica con volumen suele ser uno de los primeros gestos terapéuticos. Si la causa del *shock* es por falla del VD, la expansión tiene un papel limitado, ya que la sobreexpansión (>12 mmHg de presión venosa central) resulta perjudicial: agrava la isquemia y perpetúa o precipita el *shock* por múltiples mecanismos. El aumento de la presión intracavitaria en el VD puede reducir el gradiente de

perfusión coronaria del ventrículo, desplazar el tabique interventricular aumentando las presiones de fin de diástole del ventrículo izquierdo, con eventual disminución del gasto cardíaco y, en consecuencia, de la perfusión coronaria. Si el VD no está críticamente dilatado, se puede intentar, con cautela, una expansión con cristaloides. Si con 500-1000 ml, sí se incrementa la presión venosa y no hay respuesta hemodinámica, se sugiere detener la expansión y comenzar con agentes inotrópicos y vasopresores para aumentar la presión arterial media a 70-80 mmHg.

Drogas y dispositivos para el tratamiento del *shock* por TEP

Dobutamina: es un inotrópico β -agonista con fuerte acción vasodilatadora pulmonar y periférica. Tiene efecto cronotrópico positivo, por lo que debe utilizarse con cautela en pacientes con taquicardia.

Milrinona: es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, con efecto inotrópico positivo y acción vasodilatadora pulmonar y periférica. Es una droga especial-

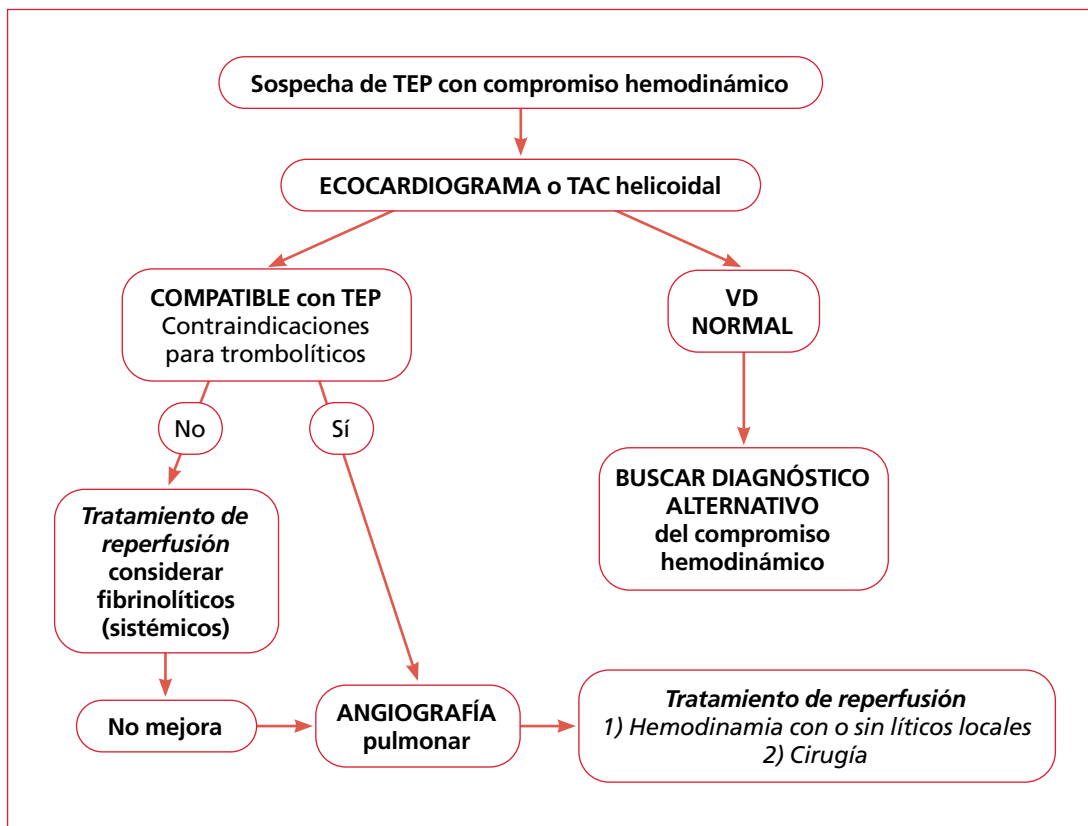


Figura 3. Algoritmo diagnóstico ante un paciente con sospecha de tromboembolismo pulmonar con compromiso hemodinámico.

TEP = tromboembolismo pulmonar, VD = ventrículo derecho.

mente útil en los pacientes que requieren inotropismo y con taquicardia.

Noradrenalina: es el fármaco ideal para aumentar la presión arterial media. Tiene fuerte efecto vasoconstrictor por efecto α_1 , produce un incremento tanto de la presión sistémica como de la pulmonar. Su leve efecto β_1 inotrópico lo hace ideal para pacientes taquicárdicos e hipotensos.

Adrenalina: es una catecolamina con actividad α y β . A dosis bajas, es inotrópica, vasodilatadora. A dosis altas se intensifica el efecto α_1 , produciendo vasoconstricción sistémica y pulmonar. Deberían evitarse las dosis altas por el efecto taquicardizante.

Dopamina: tiene efecto inotrópico β , α y dopaminérgico; en dosis bajas (hasta 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) tiene efecto dopaminérgico (diurético) y no tiene efecto vasoconstrictor sistémico. Con dosis más elevadas se manifiesta un efecto β_1 y β_2 , y α_1 vasoconstrictor periférico, que eleva la presión arterial sistémica.

Asistencia circulatoria mecánica del VD:¹⁸ debe considerarse su administración ante un paciente inestable bajo dosis máximas de inodilatadores y vasopresores; asimismo, su uso permite reducir la dosis de estos agentes intentando atenuar la agresión isquémica y metabólica al VD. Algunos autores han obtenido buenos resultados utilizando este método como puente a la reperfusión por trombectomía quirúrgica o endovascular por hemodinamia, puente a una asistencia de larga duración e incluso como puente a la recuperación de la falla del VD. El ECMO venoarterial es una asistencia parcial que puede aportar un apoyo de hasta 4,5 litros. Puede ser central (con esternotomía) colocado en quirófano o periférico (por punción) y disponible al pie de la cama del paciente.

La asistencia de larga duración está reservada para pacientes que requieren un período más prolongado para su recuperación (Tabla 5).

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria¹⁹

Hipoxemia: La alteración V/Q y el *shunt* son los mecanismos más comúnmente involucrados para generar hipoxemia en el TEP. La vasoconstricción en la hipoxia alveolar es una respuesta fisiológica que trata de redistribuir el flujo pulmonar hacia las áreas del pulmón mejor ventiladas. Existen áreas alveolares ventiladas no perfundidas y áreas perfundidas no ventiladas. La imposibilidad de corregir la hipoxemia con oxígeno suplementario pone de manifiesto la existencia de *shunt de sangre venosa de derecha a izquierda a través del corazón, los pulmones, o de ambos*. Cuando la hipoxia es generalizada se produce vasoconstricción arterial pulmonar difusa y, como consecuencia, un agravamiento de la HP que genera mayor claudicación del VD.

Hipercapnia: Se conoce, desde hace tiempo, el efecto vasoconstrictor pulmonar de la hipercapnia. El aumento de CO_2 puede incrementar la resistencia vascular pulmonar y la presión arterial pulmonar, de forma significativa. Esto condiciona una caída del gasto cardíaco y un incremento del volumen de fin de diástole del VD.

Asistencia respiratoria mecánica:¹⁹ Ante todo deben considerarse dos aspectos importantes: uno está relacionado con la sedación en el momento de intubar al paciente; esta debe efectuarse con enorme cautela evitando, en lo posible, los bolos endovenosos, ya que pueden precipitar el *shock* o generar una hipotensión irreversible por isquemia del VD y paro cardiorrespiratorio.

TABLA 5
Agentes inotrópicos y vasopresores útiles para el manejo de la inestabilidad hemodinámica

Droga	Mecanismo de acción	Dosis
Adrenalina ampolla 1 mg	Agonista α y β adrenérgico	0,1-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (7-35 $\mu\text{g}/\text{min}$)
Dobutamina ampolla 250 mg	Agonista β_1 adrenérgico con leve efecto β_2 y α	5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Dopamina ampolla 200 mg	Agonista α_1 y β_1 adrenérgico con leve efecto β_2 , dopaminérgico	5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Fenilefrina ampolla 10 mg	Agonista α_1 adrenérgico	0,1-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Milrinona ampolla 10 mg	Inhibidor de la fosfodiesterasa III	0,375-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Ajustar dosis en falla renal
Noradrenalina ampolla 4 mg	Agonista α_1 y β_1 adrenérgico sin efecto β_2	0,1-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (7-35 $\mu\text{g}/\text{min}$)
Vasopresina ampolla 20 mg	Agonistas receptores V1 vascular y activación proteincinasa C	0,01-0,04 U/min

La descarga adrenérgica endógena secundaria a la hipoxemia sostiene la presión arterial y dicho mecanismo compensador puede interrumpirse con la sedación. El otro aspecto está relacionado con el hecho de que la administración de presión positiva en la vía aérea puede incrementar aún más la presión en la arteria pulmonar precipitando la claudicación del VD y eventualmente empeorando la hipoxemia por aumento del *shunt* intracardiaco de derecha a izquierda, a través del foramen oval permeable, además de reducir el retorno venoso al VD por aumento de la presión intratorácica.

En nuestra opinión, deben ventilarse los pacientes con: 1) *shock* grave que no responde al sostén hemodinámico con dosis óptimas de inotrópicos y adecuada precarga del VD y 2) insuficiencia respiratoria con hipoxemia significativa resistente (PAFI <200). La ventilación no invasiva no debería indicarse en este grupo de pacientes. Se recomienda especialmente evitar altos volúmenes corriente y elevada presión positiva espiratoria (PEEP).

La recomendación de algunos autores es controlar la presión meseta (*plateau*), manteniéndola, de ser posible, por debajo de 28 cmH₂O y evitar una PEEP >5 cmH₂O, ya que la PEEP es de utilidad en tanto que recluta alvéolos previamente cerrados sin sobredistender el pulmón sano. La distensión excesiva incrementa innecesariamente la resistencia vascular pulmonar y deteriora la función pulmonar, con la consecuente depresión del VD, que resulta, a su vez, en una mayor disminución del gasto cardíaco.

La hiperventilación se puede emplear para bajar la presión arterial pulmonar (p. ej., en la vasoconstricción inducida por acidosis). En estos casos, es conveniente controlar la presión de la vía aérea y las curvas de flujo-tiempo para evitar la hiperinflación del pulmón que puede ser inducida por las altas frecuencias.

Ante un paciente con hipoxemia resistente, en centros con experiencia, puede considerarse la utilización del ECMO veno-venoso y, en el caso de inestabilidad hemodinámica, el ECMO veno-arterial.

TEP de bajo riesgo^{2,16}

Los pacientes con mejor pronóstico son aquellos que no presentan ninguna de las variables de riesgo que definen el TEP de alto riesgo o de riesgo intermedio, es decir, se trata de pacientes estables hemodinámicamente, sin dilatación ni disfunción del VD, sin elevación de biomarcadores de daño miocárdico ni alteraciones electrocardiográficas de riesgo. Definen un subgrupo con una mortalidad cercana al 1%. Las escalas clínicas, como la PESI o SPESI (PESI simplificada) son muy útiles y han sido validadas ampliamente. El mayor valor de la PESI consiste en identificar a los pacientes de bajo riesgo.

El tratamiento comienza con un anticoagulante parenteral, habitualmente heparina de bajo peso molecular (HBPM), durante, al menos, cinco días, en superposición con antagonistas de la vitamina K hasta alcanzar una RIN entre 2 y 3. Debido a las diferentes vidas media de los factores circulantes, el efecto anticoagulante no se logra antes de los 4-7 días de tratamiento.

Si bien los antagonistas de la vitamina K pueden utilizarse desde el primer día, es recomendable comenzar luego del segundo o tercer día para asegurar unos días de anticoagulación parenteral.

Los nuevos anticoagulantes orales podrían considerarse en este subgrupo de pacientes siempre que tengan las condiciones clínicas adecuadas (ClCr >30ml/min, sin insuficiencia hepática, posibilidad de costear la medicación, buena adherencia, sin cáncer activo o embarazo).

TEP de riesgo intermedio²⁰⁻²²

El tratamiento fibrinolítico no está indicado de forma rutinaria en el TEP de riesgo intermedio. El mayor beneficio se obtendría en pacientes de riesgo intermedio alto, <75 años con disfunción grave del VD más la existencia de factores de riesgo mayor: hipoxemia grave persistente (saturometría <90%), elevación de troponinas, tendencia a la hipotensión, inestabilidad hemodinámica incipiente o signos clínicos o subclínicos de *shock* (oliguria, mala perfusión periférica, taicardia persistente >110 lat./min).

En este tipo de pacientes con múltiples variables de riesgo de pronóstico adverso, la estrategia de sólo anticoagular, particularmente si el riesgo de sangrado es bajo, parece insuficiente. Se sugiere considerar una terapia de reperfusión más eficaz con trombolíticos o trombectomía (por hemodinamia) evaluando la relación riesgo-beneficio. Los pacientes con leve dilatación del VD más una variable de riesgo no serían candidatos, en principio, para un tratamiento trombolítico; deberían ser reevaluados, en forma estrecha, para detectar signos de inestabilidad incipiente que obliguen a considerar el tratamiento de reperfusión.

Valoración del riesgo de sangrado^{23,24}

El uso de anticoagulantes o trombolíticos implica la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de sangrado. El beneficio del tratamiento fibrinolítico en los TEP de riesgo intermedio pareciera ser menor que en los de alto riesgo por el elevado riesgo de sangrado mayor, especialmente en personas >65 años.

En la actualidad, no disponemos de escalas para valorar el riesgo de sangrado con trombolíticos, que hayan sido suficientemente validadas, por lo que extrapolamos los datos de escalas de riesgo de sangrado

con anticoagulación. El registro RIETE incluyó pacientes principalmente con TVP, aunque también con TEP. Clasifica a los pacientes en: riesgo bajo, intermedio y alto de sangrado acorde al puntaje obtenido. La otra escala que puede utilizarse es la del American College of Chest Physicians que también los divide en riesgo bajo, intermedio o alto de sangrado. La edad >75 años por sí sola debería considerarse de alto riesgo (Tabla 6).

Medidas generales y tratamiento farmacológico

Fibrinolíticos³

Los fibrinolíticos más utilizados en nuestro medio son la estreptoquinasa: 1,5 millones UI durante 2 h, sin heparina endovenosa al mismo tiempo. El alteplasa (rtPA) 100 mg en infusión durante 2 h o, en casos de colapso hemodinámico inminente, 0,6 mg/kg, durante 15 min (dosis máxima 50 mg). Puede o no considerarse la administración de heparina sódica concomitante según el riesgo de sangrado cuando se toma la opción de rtPA.

Tratamiento anticoagulante^{2,3}

La terapéutica anticoagulante es similar para la TVP y el TEP, ya que ambos son manifestaciones de la misma enfermedad denominada enfermedad tromboembólica venosa (ETV). La anticoagulación tiene el objetivo de interrumpir la progresión de los fenómenos trombóticos, mientras que la fibrinólisis endógena actuará sobre los trombos ya formados.

En los pacientes con alta sospecha clínica de ET y sin contraindicaciones, se sugiere comenzar el tratamiento lo antes posible hasta que se pueda descartar o confirmar, de manera fehaciente, el diagnóstico. (**Clase I, Nivel de evidencia C**)

Si la sospecha clínica es intermedia y los resultados se demorarán más de 4 h, se sugiere comenzar con tratamiento anticoagulante. (**Clase IIa, Nivel de evidencia C**)

Si la sospecha clínica es baja, no se sugiere tratar a los pacientes mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas en las próximas 24 horas. (**Clase IIa, Nivel de evidencia C**)

En pacientes con TVP aguda de miembros inferiores, se recomienda la administración precoz de anticoagulantes orales (el mismo día que comenzó el anticoagulante parenteral). Continuar con anticoagulación parenteral, de ser posible, por un mínimo de 5 días hasta que la RIN sea ≥ 2 , al menos, por 24 horas. (**Clase Ib**)

En pacientes con TVP aguda aislada se sugieren HBPM, anticoagulantes directos orales o fondaparinux, en lugar de heparina no fraccionada (HNF) IV o subcutánea. (**Clase IIa**)

Para pacientes con TVP aguda proximal en quienes está contraindicada la anticoagulación, está indicado el filtro de vena cava inferior. (**Clase Ib**)

En pacientes con TEP, se puede comenzar el tratamiento anticoagulante oral simultáneamente con el parenteral y mantener este último hasta lograr una RIN ≥ 2 durante, al menos, 24 horas. (**Clase Ib**)

En pacientes con TEP de riesgo intermedio o alto que puedan ser candidatos a tratamiento fibrinolítico, intervención por catéteres o embolectomía quirúrgica, debe administrarse HNF **sódica para** eventualmente suspenderla y minimizar el riesgo de sangrado. (**Clase IIb**)

En la actualidad, se recomienda el régimen acelerado en 1-2 h de trombolíticos. (**Clase II, Nivel de evidencia C**)

Los *filtros de vena cava* deben considerarse en los pacientes con TEP y contraindicación absoluta de anticoagulación y aquellos con recurrencia, a pesar de las dosis terapéuticas de anticoagulación. (**Clase IIa, Nivel de evidencia C**)

Cuando se considere que la recurrencia del TEP podrá ocasionar la muerte (escasa reserva cardiorrespiratoria), es razonable colocar un filtro de vena cava removible hasta superar dicha condición. (**Clase IIb, Nivel de evidencia C**)

TABLA 6
Estratificación del riesgo de sangrado. Escala RIETE modificada

Escala RIETE modificada de riesgo de sangrado	
Variable	Puntaje
Hemorragia mayor reciente (un mes)	2,0
Creatinina >1,2 mg/dl	1,5
Anemia	1,5
Cáncer	1
Edad >75 años	5

Riesgo bajo: 0; **Riesgo intermedio:** 1-4; **Riesgo alto:** >4

En pacientes que tengan colocado un filtro de vena cava inferior y sin contraindicación de anticoagulación, debe asegurarse un óptimo nivel de anticoagulación por el elevado riesgo de trombosis que genera el dispositivo. **(Clase IIa, Nivel de evidencia B)**

Los filtros de vena cava removibles en pacientes sin contraindicación de anticoagulación deberían ser removidos antes de los 15 o 30 días y una vez superado el cuadro clínico que motivó su colocación, por el riesgo de complicaciones asociadas al dispositivo (trombosis, infección, migración del dispositivo) sumado a la falta de evidencia de reducción de la mortalidad a largo plazo. **(Clase IIa, Nivel de evidencia B)**

Luego de retirar el filtro de vena cava inferior removible deberá asegurarse una anticoagulación efectiva con heparina en las siguientes 48-72 h. **(Clase IIb, Nivel de evidencia C)**

Heparina no fraccionada^{3,24}

La anticoagulación con HNF es el tratamiento clásico inicial de la ETV. Las ventajas de esta droga biológica son su vida media corta, la inhibición de su efecto anticoagulante por la protamina y el bajo costo. Su desventaja es que requiere un monitoreo permanente. Se ha demostrado que cuanto mayor es la demora en obtener tiempos adecuados de anticoagulación, mayor es la posibilidad de progresión de la trombosis y también es mayor la posibilidad de recidiva. Es por esto que se recomienda alcanzar tiempos útiles dentro de las 24 h de comenzar el tratamiento. Este se inicia con un bolo de 5000 UI por vía endovenosa, seguido por un goteo de 15-18 UI/kg/hora. El objetivo es alcanzar rápidamente un kPTT de 1,5 a 2,5 veces el basal. Se recomienda controlar el kPTT cada 4 h hasta alcanzar el valor deseado y, luego, cada 24 horas. Se aconseja ajustar las dosis de heparina siguiendo un nomograma.

El tratamiento con HNF no está exento de complicaciones, como el sangrado. Otro inconveniente es la variabilidad de su efecto por su acción indirecta a través de la antitrombina y por su unión a proteínas plasmáticas. Una complicación importante que se observa en el 1-3% de los casos es la trombocitopenia inmune que suele aparecer luego del 5° día de tratamiento. Para detectarla debemos efectuar un recuento de plaquetas, y si estas caen por debajo de 100.000/mm³, o a la mitad del valor basal, debe interrumpirse el tratamiento con heparina. Este riesgo es algo inferior cuando se emplea HBPM. En la Argentina, se puede utilizar la bivalirudina (no siempre accesible y de alto costo) como anticoagulante alternativo, especialmente si el paciente tiene insuficiencia renal severa. Se administra un bolo inicial de 0,10 mg/kg, seguido de una infusión de 0,10-0,25 mg/kg/h, ajustando la dosis para mantener un kPTT dos veces el valor basal. Las

otras drogas que se pueden administrar a pacientes con trombocitopenia inmune son el fondaparinux o los nuevos anticoagulantes orales (rivaroxabán, dabigatrán y apixabán).

La HNF continúa siendo el fármaco de elección para cierto grupo de pacientes (insuficiencia renal, obesidad mórbida y en el perioperatorio) por la posibilidad de su rápida eliminación (corta vida media) y por su catabolismo extrarrenal. Se desaconseja el empleo de la heparina en forma de bolos intermitentes, ya que se incrementa considerablemente el riesgo de sangrado.

Heparinas de bajo peso molecular

Las HBPM actúan sobre el factor Xa y, en menor medida, sobre la trombina. Por esta razón, el kPTT no es un parámetro adecuado para evaluar su actividad. Tienen una biodisponibilidad cercana al 90% y una vida media prolongada, lo que las hace más predecibles. Por esto, con excepción de algunas situaciones especiales (insuficiencia renal, embarazo, obesidad extrema), no es necesario monitorear la coagulación. Si fuera necesario, se puede medir el factor Xa a las 4 h de la dosis administrada por vía subcutánea. Se consideran niveles terapéuticos en pacientes con ETV entre 0,6 y 1,2 UI/ml de anti-Xa.

La incidencia de trombocitopenia autoinmune y de osteoporosis es menor. Su efectividad es, al menos, similar a la de la HNF y, en algunos estudios, resultó superior. Ante la posibilidad de ser antagonizada por la protamina, en pacientes con alto riesgo de sangrado o insuficiencia renal significativa, se prefiere continuar utilizando HNF. Una vez suspendida la HBPM cesa su efecto en aproximadamente 24 horas.

Las dosis recomendadas son: nadroparina 86 UI/kg, cada 12 h, o 171 UI/kg, cada 24 h y enoxaparina 1 mg/kg, cada 12 h, o 1,5 mg/kg, cada 24 h, por vía subcutánea.

Nuevos anticoagulantes orales

Son una alternativa válida de anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. **(Clase I, Nivel de evidencia B)**

El dabigatrán, el rivaroxabán y el apixabán son antagonistas sintéticos y específicos contra ciertos factores de la coagulación y están aprobados para el tratamiento de la ETV. Nos hemos referido extensamente a estas drogas en otro número de esta revista.

Tratamiento invasivo en hemodinamia^{25,26}

El objetivo primario es aliviar la sobrecarga aguda de presión sobre el VD y lograr la estabilidad hemodinámica del paciente de alto riesgo con la eliminación

de los trombos con fibrinolíticos o sin ellos. Algunos centros lo consideran el tratamiento de primera línea en estos pacientes. En el TEP de riesgo intermedio, también, podrían ser útiles especialmente en pacientes con contraindicación de trombolíticos, alto riesgo de sangrado o en quienes se presume que, por la evolución de los síntomas (>14 días), el tratamiento trombolítico sistémico no resultará eficaz por estar fuera de la ventana para los líticos. **(Clase IIb, Nivel de evidencia B)**

Dispositivos y procedimientos

Fragmentación y desplazamiento de los grandes trombos proximales: en toda la anatomía vascular, la suma de las áreas de sección de los vasos periféricos de derivación es siempre mayor que el área de sección del vaso principal y, por esto, la fragmentación y el desplazamiento de los trombos desde los vasos proximales hacia el lecho distal permite disminuir la severa sobrecarga ventricular derecha. Se ha descrito el uso de catéteres angiográficos convencionales o modificados y balones de angioplastia, con resultados diversos, y son los métodos más utilizados en nuestro medio. La asociación de fibrinolíticos locales al tratamiento mecánico endovascular permite obtener mejores resultados.

Embolectomía rotacional aspirativa: existe escasa experiencia con el uso de dispositivos capaces de fragmentar los trombos mediante un movimiento rotacional y aspirar los residuos hacia el exterior. Este procedimiento se ha presentado como alternativa terapéutica en pacientes con TEP masivo.

Embolectomía por aspiración: la aspiración de trombos utilizando catéteres de angioplastia, vainas sin válvula o cánulas conectadas a sistemas de aspiración continua ha sido exitosa cuando se asoció con trombolíticos.

Sistemas reolíticos para fragmentación y aspiración: facilitan la maceración del trombo inyectando solución salina a alta presión y aspirando los residuos, con lo que se logra una mejoría en la presión de la arteria pulmonar y en el índice de Miller.

Trombólisis dirigida por catéteres: actualmente existen dos formas de administrar trombolíticos locales dentro de un émbolo pulmonar: a través de catéteres multiperforados o mediante un catéter de infusión que tiene un filamento capaz de emitir además ondas ultrasónicas que facilitan la ruptura del trombo y la penetración de la droga en su interior.

Embolectomía quirúrgica:^{27,28} es una indicación cuando la trombólisis farmacológica ha fracasado y se dispone de un equipo quirúrgico experimentado. Otra indicación aceptada es la remoción de un trombo atrapado en el foramen oval.

Bibliografía

1. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Eng J Med* 2008; 358: 1037-1052.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35(43): 3033-3069. doi:10.1093/eurheartj/ehu283
3. Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. *Rev Argent Cardiol* 2016; 84: 74-91.
4. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med* 2007; 120: 871-879.
5. Carson JL, Kelley MA, Duff A. The clinical course of pulmonary embolism. *N Eng J Med* 1992; 326: 1240-1245.
6. Aizpuru F, Uresandi F, Garcia-Bragado F, et al. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2006; 130: 1817-1822.
7. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
8. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al, for the RIETE investigators. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for prognosticating patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383-1389.
9. Hendriksen JMT, Geersing GJ, Lucassen WAM. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ* 2015; 351: h4438.
10. Pasha SM, Klok FA, van der Bill N et al. NT-Pro BNP levels in patients with acute pulmonary embolism are correlated to right but not left ventricular volume and function. *Thromb Haemost* 2012; 108(2): 367-372.
11. Palmieri V, Gallotta G, Rendina D, et al. Troponin I and right ventricular dysfunction for risk assessment in patients with non-massive pulmonary embolism in the Emergency Department in combination with clinically based risk score. *Intern J Emerg Med* 2008; 3: 131-138.
12. Lee DW, Gopalratnam K, Ford HG 3erd. The value of bedside echocardiogram in the setting of acute and chronic pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 2018; 39(3): 549-560.
13. Moore AJE, Wachsmann J, Chamarty MR, et al. Image of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diag Ther* 2018; 8(3): 225-243.
14. Cronin P, Dwamen BA. A clinically meaningful interpretation of the prospective investigation of pulmonary embolism (PIOPED) II and III data. *Acta Radiol* 2018; 25(5): 561-572.
15. Woo KM, Goetz JK. Diagnosis and management of deep venous thrombosis in the Emergency Department. *Emerg Med Pract* 2015; 17(3): 1-24.
16. Howard LSGE, Barden S, Condliffe R, et al. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE). *Thorax* 2018; 73: ii1-ii29.
17. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage. A meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 2414-2421.
18. Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, Weinacker AB. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35(9): 2037-2050.
19. Bouferracche K, Vieillard-Baron A. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation and right ventricular function. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 30-35.

20. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402-1411.
21. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systematic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2014 doi: 10.1093/eurheartj/ehu218
22. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111: 273-277.
23. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage. A meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 2414-2421.
24. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al., RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100: 26-31.
25. Nassiri N, Jain A, McPhee D. Massive and submassive pulmonary embolism experience with an algorithm for catheter-directed mechanical thrombectomy. *Ann Vasc Surg* 2012; 26(1): 18-24.
26. Eid-Lidt G, Gaspar J, Sandoval J. Combined clot fragmentation and aspiration in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2008; 134(1): 54-60.
27. Lee T, Itagaki S, Chiang GP, et al. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155(3): 1084-1090.
28. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus. A multi-institutional study. *Ann Thorac Surg* 2016; 102(5): 1498-1502.

