

Guías de Práctica Clínica

Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda



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

Autores miembros del Grupo de Trabajo: Stavros V. Konstantinides* (coordinador) (Alemania/Grecia), Guy Meyer* (coordinador) (Francia), Cecilia Becattini (Italia), Héctor Bueno (España), Geert-Jan Geersing (Países Bajos), Veli-Pekka Harjola (Finlandia), Menno V. Huisman (Países Bajos), Marc Humbert[◇] (Francia), Catriona Sian Jennings (Reino Unido), David Jiménez (España), Nils Kucher (Suiza), Irene Marthe Lang (Austria), Mareike Lankeit (Alemania), Roberto Lorusso (Países Bajos), Lucia Mazzolai (Suiza), Nicolas Meneveau (Francia), Fionnuala Ní Áinle (Irlanda), Paolo Prandoni (Italia), Piotr Pruszczyk (Polonia), Marc Righini (Suiza), Adam Torbicki (Polonia), Eric Van Belle (Francia) y José Luis Zamorano (España)

Revisores del documento: Nazzareno Galié (coordinador de revisión) (Italia), J. Simon R. Gibbs (coordinador de revisión) (Reino Unido), Victor Aboyans (Francia), Walter Ageno (Italia), Stefan Agewall (Noruega), Ana G. Almeida (Portugal), Felicita Andreotti (Italia), Emanuele Barbato (Italia), Johann Bauersachs (Alemania), Andreas Baumbach (Reino Unido), Farzin Beygui (Francia), Jørn Carlsen (Dinamarca), Marco De Carlo (Italia), Marion Delcroix[◇] (Bélgica), Victoria Delgado (Países Bajos), Pilar Escribano Subias (España), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Sean Gaine[◇] (Irlanda), Samuel Z. Goldhaber (Estados Unidos), Deepa Gopalan (Reino Unido), Gilbert Habib (Francia), Sigrun Halvorsen (Noruega), David Jenkins (Reino Unido), Hugo A. Katus (Alemania), Barbro Kjellström (Suecia), Mitja Lainscak (Eslovenia), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Geraldine Lee (Reino Unido), Grégoire Le Gal (Canadá), Emmanuel Messas (Francia), Joao Morais (Portugal), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Massimo Franciasso Piepoli (Italia), Susanna Price (Reino Unido), Marco Roffi (Suiza), Aldo Salvi (Italia), Olivier Sanchez[◇] (Francia), Evgeny Shlyakhto (Federación Rusa), Iain A. Simpson (Reino Unido), Stefan Storteky (Suiza), Matthias Thielmann (Alemania) y Anton Vonk Noordegraaf[◇] (Países Bajos)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.12.011>

*Autores para correspondencia: Center for Thrombosis and Hemostasis, Johannes Gutenberg University Mainz, Building 403, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Alemania, Department of Cardiology, Democritus University of Thrace, 68100 Alexandroupolis, Grecia.

Correo electrónico: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de (S.V. Konstantinides)

Respiratory Medicine Department, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 Rue Leblanc, 75015, Université Paris Descartes, 15 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, Francia (Guy Meyer, París, Francia).

Correo electrónico: guy.meyer@aphp.fr (G. Meyer).

[◇]Representantes de la ERS.

La lista de miembros del Comité para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica de la ESC y de las Sociedades de Cardiología Nacionales se recoge en el anexo.

Asociaciones: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) y Heart Failure Association (HFA).

Consejos: Council on Cardiovascular Primary Care.

Grupos de Trabajo: Aorta y Enfermedades Vasculares Periféricas, Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha, y Trombosis.

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica (GPC):

Stephan Windecker (coordinador) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Colin Baigent (Reino Unido), Jean-Philippe Collet (Francia), Veronica Dean (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Chris P. Gale (Reino Unido), Diederick E. Grobbee (Países Bajos), Sigrun Halvorsen (Noruega), Gerhard Hindricks (Alemania), Bernard Jung (Francia), Peter Jüni (Canadá), Hugo A. Katus (Alemania), Ulf Landmesser (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Maddalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Hungría), Christian Mueller (Suiza), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Federación Rusa), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal) y Rhian M. Touyz (Reino Unido).

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso del conocimiento científico y médico y la evidencia disponible hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias medicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

© The European Society of Cardiology 2019. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com.

Las declaraciones de conflictos de intereses de todos los expertos que han participado en el desarrollo de esta guía están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines

Palabras clave:

Guías de práctica clínica • Embolia pulmonar • Trombosis venosa • Shock • Disnea • Insuficiencia cardíaca • Ventrículo derecho • Diagnóstico • Estratificación del riesgo • Ecocardiografía • Biomarcadores • Tratamiento • Anticoagulación • Trombolisis • Embarazo • Embolia venosa • Embolectomía

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.12.030>

0300-8932/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de la Sociedad Española de Cardiología.

TABLA DE CONTENIDOS

1.	PREÁMBULO	4	6.2.2.	Anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K	22
2.	INTRODUCCIÓN	5	6.2.3.	Antagonistas de la vitamina K	23
2.1.	¿Por qué es necesaria una nueva guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar?	5	6.3.	Tratamiento de reperfusión	23
2.2.	¿Qué hay nuevo en la edición de 2019?	6	6.3.1.	Trombolisis sistémica	23
2.2.1.	Conceptos nuevos o revisados en 2019	6	6.3.2.	Tratamiento percutáneo dirigido por catéter	24
2.2.2.	Cambios en las recomendaciones 2014-2019	6	6.3.3.	Embolectomía quirúrgica	24
2.2.3.	Recomendaciones nuevas más importantes en 2019	7	6.4.	Equipo de respuesta multidisciplinario para la embolia pulmonar	24
3.	CONSIDERACIONES GENERALES	7	6.5.	Filtros de la vena cava	24
3.1.	Epidemiología	7	6.6.	Recomendaciones para el tratamiento de la fase aguda de la embolia pulmonar de riesgo alto	25
3.2.	Factores predisponentes	8	6.7.	Recomendaciones para el tratamiento de la fase aguda de la embolia pulmonar de riesgo intermedio o bajo	25
3.3.	Fisiopatología y factores determinantes del pronóstico	9	6.8.	Recomendaciones sobre los equipos de respuesta multidisciplinarios para la embolia pulmonar	26
4.	DIAGNÓSTICO	10	6.9.	Recomendaciones sobre los filtros de vena cava inferior	26
4.1.	Presentación clínica	11	6.10.	Recomendaciones sobre el alta precoz y el tratamiento domiciliario	26
4.2.	Valoración de la probabilidad clínica pretest	11	7.	DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INTEGRADOS ADAPTADOS AL RIESGO	26
4.3.	Evitar el uso excesivo de pruebas diagnósticas para la embolia pulmonar	11	7.1.	Estrategias diagnósticas	26
4.4.	Estudio del dímero D	12	7.1.1.	Sospecha de embolia pulmonar con inestabilidad hemodinámica	26
4.4.1.	Valores de corte de dímero D ajustados a la edad	12	7.1.2.	Sospecha de embolia pulmonar sin inestabilidad hemodinámica	27
4.4.2.	Valores de corte de dímero D ajustados a la probabilidad clínica	12	7.2.	Estrategias de tratamiento	28
4.4.3.	Estudio del dímero D en distintos puntos de atención	12	7.2.1.	Tratamiento urgente de la embolia pulmonar de riesgo alto	28
4.5.	Angiotomografía computarizada de tórax	12	7.2.2.	Tratamiento de la embolia pulmonar de riesgo intermedio	29
4.6.	Gammagrafía pulmonar	13	7.2.3.	Tratamiento de la embolia pulmonar de riesgo bajo: triaje para el alta precoz y el tratamiento domiciliario	29
4.7.	Arteriografía pulmonar	14	8.	TRATAMIENTO CRÓNICO Y PREVENCIÓN DE LAS RECURRENCIAS	31
4.8.	Angiografía por resonancia magnética	14	8.1.	Valoración del riesgo de recurrencias tromboticas venosas	31
4.9.	Ecocardiografía	14	8.2.	Riesgo de hemorragia relacionada con la anticoagulación	32
4.10.	Ecografía de compresión	15	8.3.	Régimen y duración del tratamiento con anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K y otros fármacos antitrombóticos no dependientes de la vitamina K	32
4.11.	Recomendaciones para el diagnóstico	16	8.4.	Recomendaciones sobre el régimen y la duración del tratamiento anticoagulante tras la embolia pulmonar para pacientes sin cáncer	33
4.12.	Venografía por tomografía computarizada	17	8.5.	Tratamiento de la embolia pulmonar en pacientes con cáncer	34
5.	EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA EMBOLIA PULMONAR Y EL RIESGO DE MUERTE PRECOZ	17	8.6.	Recomendaciones sobre el régimen y la duración del tratamiento anticoagulante tras la embolia pulmonar para pacientes con cáncer activo	35
5.1.	Parámetros clínicos de la gravedad de la embolia pulmonar	17	9.	EMBOLIA PULMONAR Y EMBARAZO	35
5.2.	Evaluación por imagen del tamaño y la función del ventrículo derecho	17	9.1.	Epidemiología y factores de riesgo de embolia pulmonar durante el embarazo	35
5.2.1.	Ecocardiografía	17	9.2.	Diagnóstico de embolia pulmonar durante el embarazo	35
5.2.2.	Angiotomografía computarizada de tórax	17	9.2.1.	Reglas de probabilidad clínica y dímero D	35
5.3.	Pruebas de laboratorio y biomarcadores	18	9.2.2.	Pruebas de imagen	35
5.3.1.	Marcadores de daño miocárdico	18	9.3.	Tratamiento de la embolia pulmonar en el embarazo	37
5.3.2.	Marcadores de disfunción ventricular derecha	18	9.3.1.	Papel de un equipo cardiológico multidisciplinario durante el embarazo	38
5.3.3.	Otros biomarcadores de laboratorio	18	9.4.	Embolia por líquido amniótico	38
5.4.	Parámetros combinados y escalas para evaluar la gravedad de la embolia pulmonar	18	9.5.	Recomendaciones sobre la embolia pulmonar en el embarazo	38
5.5.	Combinación de agravantes y comorbilidades para la estratificación de riesgo de la embolia pulmonar aguda	19	10.	SECUELAS A LARGO PLAZO DE LA EMBOLIA PULMONAR	39
5.6.	Estrategia para la estratificación pronóstica	19	10.1.	Síntomas persistentes y limitación funcional tras la embolia pulmonar	39
5.7.	Recomendaciones para la estratificación pronóstica	20			
6.	TRATAMIENTO EN LA FASE AGUDA	21			
6.1.	Asistencia hemodinámica y respiratoria	21			
6.1.1.	Administración de oxígeno y ventilación	21			
6.1.2.	Tratamiento farmacológico de la insuficiencia ventricular derecha aguda	21			
6.1.3.	Asistencia circulatoria mecánica y oxigenación	22			
6.1.4.	Soporte vital avanzado en la parada cardíaca	22			
6.2.	Anticoagulación inicial	22			
6.2.1.	Anticoagulación parenteral	22			

10.2. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica . . .	39
10.2.1. Epidemiología, fisiopatología e historia natural	39
10.2.2. Presentación clínica y diagnóstico	40
10.2.3. Tratamiento quirúrgico	40
10.2.4. Angioplastia pulmonar con balón	41
10.2.5. Tratamiento farmacológico	41
10.3. Estrategias de seguimiento tras la embolia pulmonar.	42
10.4. Recomendaciones para el seguimiento tras la embolia pulmonar aguda	43
11. EMBOLIA PULMONAR NO TROMBÓTICA.	43
12. MENSAJES CLAVE.	43
13. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA	44
14. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO	45
15. MATERIAL ADICIONAL.	47
16. ANEXO	47
17. BIBLIOGRAFÍA.	47

Recomendaciones

4.11. Recomendaciones para el diagnóstico.	16
5.7. Recomendaciones para la estratificación pronóstica	20
6.6. Recomendaciones para el tratamiento de la fase aguda de la embolia pulmonar de riesgo alto.	25
6.7. Recomendaciones para el tratamiento de la fase aguda de la embolia pulmonar de riesgo intermedio o bajo	25
6.8. Recomendaciones sobre los equipos de respuesta multidisciplinarios para la embolia pulmonar.	26
6.9. Recomendaciones sobre los filtros de vena cava inferior.	26
6.10. Recomendaciones sobre el alta precoz y el tratamiento domiciliario.	26
8.4. Recomendaciones sobre el régimen y la duración del tratamiento anticoagulante tras la embolia pulmonar para pacientes sin cáncer	33
8.6. Recomendaciones sobre el régimen y la duración del tratamiento anticoagulante tras la embolia pulmonar para pacientes con cáncer activo	35
9.5. Recomendaciones sobre la embolia pulmonar en el embarazo.	38
10.4. Recomendaciones para el seguimiento tras la embolia pulmonar aguda	43

Lista de tablas

Tabla 1. Clases de recomendación	5
Tabla 2. Niveles de evidencia.	5
Tabla 3. Factores que predisponen a enfermedad tromboembólica venosa	9
Tabla 4. Definición de inestabilidad hemodinámica que define la embolia pulmonar aguda de riesgo alto	10
Tabla 5. Regla de probabilidad clínica de Ginebra revisada para la embolia pulmonar.	11
Tabla 6. Pruebas de imagen para el diagnóstico de la embolia pulmonar.	13
Tabla 7. Escalas original y simplificada de la gravedad de la embolia pulmonar (PESI y PESIs)	19
Tabla 8. Clasificación de la gravedad de la embolia pulmonar y del riesgo de muerte precoz (hospitalaria y a los 30 días)	20
Tabla 9. Tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha en la embolia pulmonar aguda de riesgo alto	21
Tabla 10. Régimen, dosis y contraindicaciones del tratamiento trombolítico	23
Tabla 11. Categorización de los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa basada en el riesgo de recurrencia a largo plazo.	32

Tabla 12. Radiación estimada según el procedimiento para el diagnóstico de embolia pulmonar (con base en varias referencias)	36
Tabla 13. Factores de riesgo y entidades que predisponen a la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	40

Lista de figuras

Figura 1. Tendencias en las tasas de incidencia anual y la tasas de mortalidad de la embolia pulmonar en el mundo basadas en los datos de varias referencias	8
Figura 2. Factores clave que contribuyen al colapso hemodinámico y la muerte en la embolia pulmonar aguda	10
Figura 3. Representación gráfica de los parámetros de ecocardiografía transtorácica para la evaluación de la sobrecarga de presión del ventrículo derecho	15
Figura 4. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de embolia pulmonar de riesgo alto que presentan inestabilidad hemodinámica	27
Figura 5. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de embolia pulmonar sin inestabilidad hemodinámica	28
Figura 6. Estrategia de tratamiento ajustada al riesgo para la embolia pulmonar aguda	30
Figura 7. Estrategia diagnóstica para la sospecha de embolia pulmonar durante el embarazo y hasta 6 semanas después del parto	36
Figura 8. Estrategia de seguimiento y para el diagnóstico de las secuelas a largo plazo de la embolia pulmonar.	42

Abreviaturas

AD:	aurícula derecha
AI:	aurícula izquierda
ALT:	alanina aminotransferasa
APB:	angioplastia pulmonar con balón
APTC:	angiotomografía computarizada de tórax
ARM:	angiografía por resonancia magnética
AV:	arteriovenoso
AVK:	antagonista de la vitamina K
BNP:	péptido natriurético cerebral
CGPC:	Comité de Guías de Práctica Clínica
CPET:	prueba de esfuerzo cardiopulmonar
CrCl:	aclaramiento de creatinina
CYP3A4:	citocromo 3A4
EAP:	endarterectomía pulmonar
ECA:	ensayo clínico aleatorizado
ECMO:	oxigenador extracorpóreo de membrana
EMA:	Agencia Europea de Medicamentos
ERS:	European Respiratory Society
ESC:	Sociedad Europea de Cardiología
ETE:	ecocardiografía transesofágica
ETEC:	enfermedad tromboembólica crónica
ETEV:	enfermedad tromboembólica venosa
ETT:	ecocardiografía transtorácica
FDA:	Food and Drug Administration
GC:	gasto cardíaco
HAP:	hipertensión arterial pulmonar
HBPM:	heparina de bajo peso molecular
HNF:	heparina no fraccionada

HP: hipertensión pulmonar
 HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
 HR: *hazard ratio*
 i.v.: intravenoso
 IC: intervalo de confianza
 INR: razón internacional normalizada
 lpm: latidos por minuto
 NACO: anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K
 NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral
 NYHA: *New York Heart Association*
 OR: *odds ratio*
 PA: presión arterial
 PAP: presión arterial pulmonar
 PERC: criterios de exclusión de embolia pulmonar
 PESI: escala de gravedad de la embolia pulmonar
 PESIs: escala simplificada de gravedad de la embolia pulmonar
 P-gp: glucoproteína P
 PUAG-C: proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardiaco
 RR: riesgo relativo
 rtPA: activador del plasminógeno tisular recombinante
 RVP: resistencia vascular pulmonar
 SaO₂: saturación de oxígeno
 SPECT: tomografía por emisión monofotónica
 TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo
 TC: tomografía computarizada
 TEP: tromboembolia pulmonar
 TVP: trombosis venosa profunda
 UI: unidades internacionales
 USC: ecografía de compresión
 V/Q: gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar
 VCI: vena cava inferior
 VD: ventrículo derecho
 VI: ventrículo izquierdo
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
 VT: válvula tricuspíde

publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

La ESC lleva a cabo registros que son esenciales para evaluar los procesos diagnósticos y terapéuticos, el uso de recursos y la adherencia a las recomendaciones de las guías. El objetivo de estos registros es comprender mejor la práctica clínica en Europa y en el mundo con base en los datos recogidos en la práctica clínica cotidiana.

Junto a las guías se desarrolla material educativo orientado a cubrir las necesidades culturales y profesionales de los cardiólogos y profesionales afines. Los datos observacionales que se recogen a intervalos de tiempo adecuados tras la publicación de las GPC ayudarán a evaluar el nivel de implementación de las GPC, dando prioridad a los aspectos clave definidos por los comités de la ESC para la elaboración de las guías, educación y grupos de trabajo responsables.

Los miembros de este Grupo de Trabajo, entre los que se incluyen representantes de los grupos de subespecialidades, fueron seleccionados por la ESC en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de esta entidad concreta según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC. Se realizó una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, además de la relación entre el riesgo y el beneficio. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las [tablas 1 y 2](#).

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas están archivadas y disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudieran considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisó y coordinó la preparación de esta nueva edición. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. Expertos externos realizaron una revisión exhaustiva del documento, tras lo cual fue aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final fue aprobado por el Comité de GPC de la ESC para su publicación en *European Heart Journal*. La guía se desarrolló tras la evaluación exhaustiva de los datos científicos, el conocimiento médico y la evidencia disponible en el momento de su elaboración.

La tarea de elaboración de GPC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas, folletos con mensajes clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en la página web de la ESC

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular que sufre una enfermedad determinada. Las GPC deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente y, si fuera necesario, con su representante legal.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), además de otras sociedades y organizaciones científicas, han

Tabla 1

Clases de recomendación

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

Tabla 2

Niveles de evidencia

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

y EHJ. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorecidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ¿Por qué es necesaria una nueva guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar?

Este documento sigue a las guías previas de la ESC sobre el abordaje y el tratamiento clínico de la embolia, o tromboembolia, pulmonar (TEP) publicadas en 2000, 2008 y 2014. Muchas recomendaciones han conservado o reforzado su validez; sin embargo, nuevos datos han ampliado o modificado nuestro conocimiento con respecto al diagnóstico, la evaluación y el tratamiento óptimos de los pacientes con TEP. Estos aspectos nuevos se han integrado con el conocimiento previo para proponer estrategias óptimas de tratamiento y, cuando es posible, validadas objetivamente, para los pacientes con TEP sospechada o confirmada. Para limitar la longitud del texto, se proporciona

información adicional con tablas, figuras y referencias en el anexo disponible en la página web de la ESC (www.escardio.org).

Esta guía trata sobre el diagnóstico y el tratamiento de la TEP aguda en pacientes adultos. Para consultar información relacionada específicamente con el diagnóstico y el tratamiento de la tromboembolia venosa profunda (TVP), se refiere al lector al documento de consenso conjunto de los Grupos de Trabajo de la ESC sobre la Aorta y Enfermedades Vasculares Periféricas y Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha¹.

2.2. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2019?

2.2.1. Conceptos nuevos o revisados en 2019

Diagnóstico
Se pueden usar los valores de corte del dímero D ajustados a la edad o a la probabilidad clínica como alternativa a los valores de corte fijos
Se proporciona información actualizada sobre las dosis de radiación utilizadas en la angio-TC de tórax y la gammagrafía pulmonar para el diagnóstico de la TEP (tabla 6)
Evaluación del riesgo
Se proporciona una definición clara de la inestabilidad hemodinámica y la TEP de riesgo alto (tabla 4)
Se recomienda la evaluación de la gravedad de la TEP y del riesgo temprano relacionado con la TEP, además de las comorbilidades, los agravantes y el riesgo total de muerte
Puede haber disfunción del VD, y afectar a los resultados, en pacientes con «riesgo bajo» según las escalas clínicas de riesgo, por lo que se requiere precaución
Tratamiento en la fase aguda
Sección revisada en profundidad sobre la asistencia hemodinámica y respiratoria para la TEP de riesgo alto (sección 6.1)
Se propone un nuevo algoritmo de tratamiento para la TEP de riesgo alto (figura 1 del material adicional)
Se recomienda la administración de NACO como tratamiento anticoagulante de primera línea para pacientes candidatos a este tratamiento; los AVK son una alternativa a los NACO
Se revisó el algoritmo de tratamiento ajustado al riesgo (figura 6) para incluir la gravedad clínica de la TEP, los agravantes y las comorbilidades y la presencia de disfunción del VD
Tratamiento crónico después de los primeros 3 meses
Los factores de riesgo de recurrencia de la TEV se clasifican según el riesgo de recurrencia alto, intermedio o bajo (tabla 11)
Se tratan las indicaciones potenciales para la anticoagulación prolongada, que incluyen la presencia de factores de riesgo de la TEP inicial menores transitorios o reversibles, cualquier factor de riesgo persistente o los factores de riesgo no identificables
Se ha desestimado el uso de la terminología TEP/TEV «provocada» o «no provocada» por considerarse que puede inducir a error y no es útil para tomar decisiones sobre la duración del tratamiento anticoagulante

Se presentan y discuten las escalas de recurrencia de la TEV en paralelo con escalas de riesgo hemorrágico para pacientes que reciben tratamiento anticoagulante (tablas 13 y 14 del material adicional)

Se debe considerar la administración de dosis reducidas de apixabán o rivaroxabán para la anticoagulación prolongada después de los primeros 6 meses de tratamiento

TEP y cáncer

Se debe considerar la administración de edoxabán o rivaroxabán como alternativa a la HBPM, tomando precauciones en los pacientes con cáncer gastrointestinal debido al mayor riesgo hemorrágico asociado con los NACO

TEP en el embarazo

Se propone un algoritmo diagnóstico específico para la sospecha de TEP en el embarazo ([figura 7](#))

Se proporciona información actualizada sobre la absorción de radiación relacionada con los procedimientos empleados para el diagnóstico de la TEP durante el embarazo ([tabla 12](#))

Secuelas a largo plazo

Se propone un modelo integrado de atención al paciente tras la TEP que garantice una transición óptima entre el hospital y el centro de atención comunitario

Las recomendaciones sobre la atención al paciente abarcan el espectro completo de síntomas y limitaciones funcionales tras la TEP, y no solo la HPTEC

Se propone un nuevo algoritmo integral para el seguimiento de los pacientes tras la TEP aguda ([figura 8](#))

©ESC 2018

AVK: antagonista de la vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; NACO: anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TEP: tromboembolia pulmonar; TEV: tromboembolia venosa; VD: ventrículo derecho.

2.2.2. Cambios en las recomendaciones 2014-2019

Recomendaciones	2014	2019
Se recomienda el tratamiento trombolítico de rescate para los pacientes con deterioro hemodinámico	Ila	I
Se debe considerar la embolectomía quirúrgica o el tratamiento dirigido por catéter como alternativa al tratamiento trombolítico de rescate para los pacientes con deterioro hemodinámico	Ilb	Ila
Se debe considerar la determinación del dímero D y las reglas de probabilidad clínica para descartar la presencia de TEP durante el embarazo o en el puerperio	Ilb	Ila
Se puede considerar la realización de pruebas adicionales para los supervivientes a la TEP asintomáticos que tienen un mayor riesgo de HPTEC	III	Ilb

©ESC 2018

HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TEP: tromboembolia pulmonar.

El color de las columnas de la derecha indica las clases de recomendación (véase la [tabla 1](#) para los códigos de color).

2.2.3. Recomendaciones nuevas más importantes en 2019

Diagnóstico	
Se debe considerar el estudio del dímero D con valores de corte ajustados por edad o adaptados a la probabilidad clínica como alternativa a valores de corte fijos	Ila
Si la TEP se confirma mediante ecografía de compresión proximal positiva, se debe considerar la evaluación del riesgo para guiar el tratamiento	Ila
Se puede considerar la gammagrafía de ventilación-perfusión para el diagnóstico de la TEP	IIb
Evaluación del riesgo	
Se debe considerar la evaluación del VD mediante pruebas de imagen o la determinación de biomarcadores, incluso en presencia de una puntuación PESI baja o una PESIs = 0	Ila
Se puede considerar el uso de escalas validadas que combinan factores pronósticos clínicos, de imagen y de laboratorio para estratificar la gravedad de la TEP	IIb
Tratamiento en la fase aguda	
Cuando se inicie la anticoagulación oral en pacientes con TEP elegibles para tratamiento con un NACO (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán), se recomienda el uso de estos fármacos para el tratamiento anticoagulante	I
Se debe considerar la formación de un equipo multidisciplinario para el tratamiento de los pacientes con TEP de riesgo alto y algunos casos seleccionados de riesgo intermedio, dependiendo de los recursos y la experiencia del centro	Ila
Se puede considerar el uso de ECMO, combinado con embolectomía quirúrgica o tratamiento dirigido por catéter, en el shock circulatorio refractario o la parada cardíaca	IIb
Tratamiento crónico y prevención de recurrencias	
Se recomienda el tratamiento con AVK indefinidamente para los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	I
Se debe considerar la anticoagulación prolongada para los pacientes con factores de riesgo no identificables del episodio inicial de TEP	Ila
Se debe considerar la anticoagulación prolongada para los pacientes con un factor de riesgo persistente diferente del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	Ila
Se debe considerar la anticoagulación prolongada para los pacientes con un factor de riesgo del episodio inicial de TEP menor transitorio o reversible	Ila
Se debe considerar la administración de dosis reducidas de apixabán o rivaroxabán después de los primeros 6 meses	Ila
TEP y cáncer	
Se debe considerar la administración de edoxabán o rivaroxabán como alternativa a la HBPM, a excepción de los pacientes con cáncer gastrointestinal	Ila

TEP en el embarazo	
Se debe considerar la embolia por líquido amniótico en mujeres embarazadas o en el puerperio en presencia de inestabilidad hemodinámica o deterioro respiratorio no explicados y coagulación intravascular diseminada	Ila
Se debe considerar la trombolisis o la embolectomía quirúrgica para mujeres con TEP de riesgo alto	Ila
No se recomienda el uso de NACO durante el embarazo o la lactancia	III
Cuidados tras la TEP y secuelas a largo plazo	
Se recomienda el examen clínico sistemático a los 3-6 meses del episodio de TEP aguda	I
Se recomienda un modelo integrado de atención tras la TEP aguda para garantizar una transición óptima entre el hospital y la atención ambulatoria	I
Se recomienda que los pacientes sintomáticos con defectos de perfusión en la gammagrafía V/Q más de 3 meses después de la TEP aguda sean derivados a un centro especializado en HP/HPTEC, teniendo en cuenta los resultados de la ecocardiografía, la determinación de péptidos natriuréticos y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar	I

©ESC 2018

AVK: antagonista de la vitamina K; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; NACO: anti-coagulantes orales no dependientes de la vitamina K; PESI: escala de gravedad de la embolia pulmonar; PESIs: escala simplificada de gravedad de la embolia pulmonar; TEP: tromboembolia pulmonar; VD: ventrículo derecho; V/Q: gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar. El color de la columna de la derecha indica las clases de recomendaciones (véase la [tabla 1](#) para los códigos de color).

3. CONSIDERACIONES GENERALES

3.1. Epidemiología

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), cuya presentación clínica es la TVP o la TEP, es el tercer síndrome cardiovascular agudo más frecuente después del infarto de miocardio y el ictus². En estudios epidemiológicos, las tasas de incidencia anual de la TEP son de 39-115 cada 100.000 habitantes; de la TVP, las tasas de incidencia varían entre 53 y 162 cada 100.000 habitantes^{3,4}. Los datos de estudios transversales muestran que la incidencia de las ETEV es 8 veces mayor en individuos de edad ≥ 80 años que en la quinta década de la vida³. Paralelamente, estudios longitudinales revelan una tendencia en aumento de las tasas de incidencia anual de la TEP a lo largo del tiempo⁴⁻⁷. Junto a los considerables gastos anuales asociados a la hospitalización, gastos prevenibles e indirectos dedicados a las ETEV (con una estimación total de 8.500 millones de euros en la Unión Europea)⁸, estos datos demuestran la importancia de la TEP y las ETEV en las poblaciones envejecidas de Europa y otras partes del mundo. También indican que las ETEV representarán una mayor carga para los sistemas de salud en todo el mundo en años venideros.

La TEP puede causar al menos 300.000 muertes al año en Estados Unidos, ocupando un lugar importante entre las causas de mortalidad cardiovascular³. En seis países europeos, con una población total de 454,4 millones de habitantes, más de 370.000 muertes estuvieron relacionadas con las ETEV en 2004, según la estimación basada en un modelo epidemiológico⁹. De estos

pacientes, el 34% murió por muerte súbita o a las pocas horas del episodio agudo, antes de que se pudiese iniciar el tratamiento o de que este hiciera efecto. Del resto de pacientes, la muerte ocurrió por TEP aguda que fue diagnosticada después de la muerte en el 59% de los pacientes, y solo el 7% de pacientes que murieron antes tuvieron un diagnóstico correcto de TEP antes de la muerte⁹.

Varios análisis de tendencias temporales en poblaciones europeas, asiáticas y norteamericanas indican que las tasas de letalidad de la TEP aguda están disminuyendo^{4–7,10,11}. El mayor uso de tratamientos e intervenciones más efectivas y posiblemente una mayor adherencia a las guías de práctica clínica^{12,13} han tenido un efecto positivo significativo en el pronóstico de la TEP en los últimos años. Sin embargo, también existe en la actualidad una tendencia hacia el sobrediagnóstico de la TEP (subsegmentaria o incluso inexistente)¹⁴, lo cual puede llevar a una falsa caída de las tasas de letalidad por el aumento del denominador, es decir, del número total de casos de TEP.

La **figura 1** resume los datos disponibles sobre las tendencias globales de la TEP, que muestran un aumento de las tasas de incidencia, en paralelo con una disminución de las tasas de letalidad en un periodo de aproximadamente 15 años.

En niños, se han registrado tasas de incidencia anual de ETEV de 53–57/100.000 pacientes hospitalizados^{19,20} y de 1,4–4,9/100.000 en la población general^{21,22}.

3.2. Factores predisponentes

Existe un amplio número de factores, ambientales y genéticos, predisponentes a las ETEV; la **tabla 3** muestra una lista de los factores predisponentes (o de riesgo). Se considera que la ETEV es consecuencia de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente —normalmente permanentes— y relacionados con el entorno —normalmente temporales—. Dado que la categorización de los factores de riesgo temporales y permanentes para la ETEV es importante para valorar el riesgo de recurrencia, y consecuentemente para tomar decisiones sobre la anticoagulación crónica, este tema se discute en más profundidad en la sección 8 de esta guía.

Los traumatismos importantes, una cirugía, fracturas y reemplazos articulares y las lesiones de la médula espinal son potentes factores de ETEV^{23,24}. El cáncer es un factor reconocido de ETEV. El riesgo de ETEV varía con los diferentes tipos de cáncer^{25,26}; el cáncer de páncreas, las hemopatías malignas, el cáncer de

pulmón, el cáncer gástrico y el cerebral conllevan el riesgo más alto^{27,28}. Además, el cáncer es un potente factor de riesgo de muerte por cualquier causa después de un episodio de ETEV²⁹.

Los anticonceptivos orales con estrógenos se asocian con un riesgo alto de ETEV y el uso de anticonceptivos es el factor de riesgo más frecuente en mujeres en edad fértil^{30–32}. Específicamente, los anticonceptivos orales combinados (que contienen un estrógeno y un progestágeno) se asocian con un aumento del riesgo de ETEV 2–6 veces respecto al riesgo basal^{32,33}. En general, el riesgo absoluto de ETEV sigue siendo bajo en la mayoría de las más de 100 millones de usuarias de anticonceptivos orales combinados³⁴, aunque otros factores de riesgo, como la trombofilia hereditaria (véase la sección 8)³⁵, aumentan el riesgo absoluto. Los anticonceptivos orales de tercera generación, que contienen progestágenos como desogestrel o gestodeno, se asocian con un riesgo más alto de ETEV que los de segunda generación, que contienen progestágenos como levonorgestrel o norgestrel^{36,37}. Por otra parte, los dispositivos intrauterinos liberadores de hormonas y algunas píldoras compuestas únicamente de progesterona (en dosis anticonceptivas) no se asocian con un aumento significativo del riesgo de ETEV^{33,38}, por lo que se proponen estas opciones a mujeres con antecedentes personales o familiares de ETV, después del asesoramiento y la estratificación completa del riesgo.

En mujeres posmenopáusicas que reciben terapia de sustitución hormonal, el riesgo de ETEV varía ampliamente dependiendo de la formulación que se use³⁹.

La infección es un frecuente desencadenante de ETEV^{23,40,41}. La transfusión de sangre y los agentes estimuladores de la eritropoyesis también se asocian con un mayor riesgo de ETEV^{23,42}.

En niños, la TEP se asocia habitualmente con TVP y en raras ocasiones no está provocada. Se considera que las enfermedades crónicas y graves y las vías venosas centrales son probables desencadenantes de TEP⁴³.

Se puede considerar la ETEV como parte del continuo de la enfermedad cardiovascular, y factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad, la hipercolesterolemia, la hipertensión y la diabetes mellitus^{44–47} son comunes a la enfermedad arterial, especialmente la aterosclerosis^{48–51}. Sin embargo, esta puede ser una asociación indirecta mediada, al menos en parte, por las complicaciones de la enfermedad coronaria y, en el caso del tabaquismo, el cáncer^{52,53}. El infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca aumentan el riesgo de TEP^{54,55}. Por otra parte, los pacientes con ETEV tienen mayor riesgo de sufrir posteriormente infarto de miocardio e ictus o embolia arterial periférica⁵⁶.

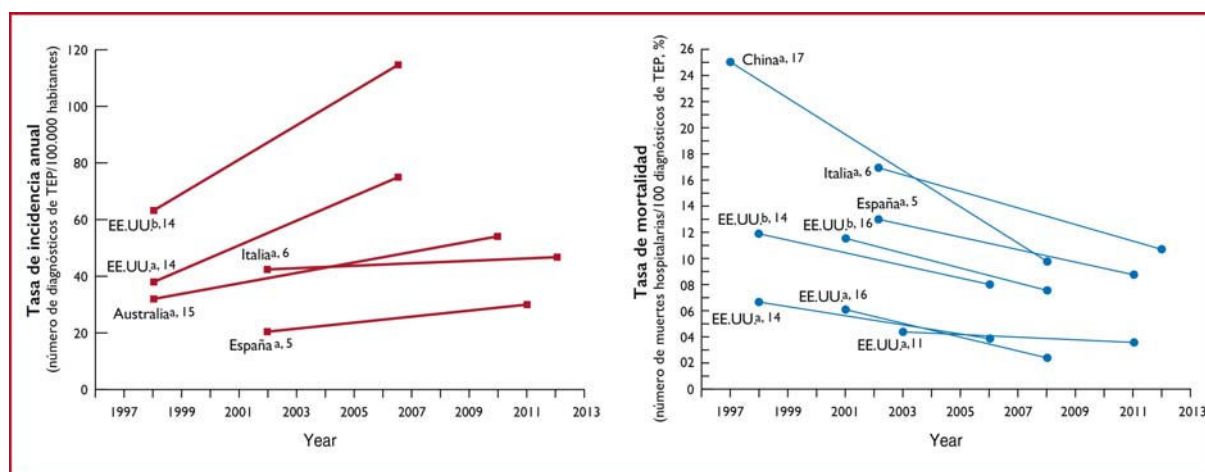


Figura 1. Tendencias en las tasas de incidencia anual (panel izquierdo) y las tasas de mortalidad (panel derecho) de la embolia pulmonar en el mundo, basadas en los datos de varias referencias^{5,6,11,14–18}. Reproducida con autorización de *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:976–90. EE.UU.: Estados Unidos; TEP: tromboembolia pulmonar.

^aTEP registrada como diagnóstico principal.

^bSe consideró cualquier código de TEP.

Tabla 3

Factores predisponentes a enfermedad tromboembólica venosa (datos modificados de Rogers et al.²³ y Anderson et al.²⁴)

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

OR: odds ratio; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

©ESC 2018

mediada por la liberación de tromboxano A₂ y serotonina, contribuye al aumento inicial de la resistencia vascular pulmonar tras la TEP⁵⁸. La obstrucción anatómica y la vasoconstricción hipóxica en el área pulmonar afectada conducen a un aumento de la resistencia vascular pulmonar y a una disminución proporcional en la distensibilidad de las arterias⁵⁹.

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

La prolongación del tiempo de contracción del VD hacia la sístole temprana en el ventrículo izquierdo (VI) lleva a una inclinación hacia la izquierda del septo interventricular⁶⁰. La desincronización de los ventrículos se puede exacerbar por la aparición de bloqueo de rama derecha. Como resultado, el llenado del VI se encuentra impedido en la diástole temprana y esto puede llevar a una reducción del gasto cardíaco y contribuir a la hipotensión sistémica y la inestabilidad hemodinámica⁶¹.

Como se ha descrito anteriormente, una excesiva activación neurohumoral en la TEP puede ser el resultado tanto de una tensión anormal de la pared del VD como de un *shock* circulatorio. El hallazgo de infiltrados masivos de células inflamatorias en el miocardio del VD de pacientes que murieron en las 48 h siguientes a una TEP aguda puede explicarse por las altas concentraciones de epinefrina liberada como resultado de la «miocarditis» inducida por TEP⁶². Esta respuesta inflamatoria podría explicar la desestabilización hemodinámica que ocurre a veces a las 24-48 h de la TEP aguda, aunque la recurrencia precoz de la TEP puede ser una explicación alternativa en algunos de estos casos.

Finalmente, la combinación de biomarcadores circulantes de daño miocárdico y un resultado adverso precoz indica que la isquemia del VD tiene relevancia fisiopatológica en la fase aguda de la TEP^{63,64}. Aunque el infarto del VD no es frecuente tras la TEP, es probable que el desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno pueda dañar los cardiomiocitos y reducir aún más las fuerzas contráctiles. La hipotensión sistémica es un elemento crítico en este proceso, que lleva a una deficiencia de la presión de distensión coronaria al VD sobrecargado.

Los efectos perjudiciales de la TEP aguda en el miocardio del VD y la circulación se resumen en la figura 2.

La insuficiencia respiratoria en la TEP es predominantemente una consecuencia de las alteraciones hemodinámicas⁶⁶. Un bajo gasto cardíaco da lugar a la desaturización de la sangre venosa mixta. Las zonas de flujo reducido en arterias pulmonares obstruidas en combinación con zonas de flujo excesivo en el lecho capilar irrigadas por vasos pulmonares no obstruidos dan lugar a un desajuste entre la ventilación y la perfusión, lo que contribuye a la hipoxemia. En aproximadamente un tercio de los pacientes, se puede detectar por ecocardiografía un cortocircuito de derecha a izquierda a través de un foramen oval permeable; esto está originado por un gradiente de presión invertido entre las aurículas derecha e izquierda y puede llevar a hipoxemia grave y un mayor riesgo de embolización paradójica e ictus⁶⁷. Por último, incluso cuando no afecten a los parámetros hemodinámicos, émbolos distales de pequeño tamaño pueden crear áreas de hemorragia

3.3. Fisiopatología y factores determinantes del pronóstico

La TEP interfiere tanto en la circulación como en el intercambio de gases. La insuficiencia del ventrículo derecho causada por sobrecarga aguda de presión es la causa primaria de muerte en la TEP grave. La presión arterial pulmonar aumenta si se ocluye más de un 30-50% del área transversal total del lecho arterial pulmonar por tromboembolos⁵⁷. La vasoconstricción inducida por TEP,

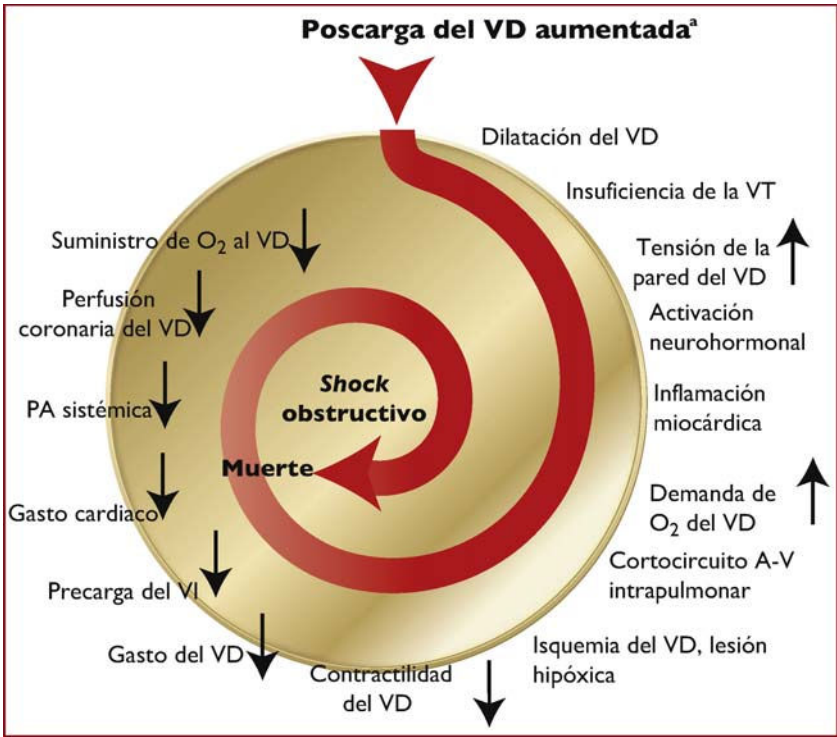


Figura 2. Factores clave que contribuyen al colapso hemodinámico y la muerte en la embolia pulmonar aguda (adaptada con la autorización de Konstantinides et al.⁶⁵). A-V: arteriovenoso; GC: gasto cardíaco; O₂: oxígeno; PA: presión arterial; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VT: válvula tricúspide. ^aSe desconoce la secuencia exacta de los eventos que siguen al aumento de la poscarga.

alveolar que tienen como resultado hemoptisis, pleuritis y derrame pleural, que normalmente es leve. Esta presentación clínica se conoce como «infarto pulmonar». Su efecto en el intercambio gaseoso suele ser leve, excepto en pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria preexistente.

En vista de las consideraciones fisiopatológicas anteriores, la insuficiencia aguda del VD, definida como un síndrome progresivo rápido, caracterizado por congestión sistémica producida por un llenado deficiente y/o una reducción del gasto del VD⁶⁸, es un determinante crítico de la gravedad clínica y la evolución de la TEP aguda. Por ello, los signos y síntomas clínicos de insuficiencia del VD manifiesta e inestabilidad hemodinámica indican un riesgo alto de mortalidad precoz (hospitalaria o a los 30 días). La TEP de riesgo alto se define por la inestabilidad hemodinámica y engloba las formas de presentación clínica que se recogen en la [tabla 4](#).

Dado que se trata de una situación inmediata y potencialmente mortal, la TEP de riesgo alto requiere una estrategia urgente de diagnóstico (sospecha de TEP) y tratamiento (confirmación de TEP o un nivel suficientemente alto de sospecha), como se describe en la sección 7. La ausencia de inestabilidad hemodinámica no

excluye el inicio (y posible progresión) de disfunción del VD y, por lo tanto, de un aumento del riesgo precoz relacionado con la TEP. En esta numerosa población es necesaria una evaluación adicional para determinar el nivel de riesgo y ajustar las decisiones sobre el tratamiento de manera acorde.

4. DIAGNÓSTICO

La mayor concienciación sobre la ETEV y la creciente disponibilidad de pruebas de imagen no invasivas, fundamentalmente angiotomografía computarizada pulmonar, han generado una tendencia entre los profesionales médicos hacia una mayor sospecha y un uso más frecuente de pruebas diagnósticas para la TEP que en el pasado. Este cambio de actitud se ilustra en las tasas de confirmación de TEP en los pacientes sometidos a pruebas diagnósticas: en recientes estudios norteamericanos fueron tan solo del 5%, lo cual contrasta notablemente con las tasas de prevalencia de aproximadamente el 50% que se registraron a principios de la década de los ochenta⁷¹. Por ello, es crucial que,

Tabla 4
Definición de la inestabilidad hemodinámica que define la embolia pulmonar aguda de riesgo alto (una de las siguientes manifestaciones clínicas en la presentación)

(1) Parada cardíaca	(2) Shock obstructivo ^{68–70}	(3) Hipotensión persistente
Requiere reanimación cardiopulmonar	PA sistólica < 90 mmHg o necesidad de vasopresores para alcanzar una PA ≥ 90 mmHg, a pesar de un estado adecuado de llenado	PA sistólica < 90 mmHg o caída de la PA sistólica ≥ 40 mmHg, que dura más de 15 min y no está causada por arritmia de nueva aparición, hipovolemia o sepsis
	E	
	Hipoperfusión sistémica con afectación de órganos (estado mental alterado; piel fría y húmeda; oliguria/anuria; aumento de la concentración sérica de lactato	

PA: presión arterial.

cuando se evalúen en la actualidad estrategias diagnósticas no invasivas para la TEP, se compruebe que son capaces de excluir con seguridad la TEP en poblaciones contemporáneas de pacientes con una probabilidad pretest bastante baja⁷². En cambio, una prueba positiva debe tener la suficiente especificidad para establecer la necesidad de tratamiento anticoagulante.

4.1. Presentación clínica

Los signos y síntomas clínicos de la TEP aguda son inespecíficos. En la mayoría de los casos, se sospecha TEP en pacientes con disnea, dolor torácico, presíncope o síncope o hemoptisis⁷³⁻⁷⁵. La inestabilidad hemodinámica es una presentación clínica rara, aunque importante, ya que indica TEP central o extensa con reserva hemodinámica muy reducida⁷⁶. El síncope puede ocurrir y se asocia con una prevalencia más alta de inestabilidad hemodinámica y disfunción del VD⁷⁶. En cambio, según los resultados de un estudio reciente, la TEP aguda puede ser un hallazgo frecuente en pacientes con síncope (17%), incluso en presencia de una explicación alternativa⁷⁷.

En algunos casos, la TEP puede ser asintomática o descubrirse casualmente durante el diagnóstico de otra enfermedad.

La disnea puede ser aguda y grave en la TEP central; en la TEP periférica, a menudo es leve y puede ser transitoria. En pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar preexistente, el empeoramiento de la disnea puede ser el único síntoma indicativo de TEP. El dolor torácico es un síntoma frecuente de TEP y normalmente está causado por irritación pleural debida a émbolos distales que causan infarto pulmonar⁷⁸. En la TEP central, el dolor torácico puede tener un carácter típico de angina, que posiblemente refleja isquemia del VD, y requiere un diagnóstico diferencial del síndrome coronario agudo o la disección aórtica.

Además de los síntomas, es importante conocer los factores que predisponen a la ETEV para determinar la probabilidad clínica de la enfermedad, que aumenta con el número de factores predisponentes presentes; sin embargo, en el 40% de los pacientes con TEP no se identifican factores predisponentes⁷⁹. La hipoxemia es frecuente, pero hasta un 40% de los pacientes tienen una saturación arterial de oxígeno normal y un 20%, un gradiente de oxígeno alveolar-arterial normal^{80,81}. También suele haber hipocapnia. La radiografía de tórax a menudo es anormal y, aunque sus hallazgos son normalmente inespecíficos en la TEP, es útil para excluir otras causas de disnea o dolor torácico⁸². Los cambios electrocardiográficos indicativos de sobrecarga del VD, tales como la inversión de las ondas T en las derivaciones V₁-V₄, un patrón QR en V₁, un patrón S1Q3T3 y bloqueo completo o incompleto de rama derecha, se encuentran normalmente en los casos más graves de TEP⁸³; en casos más leves, la única anomalía puede ser la taquicardia sinusal, que se halla en el 40% de los pacientes. Por último, las arritmias auriculares, frecuentemente la fibrilación auricular, pueden estar asociadas con la TEP aguda.

4.2. Valoración de la probabilidad clínica pretest

La combinación de síntomas y hallazgos clínicos con la presencia de factores predisponentes a la ETEV permite la clasificación de los pacientes con sospecha de TEP en distintas categorías de probabilidad clínica o pretest, que corresponden a una prevalencia real creciente de TEP confirmada. Esta evaluación pretest se puede realizar mediante el juicio clínico implícito (empírico) o aplicando reglas de predicción. Como la probabilidad posttest (después de la realización de pruebas de imagen) no solo depende de las características de la propia prueba diagnóstica, sino también de la probabilidad pretest, esta es una etapa clave en todos los algoritmos diagnósticos para la TEP.

El valor del juicio clínico empírico se ha confirmado en varias grandes series de pacientes^{84,85}. El juicio clínico normalmente incluye pruebas comunes, como la radiografía de tórax y el electrocardiograma, para el diagnóstico diferencial. Sin embargo, como el juicio clínico carece de estandarización, se han desarrollado varias reglas de predicción clínica explícitas. De ellas, las más utilizadas son la regla revisada de Ginebra (tabla 5) y la regla de Wells (véase la tabla 1 del material adicional)⁸⁶. Ambas reglas de predicción han sido simplificadas, en un intento de aumentar su implementación en la práctica clínica^{87,88}; las versiones simplificadas se han validado externamente^{89,90}.

Independientemente de la escala que se utilice, la proporción de pacientes con TEP confirmada que se puede esperar es de alrededor del 10% en la categoría de probabilidad baja, el 30% en la categoría de probabilidad intermedia y el 65% en la categoría de probabilidad alta⁹². Cuando se usa la clasificación de 2 niveles, la proporción de pacientes con TEP confirmada es de alrededor del 12% en la categoría de TEP improbable y el 30% en la categoría de TEP probable⁹². Una comparación directa prospectiva de estas reglas confirmó un rendimiento diagnóstico similar⁸⁹.

4.3. Evitar el uso excesivo de pruebas diagnósticas para la embolia pulmonar

La búsqueda de TEP en cada paciente con disnea o dolor torácico puede llevar a altos costes y complicaciones relacionados con el uso de pruebas innecesarias. Los criterios de exclusión de embolia pulmonar (PERC) se desarrollaron con el propósito de

Tabla 5

Regla de probabilidad clínica de Ginebra revisada para la embolia pulmonar

Factor	Puntos de decisión clínica	
	Versión original ⁹¹	Versión simplificada ⁸⁷
TEP o TVP previa	3	1
Frecuencia cardíaca		
75-94 lpm	3	1
≥ 95 lpm	5	2
Cirugía o fractura en el último mes	2	1
Hemoptisis	2	1
Cáncer activo	2	1
Dolor unilateral en extremidades inferiores	3	1
Dolor a la palpación venosa profunda de extremidades inferiores y edema unilateral	4	1
Edad > 65 años	1	1
Probabilidad clínica		
Puntuación en tres niveles		
Baja	0-3	0-1
Intermedia	4-10	2-4
Alta	≥ 11	≥ 5
Puntuación en dos niveles		
TEP improbable	0-5	0-2
TEP probable	> 6	≥ 3

TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

seleccionar con base en datos clínicos a los pacientes de urgencias con una probabilidad tan baja de TEP que se consideraba innecesario iniciar el proceso diagnóstico⁹³. Estos criterios constan de 8 variables clínicas que tienen una asociación significativa con la ausencia de TEP: edad < 50 años; pulso < 100 lpm; SaO₂ > 94%; ausencia de inflamación unilateral en extremidades inferiores, ausencia de hemoptisis; ausencia de traumatismo o cirugía reciente; ausencia de antecedentes de ETEV, y ausencia de tratamiento hormonal oral. Los resultados de un estudio prospectivo de validación⁹⁴ y los de un estudio aleatorizado de no inferioridad⁹⁵ indican que se puede excluir con seguridad la TEP en los pacientes con una probabilidad clínica baja que, además, cumplen todos los PERC. No obstante, la baja prevalencia total de la TEP en estos estudios^{94,95} no permite la generalización de los resultados.

4.4. Estudio del dímero D

La concentración de dímero D en plasma está elevada en presencia de trombosis aguda, a causa de la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. El valor predictivo negativo del estudio del dímero D es alto y un valor normal de dímero D hace que sean improbables la TEP o la TVP aguda. Por otra parte, el valor predictivo positivo de las concentraciones elevadas de dímero D es bajo y su determinación no es útil para la confirmación de la TEP. El dímero D también se encuentra frecuentemente elevado en pacientes con cáncer^{96,97}, en pacientes hospitalizados^{89,98}, en las enfermedades infecciosas o inflamatorias graves y durante el embarazo^{99,100}. Consecuentemente, el número de pacientes a los que se debe medir el dímero D para excluir una TEP (número necesario de pacientes examinados) aumenta de 3 en la población general de un servicio de urgencias a ≥ 10 en las situaciones específicas descritas anteriormente.

Dado que están disponibles distintos análisis para determinar el dímero D, los médicos deben conocer el rendimiento diagnóstico de los análisis que se emplean en su propio hospital. El ELISA cuantitativo (análisis inmunoabsorbente ligado a enzimas) u otros análisis derivados de este tienen una sensibilidad diagnóstica $\geq 95\%$, por lo que pueden utilizarse para excluir la TEP en pacientes con una probabilidad pretest baja o intermedia. En urgencias, un dímero D negativo a ELISA, en combinación con la probabilidad clínica, puede excluir la enfermedad sin necesidad de realizar más pruebas en aproximadamente el 30% de los pacientes con sospecha de TEP^{101–103}. Estudios de resultados han mostrado que el riesgo tromboembólico a los 3 meses era < 1% para los pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia, a los que no se trató con base en el resultado negativo de la prueba¹⁰⁴.

4.4.1. Valores de corte de dímero D ajustados a la edad

La especificidad del dímero D en la sospecha de TEP disminuye de forma constante con la edad, hasta aproximadamente el 10% en pacientes mayores de 80 años¹⁰⁵. El uso de valores de corte ajustados por edad puede mejorar el rendimiento del estudio del dímero D en ancianos. Un estudio de tratamiento, multinacional y prospectivo evaluó un valor de corte ajustado por edad previamente validado (edad $\times 10$ $\mu\text{g/l}$, para pacientes mayores de 50 años) en una cohorte de 3.346 pacientes¹⁰⁶. Los pacientes con un valor de dímero D normal ajustado por edad no se sometieron a angiotomografía computarizada (angio-TC) pulmonar, no recibieron tratamiento y tuvieron seguimiento durante un periodo de 3 meses. Entre los 766 pacientes de 75 años o más, 673 tenían una probabilidad clínica no alta. El uso de un valor de corte del dímero D ajustado por edad (en lugar del valor estándar

de 500 $\mu\text{g/l}$) aumentó el porcentaje de pacientes en los que se podía excluir la TEP del 6,4 al 30%, sin ningún hallazgo falso negativo adicional¹⁰⁶.

4.4.2. Valores de corte de dímero D ajustados a la probabilidad clínica

Un estudio prospectivo de tratamiento evaluó la regla de decisión clínica YEARS, que consiste en 3 variables clínicas de la escala de Wells (véase la [tabla 1](#) del material adicional), concretamente signos de TVP, hemoptisis y TEP más probable que otro diagnóstico alternativo, además de concentraciones de dímero D¹⁰⁷. La TEP se consideró descartada en pacientes sin estas variables clínicas y con concentraciones de dímero D < 1.000 ng/ml o en pacientes con una o más variables clínicas y dímero D < 500 ng/ml. El resto de los pacientes se sometieron a angio-TC pulmonar. De los 2.946 pacientes (85%) en los que se descartó la TEP inicialmente y que no recibieron tratamiento, 18 (0,61%; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,36–0,96%) tuvieron un diagnóstico de ETEV en el periodo de seguimiento de 3 meses. El uso de este algoritmo evitó la realización de angio-TC pulmonar al 48% de los pacientes incluidos, comparado con el 34% si se hubiese aplicado la regla de Wells y un umbral fijo de dímero D de 500 ng/ml¹⁰⁷.

4.4.3. Estudio del dímero D en distintos puntos de atención

En algunas situaciones, particularmente en la atención comunitaria o primaria, el análisis del dímero D en el punto de atención puede ser más ventajoso que referir al paciente a un laboratorio central para que se realice esta prueba. Esto se puede aplicar especialmente a zonas remotas donde el acceso a la atención médica es limitado^{108,109}. Sin embargo, los análisis en el punto de atención tienen una sensibilidad y un valor predictivo negativo más bajos, comparados con los análisis de dímero D realizados en laboratorio. En una revisión sistemática y metanálisis, la sensibilidad del análisis del dímero D en el punto de atención fue del 88% (IC95%, 83–92%), mientras que los análisis convencionales en laboratorio tuvieron una sensibilidad de al menos el 95%¹¹⁰. Consecuentemente, el análisis del dímero D en el punto de atención solo debe emplearse para pacientes con una probabilidad pretest baja. En esta situación, la TEP puede descartarse en el 46% de los pacientes con sospecha de TEP sin necesidad de realizar pruebas de imagen (con una tasa de fracaso del 1,5%), como indican los resultados de un estudio prospectivo realizado en atención primaria de Países Bajos¹¹¹.

4.5. Angiotomografía computarizada de tórax

La angio-TC de tórax con multidetectores es el método de elección para la imagen de la vasculatura pulmonar en pacientes con sospecha de TEP. Permite la adecuada visualización de las arterias pulmonares hasta el nivel subsegmentario^{112–114}. En el estudio prospectivo PIOPED II se observó una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% para la angio-TC de tórax (principalmente de 4 detectores) en el diagnóstico de la TEP¹¹⁵. El estudio PIOPED II también destacó la influencia de la probabilidad clínica pretest en el valor predictivo de la angio-TC con multidetectores. En pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia de TEP, una angio-TC negativa tuvo un valor predictivo negativo alto para la TEP (del 96 y el 89% respectivamente), pero su valor predictivo negativo fue de tan solo el 60% cuando la probabilidad pretest era alta. En cambio, el valor predictivo positivo de una angio-TC positiva fue alto (92–96%) en pacientes con una probabilidad clínica pretest intermedia o alta, pero fue mucho más bajo (58%) en

pacientes con una probabilidad pretest baja para la TEP¹¹⁵. Por lo tanto, se debe considerar la realización de otras pruebas en caso de discordancia entre el juicio clínico y el resultado de la angio-TC.

Varios estudios han proporcionado evidencia a favor de la angio-TC como prueba de imagen que por sí sola puede excluir la TEP. Tomados en conjunto, los datos disponibles indican que una angio-TC negativa es un criterio adecuado para excluir la TEP en pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia. Por otra parte, existe controversia respecto a si los pacientes con una angio-TC negativa y una probabilidad clínica alta deben someterse a pruebas diagnósticas adicionales.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una secuela tardía y potencialmente mortal de la TEP, pero la HPTEC preexistente no debe pasar inadvertida en pacientes examinados por sospecha de TEP aguda. Los signos de HPTEC preexistente detectados en la angio-TC se recogen en la [tabla 2](#) del material adicional; el diagnóstico y el tratamiento de la HPTEC se discuten en la sección 10; las fortalezas y limitaciones más importantes, además de cuestiones sobre radiación por el uso de la angio-TC de tórax para el diagnóstico de la TEP, se resumen en la [tabla 6](#).

4.6. Gammagrafía pulmonar

La gammagrafía planar de ventilación-perfusión (gammagrafía V/Q) es una prueba diagnóstica establecida para la sospecha de TEP.

Los escáneres de perfusión se combinan con estudios de ventilación, para lo cual se pueden usar múltiples trazadores, tales como gas xenón-133, gas kriptón-81, aerosoles marcados con ^{99m}Tc o micropartículas de carbono marcadas con ^{99m}Tc (Technegas). El objetivo de explorar la ventilación es aumentar la especificidad: en la TEP aguda, se espera que la ventilación sea normal en los segmentos hipoperfundidos (discordancia). Al ser un procedimiento que requiere menos radiación y medio de contraste, la gammagrafía V/Q puede aplicarse preferentemente a pacientes ambulatorios con una probabilidad clínica baja y una radiografía de tórax normal, pacientes jóvenes (particularmente mujeres), mujeres embarazadas, pacientes con historia de anafilaxis inducida por medios de contraste y pacientes con insuficiencia renal grave¹¹⁶.

Los resultados de la gammagrafía pulmonar a menudo se clasifican según los criterios establecidos en el estudio PIOPED¹¹⁷. Estos criterios fueron objeto de debate y revisión^{118,119}. Para facilitar la comunicación entre los médicos, es preferible una clasificación en 3 niveles: gammagrafía normal (que excluye la TEP), gammagrafía de alta probabilidad (considerada diagnóstica de TEP en la mayoría de los pacientes) y gammagrafía no diagnóstica^{120–122}. Varios estudios prospectivos de resultados clínicos indican que es seguro retirar el tratamiento anticoagulante a los pacientes con un estudio de perfusión normal. Esto se confirmó en un estudio aleatorizado que comparó la gammagrafía V/Q con la angio-TC¹²². Un análisis del estudio PIOPED II indica que una gammagrafía V/Q de alta probabilidad puede confirmar la TEP,

Tabla 6

Pruebas de imagen para el diagnóstico de la embolia pulmonar

	Fortalezas	Desventajas/limitaciones	Radiación ^a
Angio-TC de tórax	Disponibilidad permanente en la mayoría de los centros Precisión excelente Validada ampliamente en estudios prospectivos de resultados Bajo porcentaje de resultados no concluyentes (3–5%) Puede proporcionar un diagnóstico alternativo en caso de exclusión de la TEP Tiempo de adquisición corto	Exposición a radiación Exposición a contraste yodado: Uso limitado en caso de alergia a contrastes yodados e hipertiroidismo Riesgos en mujeres gestantes y lactantes Contraindicado en la insuficiencia renal grave Tendencia al uso excesivo por su fácil acceso Se desconoce la relevancia clínica del diagnóstico por angio-TC de la TEP subsegmentaria	Dosis efectiva de radiación 3–10 mSv ^b Exposición significativa a radiación del tejido mamario de mujeres jóvenes
Gammagrafía V/Q planar	Casi no tiene contraindicaciones Relativamente económica Validada ampliamente en estudios prospectivos de resultados	No está disponible en todos los centros Variabilidad interobservadores en la interpretación Resultados reportados como razón de probabilidad No es concluyente en el 50% de los casos No proporciona un diagnóstico alternativo en caso de exclusión de TEP	Menor radiación que la angio-TC de tórax, dosis efectiva ~2 mSv ^b
SPECT V/Q	Casi no tiene contraindicaciones Tasas de resultados no diagnósticos más bajas (< 3%) Precisión alta, según los datos disponibles Interpretación binaria («TEP» frente a «sin TEP»)	Variabilidad de las técnicas Variabilidad de los criterios diagnósticos No proporciona un diagnóstico alternativo en caso de exclusión de TEP No está validada en estudios prospectivos de resultados	Menor que la angio-TC de tórax, dosis efectiva ~2 mSv ^b
Arteriografía pulmonar	Históricamente es la técnica estándar	Procedimiento invasivo No está disponible en todos los centros	Mayor dosis de radiación, dosis efectiva 10–20 mSv ^b

SPECT: tomografía por emisión monofotónica; TEP: tromboembolia pulmonar; V/Q: gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar.

^aEn esta sección, la dosis efectiva de radiación se expresa en mSv —dosis en mSv = dosis absorbida en mGy × el factor de ponderación de radiación (1,0 para rayos X) × el factor de ponderación del tejido—. Esto refleja la dosis efectiva que reciben todos los órganos expuestos a radiación, es decir, la dosis total de radiación que recibe el cuerpo durante la prueba de imagen. En la [tabla 12](#), la dosis de radiación absorbida se expresa en mGy para reflejar la exposición a la radiación de órganos específicos o del feto.

^bPara fines comparativos, la dosis efectiva de todo el cuerpo de una radiografía de tórax es 0,1 mSv¹⁴¹.

aunque otras fuentes indican que su valor predictivo positivo no es suficiente para confirmar la TEP en pacientes con una probabilidad clínica baja^{123,124}.

Realizar solo un estudio de perfusión es aceptable para pacientes con una radiografía de tórax normal; cualquier defecto de perfusión en esta situación se debe considerar como una discordancia. La alta frecuencia de estudios no diagnósticos es una limitación, ya que indican que es necesario realizar pruebas diagnósticas adicionales. Se han propuesto distintas estrategias para resolver este problema, especialmente la incorporación de la probabilidad clínica. Aunque el uso de la gammagrafía de perfusión y la radiografía de tórax combinadas con los criterios PISAPED se puede asociar con una tasa baja de resultados no concluyentes, la sensibilidad de esta estrategia parecer ser demasiado baja para excluir la TEP, por lo que esta estrategia sería menos segura que la angio-TC^{123,125}.

Varios estudios señalan que la adquisición de datos por tomografía por emisión monofotónica (SPECT), con o sin TC a dosis bajas, puede reducir el porcentaje de estudios no diagnósticos hasta un 0-5%^{121,126–128}. No obstante, la mayoría de los estudios que respaldan la precisión de la SPECT están limitados por tener un diseño retrospectivo^{129,130} o por incluir la propia técnica en el estándar de referencia¹²⁷, y solo en un estudio se empleó un algoritmo diagnóstico validado¹³¹. Los criterios diagnósticos para la SPECT también variaban; la mayoría de los estudios definieron la TEP como 1 o 2 defectos de perfusión subsegmentarios sin defectos de ventilación, pero estos criterios no se usan normalmente en la práctica clínica. Además, la técnica óptima (SPECT de perfusión, SPECT V/Q, SPECT de perfusión con TC no potenciada o SPECT V/Q con TC no potenciada) sigue sin estar definida. Por último, el número de estudios de resultados es pequeño y el seguimiento, incompleto¹³². Se necesitan estudios prospectivos a gran escala para validar las técnicas de SPECT.

Las fortalezas y limitaciones más importantes, además de aspectos relacionados con la radiación por el uso de gammagrafía V/Q y SPECT V/Q para el diagnóstico de la TEP, se resumen en la [tabla 6](#).

4.7. Arteriografía pulmonar

La arteriografía pulmonar ha sido durante décadas el estándar de referencia para el diagnóstico o la exclusión de la TEP aguda, pero hoy raramente se realiza, ya que la angio-TC, menos invasiva, ofrece una precisión diagnóstica similar¹³³. El diagnóstico de la TEP aguda se basa en la evidencia directa de un trombo en 2 proyecciones, ya sea como un defecto de llenado o como la amputación de una rama arterial pulmonar¹³⁴. La arteriografía de sustracción digital permite visualizar trombos muy pequeños, de hasta 1-2 mm, en las arterias subsegmentarias, pero la variabilidad interobservadores a este nivel es considerable^{135,136}.

La arteriografía pulmonar no está libre de riesgos. En un estudio de 1.111 pacientes, la mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 0,5% y se produjeron complicaciones no mortales importantes en el 1% y complicaciones menores en el 5%¹³⁷. La mayoría de las muertes ocurrieron en pacientes con deterioro hemodinámico o insuficiencia respiratoria. Se debe reducir la cantidad de medio de contraste y evitar inyecciones no selectivas en pacientes con deterioro hemodinámico¹³⁸.

Las fortalezas y limitaciones más importantes, además de aspectos relacionados con la radiación por el uso de la arteriografía pulmonar para el diagnóstico de la TEP, se resumen en la [tabla 6](#).

4.8. Angiografía por resonancia magnética

Durante varios años se ha evaluado el uso de la angiografía por resonancia magnética (ARM) en caso de sospecha de TEP. Los resultados de estudios a gran escala^{139,140} muestran que esta técnica, aunque prometedora, aún no está lista para la práctica clínica debido a su baja sensibilidad, su alto porcentaje de estudios no concluyentes y su escasa disponibilidad en la mayoría de los entornos de urgencias. Se está investigando la hipótesis de que una ARM negativa combinada con la ausencia de TVP proximal en la ecografía de compresión puede excluir con seguridad la TEP clínicamente significativa en un estudio de resultados multicéntrico [Clinicaltrials.gov; National Clinical Trial (NCT) number: 02059551].

4.9. Ecocardiografía

La TEP aguda puede producir sobrecarga por presión y disfunción del VD, que se pueden detectar mediante ecocardiografía. Dada la peculiar geometría del VD, no hay ningún parámetro ecocardiográfico individual que proporcione información rápida y fiable sobre el tamaño o la función del VD. Por este motivo, los criterios ecocardiográficos para el diagnóstico de la TEP difieren entre estudios. Debido a que el valor predictivo negativo publicado es del 40-50%, un resultado negativo no puede excluir la TEP^{124,142,143}. Por otra parte, en ausencia de TEP aguda también se pueden encontrar signos de sobrecarga o disfunción del VD, que pueden estar causados por enfermedad cardíaca o respiratoria concomitante¹⁴⁴.

Los hallazgos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD están representados gráficamente en la [figura 3](#). La dilatación del VD se encuentra en al menos un 25% de los pacientes con TEP en la ecocardiografía transtorácica (ETT) y su detección es útil para la estratificación del riesgo de la enfermedad¹⁴⁵. Se ha observado que otros hallazgos ecocardiográficos más específicos tienen un valor predictivo positivo alto para la TEP, incluso en presencia de enfermedad cardiorrespiratoria preexistente. Por ello, la combinación de un tiempo de aceleración de eyección pulmonar (medido en el tracto de salida del VD) < 60 ms con un gradiente pico sistólico de la válvula tricúspide < 60 mmHg (el llamado «signo 60-60»), o con contractilidad disminuida de la pared libre del VD, comparada con el vértice «ecocardiográfico» del VD («signo de McConnell»), es indicativa de TEP¹⁴⁶. Sin embargo, estos hallazgos solo se encuentran en aproximadamente el 12 y el 20% de pacientes no seleccionados respectivamente¹⁴⁵. La detección de signos ecocardiográficos de sobrecarga por presión del VD ayuda a distinguir la TEP aguda de la hipocinesia o acinesia de la pared libre del VD debido a infarto del VD, que puede semejar el signo de McConnell¹⁴⁷. Hay que señalar que en aproximadamente el 10% de los pacientes, la ecocardiografía puede mostrar hallazgos potencialmente equívocos, como disfunción sistólica del VI o valvulopatía cardíaca¹⁴⁵. La excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo (TAPSE) disminuida también se puede encontrar en pacientes con TEP^{148,149}. Los parámetros ecocardiográficos de la función del VD derivados de Doppler tisular y la evaluación de la tensión de la pared también pueden estar afectados en presencia de TEP aguda ([figura 3](#)). Sin embargo, probablemente tengan una sensibilidad baja como hallazgos individuales, ya que se ha observado que son normales en pacientes hemodinámicamente estables a pesar de la presencia de TEP^{150,151}.

El examen ecocardiográfico no es imprescindible como parte de las pruebas diagnósticas habituales para los pacientes hemodinámicamente estables con sospecha de TEP¹²⁴, aunque es útil para el diagnóstico diferencial de la disnea aguda. Sucede lo

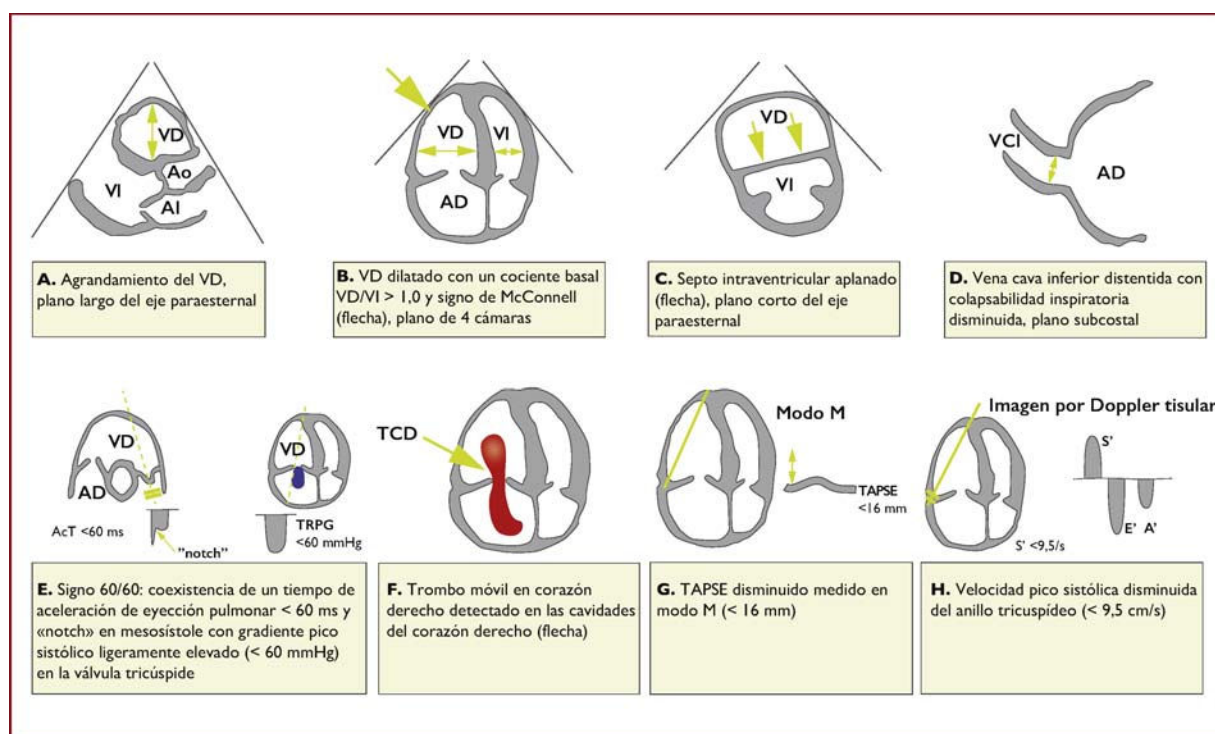


Figura 3. Representación gráfica de los parámetros de ecocardiografía transtorácica para la evaluación de la sobrecarga de presión del ventrículo derecho. A': velocidad pico diastólica tardía (durante la contracción auricular) del anillo tricúspide por Doppler tisular; AcT: tiempo de aceleración del flujo en el tracto de salida del VD determinado por Doppler; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; Ao: aorta; E': velocidad pico diastólica temprana del anillo tricúspide por Doppler tisular; GPSVT: gradiente pico sistólico a través de la válvula tricúspide; TCD: trombo(s) en corazón derecho; S0: velocidad pico sistólica del anillo tricúspide por Doppler tisular; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspide; VCI: vena cava inferior; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

contrario en la sospecha de TEP de riesgo alto, en la que la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD prácticamente excluye la TEP como causa de la inestabilidad hemodinámica. En este último caso, la ecocardiografía puede ser una ayuda adicional para el diagnóstico diferencial de la causa del *shock*, mediante la detección de taponamiento pericárdico, disfunción valvular aguda, disfunción general o regional grave del VI, disección aórtica o hipovolemia¹⁵². En cambio, en pacientes con deterioro hemodinámico y sospecha de TEP, los signos inequívocos de sobrecarga por presión del VD, especialmente hallazgos ecocardiográficos más específicos (signo 60-60, signo de McConnell o trombos en el corazón derecho), justifican el tratamiento de reperfusión de urgencia para la TEP, cuando no sea factible realizar inmediatamente el diagnóstico de TEP y se asocian con mortalidad precoz, especialmente en pacientes con disfunción del VD¹⁵².

Se detectan trombos móviles en el corazón derecho mediante ecocardiografía transtorácica o transesofágica (ETE), o angio-TC, en menos del 4% de los pacientes con TEP no seleccionados^{153–155}. Su prevalencia puede alcanzar el 18% entre los pacientes con TEP en un entorno de cuidados intensivos¹⁵⁶. Los trombos móviles en el corazón derecho confirman esencialmente el diagnóstico de TEP y se asocian con mortalidad precoz, especialmente en pacientes con disfunción del VD^{155,157–159}.

En algunos pacientes con sospecha de TEP aguda, la ecocardiografía puede detectar un aumento del grosor de la pared del VD o una velocidad de chorro en la insuficiencia tricúspide superiores a valores compatibles con la sobrecarga por presión aguda del VD (> 3,8 m/s o un gradiente pico sistólico de la válvula tricúspide > 60 mmHg)¹⁶⁰. En estos casos se tendría que incluir la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica u otra forma de hipertensión pulmonar en el diagnóstico diferencial.

4.10. Ecografía de compresión

En la mayoría de los casos, la TEP se origina a partir de una TVP en una extremidad inferior, y raras veces en extremidades superiores (fundamentalmente después de un cateterismo venoso). En un estudio que usaba venografía, se encontró TVP en el 70% de los pacientes con TEP probada¹⁶¹. En la actualidad, la ecografía de compresión en extremidades inferiores ha reemplazado en gran medida a la venografía para el diagnóstico de la TVP. La ecografía de compresión tiene una sensibilidad > 90% y una especificidad de aproximadamente el 95% para la TVP sintomática^{162,163}. La ecografía de compresión detecta TVP en un 30-50% de los pacientes con TEP^{162–164}, y el hallazgo de TVP proximal en pacientes con sospecha de TEP se considera suficiente para iniciar el tratamiento anticoagulante sin realizar otras pruebas diagnósticas¹⁶⁵. Sin embargo, en los pacientes en los que la TEP se ha confirmado de manera indirecta por la presencia de TVP proximal, se debe estratificar el riesgo de gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte precoz.

En el marco de la sospecha de TEP, la ecografía de compresión puede limitarse a un simple examen de 4 puntos (región inguinal bilateral y fosa poplítea). El único criterio diagnóstico validado para la TVP es la compresibilidad incompleta de la vena, que indica la presencia de un coágulo, mientras que las mediciones de flujo no son fiables. Un resultado positivo en la ecografía de compresión proximal tiene un valor predictivo positivo alto para la TEP. Un metanálisis reciente demostró la alta especificidad diagnóstica (96%) y baja sensibilidad (41%) de la ecografía de compresión en este contexto^{165,166}. La ecografía de compresión es útil para el diagnóstico de los pacientes con contraindicaciones para la TC. La probabilidad de un estudio proximal positivo en los casos de sospecha de TEP es más alta en los pacientes con signos y síntomas

relacionados con las venas de las piernas que en pacientes asintomáticos^{162,163}.

4.11. Recomendaciones para el diagnóstico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Sospecha de TEP con inestabilidad hemodinámica</i>		
En caso de sospecha de TEP de riesgo alto por la presencia de inestabilidad hemodinámica, se recomienda realizar ecocardiografía a pie de cama o angio-TC de tórax urgente (según la disponibilidad y la circunstancia clínica) para el diagnóstico ¹⁶⁸	I	C
Se recomienda iniciar inmediatamente la anticoagulación i.v. con HNF, incluido un bolo ajustado al peso, para pacientes con sospecha de TEP de riesgo alto	I	C
<i>Sospecha de TEP sin inestabilidad hemodinámica</i>		
Se recomienda el uso de criterios validados para el diagnóstico de la TEP ¹²	I	B
Se recomienda iniciar inmediatamente la anticoagulación de los pacientes con una probabilidad clínica alta o intermedia de TEP, mientras se realizan las pruebas diagnósticas	I	C
<i>Evaluación clínica</i>		
Se recomienda que la estrategia diagnóstica esté basada en la probabilidad clínica, establecida por el juicio clínico o mediante una regla validada de predicción ^{89,91,92,103,134,170–172}	I	A
<i>Dímero D</i>		
Se recomienda determinar la concentración plasmática de dímero D, preferiblemente mediante pruebas de alta sensibilidad, de pacientes ambulatorios y pacientes en urgencias con una probabilidad clínica baja o intermedia o TEP improbable, para reducir la necesidad de pruebas de imagen e irradiación innecesarias ^{101–103,122,164,171,173,174}	I	A
Como alternativa a los valores de corte fijos del dímero D, se debe considerar el uso de un test negativo de dímero D con un valor de corte ajustado a la edad ($\text{edad} \times 10 \mu\text{g/l}$, en pacientes mayores de 50 años) para excluir la TEP en pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia o TEP improbable ¹⁰⁶	IIa	B
Como alternativa a los valores de corte fijos o ajustados a la edad del dímero D, se debe considerar el uso de cifras de dímero D ajustadas a la probabilidad clínica ^c para excluir la TEP ¹⁰⁷	IIa	B

La medición del dímero D no se recomienda para pacientes con una probabilidad clínica alta, ya que un resultado normal no excluye con seguridad la TEP, incluso cuando se usan pruebas de alta sensibilidad ^{175,176}	III	A
<i>Angiotomografía computarizada de tórax</i>		
Se recomienda descartar el diagnóstico de TEP (sin realizar otras pruebas) si la angio-TC es normal en pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia o TEP improbable ^{101,122,164,171}	I	A
Se recomienda asumir el diagnóstico de TEP (sin realizar otras pruebas) si la angio-TC muestra un defecto de llenado segmentario o más proximal en pacientes con una probabilidad clínica intermedia o alta ¹¹⁵	I	B
Se debe considerar descartar el diagnóstico de TEP (sin realizar otras pruebas) si la angio-TC es normal en pacientes con una probabilidad clínica alta o TEP probable ¹⁷¹	IIa	B
Se puede considerar la realización de más pruebas para confirmar la TEP en caso de defectos de llenado subsegmentarios aislados ¹¹⁵	IIb	C
La venografía por TC no se recomienda como técnica complementaria de la angio-TC ^{115,164}	III	B
<i>Gammagrafía V/Q</i>		
Se recomienda descartar el diagnóstico de TEP (sin realizar otras pruebas) si la gammagrafía de perfusión pulmonar es normal ^{75,122,134,174}	I	A
Se debe asumir el diagnóstico de TEP (sin realizar otras pruebas) en caso de gammagrafía V/Q de alta probabilidad ¹³⁴	IIa	B
Una gammagrafía V/Q no diagnóstica puede excluir la TEP cuando se combina con una ecografía de compresión proximal negativa en pacientes con una probabilidad clínica baja o TEP improbable ^{75,122,174}	IIa	B
<i>SPECT V/Q</i>		
Se puede considerar la SPECT V/Q para el diagnóstico de TEP ^{121,126–128}	IIb ^d	B
<i>Ecografía de compresión de extremidades inferiores</i>		
Se recomienda asumir el diagnóstico de ETEV (y TEP) si la ecografía muestra TVP proximal en pacientes con sospecha clínica de TEP ^{164,165}	I	A
Si la ecografía de compresión muestra solo ETEV distal, habría que considerar la realización de más pruebas para confirmar la TEP ¹⁷⁷	IIa	B

Si la TEP se confirma mediante ecografía de compresión proximal positiva, se debe evaluar la gravedad de la enfermedad para ajustar el tratamiento al riesgo ^{178,179}	Ila	C
Angiografía por resonancia magnética		
No se recomienda la angiografía por resonancia magnética para descartar la TEP ^{139,140}	III	A

©ESC 2018

EDEV: enfermedad tromboembólica venosa; HNF: heparina no fraccionada; i.v.: intravenoso; SPECT: tomografía por emisión monofotónica; TC: tomografía computarizada; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; V/Q: gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSe pueden usar los valores de corte del dímero D adaptados a la probabilidad clínica según el modelo YEARS (signos de TVP, hemoptisis y si un diagnóstico alternativo es menos probable que la TEP). Según este modelo, la TEP se excluye en pacientes sin factores clínicos y valores de dímero D < 1.000 µg/l o en pacientes con 1 o más factores clínicos y cifras de dímero D < 500 µg/l¹⁰⁷.

^dRecomendación de bajo nivel en vista de las limitaciones que se resumen en la tabla 5.

En pacientes ingresados en el servicio de urgencias con inestabilidad hemodinámica y sospecha de TEP, la combinación de ecografía venosa y ecocardiografía puede aumentar la especificidad. En cambio, un ecocardiograma sin signos de disfunción del VD y ecografía venosa normal excluyeron la TEP con un valor predictivo negativo alto (96%) en un estudio¹⁶⁷.

Para más información sobre el diagnóstico y el tratamiento de la TVP, se refiere al lector al documento de consenso conjunto elaborado por los Grupos de Trabajo de la ESC sobre la Aorta y Enfermedades Vasculares Periféricas y Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha¹.

4.12. Venografía por tomografía computarizada

Cuando se realiza una angio-TC, es posible visualizar las venas profundas de las piernas durante la misma adquisición de imágenes¹¹⁵. Sin embargo, esta técnica no se ha validado suficientemente y el valor adicional de la imagen venosa es escaso¹⁶⁴. Además, el uso de la venografía por TC se asocia con un aumento de la dosis de radiación¹⁶⁸.

5. EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA EMBOLIA PULMONAR Y EL RIESGO DE MUERTE PRECOZ

La estratificación del riesgo de los pacientes con TEP aguda es esencial para determinar la estrategia terapéutica más adecuada. Como se describe en la sección 3.3, la estratificación inicial del riesgo se basa en los signos y síntomas clínicos de inestabilidad hemodinámica (tabla 4), que indica un riesgo alto de muerte precoz. Para el numeroso grupo de pacientes restantes, la estratificación posterior del riesgo requiere la evaluación de 2 grupos de criterios pronósticos: a) indicadores clínicos, de imagen y laboratorio de la gravedad de la TEP, relacionados fundamentalmente con la presencia de disfunción del VD, y b) la presencia de comorbilidades o entidades agravantes que puedan afectar negativamente al pronóstico precoz.

5.1. Parámetros clínicos de la gravedad de la embolia pulmonar

La insuficiencia aguda del VD, definida como un síndrome de rápida progresión caracterizado por congestión sistémica produ-

cida por un llenado deficiente y/o una reducción del gasto del VD⁶⁸, es un determinante crítico de la gravedad clínica y la evolución de la TEP aguda. La taquicardia, la presión arterial (PA) sistólica baja, insuficiencia respiratoria (taquipnea y/o SaO₂ baja) y el síncope, solos o combinados, se han asociado con un pronóstico desfavorable a corto plazo en la TEP aguda.

5.2. Evaluación por imagen del tamaño y la función del ventrículo derecho

5.2.1. Ecocardiografía

Los parámetros ecocardiográficos empleados para estratificar el riesgo temprano de los pacientes con TEP están representados gráficamente en la figura 3 y su valor pronóstico se resume en la tabla 3 del material adicional. De ellos, un cociente de los diámetros del VD/VI ≥ 1,0 y una TAPSE < 16 mm son los hallazgos que se asocian más frecuentemente con un pronóstico desfavorable¹⁴⁸.

En general, la evidencia de disfunción del VD en la ecocardiografía se encuentra en al menos el 25% de los pacientes con TEP no seleccionados¹⁴⁵. Varias revisiones sistemáticas y metanálisis indican que la disfunción del VD en la ecocardiografía se asocia con un riesgo elevado de mortalidad a corto plazo en pacientes con estabilidad hemodinámica aparente en la presentación^{180,181}, pero su valor predictivo positivo para la muerte relacionada con la TEP fue bajo (10%) en un metanálisis¹⁸⁰. Esta limitación se debe en parte a que los parámetros ecocardiográficos son difíciles de estandarizar^{148,180}. No obstante, el examen ecocardiográfico de la morfología y la función del VD se considera una herramienta útil para la evaluación pronóstica de pacientes normotensos con TEP aguda en la práctica clínica.

Además de la disfunción del VD, la ecocardiografía puede identificar un cortocircuito de derecha a izquierda a través de un foramen oval permeable y la presencia de trombos en el corazón derecho, y ambos hallazgos se asocian con un aumento de la mortalidad en pacientes con TEP aguda^{67,158}. Un foramen oval permeable también aumenta el riesgo de ictus isquémico causado por embolización paradójica en pacientes con TEP aguda y disfunción del VD^{182,183}.

5.2.2. Angiotomografía computarizada de tórax

Los parámetros angiográficos que se emplean para estratificar el riesgo precoz de los pacientes con TEP se resumen en la tabla 3 del material adicional. Las proyecciones de 4 cámaras del corazón obtenidas mediante angio-TC pueden detectar un aumento del VD (diámetro telediastólico del VD y cociente VD/VI medidos en la proyección transversal o de 4 cámaras), que se considera un indicador de disfunción del VD. El valor pronóstico del aumento del VD se apoya en los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico de cohortes que incluyó a 457 pacientes¹⁸⁴. En este estudio, un VD aumentado (definido como un cociente VD/VI ≥ 0,9) fue un predictor independiente de un resultado hospitalario adverso, tanto en la población total con TEP (*hazard ratio* [HR] = 3,5; IC95%, 1,6-7,7) como en pacientes hemodinámicamente estables (HR = 3,8; IC95%, 1,3-10,9)¹⁸⁴. Un metanálisis de 49 estudios que incluyeron a más de 13.000 pacientes con TEP confirmó que un cociente VD/VI aumentado ≥ 1,0 en la angio-TC se asoció con un aumento de 2,5 veces del riesgo de mortalidad por cualquier causa (OR = 2,5; IC95%, 1,8-3,5) y con un aumento de 5 veces del riesgo de mortalidad relacionada con la TEP (OR = 5,0; IC95%, 2,7-9,2)¹⁸⁵.

La dilatación leve del VD (cociente VD/VI ligeramente superior a 0,9) en la TC se encuentra en más del 50% de los pacientes con TEP hemodinámicamente estables¹⁸⁶, pero probablemente este hallazgo tenga poca relevancia pronóstica. Sin embargo, el

aumento del cociente VD/VI se asocia con una mayor especificidad pronóstica^{187,188}, incluso en los pacientes que se consideran en bajo riesgo según criterios clínicos¹⁸⁶. Por lo tanto, los cocientes VD/VI $\geq 1,0$ (en lugar de 0,9) en la angio-TC pueden indicar con más precisión un pronóstico peor. Además del tamaño y el cociente VD/VI, la TC puede proporcionar información pronóstica adicional con base en el análisis volumétrico de las cámaras del corazón^{189–191} y la evaluación del reflujo de contraste a la vena cava inferior^{185,192,193}.

5.3. Pruebas de laboratorio y biomarcadores

5.3.1. Marcadores de daño miocárdico

Las concentraciones elevadas de troponinas en plasma pueden asociarse con un peor pronóstico en la fase aguda de la TEP. La elevación de troponina I o T se define como concentraciones superiores al límite normal y los umbrales dependen del análisis que se utilice; un metanálisis proporcionó los valores de corte¹⁹⁴. De los pacientes con TEP aguda, el 30% (cuando se emplearon análisis convencionales)^{194,195} y el 60% (con análisis de alta sensibilidad)^{196,197} presentaron concentraciones elevadas de troponina cardiaca I o T. Un metanálisis mostró que las concentraciones elevadas de troponina se asociaron con riesgo aumentado de mortalidad, tanto en pacientes no seleccionados (OR = 5,2; IC95%, 3,3–8,4) como en pacientes hemodinámicamente estables en la presentación (OR = 5,9; IC95%, 2,7–13,0)¹⁹⁵.

Por sí mismos, los valores de troponinas cardíacas circulantes aumentados tienen poca especificidad y bajo valor predictivo positivo de mortalidad precoz en pacientes normotensos con TEP aguda, pero cuando se interpretan en combinación con hallazgos clínicos y de imagen, pueden mejorar la identificación de los pacientes con un riesgo aumentado relacionado con la TEP y su estratificación pronóstica (tabla 4 del material adicional). En el extremo opuesto del grado de gravedad, los análisis de troponina de alta sensibilidad tienen un valor predictivo negativo alto en la TEP aguda¹⁹⁷. En un estudio de cohortes multicéntrico prospectivo que incluyó a 526 pacientes normotensos, las concentraciones de troponina T de alta sensibilidad < 14 pg/ml tuvieron un valor predictivo negativo del 98% para excluir una evolución clínica hospitalaria adversa⁶³. Los valores de corte ajustados por edad para la troponina T de alta sensibilidad (≥ 14 pg/ml para los menores de 75 años y ≥ 45 pg/ml para los de edad ≥ 75 años) pueden mejorar adicionalmente el valor predictivo negativo de este biomarcador¹⁹⁶.

La proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco (PUAG-C), un marcador precoz y sensible de lesión miocárdica, proporciona información pronóstica en la TEP aguda, tanto en pacientes no seleccionados^{198,199} como en pacientes normotensos^{200,201}. En un metanálisis que incluyó a 1.680 pacientes con TEP, las concentraciones de PUAG-C ≥ 6 ng/ml se asociaron con un resultado adverso a corto plazo (OR = 17,7; IC95%, 6,0–51,9) y mortalidad por cualquier causa (OR = 32,9; IC95%, 8,8–123,2)²⁰².

5.3.2. Marcadores de disfunción ventricular derecha

La sobrecarga por presión del VD causada por TEP se asocia con un mayor alargamiento miocárdico, que da lugar a la liberación de péptido natriurético cerebral (BNP) y su fracción aminoterminal (NT-proBNP). Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos reflejan la gravedad de la disfunción del VD y el deterioro hemodinámico en la TEP aguda²⁰³. Un metanálisis mostró que el 51% de 1.132 pacientes con TEP aguda no seleccionados tenían concentraciones elevadas de BNP o NT-proBNP en el momento del ingreso; estos pacientes tuvieron un

10% de riesgo de muerte precoz (IC95%, 8,0–13%) y un 23% de riesgo de un resultado clínico adverso (IC95%, 20–26%)²⁰⁴.

Al igual que las troponinas cardíacas (véase más arriba), las concentraciones elevadas de BNP o NT-proBNP tienen poca especificidad y bajo valor predictivo positivo (para la mortalidad precoz) en pacientes normotensos con TEP²⁰⁵, pero las concentraciones bajas de BNP o NT-proBNP son capaces de excluir un resultado clínico desfavorable a corto plazo, con una sensibilidad y un valor predictivo negativo altos¹⁸⁰. En cuanto a esto, en un estudio multicéntrico sobre tratamiento se usó un valor de corte < 500 pg/ml de NT-proBNP para seleccionar a los pacientes que recibirían tratamiento domiciliario²⁰⁶. Si el énfasis reside en aumentar la especificidad pronóstica de un resultado adverso precoz, el uso de valores de corte ≥ 600 pg/ml puede ser más apropiado²⁰⁷.

5.3.3. Otros biomarcadores de laboratorio

El lactato es un marcador de desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno a los tejidos y, consecuentemente, de TEP grave con deterioro hemodinámico manifiesto o inminente. Las concentraciones plasmáticas arteriales ≥ 2 mmol/l predicen complicaciones relacionadas con la TEP, tanto en pacientes con TEP no seleccionados²⁰⁸ como en pacientes inicialmente normotensos^{209,210}.

Los valores de creatinina sérica elevados y una tasa de filtrado glomerular estimada reducida se asocian con mortalidad por cualquier causa a los 30 días en la TEP aguda²¹¹. La elevación de la lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos y la cistatina C, que indican daño renal agudo, también tienen valor pronóstico²¹². Un reciente metanálisis que incluyó a 18.616 pacientes con TEP aguda mostró que la hiponatremia predijo la mortalidad hospitalaria (OR = 5,6; IC95%, 3,4–9,1)²¹³.

La vasopresina se libera por estrés endógeno, hipotensión y bajo gasto cardíaco. Se ha observado que la coceptina, su marcador indirecto, es útil para la estratificación del riesgo de los pacientes con TEP aguda^{214,215}. En un estudio de derivación monocéntrico que incluyó a 268 pacientes con TEP, las cifras de coceptina ≥ 25 mmol/l se asociaron con un aumento de 5,4 veces del riesgo de un resultado adverso (IC95%, 1,7–17,6)²¹⁶. Estos resultados se confirmaron prospectivamente en 843 pacientes normotensos con TEP incluidos en 3 cohortes europeas²¹⁷.

5.4. Parámetros combinados y escalas para evaluar la gravedad de la embolia pulmonar

En pacientes que inicialmente no presentan inestabilidad hemodinámica, los hallazgos individuales basales no son suficientes para determinar y clasificar la gravedad de la TEP y del riesgo precoz asociado cuando se usan como parámetros individuales. Por ello, se han usado varias combinaciones de parámetros clínicos, de imagen y laboratorio (ya descritos) para establecer escalas pronósticas que permiten la evaluación cuantitativa o semicuantitativa del riesgo de muerte precoz relacionada con la TEP. De ellas, la escala Bova^{218–221} y la escala FAST han sido validadas en estudios de cohortes (véase la tabla 4 del material adicional)^{219,222,223}. No obstante, sus implicaciones en el tratamiento de los pacientes no están claramente definidas. Hasta la fecha, solo se ha probado directamente la combinación de disfunción del VD por ecocardiografía (o angio-TC) con una prueba positiva de troponina cardiaca para guiar las primeras decisiones terapéuticas (anticoagulación más tratamiento de reperfusión frente a anticoagulación sola) en un estudio aleatorizado, con grupo de control y realizado a gran escala en pacientes con TEP sin inestabilidad hemodinámica inicial²²⁴.

5.5. Combinación de agravantes y comorbilidades para la estratificación de riesgo de la embolia pulmonar aguda

Además de los hallazgos clínicos, de imagen y laboratorio que se relacionan directamente con la gravedad y el riesgo de muerte precoz de la TEP, los parámetros basales relacionados con factores agravantes y comorbilidades son necesarios para valorar el riesgo total de mortalidad y el resultado a corto plazo. Entre las escalas que integran la gravedad de la TEP y la comorbilidad, el índice PESI (tabla 7) es el que está validado más ampliamente^{225–228}. La mayor fortaleza del índice PESI radica en que permite identificar de manera fiable a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad a 30 días (clases PESI I y II). Un estudio aleatorizado utilizó una clase baja del índice PESI como principal criterio de inclusión para el tratamiento domiciliario de la TEP aguda¹⁷⁸.

Debido a la complejidad del índice PESI original, que incluye 11 variables diferentes, se ha desarrollado y validado una versión simplificada (PESIs; tabla 7)^{229–231}. Al igual que el índice original, la fortaleza del índice simplificado es que permite la identificación fiable de los pacientes con bajo riesgo de mortalidad a 30 días. El rendimiento diagnóstico del índice PESIs se ha confirmado en estudios observacionales de cohortes^{227,228}, aunque aún no se empleado prospectivamente para guiar el tratamiento de los pacientes con TEP y riesgo bajo. El diagnóstico de TVP concomitante se ha identificado como un factor pronóstico adverso, que se asocia de forma independiente con la muerte en los primeros 3 meses tras la TEP aguda²³². En un metanálisis que incluyó a 8.859 pacientes con TEP, la presencia de TVP concomitante se confirmó como un predictor de mortalidad por cualquier causa a los 30 días (OR = 1,9; IC95%, 1,5–2,4), aunque no predijo los resultados adversos relacionados con la TEP a los 90 días²³³. Por lo tanto, la TVP concomitante puede considerarse como un indicador de comorbilidad significativa en la TEP aguda.

5.6. Estrategia para la estratificación pronóstica

La clasificación de la gravedad de la TEP y el riesgo de muerte precoz (hospitalaria y a 30 días) se resumen en la tabla 8. La valoración del riesgo de TEP aguda comienza con la sospecha de la enfermedad y el inicio de las pruebas diagnósticas. En esta fase inicial es esencial identificar a los pacientes con sospecha de TEP de riesgo alto. Esta situación clínica requiere un algoritmo diagnóstico de urgencia (figura 4) y la derivación inmediata del paciente a tratamiento de reperfusión, como se describe en la sección 7 y se ilustra en la figura 6 de este documento y en la figura 1 del material adicional. La determinación de biomarcadores de laboratorio, como troponinas cardíacas y péptidos natriuréticos, no es necesaria para tomar decisiones terapéuticas inmediatas para los pacientes con TEP de riesgo alto.

En caso de ausencia de inestabilidad hemodinámica en la presentación, se recomienda la estratificación del riesgo de la TEP, ya que tiene implicaciones para el alta precoz frente a la hospitalización o monitorización del paciente (véase la sección 7). La tabla 8 proporciona una perspectiva general de los parámetros clínicos, de imagen y laboratorio que se emplean para distinguir la TEP de riesgo intermedio o bajo. La escala PESI, en su forma original o simplificada, es hasta la fecha la escala clínica más ampliamente validada y utilizada, ya que integra indicadores basales de la gravedad del episodio agudo de TEP con agravantes y comorbilidades del paciente. Por lo general, una clase PESI I o II o una puntuación PESIs de 0 se consideran predictores fiables de TEP de riesgo bajo.

Aparte de los parámetros clínicos, los pacientes del grupo de riesgo intermedio que muestran evidencia de disfunción del VD (en la ecocardiografía o angio-TC) y concentraciones elevadas de biomarcadores cardíacos circulantes (particularmente una prueba positiva de troponinas cardíacas) se clasifican en la categoría de riesgo intermedio-alto. Como se tratará con más detalle en la

Tabla 7
Escala de gravedad de la embolia pulmonar original y simplificada

Parámetro	Versión original ²²⁶	Versión simplificada ²²⁹
Edad	Edad en años	1 punto (para edad > 80 años)
Sexo masculino	+10 puntos	—
Cáncer	+30 puntos	1 punto
Insuficiencia cardíaca crónica	+10 puntos	1 punto
Enfermedad pulmonar crónica	+10	—
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	+20 puntos	1 punto
PA sistólica < 100 mmHg	+30 puntos	1 punto
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	+20	—
Temperatura < 36 °C	+20 puntos	—
Estado mental alterado	+60 puntos	—
Saturación arterial de oxihemoglobina < 90%	+20 puntos	1 punto
Estratos de riesgo^a		
	Clase I: ≤ 65 puntos; riesgo de muerte a 30 días muy bajo (0–1,6%) Clase II: 66–85 puntos; riesgo de muerte bajo (1,7–3,5%)	0 puntos: riesgo de muerte a 30 días del 1,0% (IC95%, 0,0–2,1%)
	Clase III: 86–105 puntos; riesgo de muerte moderado (3,2–7,1%) Clase IV: 106–125 puntos; riesgo de muerte alto (4,0–11,4%) Clase V: > 125 puntos; riesgo de muerte muy alto (10,0–24,5%)	≥ 1 punto: riesgo de muerte a 30 días del 10,9% (IC95%, 8,5–13,2%)

IC: intervalo de confianza; PA: presión arterial.

^aBasados en la suma de puntos.

Tabla 8

Clasificación de la gravedad de la embolia pulmonar y el riesgo de muerte precoz (hospitalaria y a los 30 días)

Riesgo de muerte precoz		Indicadores de riesgo			
		Inestabilidad hemodinámica ^a	Parámetros clínicos de la gravedad de la TEP y/o comorbilidades: clase PESI III-V o PESIs ≥ 1	Disfunción del VD en ETT o en angio-TC ^b	Alta concentración de troponinas cardíacas ^c
Alto		+	(+) ^d	+	(+)
Intermedio	Intermedio-alto	–	+ ^e	+	+
	Intermedio-bajo	–	+ ^e	Uno positivo o ninguno	
Bajo		–	–	–	Evaluación opcional; si se realiza, es negativa

©ESC 2018

ETT: ecocardiografía transtorácica; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; PA: presión arterial; PESI: escala de gravedad de la embolia pulmonar; PESIs: escala simplificada de gravedad de la embolia pulmonar; PUAG-C: proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco; TEP: tromboembolia pulmonar; VD: ventrículo derecho.

^aUna de las siguientes presentaciones clínicas (tabla 4): parada cardíaca, *shock* obstructivo (PA sistólica < 90 mmHg o necesidad de vasopresores para alcanzar una PA $\geq$ 90 mmHg a pesar de un estado adecuado de llenado, combinado con hipoperfusión sistémica con afectación de órganos) o hipotensión persistente (PA sistólica < 90 mmHg o una caída de la PA sistólica $\geq$ 40 mmHg durante > 15 min, que no está causada por arritmia de nueva aparición, hipovolemia o sepsis).

^bLos hallazgos que tienen relevancia pronóstica en pruebas de imagen (ETT o angio-TC) en pacientes con TEP aguda y los valores de corte correspondientes están representados gráficamente en la figura 3; su valor pronóstico se resume en la tabla 3 del material adicional.

^cEl aumento de otros biomarcadores de laboratorio, como NT-proBNP $\geq$ 600 ng/l, PUAG-C $\geq$ 6 ng/ml o coceptina $\geq$ 24 pmol/l, puede proporcionar información pronóstica adicional. Estos biomarcadores han sido validados en estudios de cohortes, pero todavía no se han usado para guiar las decisiones sobre el tratamiento en estudios aleatorizados con grupo de control.

^dLa inestabilidad hemodinámica, combinada con TEP confirmada en angio-TC y/o evidencia de disfunción del VD en la ETT, es suficiente para clasificar a un paciente en la categoría de TEP de riesgo alto. En estos casos no son necesarios calcular la puntuación PESI ni la determinación de troponinas u otros biomarcadores cardíacos.

^eEn la ETT (o angio-TC) pueden estar presentes signos de disfunción del VD a pesar de una clase PESI I-II o una puntuación PESIs de 0²³⁴. Hasta que se conozcan las implicaciones de estas discrepancias en el tratamiento de la TEP, se debe clasificar a estos pacientes en la categoría de riesgo intermedio.

sección 7, en estos casos se recomienda la monitorización estrecha de los pacientes para detectar precozmente la descompensación o el *shock* hemodinámico y, en consecuencia, la necesidad de tratamiento de reperfusión de rescate¹⁷⁹. Los pacientes cuyo VD parece normal en la ecocardiografía o angio-TC y tienen los biomarcadores cardíacos normales pertenecen a la categoría de riesgo intermedio-bajo. Como una estrategia alternativa, se puede considerar el uso adicional de escalas pronósticas que combinen parámetros clínicos, de imagen y de laboratorio para la evaluación semicuantitativa de la gravedad del episodio de TEP y su clasificación en el grupo de riesgo intermedio-alto o intermedio-bajo. La [tabla 4](#) del material adicional recoge las escalas que se han estudiado más frecuentemente para este propósito en estudios observacionales de cohortes; no obstante, hasta el momento ninguna de ellas se ha utilizado en ensayos clínicos aleatorizados.

Un reciente metanálisis incluyó 21 estudios de cohortes con un total de 3.295 pacientes con TEP de «riesgo bajo» según la clasificación PESI I-II o un PESIs de 0²³⁴. En total, un 34% de los pacientes tenían signos de disfunción del VD en la ecocardiografía o angio-TC (IC95%, 30–39%). Siete estudios (1.597 pacientes) proporcionaron datos sobre la mortalidad precoz (OR = 4,19; IC95%, 1,39–12,58 para la muerte por cualquier causa en presencia de disfunción del VD); los niveles elevados de troponinas cardíacas se asociaron con un aumento de riesgo comparable²³⁴. Las tasas de mortalidad precoz por cualquier causa (un 1,8% para la disfunción del VD y un 3,8% para elevación de troponinas)²³⁴ se encontraban en la franja baja de las observadas previamente en los pacientes con TEP de riesgo intermedio²³⁵. Hasta que se aclaren las implicaciones clínicas de estas discrepancias, los pacientes con signos de disfunción del VD o biomarcadores cardíacos elevados, a pesar de una clase PESI baja o una puntuación PESIs de 0, se deben clasificar en la categoría de riesgo intermedio-bajo.

5.7. Recomendaciones para la estratificación pronóstica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la estratificación inicial del riesgo de sospecha o TEP confirmada con base en la presencia de inestabilidad hemodinámica para identificar a los pacientes con riesgo alto de mortalidad precoz ^{218,219,235}	I	B
Para los pacientes sin inestabilidad hemodinámica, se recomienda la estratificación de aquellos con TEP aguda en las categorías de riesgo intermedio o bajo ^{179,218,219,235}	I	B
Para los pacientes sin inestabilidad hemodinámica, se debe considerar el uso de reglas de probabilidad clínica que integren la gravedad de la TEP y las comorbilidades, preferiblemente las escalas PESI o PESIs, para la estratificación del riesgo en la fase aguda de la TEP ^{178,226,229}	IIa	B
Se debe considerar la evaluación del VD mediante pruebas de imagen ^c o biomarcadores de laboratorio ^d , incluso en presencia de una clase PESI baja o una PESIs negativa ²³⁴	IIa	B

Para pacientes sin inestabilidad hemodinámica, se puede considerar el uso de escalas validadas que combinen factores pronósticos clínicos, de imagen y de laboratorio relacionados con la TEP para estratificar la gravedad del episodio agudo de TEP^{218–223}

IIb

C

©ESC 2018

PESI: escala de gravedad de la embolia pulmonar; PESIs: escala simplificada de gravedad de la embolia pulmonar; TEP: tromboembolia pulmonar; VD: ventrículo derecho.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEcocardiografía transtorácica o angio-TC pulmonar.

^dTroponinas cardíacas o péptidos natriuréticos.

presión positiva. Por lo tanto, la intubación solo se debe realizar cuando el paciente no tolere o sea incapaz de soportar la ventilación no invasiva. Siempre que sea factible, es preferible el uso de ventilación u oxigenación no invasiva mediante cánula nasal de alto flujo; cuando se use ventilación mecánica, se debe tener cuidado para limitar sus efectos hemodinámicos adversos. En particular, la presión intratorácica positiva inducida por ventilación mecánica puede reducir el retorno venoso y empeorar el bajo gasto cardíaco causado por insuficiencia del VD en pacientes con TEP de riesgo alto, por lo que se debe aplicar con precaución la presión espiratoria final positiva. Se debe usar volúmenes de corriente de aproximadamente 6 ml/kg de peso corporal magro para intentar mantener la meseta de presión inspiratoria final < 30 cmH₂O. Cuando la intubación sea necesaria, se debe evitar el uso de anestésicos más propensos a causar hipotensión.

6. TRATAMIENTO EN LA FASE AGUDA

6.1. Asistencia hemodinámica y respiratoria

6.1.1. Administración de oxígeno y ventilación

La hipoxemia es una de las características de la TEP grave y se debe fundamentalmente al desajuste entre ventilación y perfusión. La administración suplementaria de oxígeno está indicada para pacientes con TEP y una SaO₂ < 90%. La hipoxemia grave o la insuficiencia respiratoria refractarias a la administración convencional de oxígeno se puede explicar por la presencia de cortocircuito derecha-izquierda a través de un foramen oval permeable o comunicación interauricular⁶⁷. Se puede considerar también otras técnicas de oxigenación, como la oxigenoterapia de alto flujo (cánula nasal de alto flujo)^{236,237} y la ventilación mecánica (no invasiva o invasiva) en casos de inestabilidad extrema (como la parada cardíaca), teniendo en cuenta que la corrección de la hipoxemia no será posible sin reperfusión pulmonar simultánea.

Los pacientes con insuficiencia del VD son frecuentemente hipotensos o muy susceptibles a sufrir hipotensión grave durante la inducción de anestesia, la intubación o la ventilación con

6.1.2. Tratamiento farmacológico de la insuficiencia ventricular derecha aguda

La insuficiencia aguda del VD que produce bajo gasto cardíaco sistémico es la causa principal de muerte de los pacientes con TEP de riesgo alto. Los principios del tratamiento de la insuficiencia aguda del corazón derecho se han revisado en una declaración de la *Heart Failure Association* y el Grupo de Trabajo de la ESC sobre Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha⁶⁸. La [tabla 9](#) proporciona un resumen general de las actuales opciones de tratamiento para la insuficiencia aguda del VD.

Si la presión venosa central es baja, una carga de fluidos moderada (≥ 500 ml) puede servir para aumentar el índice cardíaco en pacientes con TEP aguda²³⁸. Sin embargo, el aumento de volumen puede producir la sobredistensión del VD y, como consecuencia, una reducción del gasto cardíaco sistémico²³⁹. Estudios experimentales indican que una expansión de volumen agresiva no produce beneficio alguno y puede empeorar la función del VD²⁴⁰. Una prudente carga de volumen puede ser apropiada cuando la PA baja se combina con la ausencia de presiones de llenado elevadas. La evaluación de la presión venosa central mediante ecografía de la VCI (una VCI pequeña o colapsable en el contexto de la TEP de riesgo alto indica un estado de volumen bajo)

Tabla 9

Tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha en la embolia pulmonar aguda de riesgo alto

Estrategia	Propiedades y uso	Advertencias
Optimización de volumen		
Administrar con precaución una carga de fluidos (salino o Ringer lactato) ≤ 500 ml durante 15–20 min	Considerar para pacientes con presión venosa central normal-baja (debido, p. ej., a hipovolemia concomitante)	La carga de fluidos puede dilatar excesivamente el VD, empeorar la interdependencia ventricular y reducir el GC ²³⁹
Vasopresores y agentes inotrópicos		
Norepinefrina, 0,2–1,0 $\mu\text{g/kg/min}$ ^{a0,240}	Aumenta la inotropía del VD y la PA sistémica, promueve las interacciones ventriculares positivas y restaura el gradiente de perfusión coronaria	La vasoconstricción excesiva puede empeorar la perfusión tisular
Dobutamina, 2–20 $\mu\text{g/kg/min}$ ²⁴¹	Aumenta la inotropía del VD, reduce las presiones de llenado	Puede agravar la hipotensión arterial cuando se usa solo, sin un vasopresor; puede desencadenar o agravar la arritmia
SopORTE circulatorio mecánico		
ECMO venoarterial/sopORTE vital extracorpóreo ^{251,252,258}	SopORTE rápido a corto plazo combinado con oxigenador	Complicaciones si se usa durante periodos más largos (> 5–10 días), como hemorragias e infecciones; no ofrece beneficios clínicos, excepto cuando se combina con embolectomía quirúrgica; requiere un equipo con experiencia

ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; GC: gasto cardíaco; PA: presión arterial; VD: ventrículo derecho.

^aSe usa epinefrina en la parada cardíaca.

©ESC 2018

o, como alternativa, mediante la monitorización de la presión venosa central puede ayudar a guiar la carga de volumen. Si se observan signos de presión venosa central elevada, se debe interrumpir la carga de volumen.

Con frecuencia es necesario el uso de vasopresores en paralelo con un tratamiento de reperfusión farmacológico, quirúrgico o intervencionista o mientras se espera a realizarlo. La norepinefrina puede mejorar los parámetros hemodinámicos sistémicos al mejorar la interacción sistólica ventricular y la perfusión coronaria, sin causar cambios en la resistencia vascular pulmonar²⁴⁰. Su uso debería limitarse a pacientes en *shock*. Según los resultados de series pequeñas, se puede considerar el uso de dobutamina para pacientes con TEP, índice cardiaco bajo y PA normal; sin embargo, aumentar el índice cardiaco puede agravar el desajuste entre la ventilación y la perfusión por la redistribución del flujo de vasos (parcialmente) obstruidos a vasos no obstruidos²⁴¹. Aunque datos de estudios experimentales indican que el levosimendán puede restaurar el acoplamiento ventriculoarterial en la TEP aguda al combinar la vasodilatación pulmonar con un aumento de la contractilidad del VD²⁴², no se ha demostrado su beneficio clínico.

Los vasodilatadores disminuyen la PA pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, pero puede empeorar la hipotensión y la hipoperfusión sistémica debido a la falta de especificidad de estos fármacos para la vasculatura pulmonar tras la administración sistémica (intravenosa). Aunque algunos estudios pequeños indican que la inhalación de óxido nítrico puede mejorar el estado hemodinámico y el intercambio gaseoso en los pacientes con TEP^{243–245}, hasta la fecha no se han probado su eficacia clínica ni su seguridad²⁴⁶.

6.1.3. Asistencia circulatoria mecánica y oxigenación

El uso temporal de asistencia cardiopulmonar mecánica, fundamentalmente oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO), puede ser útil para pacientes con TEP de riesgo alto y colapso circulatorio o parada cardíaca. Algunas series de pacientes pequeñas han descrito la supervivencia de pacientes críticos^{247–252}, pero hasta ahora ningún estudio clínico aleatorizado ha probado la eficacia y la seguridad de estos dispositivos en el contexto de la TEP de riesgo alto. El uso de ECMO se asocia con una alta incidencia de complicaciones y los resultados dependen tanto de la experiencia del centro como de la selección de los pacientes. Se debe considerar el aumento de riesgo hemorrágico relacionado con la necesidad de acceso vascular, particularmente en pacientes sometidos a trombolisis. Actualmente, el uso de ECMO como técnica individual combinada con anticoagulación es controvertido^{247,252}, y se debe considerar otras técnicas adicionales, como la embolectomía quirúrgica.

Se han publicado algunos casos con buenos resultados en los que se usó el catéter Impella® en pacientes en *shock* causado por TEP aguda^{253,254}.

6.1.4. Soporte vital avanzado en la parada cardíaca

La TEP aguda debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la parada cardíaca con ritmo no desfibrilable acompañada de disociación electromecánica. En la parada cardíaca causada presumiblemente por TEP aguda, se debe seguir las guías sobre soporte vital avanzado^{255,256}. La decisión de tratar la TEP aguda se debe tomar pronto, cuando aún es posible obtener un buen resultado. Se debe considerar el tratamiento trombolítico; una vez que se haya administrado un fármaco trombolítico, la reanimación cardiorrespiratoria debe continuar durante al menos 60–90 min antes de finalizar los intentos de reanimación²⁵⁷.

6.2. Anticoagulación inicial

6.2.1. Anticoagulación parenteral

En pacientes con probabilidad clínica alta o intermedia de TEP (véase la sección 4), se debe iniciar la anticoagulación mientras se espera el resultado de las pruebas diagnósticas. Normalmente la anticoagulación se inicia con heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea ajustada al peso o fondaparinux (tabla 5 del material adicional) o heparina no fraccionada (HNF) intravenosa. Según los datos farmacocinéticos (tabla 6 del material adicional)²⁵⁹, se puede alcanzar un efecto anticoagulante igualmente rápido con un anticoagulante oral no dependiente de la vitamina K (NACO), y estudios clínicos de fase III han demostrado la no inferioridad de la eficacia de una estrategia anticoagulante con un solo fármaco mediante dosis altas de apixabán durante 7 días o rivaroxabán durante 3 semanas^{259–261}.

La HBPM y el fondaparinux son preferibles a la HNF para la anticoagulación inicial en la TEP, ya que conllevan menor riesgo de hemorragia mayor y trombocitopenia inducida por heparina^{262–265}; además ninguno de los 2 fármacos requiere la monitorización de la concentración anti-Xa. Hoy el uso de HNF se restringe prácticamente a los pacientes con inestabilidad hemodinámica manifiesta o descompensación hemodinámica inminente, para los que será necesario el tratamiento de reperfusión primario. La HNF también está recomendada para pacientes con disfunción renal (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≤ 30 ml/min) u obesidad graves. Si se prescribe HBPM a pacientes con un CrCl de 15–30 ml/min, es preciso seguir un esquema de ajuste de dosis. La dosis de HNF se ajusta por el tiempo de tromboplastina parcial activado (tabla 7 del material adicional)²⁶⁶.

6.2.2. Anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K

Los NACO son moléculas pequeñas que inhiben directamente un factor activado de coagulación, que son la trombina en el caso del dabigatrán y el factor X para apixabán, edoxabán y rivaroxabán. Las características de los NACO empleados para el tratamiento de la TEP aguda se resumen en la tabla 6 del material adicional⁶. Debido a que su biodisponibilidad y su farmacocinética son predecibles, los NACO pueden administrarse a dosis fijas sin necesidad de monitorización sistemática. Comparados con los antagonistas de la vitamina K (AVK), los NACO tienen menos interacciones cuando se administran de forma concomitante con otros fármacos²⁵⁹. En estudios de fase III sobre ETEV, no se redujeron las dosis de dabigatrán, rivaroxabán o apixabán de los pacientes con disfunción renal leve-moderada (CrCl de 30–60 ml/min), mientras que las dosis de edoxabán fueron de 30 mg para estos pacientes. Los pacientes con $\text{CrCl} < 25$ ml/min fueron excluidos de los estudios sobre apixabán, mientras que aquellos con $\text{CrCl} < 30$ ml/min fueron excluidos de los que investigaron el rivaroxabán, el edoxabán y el dabigatrán (tabla 8 del material adicional).

Estudios de fase III sobre el tratamiento de la ETEV aguda (tabla 8 del material adicional), así como estudios sobre el tratamiento prolongado durante más de 6 meses (véase la sección 8), demostraron la no inferioridad de los NACO comparados con la combinación de HBPM y AVK para la prevención de la recurrencia de la ETEV sintomática o mortal, además de una reducción significativa de las tasas de hemorragias mayores²⁶⁷. Los diferentes regímenes de tratamiento se muestran en la tabla 8 del material adicional. En un metanálisis, la tasa de incidencia del objetivo de eficacia fue del 2,0% para los pacientes tratados con NACO y del 2,2% para los pacientes tratados con AVK (riesgo relativo [RR] = 0,88; IC95%, 0,74–1,05)²⁶⁸. Se produjeron hemorragias mayores en el 1,1% del grupo de NACO y el 1,7% del grupo de AVK (RR = 0,60;

IC95%, 0,41–0,88). Comparados con los pacientes tratados con AVK, la hemorragia mayor en localizaciones críticas fue menos frecuente en los pacientes tratados con NACO (RR = 0,38; IC95%, 0,23–0,62); particularmente, se observó una reducción significativa de las hemorragias intracraneales (RR = 0,37; IC95%, 0,21–0,68) y las mortales (RR = 0,36; IC95%, 0,15–0,87) en el grupo de NACO, comparado con el de AVK²⁶⁸.

Las opciones de tratamiento anticoagulante para la TEP en situaciones específicas, sobre las que no hay evidencia concluyente, se recogen en la [tabla 9](#) del material adicional.

La *European Heart Rhythm Association* actualiza regularmente las recomendaciones prácticas para el uso de NACO y el abordaje de las situaciones de emergencia relacionadas con su uso²⁵⁹.

6.2.3. Antagonistas de la vitamina K

Los AVK han sido el estándar de referencia en la anticoagulación oral durante más de 50 años. Cuando se administren AVK, la anticoagulación con HNF, HBPM o fondaparinux debe mantenerse en paralelo durante al menos 5 días y hasta que la razón internacional normalizada (INR) se mantenga en 2,0–3,0 durante 2 días consecutivos. El tratamiento con warfarina se puede iniciar a una dosis de 10 mg para pacientes más jóvenes (p. ej., < 60 años) y por lo demás sanos, y a una dosis ≤ 5 mg para pacientes de más edad²⁶⁹. La dosis diaria se ajusta según la INR durante los siguientes 5–7 días, con el objetivo de alcanzar una INR de 2,0–3,0. Una prueba farmacogenética puede aumentar la precisión de la dosificación de warfarina^{270,271}. Cuando se usan conjuntamente con parámetros clínicos, las pruebas farmacogenéticas pueden mejorar el control de la anticoagulación y reducir el riesgo de hemorragia, pero no reducen el riesgo de eventos tromboembólicos ni la mortalidad²⁷².

La implementación de un servicio estructurado dedicado a la anticoagulación (o consulta de anticoagulación) parece asociarse con un mayor tiempo en rango terapéutico y mejores resultados clínicos que con el control de la anticoagulación realizado por el médico de atención primaria^{273,274}. Por último, en pacientes seleccionados y entrenados adecuadamente, la automonitorización de los AVK se asocia con menos eventos tromboembólicos y mayor tiempo en rango terapéutico que con la práctica habitual²⁷⁵.

6.3. Tratamiento de reperfusión

6.3.1. Trombolisis sistémica

El tratamiento trombolítico actúa más rápidamente en la obstrucción pulmonar, la PAP y la RVP de los pacientes con TEP, comparado con la HNF sola; esta mejoría se acompaña de una reducción de la dilatación del VD en la ecocardiografía^{276–279}. El mayor beneficio se observa cuando el tratamiento se inicia en las primeras 48 h desde la aparición de los síntomas, aunque la trombolisis aún puede ser útil para pacientes que han tenido síntomas durante 6–14 días²⁸⁰. La trombolisis no fue eficaz en el 8% de los pacientes con TEP de riesgo alto, a juzgar por la persistencia de inestabilidad clínica y la falta de cambios en la disfunción del VD en la ecocardiografía a las 36 h²⁸¹.

Un metanálisis de estudios sobre trombolisis que incluyeron, entre otros, a pacientes con TEP de riesgo alto, definida fundamentalmente por la presencia de *shock* cardiogénico, mostró una reducción significativa del objetivo combinado de mortalidad y TEP recurrente ([tabla 10](#) del material adicional), pero con tasas de hemorragias graves del 9,9% y de hemorragia intracraneal del 1,7%²⁸².

El estudio PEITHO investigó el impacto del tratamiento trombolítico en pacientes normotensos con TEP de riesgo intermedio, definido como la presencia de disfunción del VD y aumento de troponinas¹⁷⁹. El tratamiento trombolítico se asoció con una reducción significativa del riesgo de descompensación o colapso hemodinámico, que fue paralela a un aumento del riesgo de hemorragia grave extracraneal e intracraneal¹⁷⁹. En este estudio, las tasas de mortalidad a los 30 días fueron bajas en ambos grupos de tratamiento, aunque algunos metanálisis muestran una reducción de la mortalidad relacionada con la TEP y por cualquier causa de hasta el 50–60% tras el tratamiento trombolítico en la categoría de riesgo intermedio ([tabla 10](#) del material adicional)^{282,283}.

La [tabla 10](#) recoge los regímenes y la dosificación de los fármacos aprobados para la TEP, así como las contraindicaciones de este tipo de tratamiento. La administración i.v. acelerada del activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA), 100 mg en 2 h, es preferible a las infusiones prolongadas de agentes trombolíticos de primera generación (estreptocinasa y urocinasa). Los informes preliminares sobre la eficacia y la seguridad del uso de dosis reducidas de rtPA^{284,285} requieren confirmación por evidencia firme

Tabla 10

Régimen, dosis y contraindicaciones del tratamiento trombolítico

Molécula	Régimen	Contraindicaciones a la fibrinólisis
rtPA	100 mg durante 2 h	Absolutas Historia de ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido Ictus isquémico en los 6 meses anteriores Neoplasma en el sistema nervioso central Traumatismo importante, cirugía o traumatismo craneal en las 3 semanas anteriores Diatesis hemorrágica Hemorragia activa Relativas Accidente isquémico transitorio en los 6 meses anteriores Anticoagulación oral Embarazo o primera semana del puerperio Zonas de punción no comprimibles Reanimación traumática Hipertensión refractaria (PA sistólica > 180 mmHg) Enfermedad hepática avanzada Endocarditis infecciosa Úlcera péptica activa
	0,6 mg/kg durante 15 min (dosis máxima 50 mg) ^a	
Estreptocinasa	250.000 UI como dosis de carga durante 30 min, seguido de 100.000 UI/h durante 12–24 h	
	Régimen acelerado: 1,5 millones de UI durante 2 h	
Urocinasa	4.400 UI/kg como dosis de carga durante 10 min, seguido de 4.400 UI/kg/h durante 12–24 h	
	Régimen acelerado: 3 millones de UI durante 2 h	

PA: presión arterial; rtPA: activador del plasminógeno tisular recombinante; UI: unidades internacionales.

^aEste es el régimen acelerado para el rtPA en la embolia pulmonar; no está oficialmente aprobado, aunque en algunas ocasiones se emplea en la inestabilidad hemodinámica extrema, como en la parada cardíaca.

antes de que se pueda establecer recomendaciones a este respecto. Se puede administrar HNF durante la infusión continua de alteplasa, pero se debe suspender durante la infusión de estreptocinasa o urocinasa⁶⁵. Se ha investigado también el uso de reteplasa²⁸⁶, desmoteplasa²⁸⁷ y tenecteplasa^{179,278,279}; por el momento, no se ha aprobado el uso de ninguno de estos agentes para la TEP aguda.

No está claro que la trombolisis precoz para la TEP aguda de riesgo intermedio o alto tenga impacto en los síntomas clínicos, la limitación funcional o la HPTEC en el seguimiento a largo plazo. Un estudio aleatorizado pequeño que incluyó a 83 pacientes mostró que la trombolisis puede mejorar la capacidad funcional a los 3 meses, comparada con la anticoagulación sola²⁷⁸. En el estudio PEITHO¹⁷⁹, se observaron síntomas leves (fundamentalmente disnea) persistentes en el 33% de los pacientes en el largo plazo (41,6 ± 15,7 meses)²⁸⁸. No obstante, la mayoría de los pacientes (el 85% del grupo de tenecteplasa y el 96% del grupo de placebo) tenían una probabilidad baja o intermedia (según la definición de la guía de la ESC)²⁸⁹ de HP persistente o de nueva aparición en el seguimiento ecocardiográfico²⁸⁸. En consecuencia, los hallazgos de este estudio no indican que la trombolisis tenga un papel en la prevención de secuelas a largo plazo de la TEP de riesgo intermedio (sección 10), si bien los datos están limitados por el hecho de que el seguimiento solo se realizó al 62% de la población del estudio.

6.3.2. Tratamiento percutáneo dirigido por catéter

La reperfusión mecánica se basa en la introducción de un catéter en las arterias pulmonares por vía femoral. Se usan diferentes tipos de catéteres (véase la [tabla 11](#) del material adicional) para la fragmentación mecánica o la aspiración de trombos o, más frecuentemente, para la técnica combinada de fragmentación de trombos mecánica o por ultrasonidos con la administración local de una dosis reducida de trombolíticos.

El conocimiento sobre la embolectomía dirigida por catéter se deriva en gran medida de registros y análisis conjuntos de series de casos^{290,291}. Las tasas totales de éxito del procedimiento (definido como estabilización hemodinámica, corrección de la hipoxia y supervivencia antes del alta) del tratamiento percutáneo dirigido por catéter en estos estudios alcanzan el 87%²⁹², aunque los resultados podrían estar sujetos a sesgos de publicación. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) comparó el tratamiento convencional con heparina sola frente al tratamiento dirigido por catéter, que combinó la fragmentación de trombos por ultrasonidos y la aplicación local de una dosis baja de trombolisis, en 59 pacientes con TEP de riesgo intermedio. En este estudio, la trombolisis asistida por ultrasonidos se asoció con una reducción mayor del cociente VD/VI, sin un aumento del riesgo de hemorragia²⁹³. Los datos de 2 estudios de cohortes prospectivos^{294,295} y un registro²⁹⁶ con un total de 352 pacientes muestran que esta técnica puede mejorar la función del VD, la perfusión pulmonar y la PAP en pacientes con TEP de riesgo intermedio o alto. La hemorragia intracraneal fue poco frecuente, pero la tasa de complicaciones hemorrágicas moderadas o graves según la clasificación GUSTO fue del 10% en una de estas cohortes²⁹⁴. Estos resultados deben interpretarse con cautela debido al número relativamente bajo de pacientes tratados, la falta de estudios que comparen directamente el tratamiento dirigido por catéter y la trombolisis sistémica y la falta de datos de ECA sobre resultados clínicos de eficacia.

6.3.3. Embolectomía quirúrgica

La embolectomía quirúrgica en la TEP aguda normalmente se realiza con *bypass* cardiopulmonar, sin pinzamiento transversal de la aorta ni parada cardiaca cardiopléjica, seguido de la incisión de las 2 arterias pulmonares más importantes y la retirada o succión

de coágulos de sangre. Informes recientes han comunicado resultados quirúrgicos favorables en la TEP de riesgo alto, con o sin parada cardiaca, y en algunos casos de TEP de riesgo intermedio^{297–300}. En los 174.322 pacientes hospitalizados entre 1999 y 2013 con diagnóstico de TEP en el estado de Nueva York, se compararon las tasas de supervivencia y recurrencia entre los pacientes tratados con trombolisis (n = 1.854) o con embolectomía quirúrgica (n = 257) como primera línea de tratamiento²⁹⁷. En términos generales, no hubo diferencias entre los 2 tipos de tratamiento de reperfusión en cuanto a la mortalidad a los 30 días (el 15 y el 13% respectivamente), pero la trombolisis se asoció con mayor riesgo de ictus y reintervención a los 30 días. No se encontró ninguna diferencia en términos de supervivencia actuarial a los 5 años, pero el tratamiento trombolítico se asoció con una tasa más elevada de TEP recurrente que requiere reingreso, comparado con la cirugía (el 7,9 frente al 2,8%). No obstante, en este estudio observacional retrospectivo, el tipo de tratamiento no se aleatorizó y los pacientes referidos a cirugía podrían haber sido seleccionados. Un análisis de la base de datos multicéntricos de la *Society of Thoracic Surgery* que incluía a 214 pacientes referidos a embolectomía quirúrgica por TEP de riesgo alto (n = 38) o intermedio (n = 176) reveló una tasa de mortalidad hospitalaria del 12%, con los peores resultados (32%) en el grupo que había sufrido una parada cardiaca preoperatoria²⁹⁹.

Estudios recientes al parecer respaldan la combinación de ECMO con embolectomía quirúrgica, particularmente para pacientes con TEP de riesgo alto que requieren o no reanimación cardiopulmonar. Entre los pacientes que se presentaron con TEP de riesgo intermedio (n = 28), TEP de riesgo alto sin parada cardiaca (n = 18) o TEP con parada cardiaca, las tasas de supervivencia hospitalaria y a 1 año fueron del 93 y el 91% respectivamente³⁰⁰.

6.4. Equipo de respuesta multidisciplinario para la embolia pulmonar

El concepto de los equipos de respuesta rápida multidisciplinarios para el abordaje y tratamiento de la TEP «grave» (TEP de riesgo alto y algunos casos de riesgo intermedio) surgió en Estados Unidos, con una aceptación creciente por parte de la comunidad médica e implementación en hospitales de Europa y el resto del mundo. La formación de equipos de respuesta para la TEP (PERT, de sus siglas en inglés) es recomendable, ya que así se abordan las necesidades de la atención sanitaria basada en sistemas modernos³⁰¹. Los PERT reúnen en el mismo equipo a especialistas de distintas disciplinas, entre las que se incluyen, por ejemplo, cardiología, neumología, hematología, medicina vascular, anestesiología, cuidados intensivos, cirugía cardiotorácica y radiología intervencionista. El equipo se reúne en tiempo real (cara a cara o mediante teleconferencia) para enriquecer el proceso de toma de decisiones, de modo que se pueda formular un plan de tratamiento y se facilite su implementación inmediata³⁰¹. La composición y el modo operativo de este tipo de equipos dependen de los recursos y la experiencia de cada centro para el tratamiento de la TEP aguda.

6.5. Filtros de la vena cava

El objetivo de la interrupción de la vena cava es prevenir de forma mecánica que coágulos venosos lleguen a la circulación pulmonar. La mayoría de los dispositivos que se usan actualmente se introducen por vía percutánea y se pueden retirar después de varias semanas o meses, o permanecer en su emplazamiento durante periodos largos si fuera necesario. Las indicaciones potenciales son la ETEV y la contraindicación absoluta para el tratamiento anticoagulante, la TEP recurrente a pesar de una anticoagulación adecuada y la profilaxis primaria para pacientes

con ETEV de riesgo alto. Otras indicaciones potenciales para el uso de filtros venosos, entre las que se incluye la presencia de trombos de libre flotación, no se han confirmado para los pacientes que no tienen contraindicaciones para la anticoagulación terapéutica.

Solo 2 estudios aleatorizados de fase III compararon la anticoagulación con o sin interrupción de la vena cava en pacientes con TVP, con o sin TEP asociada^{302–304}. En el estudio PREPIC, la inserción de un filtro venoso permanente se asoció con una reducción significativa del riesgo de TEP recurrente y un aumento significativo del riesgo de TVP, sin una diferencia significativa en los riesgos de ETEV recurrente o muerte^{303,304}. El estudio PREPIC-2 incluyó a 399 pacientes con TEP y trombosis venosa a los que se aleatorizó a tratamiento anticoagulante con o sin filtro recuperable de vena cava. En este estudio, la tasa de ETEV recurrente fue baja en ambos grupos y no se observaron diferencias entre grupos³⁰². Una revisión sistemática y un metanálisis de informes publicados sobre la eficacia y la seguridad de los filtros de vena cava incluyó 11 estudios con un total de total 2.055 pacientes que recibieron un filtro frente a 2.149 controles³⁰⁵. El implante de filtros de vena cava se asoció con una disminución del 50% de la incidencia de TEP y un aumento de alrededor del 70% del riesgo de TVP a lo largo del tiempo. No hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa ni en la relacionada con la TEP entre los pacientes que recibieron filtros venosos y los que no.

La indicación general para el uso de filtros venosos en pacientes con TVP proximal reciente (< 1 mes) y contraindicación absoluta para tratamiento anticoagulante se basa fundamentalmente en el riesgo de TEP recurrente percibido alto en este contexto y la falta de otras opciones de tratamiento.

Las complicaciones relacionadas con el uso de filtros de vena cava son frecuentes y pueden ser graves. Una revisión sistemática de la literatura reveló penetración de la pared venosa en 1.699 (19%) de 9.002 procedimientos; de estos casos, el 19% mostró implicación de órganos adyacentes y ≥ 8% de los pacientes tenían síntomas³⁰⁶. Las complicaciones mortales fueron raras (solo 2 casos), pero el 5% de los pacientes necesitaron una intervención mayor, como la retirada quirúrgica del filtro, la embolización o el implante endovascular de stents, la retirada endovascular del filtro permanente, o nefrostomía percutánea o implante de stent ureteral³⁰⁶. Otras complicaciones que se han comunicado son la fractura o embolización del filtro y la extensión ocasional de la TVP hasta la vena cava^{303,307,308}.

6.6. Recomendaciones para el tratamiento de la fase aguda de la embolia pulmonar de riesgo alto

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Está recomendado iniciar inmediatamente la anticoagulación con HNF, incluido un bolo intravenoso ajustado al peso, para los pacientes con TEP de riesgo alto	I	C
El tratamiento trombolítico sistémico está recomendado para la TEP de riesgo alto ²⁸²	I	B
Está recomendada la embolectomía pulmonar quirúrgica para pacientes con TEP de riesgo alto en los que la trombolisis está contraindicada o ha fracasado ^{d 281}	I	C
Se debe considerar el tratamiento percutáneo dirigido por catéter para pacientes con TEP de riesgo alto en los que la trombolisis está contraindicada o ha fracasado ^d	Ila	C

Se debe considerar la administración de norepinefrina y/o dobutamina para los pacientes con TEP de riesgo alto	Ila	C
Se puede considerar el uso de ECMO, combinado con embolectomía quirúrgica o tratamiento dirigido por catéter, para los pacientes con TEP y colapso circulatorio refractario o parada cardíaca ^{d0,252}	Ilb	C

©ESC 2018

ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; HNF: heparina no fraccionada; TEP: tromboembolia pulmonar.

^aVéase la tabla 4 para la definición de TEP de riesgo alto. Tras la estabilización hemodinámica del paciente, continúe con tratamiento anticoagulante al igual que en la TEP de riesgo intermedio o bajo (sección 6.7).

^bClase de recomendación.

^cNivel de evidencia.

^dDependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro.

6.7. Recomendaciones para el tratamiento de la fase aguda de la embolia pulmonar de riesgo intermedio o bajo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Inicio de la anticoagulación</i>		
Se recomienda iniciar inmediatamente la anticoagulación en pacientes con una probabilidad clínica alta o intermedia de TEP ^c , mientras se realizan las pruebas diagnósticas	I	C
Si se inicia la anticoagulación parenteral, se recomienda la administración de HBPM o fondaparinux (en lugar de HNF) para la mayoría de los pacientes ^{262,309–311}	I	A
Cuando se inicie la anticoagulación oral de pacientes con TEP elegibles para NACO (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán), se recomienda el uso de esta clase de fármacos en lugar de un AVK ^{260,261,312–314}	I	A
Cuando los pacientes reciben tratamiento con un AVK, se recomienda la combinación con anticoagulación parenteral hasta alcanzar una INR de 2,5 (intervalo 2,0–3,0) ^{315,316}	I	A
El uso de NACO no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal grave ^d , durante el embarazo y la lactancia, y para pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos ^{260,261,312–314}	III	C
<i>Tratamiento de reperfusión</i>		
Se recomienda el tratamiento trombolítico de rescate para pacientes con deterioro hemodinámico que reciben tratamiento anticoagulante ²⁸²	I	B
Como alternativa al tratamiento trombolítico de rescate, se debe considerar la embolectomía quirúrgica ^e o el tratamiento percutáneo dirigido por catéter ^e para pacientes con deterioro hemodinámico que reciben tratamiento anticoagulante	Ila	C

No se recomienda el uso sistemático de trombolisis sistémica primaria para pacientes con TEP de riesgo intermedio o bajo^{c,f0,179}

III

B

©ESC 2018

AVK: antagonista de la vitamina K; CrCl: aclaramiento de creatinina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; INR: razón internacional normalizada; NACO: anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TEP: tromboembolia pulmonar.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVéase la tabla 8 para la definición de la gravedad y el riesgo relacionado con la TEP.

^dEl dabigatán no está recomendado para pacientes con un CrCl < 30 ml/min. El edoxabán se debe administrar en dosis de 30 mg/día para los pacientes con CrCl de 15-50 ml/min y no está recomendado para pacientes con CrCl < 15 ml/min. El rivaroxabán y el apixabán se deben usar con precaución en pacientes con CrCl de 15-29 ml/min y no está recomendado para pacientes con un CrCl < 15 ml/min.

^eDependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro.

^fNo se ha establecido la relación riesgo-beneficio de la embolectomía quirúrgica y los procedimientos dirigidos por catéter para la TEP de riesgo intermedio o bajo.

6.8. Recomendaciones sobre los equipos de respuesta multi-disciplinarios para la embolia pulmonar

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar la formación de un equipo multidisciplinario y la implementación de un programa para el tratamiento de la TEP de riesgo alto y algunos casos de riesgo intermedio, dependiendo de los recursos y la experiencia del centro	Ila	C

©ESC 2018

TEP: tromboembolia pulmonar.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.9. Recomendaciones sobre los filtros de vena cava inferior

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar el uso de filtros de VCI en pacientes con TEP aguda y contraindicaciones absolutas para la anticoagulación	Ila	C
Se debe considerar el uso de filtros de VCI en casos de recurrencia de la TEP a pesar del tratamiento anticoagulante	Ila	C
No se recomienda el uso sistemático de filtros de VCI ^{302–304}	III	A

©ESC 2018

TEP: tromboembolia pulmonar; VCI: vena cava inferior.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.10. Recomendaciones sobre el alta precoz y el tratamiento domiciliario

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar el alta precoz y el tratamiento domiciliario para pacientes seleccionados con TEP de riesgo bajo, siempre que se pueda proporcionar adecuadamente atención ambulatoria y tratamiento anticoagulante ^{c0,178,206,317–319}	Ila	A

©ESC 2018

TEP: tromboembolia pulmonar.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVéase la sección 7 y la figura 6 para la clasificación de la TEP de riesgo bajo y la toma de decisiones.

7. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INTEGRADOS ADAPTADOS AL RIESGO

7.1. Estrategias diagnósticas

Se han propuesto y validado varias estrategias que combinan la evaluación clínica, la medición del dímero D en plasma y pruebas de imagen para el diagnóstico de la TEP. Estas estrategias se han probado en pacientes que se presentan con sospecha de TEP en el servicio de urgencias o durante el ingreso hospitalario^{101,164,171,320} y más recientemente en el entorno de atención primaria¹¹¹. La interrupción de la anticoagulación sin seguir una estrategia diagnóstica basada en la evidencia se asoció con un aumento significativo del número de episodios de ETEV y muerte súbita cardíaca a los 3 meses de seguimiento¹². Los algoritmos diagnósticos más directos para la sospecha de TEP (con o sin inestabilidad hemodinámica) se presentan en las figuras 4 y 5 respectivamente. No obstante, hay que señalar que el planteamiento diagnóstico ante la sospecha de TEP puede variar dependiendo de la disponibilidad de pruebas específicas y la experiencia en cada hospital y ámbito clínico.

La estrategia diagnóstica para la sospecha de TEP aguda durante el embarazo se trata en la sección 9.

7.1.1. Sospecha de embolia pulmonar con inestabilidad hemodinámica

La estrategia propuesta se ilustra en la figura 4. La probabilidad clínica es normalmente alta y el diagnóstico diferencial incluye taponamiento cardíaco, síndrome coronario agudo (SCA), disección aórtica, disfunción valvular aguda e hipovolemia. En esta situación, la prueba inicial más útil es la ETT a pie de cama, que puede aportar evidencia de disfunción del VD aguda cuando la TEP aguda es la causa de la descompensación hemodinámica del paciente. En pacientes muy inestables, la evidencia ecocardiográfica de disfunción del VD es suficiente para proceder inmediatamente a la reperfusión, sin esperar a que se realicen otras pruebas. Esta decisión se puede apoyar en la visualización de trombos en el corazón derecho, aunque esto sucede en raras ocasiones^{155,157,321,322}. Otra prueba complementaria a pie de cama es la ETE, que permite la visualización directa de trombos en la arteria pulmonar y sus ramas principales, sobre todo en pacientes con disfunción del VD. La ETE debe utilizarse con precaución en pacientes hipoxémicos. Además, la ecografía de compresión a pie de cama puede detectar TVP proximal. Tan pronto como se

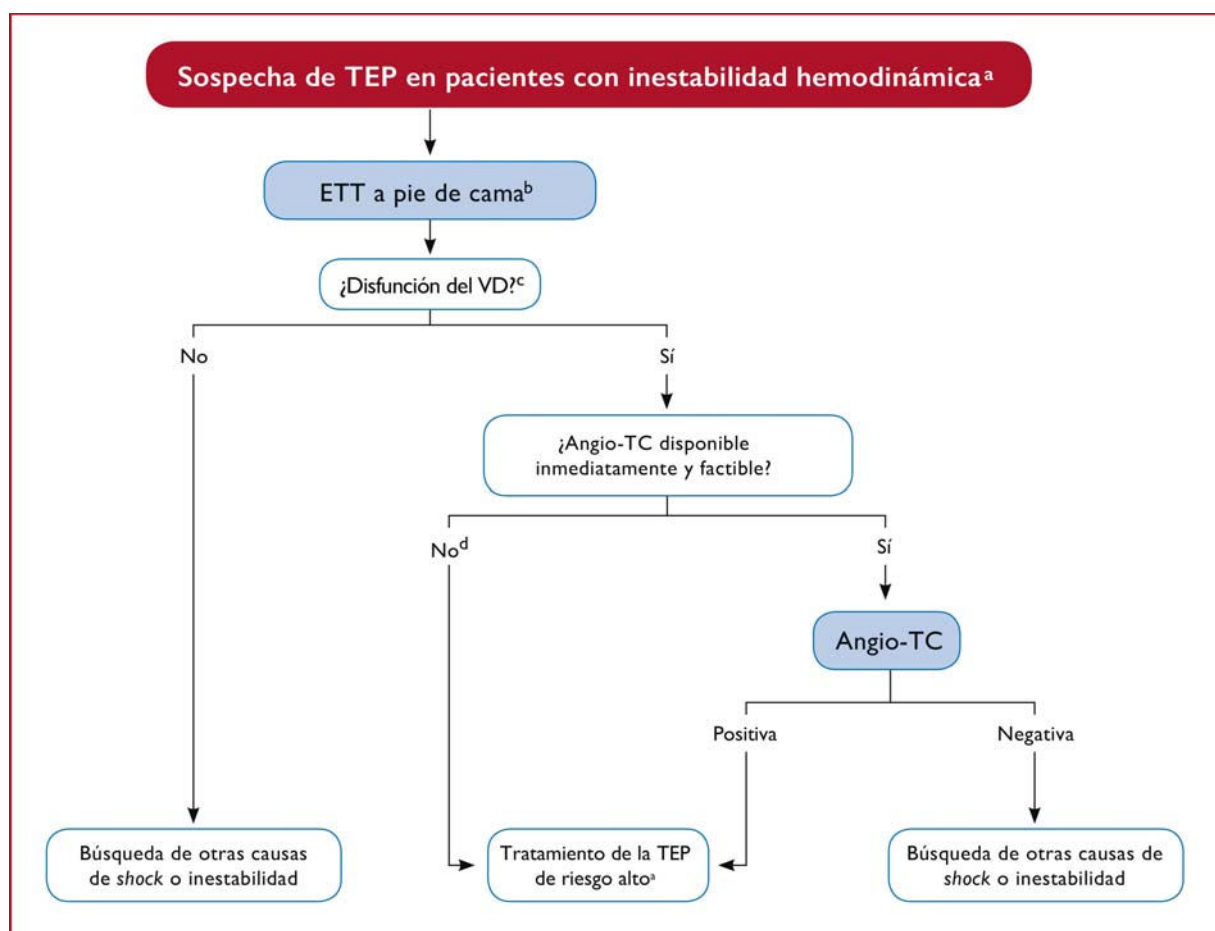


Figura 4. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de embolia pulmonar de riesgo alto que presentan inestabilidad hemodinámica. Angio-TC: angiotomografía computarizada; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

^aVéase la tabla 4 para la definición de inestabilidad hemodinámica y TEP de riesgo alto.

^bLas pruebas de imagen complementarias realizadas a pie de cama incluyen ETE, que puede detectar émbolos en la arteria pulmonar y sus ramas principales, y ecografía de compresión venosa bilateral, que puede confirmar la TVP y, por lo tanto, la ETEV.

^cEn una situación de emergencia de sospecha de TEP de riesgo alto, se refiere fundamentalmente a un cociente de diámetro VD/VI > 1,0; los hallazgos ecocardiográficos que indican disfunción del VD y los valores de corte correspondientes se representan gráficamente en la figura 3 y su valor pronóstico se recoge en la tabla 3 del material adicional.

^dIncluye los casos en los que la condición del paciente es tan crítica que solo permite pruebas diagnósticas a pie de cama. En estos casos, los hallazgos ecocardiográficos de disfunción del VD confirman la TEP de riesgo alto, para la que se recomienda tratamiento urgente de reperusión.

estabilice el paciente mediante tratamiento de apoyo, el diagnóstico debe confirmarse finalmente mediante angio-TC.

Para pacientes inestables que ingresan directamente en el laboratorio de cateterismos con sospecha de SCA, puede considerarse la angiografía pulmonar como procedimiento diagnóstico cuando se haya descartado el SCA y siempre que la TEP sea un diagnóstico probable, especialmente cuando el tratamiento percutáneo dirigido por catéter sea una opción terapéutica.

7.1.2. Sospecha de embolia pulmonar sin inestabilidad hemodinámica

7.1.2.1. Estrategia basada en la angiotomografía computarizada de tórax. La estrategia propuesta basada en la angio-TC se recoge en la figura 5. En pacientes que ingresan en el servicio de urgencias, la medición del dímero D en plasma es el primer paso lógico después de la evaluación de la probabilidad clínica, ya que permite descartar la TEP en alrededor del 30% de los pacientes. El dímero D no debe medirse en pacientes con una probabilidad clínica alta de

TEP, dado su bajo valor predictivo negativo en esta población³²³. Del mismo modo, tampoco es útil en pacientes hospitalizados, ya que el número de pacientes examinados necesario para obtener un resultado negativo clínicamente relevante es elevado.

En la mayoría de los centros, la angio-TC con multidetectores es la prueba de segunda línea para pacientes con concentraciones elevadas de dímero D y la prueba de primera línea para pacientes con una probabilidad clínica alta de TEP. La angio-TC se considera diagnóstica de TEP cuando muestra un coágulo al menos al nivel segmentario del árbol arterial pulmonar. Se han obtenido resultados falsos negativos de la angio-TC en pacientes con una probabilidad clínica alta de TEP¹¹⁵; no obstante, estas discrepancias no son frecuentes y el riesgo tromboembólico de estos pacientes a los 3 meses era bajo¹⁷¹. En consecuencia, la necesidad de realizar pruebas adicionales y su naturaleza siguen siendo cuestiones controvertidas en esta situación clínica.

7.1.2.2. Estrategia basada en la gammagrafía de ventilación/perfusión. En los hospitales que dispongan de gammagrafía V/Q, esta es una opción válida para los pacientes con valores de dímero D altos

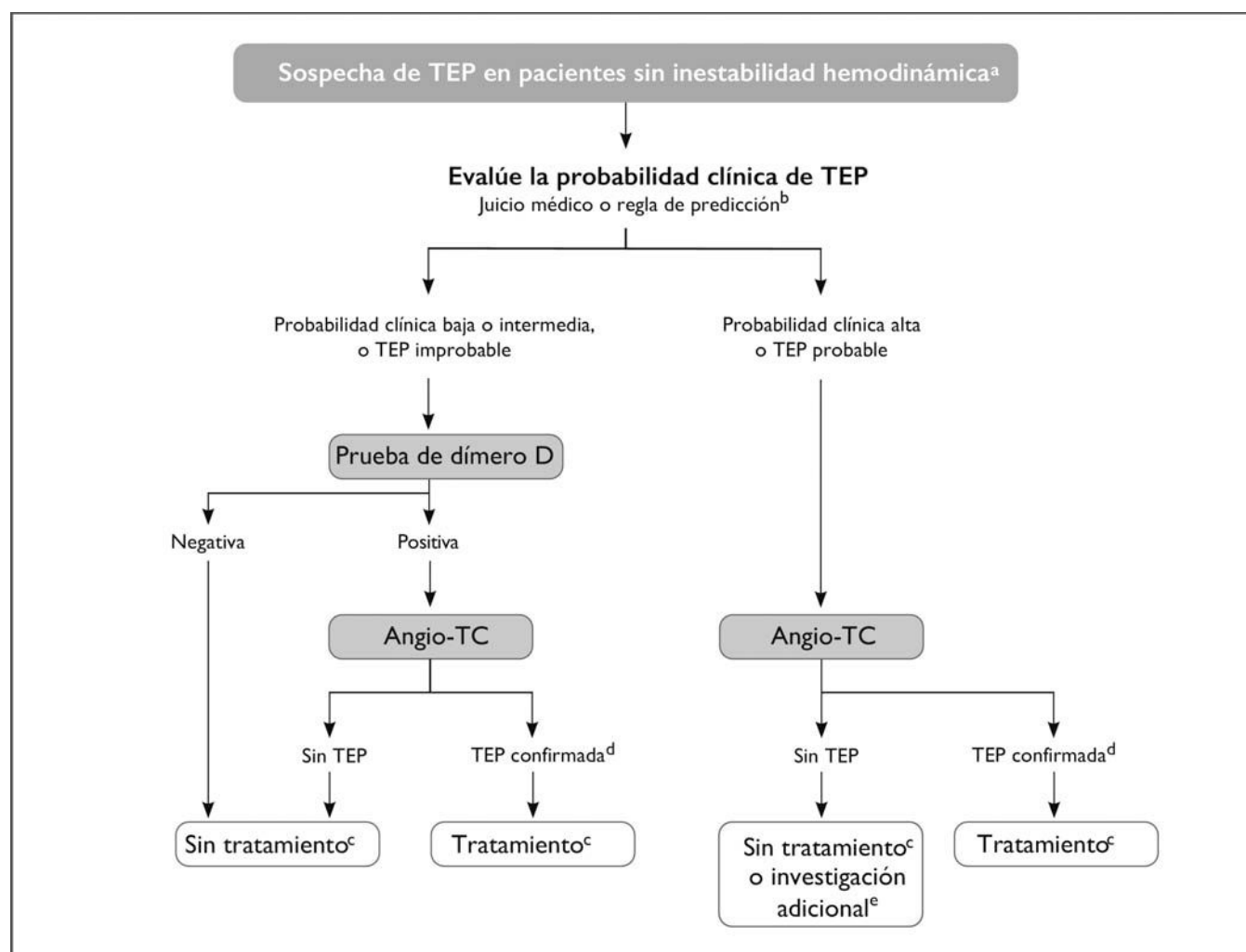


Figura 5. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de embolia pulmonar sin inestabilidad hemodinámica. TEP: tromboembolia pulmonar.

^aLa estrategia diagnóstica para mujeres embarazadas con sospecha de TEP aguda se trata en la sección 9.

^bSe puede usar 2 esquemas alternativos para la evaluación de la probabilidad clínica: un esquema de 3 niveles (probabilidad clínica definida como baja, intermedia o alta) o un esquema de 2 niveles (TEP improbable o TEP probable). Cuando se use un test de sensibilidad moderada, la medición del dímero D debe restringirse a los pacientes con una probabilidad clínica de TEP baja o improbable, mientras que las pruebas de alta sensibilidad también se pueden usar en pacientes con una probabilidad clínica de TEP intermedia, debido a su alta sensibilidad y su valor predictivo negativo. Nótese que la medición del dímero D en plasma tiene un uso limitado cuando la sospecha de TEP ocurre en pacientes hospitalizados.

^cEl tratamiento se refiere al tratamiento anticoagulante para la TEP.

^dLa angio-TC se considera diagnóstica cuando muestra TEP en un nivel segmentario o más proximal.

^eEn caso de angio-TC negativa en pacientes con una probabilidad clínica alta, se pueden considerar otras pruebas de imagen antes de descartar el tratamiento específico de la TEP.

y una contraindicación para la angio-TC. Además, la gammagrafía V/Q puede ser preferible a la angio-TC para evitar radiación innecesaria, en particular a pacientes jóvenes y mujeres, en las que la TC torácica puede aumentar el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida³²⁴. La gammagrafía V/Q es diagnóstica (con hallazgos normales o de alta probabilidad) en aproximadamente un 30-50% de los pacientes de urgencias que tienen sospecha de TEP^{75,122,134,325}. La proporción de gammagrafías V/Q diagnósticas es mayor en pacientes con radiografía de tórax normal, lo cual respalda su uso como prueba de imagen de primera línea para la TEP en pacientes jóvenes, dependiendo de su disponibilidad³²⁶. El número de pacientes con hallazgos no concluyentes se puede reducir si se tiene en cuenta la probabilidad clínica. Por lo tanto, los pacientes con una gammagrafía pulmonar no diagnóstica y baja probabilidad clínica de TEP tienen una prevalencia baja de TEP confirmada^{124,325} y el valor predictivo negativo de esta combina-

ción aumenta adicionalmente si la ecografía de compresión confirma la ausencia de TVP en extremidades inferiores. Cuando la gammagrafía V/Q muestra una probabilidad alta en un paciente con baja probabilidad clínica de TEP, se debe considerar la confirmación del diagnóstico mediante otras pruebas.

7.2. Estrategias de tratamiento

7.2.1. Tratamiento urgente de la embolia pulmonar de riesgo alto

El algoritmo para la estrategia terapéutica ajustada al riesgo en la TEP aguda se ilustra en la figura 6; además, se propone un algoritmo para el tratamiento urgente específico de los pacientes con sospecha de TEP aguda de riesgo alto en la figura 1 del material adicional. El tratamiento de reperusión primaria, que en la

mayoría de los casos es la trombolisis sistémica, es el de elección para los pacientes con TEP de riesgo alto. La embolectomía pulmonar quirúrgica o el tratamiento percutáneo dirigido por catéter son otras opciones de reperfusión para pacientes con contraindicaciones para la trombolisis, siempre que el hospital disponga de experiencia en uno de estos métodos y los recursos necesarios.

Después del tratamiento de reperfusión y de la estabilización hemodinámica de los pacientes que se recuperan de TEP de riesgo alto, la anticoagulación parenteral se puede cambiar por anticoagulación oral. Debido a que los pacientes de esta categoría de riesgo estaban excluidos de los estudios de fase III sobre el uso de NACO, no se puede determinar con base en evidencia el momento óptimo para esta transición y, por lo tanto, la decisión debe basarse en el juicio médico. Se debe seguir las especificaciones relativas a las dosis iniciales altas de apixabán o rivaroxabán (durante 1 y 3 semanas tras el diagnóstico de TEP respectivamente) o el periodo mínimo (5 días) de anticoagulación con heparina antes de cambiar a dabigatrán o edoxabán (consulte la tabla 8 del material adicional para los regímenes de tratamiento probados y aprobados).

7.2.2. Tratamiento de la embolia pulmonar de riesgo intermedio

En la mayoría de los casos de TEP aguda sin deterioro hemodinámico, la anticoagulación parenteral u oral (sin técnicas de reperfusión) es el tratamiento adecuado. Como se muestra en la [figura 6](#), se debe hospitalizar a los pacientes normotensos con al menos 1 indicador de aumento del riesgo relacionado con la TEP o con condiciones agravantes o comorbilidad. En este grupo, se debe monitorizar durante las primeras horas o días a los pacientes con signos de disfunción del VD en la ecocardiografía o angio-TC (representados gráficamente en la [figura 3](#)) junto con una prueba positiva de troponina, debido al riesgo inmediato de descompensación hemodinámica y colapso circulatorio¹⁷⁹. No se recomienda el tratamiento de reperfusión primario sistemático, particularmente dosis completas de trombolisis sistémica, ya que el riesgo de complicaciones hemorrágicas potencialmente mortales es demasiado alto para los beneficios estimados de este tratamiento¹⁷⁹. El tratamiento trombolítico de rescate o, como alternativas, la embolectomía quirúrgica o el tratamiento percutáneo dirigido por catéter deben reservarse para los pacientes en que aparecen signos de inestabilidad hemodinámica. En el estudio PEITHO, el tiempo medio entre la aleatorización y la muerte o la descompensación hemodinámica fue de $1,79 \pm 1,60$ días en el grupo de placebo (solo heparina)¹⁷⁹. Por ello parece razonable dejar a los pacientes con TEP de riesgo intermedio con tratamiento anticoagulante con HBPM durante los primeros 2 o 3 días y asegurarse de que siguen estables antes de cambiar a anticoagulación oral. Como se menciona en la sección anterior, se debe seguir las especificaciones sobre la dosis inicial alta de apixabán o rivaroxabán o el periodo mínimo de anticoagulación con heparina antes de cambiar a dabigatrán o edoxabán.

La tabla 9 del material adicional presenta propuestas de tratamiento anticoagulante y tratamiento general de la TEP aguda en situaciones clínicas específicas para las que no hay evidencia concluyente.

7.2.3. Tratamiento de la embolia pulmonar de riesgo bajo: triaje para el alta precoz y el tratamiento domiciliario

Como norma general, se puede considerar el alta precoz de un paciente con TEP aguda y la continuación del tratamiento anticoagulante en el domicilio siempre que se cumplan los 3 criterios siguientes: a) el riesgo de muerte precoz o complicaciones graves relacionadas con la TEP es bajo (sección 5); b)

ausencia de comorbilidad grave o agravantes (sección 5) que requieran la hospitalización del paciente, y c) el paciente puede recibir atención ambulatoria adecuada y tratamiento anticoagulante, teniendo en cuenta la adherencia del paciente estimada y las posibilidades que ofrecen el sistema de salud y la infraestructura social.

En estudios aleatorizados y estudios de cohortes prospectivos que investigaron la viabilidad y la seguridad del alta precoz y el tratamiento domiciliario de la TEP, se aplicaron estos principios, aunque con criterios o combinaciones ligeramente diferentes para asegurar el cumplimiento de estos 3 requisitos.

Los criterios de exclusión de Hestia (tabla 12 del material adicional) comprenden un conjunto de parámetros clínicos y preguntas que pueden obtenerse fácilmente a la cabecera del paciente. Abordan aspectos sobre la gravedad de la TEP, las comorbilidades y la viabilidad del tratamiento domiciliario. Cuando la respuesta a 1 o más preguntas es afirmativa, el paciente no puede recibir el alta precoz. En un estudio con un solo brazo de tratamiento que utilizó estos criterios para seleccionar a los candidatos a tratamiento domiciliario, la tasa de ETEV recurrente a los 3 meses fue del 2,0% (0,8–4,3%) de los pacientes con TEP aguda que recibieron el alta en las primeras 24 h³¹⁷. En un estudio posterior que incluyó a 550 pacientes aleatorizados a recibir el alta directamente según los criterios Hestia o a someterse a una prueba adicional de NT-proBNP y recibir el alta si los valores eran ≤ 500 pg/ml, el criterio de valoración primario (mortalidad a los 30 días relacionada con TEP o hemorragia, reanimación cardiopulmonar o ingreso en una unidad de cuidados intensivos) fue muy bajo en los 2 brazos del estudio. Los resultados indican que la determinación de péptidos natriuréticos tiene escaso valor adicional en pacientes candidatos a tratamiento domiciliario según los criterios Hestia, aunque el estudio no tenía potencia estadística suficiente para excluir esta posibilidad³¹⁸.

La escala PESI y su forma simplificada (tabla 7) también integran parámetros clínicos de la gravedad de la TEP y comorbilidades para valorar el riesgo de mortalidad total a los 30 días. Comparada con los criterios Hestia, la escala PESI está más estandarizada, pero contiene una lista menos exhaustiva de condiciones agravantes; además, la escala PESI excluye a todos los pacientes con cáncer de la categoría de bajo riesgo (compare la [tabla 7](#) con la [tabla 12](#) del material adicional). La escala PESI no se desarrolló inicialmente como instrumento para seleccionar a los candidatos a tratamiento domiciliario, pero se utilizó, en combinación con otros criterios de viabilidad, en un estudio que incluyó a 344 pacientes aleatorizados a tratamiento hospitalario o tratamiento ambulatorio de la TEP¹⁷⁸. En los primeros 90 días falleció 1 paciente (0,6%) de cada grupo¹⁷⁸.

En pacientes incluidos en estudios de cohortes prospectivos y tratados en el domicilio, con o sin un periodo corto de hospitalización, las tasas de recurrencia de la TEP, hemorragia mayor y muerte a los 3 meses fueron del 1,75, el 1,43 y el 2,83% respectivamente³²⁷. En resumen, la evidencia actual señala que tanto los criterios Hestia como las escalas PESI y PESIs son capaces de identificar de manera fiable a los pacientes que: a) tienen bajo riesgo relacionado con la TEP, y b) no tienen comorbilidad grave. Por lo tanto, se puede usar cualquiera de estos métodos para el triaje clínico según la experiencia y las preferencias del centro. En caso de aplicar una estrategia basada en las escalas PESI y PESIs, esta se debe combinar con la evaluación de la viabilidad del alta precoz y el tratamiento domiciliario; esta evaluación está integrada en los criterios Hestia.

Una decisión más difícil relativa al alta inmediata o precoz es si la exclusión de la TEP de riesgo intermedio solo por criterios clínicos es adecuada o es necesaria la evaluación de la disfunción del VD o el daño miocárdico (véase la sección 5) mediante una prueba de imagen o un biomarcador de laboratorio para

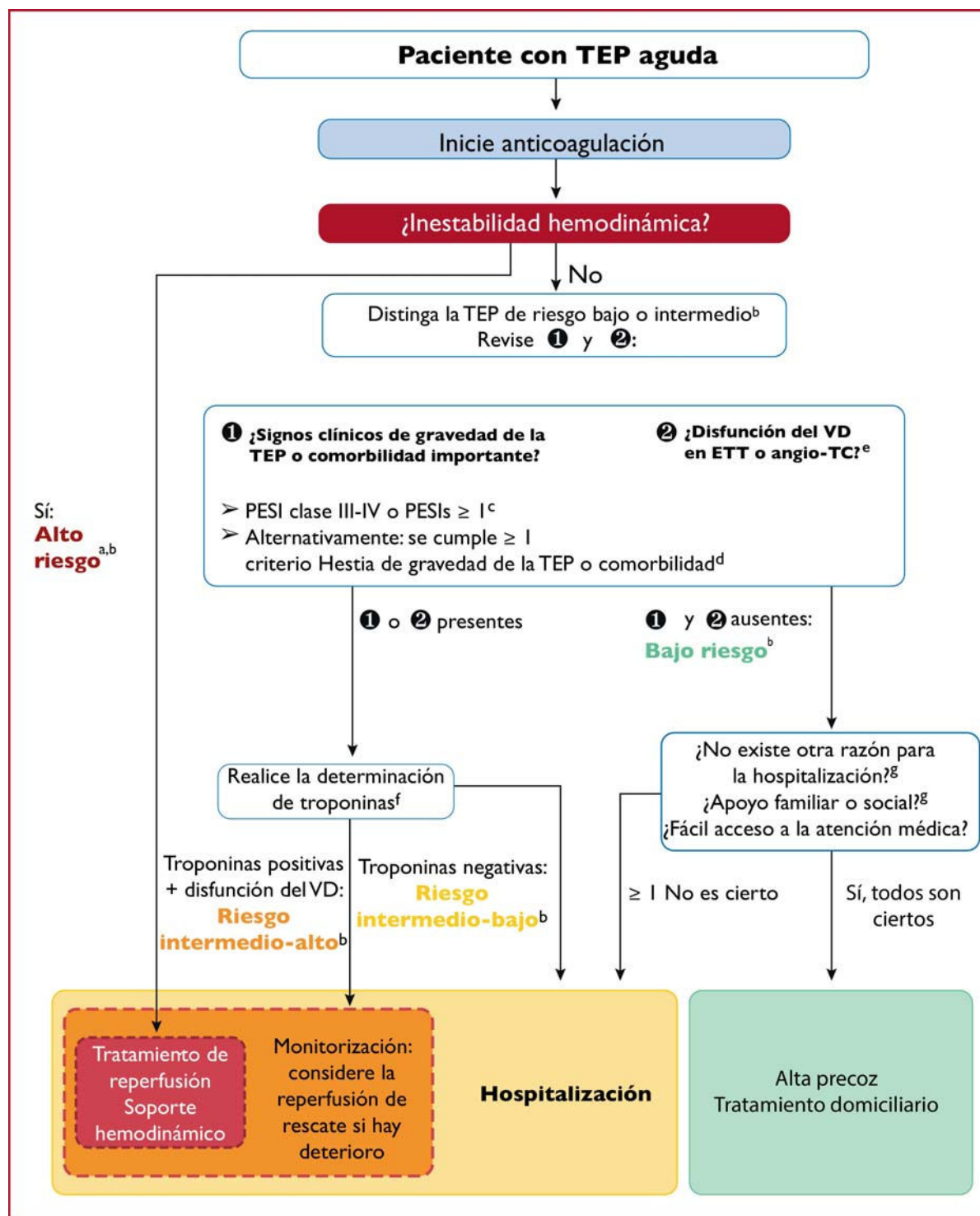


Figura 6. Ilustración central. Estrategia de tratamiento ajustada al embolia pulmonar aguda. ETT: ecocardiografía transtorácica; PESI: escala de gravedad de la embolia pulmonar; PESIs: escala simplificada de gravedad de la embolia pulmonar; TEP: tromboembolia pulmonar; VD: ventrículo derecho.

^aVéase también el algoritmo para el tratamiento urgente en el material adicional *on-line*.

^bConsulte la tabla 8 para la definición de TEP de riesgo algo, intermedio-alto, intermedio-bajo y bajo.

^cEl cáncer, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar crónica se incluyen en las escalas PESI y PESIs (tabla 7).

^dVéase la tabla 12 del material adicional para los criterios Hestia.

^eLos hallazgos de pruebas de imagen (ETT o angio-TC) con relevancia pronóstica en pacientes con TEP aguda se representan gráficamente en la figura 3.

^fDurante el diagnóstico inicial se podría haber realizado la determinación de troponinas cardíacas.

^gIncluido en los criterios Hestia.

proporcionar la máxima seguridad al paciente en este periodo precoz «vulnerable». Una revisión sistemática y un metanálisis de estudios de cohortes indican que la sensibilidad pronóstica aumenta adicionalmente cuando se combinan criterios clínicos (p. ej., PESI o PESIs) con hallazgos de pruebas de imagen o determinación de biomarcadores²³⁴. Un estudio multicéntrico prospectivo de tratamiento probó esta hipótesis e investigó la eficacia y la seguridad del alta precoz y el tratamiento ambulatorio con rivaroxabán en pacientes seleccionados mediante criterios clínicos y ausencia de disfunción del VD. En total, el estudio incluyó alrededor del 20% de los pacientes cribados con TEP no seleccionados. En el análisis provisional predefinido de 525 pacientes (el 50% de la población estimada), la tasa de ETEV sintomática o recurrente mortal a los 3 meses fue del 0,6% (margen superior del intervalo de confianza del 99,6%, 2,1%), lo cual permitió rechazar la hipótesis nula y terminar anticipadamente el estudio. Se produjo hemorragia mayor en 6 pacientes (1,2%) de la población de seguridad. No hubo ninguna muerte relacionada con la TEP³¹⁹. En vista de la evidencia disponible y teniendo en cuenta: a) el escenario catastrófico de una muerte prematura cuando a un paciente con TEP aguda se lo considera erróneamente en bajo riesgo solo por criterios clínicos y se le da el alta «demasiado pronto» (como se describió en un estudio que se terminó prematuramente)³²⁸, y b) la facilidad y el mínimo esfuerzo adicional que supone evaluar el tamaño y la función del VD mediante ecocardiografía o la angio-TC realizada para diagnosticar el episodio de TEP (sección 5)³²⁹, es prudente excluir la presencia de disfunción del VD y trombos en el corazón derecho cuando se planifique el alta inmediata o precoz (en las primeras 24–48 h) de los pacientes.

8. TRATAMIENTO CRÓNICO Y PREVENCIÓN DE LAS RECURRENCIAS

El objetivo de la anticoagulación tras la TEP aguda es completar el tratamiento del episodio agudo y prevenir la recurrencia de la ETEV en el largo plazo. Los regímenes y fármacos que se emplean actualmente para la fase inicial y los primeros meses de tratamiento anticoagulante se describen en la sección 6.

La mayoría de los estudios aleatorizados sobre la anticoagulación a largo plazo para la ETEV incluyeron a pacientes con TVP, con o sin TEP; solo 2 ECA se centraron específicamente en pacientes con TEP^{330,331}. La incidencia de la ETEV recurrente no parece depender de la manifestación clínica del primer evento (es decir, es similar tras la TEP y la TVP proximal). Sin embargo, en pacientes que han tenido TEP, la ETEV recurre más frecuentemente como TEP, mientras que en pacientes que han tenido TVP, esta suele recurrir con más frecuencia³³². Como consecuencia de ello, la tasa de mortalidad de la ETEV recurrente en pacientes que ya han tenido TEP es 2 veces mayor que la tasa de recurrencia de la ETEV tras la TVP^{333,334}.

Varios estudios clínicos de referencia evaluaron distintas duraciones del tratamiento anticoagulante con AVK para la ETEV^{330,331,335–337}. Los hallazgos de estos estudios permiten establecer las siguientes conclusiones. En primer lugar, todos los pacientes con TEP deben recibir tratamiento anticoagulante durante al menos 3 meses. Segundo, tras la retirada del tratamiento anticoagulante, el riesgo de recurrencia es similar al riesgo estimado si los anticoagulantes se suspenden después de 3–6 meses, comparado con periodos de tratamiento más largos (p. ej., 12–24 meses). Tercero, el tratamiento anticoagulante oral prolongado reduce el riesgo de recurrencia de la ETEV en al menos un 90%, pero este beneficio está contrarrestado parcialmente por el riesgo de hemorragia.

La anticoagulación oral es altamente efectiva para la prevención de la ETEV recurrente durante el tratamiento, pero no eliminan el riesgo de recurrencias posteriores a la suspensión del tratamiento^{330,331}. Considerando este hecho por un lado y el riesgo del tratamiento anticoagulante por otro, la cuestión clínica más importante es cómo seleccionar a los candidatos a anticoagulación prolongada o indefinidamente. La participación del paciente en el proceso de toma de decisiones es fundamental para optimizar y mantener la adherencia al tratamiento.

8.1. Valoración del riesgo de recurrencias tromboticas venosas

El riesgo de recurrencia de la ETEV tras la suspensión del tratamiento está relacionado con las características del episodio inicial de TEP (o, en un sentido más amplio, de la ETEV). Un estudio con seguimiento de los pacientes tras el primer episodio de TEP aguda mostró que la tasa de recurrencia tras la suspensión del tratamiento fue de alrededor del 2,5% anual tras la TEP relacionada con factores de riesgo transitorios frente al 4,5% anual tras la TEP ocurrida en ausencia de cáncer conocido, trombofilia conocida u otro factor de riesgo transitorio³³¹. Otros estudios prospectivos realizaron observaciones similares en pacientes con TVP³³⁷. En esta misma línea, estudios aleatorizados sobre anticoagulación realizados en los últimos 15 años y centrados en la prevención secundaria de la ETEV han clasificado a los pacientes en distintos grupos según el riesgo de recurrencia de la ETEV tras la interrupción del tratamiento anticoagulante. En términos generales, estos grupos están formados por: a) pacientes en los que se puede identificar un factor de riesgo importante, transitorio o reversible, frecuentemente cirugía mayor o traumatismo, como la causa del episodio agudo inicial; b) pacientes en los que el episodio inicial se puede explicar en parte por la presencia de un factor de riesgo menor, transitorio o reversible, o cuando persiste un factor de riesgo no maligno de trombosis; c) pacientes en los que el episodio inicial ocurrió en ausencia de un factor de riesgo identificable (en esta guía se evita el uso de términos como ETEV «no provocada» o «idiopática»); d) pacientes con 1 o más episodios previos de ETEV y pacientes con una enfermedad protrombótica importante y persistente, como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, y e) pacientes con cáncer activo³³⁸.

La [tabla 11](#) contiene ejemplos de factores de riesgo de ETEV transitorios o reversibles y persistentes, clasificados por el riesgo de recurrencia a largo plazo. Dado que el cáncer activo es un importante factor de riesgo de recurrencia de la ETEV, pero también de hemorragia durante el tratamiento anticoagulante³³⁹, la sección 8.4 está dedicada específicamente al tratamiento de la TEP para pacientes con cáncer.

En general, la valoración del riesgo de recurrencia de la ETEV tras la TEP aguda, en ausencia de un factor de riesgo transitorio o reversible importante, es una cuestión compleja. Aparte de los ejemplos recogidos en la [tabla 11](#), los pacientes portadores de algunas formas de trombofilia hereditaria, especialmente aquellos con déficit confirmado de antitrombina, proteína C o S y los pacientes con factor V Leiden o mutación de la protrombina G2010A homocigótica, suelen ser candidatos a anticoagulación crónica tras el primer episodio de TEP que se presenta sin un factor de riesgo reversible importante. Debido a sus posibles implicaciones, se puede considerar la realización de una prueba para la detección de trombofilia (que incluya anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulante lúpico)³⁴² para los pacientes que contraigan una ETEV a una edad joven (< 50 años) si no hay otro factor de riesgo identificable, y especialmente cuando esto ocurre en pacientes con antecedentes familiares de ETEV. En estos casos, la prueba puede ayudar a ajustar el régimen y la dosis del fármaco anticoagulante a largo plazo. Por otra parte, no existe evidencia del beneficio clínico

Tabla 11

Categorización de los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa basada en el riesgo de recurrencia a largo plazo

Riesgo estimado de recurrencia a largo plazo ^a	Categoría de los factores de riesgo de la TEP inicial ^b	Ejemplos ^b
Bajo (< 3% al año)	Factores importantes, transitorios o reversibles, asociados con un aumento de más de 10 veces del riesgo de ETEV inicial (comparado con pacientes sin este factor de riesgo)	Cirugía con anestesia general durante > 30 min Reposo en cama en el hospital (excepto para ir al servicio) ≥ 3 días debido a una enfermedad aguda o a la exacerbación aguda de una enfermedad crónica Traumatismo con fracturas
Intermedio (3-8% al año)	Factores transitorios o reversibles asociados con un aumento de menos de 10 veces del riesgo de ETEV inicial	Cirugía menor (anestesia general < 30 min) Ingreso hospitalario < 3 días por enfermedad aguda Tratamiento con estrógenos o anticonceptivos Embarazo o puerperio Reposo en cama fuera del hospital ≥ 3 días por enfermedad aguda Lesión en extremidades inferiores (sin fractura) asociada con movilidad reducida ≥ 3 días Vuelo de larga distancia
	Factores de riesgo persistentes no malignos	Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad autoinmunitaria activa
	Factor de riesgo no identificable	
Alto (> 8% al año)		Cáncer activo Uno o más episodios previos de ETEV en ausencia de un factor de riesgo importante, transitorio o reversible Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

©ESC 2018

ETEVI: enfermedad tromboembólica venosa; TEP: tromboembolia pulmonar.

^aSi la anticoagulación se suspende después de los primeros 3 meses (con base en los datos de Baglin et al.³⁴⁰ e Iorio et al.³⁴¹).^bLa categorización de los factores de riesgo del evento inicial de ETEVI se ajusta a la propuesta por la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*³³⁸. En la presente guía no se emplean los términos ETEVI «provocada», «no provocada» o «idiopática».

del tratamiento anticoagulante prolongado para los portadores del factor V Leiden heterocigótico o mutación de protrombina 20210A.

Se han desarrollado varios modelos de predicción para la evaluación del riesgo de recurrencia en pacientes individuales (tabla 13 del material adicional)^{343,344}. No están claros el valor clínico y, particularmente, las posibles implicaciones terapéuticas de estos modelos en relación con el uso de NACO.

8.2. Riesgo de hemorragia relacionada con la anticoagulación

Según los datos de estudios de cohortes realizados hace más de 15 años, la tasa de incidencia anual de hemorragia mayor de los pacientes tratados con AVK fue de alrededor del 3%³⁴⁵. Metanálisis de estudios de fase III centrados en los primeros 3-12 meses de tratamiento anticoagulante mostraron una reducción del 40%, aproximadamente, del riesgo de hemorragia mayor con el uso de NACO comparados con AVK³⁴⁶. El riesgo de una hemorragia importante es más alto durante el primer mes de tratamiento anticoagulante; después desciende y permanece estable. Según la evidencia disponible actualmente, los factores de riesgo incluyen: a) edad avanzada (especialmente > 75 años); b) hemorragia previa (si no se asocia con una causa reversible o tratable) o anemia; c) cáncer activo; d) ictus hemorrágico o isquémico previo; e) enfermedad renal o hepática crónica; f) tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos (que hay que evitar, siempre que sea posible); g) otras afecciones agudas o crónicas graves, y h) control inadecuado de la anticoagulación.

En la tabla 14 del material adicional se revisan las escalas de riesgo hemorrágico y su estado actual de validación. Se debe evaluar el riesgo hemorrágico de los pacientes, ya sea mediante el juicio implícito tras la evaluación de los factores de riesgo individuales o mediante una escala de riesgo, cuando se inicie el tratamiento anticoagulante. El riesgo se debe reevaluar periódica-

mente (p. ej., una vez al año en pacientes de riesgo bajo o cada 3-6 meses en pacientes con riesgo hemorrágico alto). La evaluación del riesgo hemorrágico se debe emplear para identificar y tratar factores de riesgo modificables; además, puede influir en la toma de decisiones sobre la duración, el régimen y la dosis del tratamiento anticoagulante tras la TEP aguda.

8.3. Régimen y duración del tratamiento con anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K y otros fármacos antitrombóticos no dependientes de la vitamina K

Todos los pacientes con TEP deben recibir tratamiento anticoagulante durante al menos 3 meses³⁴⁷. Después de este periodo, el balance entre el riesgo de recurrencia de la ETEVI y el riesgo de hemorragia, que se usaba para seleccionar a los candidatos a anticoagulación prolongada tras el primer episodio de ETEVI en la era de los AVK, está siendo revisado con base en las menores tasas de hemorragia asociada con el uso de NACO. Sin embargo, y a pesar de que estos fármacos han mejorado la seguridad respecto a los AVK, el tratamiento con NACO no está exento de riesgos. Estudios clínicos de fase III sobre el tratamiento prolongado de la ETEVI muestran que la tasa de hemorragia mayor puede ser de alrededor del 1% y la tasa de hemorragia no mayor clínicamente relevante (CRNM), de hasta el 6%. Las tasas de hemorragia pueden ser incluso más altas en la práctica clínica diaria^{348,349}.

Los estudios sobre el uso de NACO que investigaron el tratamiento prolongado de la ETEVI se resumen en la tabla 15 del material adicional. En todos los estudios, los pacientes con TEP constituyeron aproximadamente una tercera parte de la población total, mientras que las 2 terceras partes restantes estaban formadas por pacientes con TVP proximal, pero no TEP clínicamente manifiesta. Para ser incluidos en los estudios sobre el tratamiento prolongado, los pacientes tenían que completar el tratamiento anticoagulante inicial y a largo plazo.

En 2 estudios se comparó el dabigatrán frente a warfarina o placebo (tabla 15 del material adicional)³⁵⁰. En estos estudios, el dabigatrán fue no inferior a la warfarina para la prevención de la ETEV recurrente, sintomática y confirmada o la muerte relacionada con la ETEV, y fue más efectivo que el placebo para la prevención de la ETEV recurrente sintomática o la muerte por causa desconocida³⁵⁰. La tasa de hemorragia mayor fue del 0,9% con dabigatrán, frente al 1,8% con la warfarina (HR = 0,52; IC95%, 0,27–1,02)³⁵⁰.

El rivaroxabán se comparó con placebo o ácido acetilsalicílico (AAS) en 2 estudios que incluyeron a pacientes que habían completado un periodo de 6-12 meses de tratamiento anticoagulante tras un primer episodio de ETEV (tabla 15 del material adicional). El tratamiento con rivaroxabán (20 mg 1 vez al día) redujo la ETEV recurrente en aproximadamente el 80%, con una tasa de incidencia de hemorragia mayor o hemorragia CRNM del 6,0%, frente al 1,2% en el grupo de placebo³⁵¹. El rivaroxabán en dosis de 20 o 10 mg 1 vez al día se comparó con AAS (100 mg 1 vez al día) en 3.365 pacientes³⁵². Ambas dosis de rivaroxabán redujeron la ETEV sintomática recurrente, mortal o no mortal, en aproximadamente el 70%, comparadas con el AAS. No se observaron diferencias significativas en las tasas de hemorragia mayor o hemorragia CRNM entre las dosis de rivaroxabán y el AAS³⁵².

En otro estudio, se aleatorizó a pacientes con ETEV a tratamiento con 1 de 2 dosis diferentes de apixabán (2,5 o 5 mg 2 veces al día) o placebo tras haber completado 6-12 meses de anticoagulación inicial (tabla 15 del material adicional)³⁵³. Ambas dosis de apixabán redujeron la incidencia de ETEV sintomática recurrente o muerte por cualquier causa, comparado con placebo, sin problemas de seguridad³⁵³.

Los pacientes con alto riesgo hemorrágico —según el criterio del investigador, la historia médica del paciente y los resultados de las pruebas de laboratorio— fueron excluidos de los estudios sobre el tratamiento prolongado citados anteriormente; este fue también el caso en los estudios sobre AVK^{330,331}. Se debe tener en cuenta este hecho durante el triaje de los pacientes para anticoagulación prolongada con uno de los regímenes mencionados antes.

En un estudio aleatorizado sin enmascaramiento en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos de riesgo alto (resultado positivo triple para anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti-β₂-glucoproteína 1), el rivaroxabán se asoció con un aumento de la tasa de eventos tromboembólicos y hemorragia mayor, comparado con warfarina (para el criterio compuesto, HR = 6,7; IC95%, 1,5–30,5)³⁵⁴. Por el momento, los NACO no son una alternativa al tratamiento con AVK para pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

En 2 estudios que incluyeron un total de 1.224 pacientes, el tratamiento prolongado con AAS (después de completarse la anticoagulación oral estándar) se asoció con una reducción del 30–35% del riesgo de recurrencia, comparado con placebo (tabla 15 del material adicional)^{355,356}. No obstante, más recientemente, otro estudio demostró la superioridad de la anticoagulación con rivaroxabán (en dosis de 20 o 10 mg 1 vez al día) frente al AAS para la profilaxis secundaria de la recurrencia de la ETEV³⁵².

Un estudio aleatorizado con grupo de control con placebo evaluó la sulodexida (2 × 250 unidades lipasémicas 2 veces al día) para la prevención de la recurrencia en 615 pacientes con un primer evento de ETEV sin ningún factor de riesgo identificable, que habían completado 3–12 meses de tratamiento anticoagulante oral (tabla 15 del material adicional)³⁵⁷. La sulodexida redujo el riesgo de recurrencia en alrededor del 50%, sin un aumento aparente de las complicaciones hemorrágicas. En este estudio, sin embargo, solo el 8% de los pacientes tuvieron TEP como primer evento de la ETEV³⁵⁷.

8.4. Recomendaciones sobre el régimen y la duración del tratamiento anticoagulante tras la embolia pulmonar para pacientes sin cáncer

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la anticoagulación terapéutica durante al menos 3 meses para todos los pacientes con TEP ³⁴⁷	I	A
<i>Pacientes para los que se recomienda la suspensión de la anticoagulación después de 3 meses</i>		
Se recomienda la suspensión de la anticoagulación terapéutica oral después de 3 meses para los pacientes con un primer episodio de TEP/ETEV secundaria a un factor de riesgo importante transitorio o reversible ^{331,340,341}	I	B
<i>Pacientes para los que se recomienda la continuación de la anticoagulación después de 3 meses</i>		
El tratamiento anticoagulante oral indefinido está recomendado para pacientes que presentan ETEV recurrente (es decir, con al menos 1 episodio previo de TEP o TVP) que no está relacionada con un factor de riesgo importante transitorio o reversible ³⁵⁸	I	B
El tratamiento anticoagulante oral con un AVK indefinidamente está recomendado para pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos ³⁵⁹	I	B
<i>Pacientes para los que se debe considerar la continuación de la anticoagulación después de 3 meses^{c,d}</i>		
Se debe considerar continuar indefinidamente la anticoagulación oral de los pacientes con un primer episodio de TEP sin un factor de riesgo identificable ^{330,331,347,351–353}	IIa	A
Se debe considerar continuar indefinidamente la anticoagulación oral de los pacientes con un primer episodio de TEP asociada con un factor de riesgo persistente, excepto el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos ^{330,352,353}	IIa	C
Se debe considerar continuar indefinidamente la anticoagulación oral de los pacientes con un primer episodio de TEP asociada con un factor de riesgo menor transitorio o reversible ^{330,331,352}	IIa	C
<i>Dosis de NACO en la anticoagulación prolongada^e</i>		
Si se decide prolongar la anticoagulación oral tras el episodio de TEP en pacientes sin cáncer, se debe considerar la administración de dosis reducidas de un NACO (apixabán 2,5 mg 2 veces al día o rivaroxabán 10 mg al día) después de 6 meses de anticoagulación terapéutica ^{352,353}	IIa	A

Tratamiento prolongado con fármacos antitrombóticos alternativos		
Para los pacientes que rechazan o no toleran ninguna forma de anticoagulación oral, se puede considerar la administración de AAS o sulodexida para la profilaxis continua de la ETEV ^{355–357}	IIb	B
Seguimiento de los pacientes en tratamiento anticoagulante		
Para pacientes que reciben tratamiento anticoagulante prolongado, se recomienda reevaluar la tolerancia y la adherencia al tratamiento, la función hepática y renal y el riesgo hemorrágico a intervalos periódicos ²⁵⁹	I	C

©ESC 2018

AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antagonista de la vitamina K; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; NACO: anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSe debe evaluar el riesgo hemorrágico del paciente (véase la tabla 14 del material adicional sobre modelos de predicción) para identificar y tratar factores modificables del riesgo hemorrágico que, además, podrían influir en las decisiones sobre la duración, el régimen y la dosis del tratamiento anticoagulante.

^dConsulte la [tabla 9](#) del material adicional para las decisiones terapéuticas en situaciones clínicas específicas.

^eSi se elige dabigatrán o edoxabán para la anticoagulación prolongada tras la TEP, la dosis debe permanecer sin cambios, ya que no se ha investigado el uso de regímenes de dosis reducidas en estudios específicos^{313,350}.

^fEspecialmente para pacientes tratados con NACO.

8.5. Tratamiento de la embolia pulmonar en pacientes con cáncer

Cinco estudios aleatorizados compararon la HBPM frente al tratamiento convencional de la ETEV (heparina seguida de AVK) en la trombosis asociada a cáncer^{360–364}. En 2003, se documentó una reducción significativa de la recurrencia de la ETEV con HBPM comparada con el tratamiento convencional (AVK), sin un aumento de las complicaciones hemorrágicas³⁶². En un estudio más reciente, la administración a largo plazo de tinzaparina comparada con el tratamiento convencional no logró una reducción estadísticamente significativa de la tasa total de recurrencia de la ETEV (HR = 0,65; IC95%, 0,41–1,03); sin embargo, la tasa total de ETEV recurrente en el grupo de control fue más baja que la observada antes, probablemente como resultado de la inclusión de pacientes con un riesgo trombótico específico del cáncer más bajo³⁶⁰. En general, la HBPM redujo el riesgo de ETEV recurrente en un 40%, con un riesgo de hemorragia mayor similar al del tratamiento con AVK³⁶⁵. En consecuencia, la HBPM se ha convertido en el tratamiento estándar, aunque estos fármacos suponen un coste y una carga importante para los pacientes. Además, la tasa absoluta de ETEV recurrente sigue siendo alta con el tratamiento con HBPM (7–9%), comparada con la observada en pacientes sin cáncer con ETEV que reciben tratamiento convencional (1,5–3%)³⁶⁵.

Los NACO pueden hacer que el tratamiento de la ETEV sea más fácil y conveniente para los pacientes con cáncer, debido a que se administra vía oral a dosis fijas y su menor coste comparado con la HBPM. No obstante, solo el 3–9% de los pacientes incluidos en estudios de fase III sobre el uso de NACO para el tratamiento de la ETEV tenían cáncer concomitante^{260,261,312,314,351}. Un estudio aleatorizado sin enmascaramiento comparó el edoxabán con la HBPM para la prevención secundaria de la ETEV en 1.050 pacientes

con trombosis relacionada con cáncer (en su mayoría TEP sintomática o asintomática)³⁶⁶. El tratamiento con edoxabán (60 mg 1 vez al día o dosis reducida de 30 mg para sujetos con insuficiencia renal moderada, bajo peso corporal o que requerían inhibidores potentes de la glucoproteína P) se inició después de 5 días en tratamiento con HBPM y se mantuvo durante un periodo de al menos 6 meses. El edoxabán fue no inferior a la dalteparina para la prevención de la recurrencia de la ETEV o hemorragia mayor durante 12 meses tras la aleatorización (HR = 0,97; IC95%, 0,70–1,36). Se produjo hemorragia mayor en el 6,9% de los pacientes del grupo asignado a edoxabán y el 4% del grupo de dalteparina (diferencia en el riesgo, 2,9 puntos porcentuales; IC95%, 0,1–5,6). Esta diferencia parece que está relacionada con la alta tasa de hemorragias en pacientes con cáncer gastrointestinal asignados al grupo de edoxabán³⁶⁶. Se observaron resultados similares en un estudio piloto aleatorizado sin enmascaramiento que comparó rivaroxabán con dalteparina en 406 pacientes con ETEV y cáncer, de los que el 58% tenía metástasis³⁶⁷. El rivaroxabán se asoció con una reducción significativa del riesgo de ETEV recurrente (HR = 0,43; IC95%, 0,19–0,99). La tasa de hemorragia mayor, fundamentalmente gastrointestinal, acumulada a los 6 meses fue del 6% (IC95%, 3–11%) con rivaroxabán y el 4% (IC95%, 2–8%) con dalteparina (HR = 1,83; IC95%, 0,68–4,96). Las correspondientes tasas de hemorragia CRNM fueron del 13% (IC95%, 9–19%) y el 4% (IC95%, 2–9%) respectivamente (HR = 3,76; IC95%, 1,63–8,69)³⁶⁷.

Según la evidencia disponible actualmente, ya descrita, los pacientes con TEP aguda y cáncer, especialmente cáncer gastrointestinal, deben continuar el tratamiento con HBPM durante 3–6 meses. Esto también es aplicable a los pacientes para quienes el tratamiento oral no es viable debido a problemas de ingestión o absorción y aquellos con insuficiencia renal grave. En los demás casos, sobre todo los pacientes con bajo riesgo hemorrágico estimado y sin tumores gastrointestinales, la elección entre HBPM, edoxabán o rivaroxabán se deja a juicio del médico y la preferencia del paciente.

Debido al alto riesgo de recurrencia, los pacientes con cáncer deben recibir anticoagulación indefinidamente tras un primer episodio de ETEV. Aunque la evidencia disponible es escasa, cabe pensar que, una vez curado el cáncer, el riesgo de recurrencia disminuye y se podría suspender la anticoagulación. No obstante, la definición de curación del cáncer no siempre está clara. El riesgo de recurrencia de la TEP se investigó en un estudio de cohortes que incluyó a 543 pacientes y se validó en un conjunto independiente de 819 pacientes³⁶⁸. La escala propuesta para predecir el riesgo de recurrencia incluía cáncer de mama (–1 punto), metástasis de nódulos tumorales en fases I o II (–1 punto) y sexo femenino, cáncer de pulmón y ETEV previa (+1 punto cada uno). Los pacientes con una puntuación ≤ 0 tenían riesgo bajo (≤ 4,5%) y los que tenían una puntuación ≥ 1 estaban en una situación de riesgo alto (≥ 19%) de recurrencia de la ETEV durante los primeros 6 meses³⁶⁸.

Después de los primeros 3–6 meses, la extensión de la anticoagulación puede consistir en la continuación del tratamiento con HBPM o la transición a un anticoagulante oral. Dos estudios de cohortes evaluaron la seguridad del tratamiento extendido con HBPM (≤ 12 meses) para la trombosis relacionada con cáncer^{369,370}. En ambos estudios, la incidencia de complicaciones hemorrágicas fue más alta en los primeros meses, y después alcanzó una meseta que permaneció sin cambios a partir del sexto mes. Ante la falta de evidencia concluyente, la decisión de continuar con HBPM o cambiar a un AVK o un NACO se debe tomar de forma individualizada tras considerar el éxito de la terapia contra el cáncer, el riesgo estimado de recurrencia de la ETEV, el riesgo hemorrágico y la preferencia del paciente. Es imprescindible reevaluar periódicamente la relación entre el riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento anticoagulante.

Como se menciona en la sección 5, los filtros venosos están indicados principalmente cuando la anticoagulación no es posible

debido a la presencia de hemorragia activa o riesgo hemorrágico excesivo. Sin embargo, el riesgo de recurrencia de la ETEV en ausencia de anticoagulación es particularmente alto en los pacientes con cáncer, y la inserción de un filtro no debe retrasar el inicio de la anticoagulación tan pronto como se considere segura. No hay evidencia que respalde el uso de filtros venosos como tratamiento adjunto a la anticoagulación para pacientes con cáncer.

En varios estudios se observó que el porcentaje de pacientes que presentaron TEP sin ningún factor de riesgo identificable desarrollaron cáncer durante el primer año tras el diagnóstico³⁷¹. Como consecuencia, se investigó la estrategia más adecuada para obtener un diagnóstico precoz del cáncer oculto. Dos grandes estudios aleatorizados no lograron demostrar que la TC abdominal completa y la PET con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa eran capaces de detectar más casos de cáncer que un cribado menos exhaustivo de pacientes con ETEV no provocada^{372,373}. Por lo tanto, según la evidencia disponible, la búsqueda de cáncer oculto tras un episodio de ETEV puede restringirse a una meticulosa anamnesis, examen físico, pruebas básicas de laboratorio y radiografía de tórax (si no se realizó una angio-TC para el diagnóstico de la TEP)^{372,374,375}.

En pacientes con cáncer, la TEP secundaria debe tratarse como la TEP sintomática, aunque afecte a ramas segmentarias o más proximales, vasos subsegmentarios múltiples o un solo vaso subsegmentario en combinación con TVP detectable^{376,377}.

8.6. Recomendaciones sobre el régimen y la duración del tratamiento anticoagulante tras la embolia pulmonar para pacientes con cáncer activo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con TEP y cáncer, se debe considerar el tratamiento con HBPM subcutánea ajustada al peso durante los primeros 6 meses, en lugar de un AVK ^{360–363}	Ila	A
Se debe considerar el edoxabán como una alternativa a la HBPM subcutánea ajustada al peso para pacientes sin cáncer gastrointestinal ³⁶⁶	Ila	B
Se debe considerar el rivaroxabán como una alternativa a la HBPM subcutánea ajustada al peso para pacientes sin cáncer gastrointestinal ³⁶⁷	Ila	C
Para pacientes con TEP y cáncer, se debe considerar la continuación de la anticoagulación (después de los primeros 6 meses) ^c indefinidamente o hasta que se considere que el cáncer está curado ³⁷⁸	Ila	B
En pacientes con cáncer, se debe considerar el tratamiento de la TEP incidental del mismo modo que la TEP sintomática, siempre que afecte a ramas segmentarias o más proximales, vasos múltiples subsegmentarios o un solo vaso subsegmentario asociado con TVP confirmada ^{376,377}	Ila	B

©ESC 2018

AVK: antagonista de la vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cConsulte la [tabla 9](#) del material adicional sobre las decisiones terapéuticas después de los primeros 6 meses.

9. EMBOLIA PULMONAR Y EMBARAZO

9.1. Epidemiología y factores de riesgo de embolia pulmonar durante el embarazo

La TEP aguda sigue siendo una de las causas más importantes de muerte materna en países desarrollados^{379,380}. Por ejemplo, en Reino Unido e Irlanda, la trombosis y la embolia fueron las causas directas más comunes de muerte materna (muerte que se produce por el embarazo y no por una enfermedad preexistente) en el trienio 2013-15, con un total de 1,13 muertes por 100.000 embarazos (<https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrance-uk>). El riesgo de ETEV es más alto en mujeres embarazadas que en las no embarazadas de edad similar; este riesgo aumenta durante el embarazo y alcanza el nivel más alto en el puerperio³⁸¹. El riesgo basal relacionado con el embarazo aumenta adicionalmente en presencia de otros factores de riesgo de ETEV, entre ellos la fecundación *in vitro*: en un estudio transversal derivado de un registro sueco, la HR para la ETEV tras la fecundación *in vitro* fue 1,77 (IC95%, 1,41–2,23) en total y 4,22 (IC95%, 2,46–7,20) durante el primer trimestre de gestación³⁸². Otros factores de riesgo importantes y frecuentes son la ETEV previa, la obesidad, las comorbilidades médicas, la muerte fetal, la preeclampsia, la hemorragia posparto y la cesárea, por lo que es esencial realizar una evaluación documentada del riesgo³⁸³.

Las recomendaciones propuestas en la presente guía están en consonancia con las incluidas en la GPC ESC 2018 sobre el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo³⁸⁴.

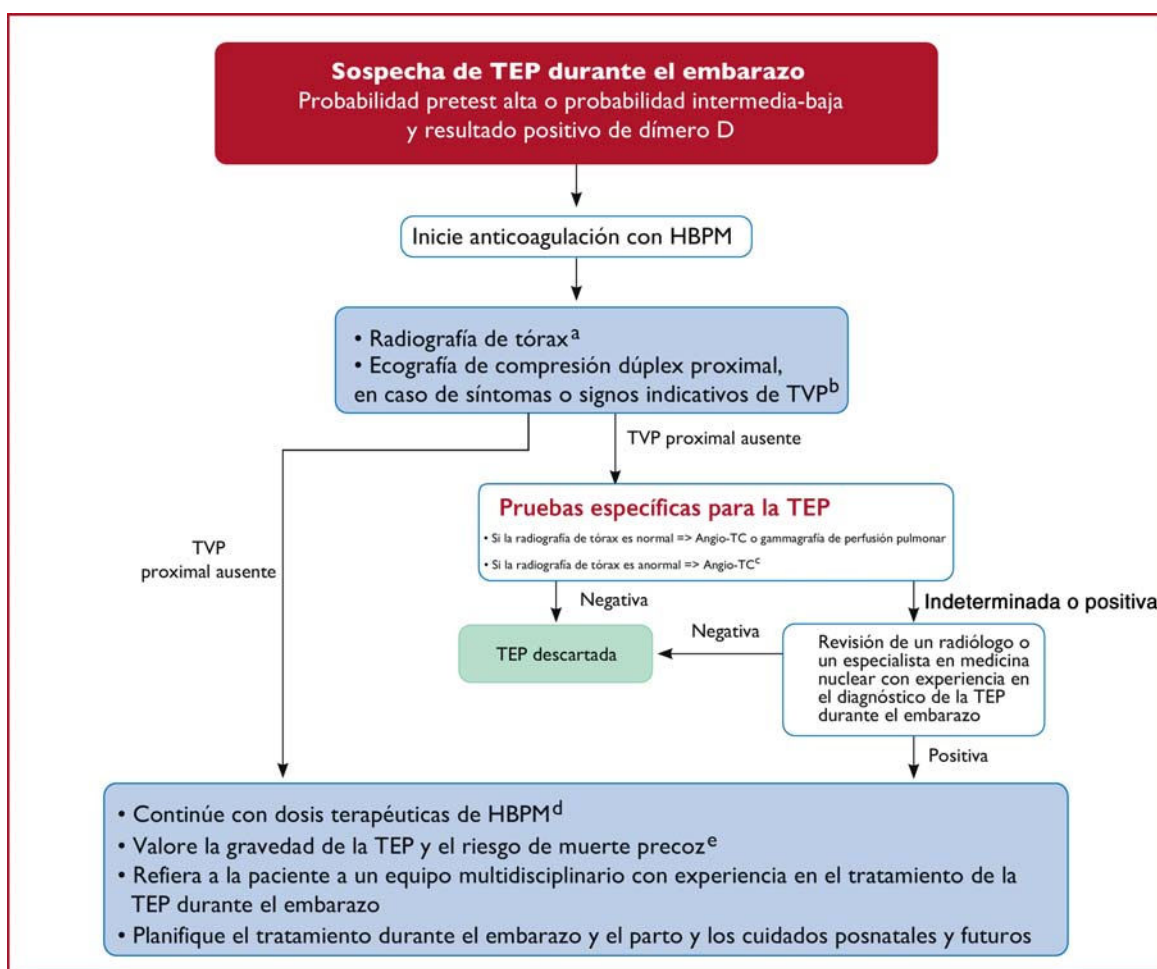
9.2. Diagnóstico de embolia pulmonar durante el embarazo

9.2.1. Reglas de probabilidad clínica y dímero D

El diagnóstico de la TEP durante el embarazo puede ser complejo, ya que los síntomas a menudo se superponen con los de un embarazo normal. La prevalencia total de la TEP confirmada es baja entre las mujeres examinadas por esta enfermedad y se sitúa entre el 2 y el 7%^{385–388}. Las concentraciones de dímero D aumentan continuamente durante la gestación^{389,390} y son superiores al umbral de exclusión de la ETEV en casi un cuarto de las mujeres durante el tercer trimestre de gestación³⁹⁰. Los resultados de un estudio de tratamiento multinacional y prospectivo de 441 embarazadas que se presentaron en servicios de urgencias con sospecha clínica de TEP indican que una estrategia diagnóstica basada en la evaluación de la probabilidad clínica, la medición del dímero D, una ecografía de compresión y una angio-TC puede excluir con seguridad la TEP en la gestación³⁸⁸. En este estudio, la exclusión de la TEP por un resultado negativo de dímero D (sin pruebas de imagen) fue posible en el 11,7% de las 392 mujeres que no tenían una probabilidad pretest alta (regla de Ginebra); este porcentaje se redujo al 4,2% en el tercer trimestre³⁸⁸. Otro estudio prospectivo de tratamiento evaluó la combinación del algoritmo YEARS adaptado a la gestación con las concentraciones de dímero D en 498 mujeres con sospecha de TEP durante el embarazo. La presencia de TEP se descartó sin angio-TC en mujeres en las que el riesgo se estimó bajo según el algoritmo y los resultados de dímero D. A los 3 meses, solo 1 mujer (0,21%; IC95%, 0,04–1,2) en la que se excluyó una TEP con el algoritmo sufrió una TVP poplítea y ninguna contrajo una TEP³⁹¹.

9.2.2. Pruebas de imagen

En la [figura 7](#) se propone un algoritmo para el examen de mujeres con sospecha de TEP durante el embarazo o en las



©ESC 2018

Figura 7. Estrategia diagnóstica para la sospecha de embolia pulmonar durante el embarazo y hasta 6 semanas después del parto. HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

^aSi la radiografía de tórax es anormal, considere otra causa alternativa para los síntomas torácicos.

^bLa TVP en venas pélvicas puede que no se descarte mediante ecografía de compresión. Si toda la pierna está inflamada o en presencia de dolor de glúteos u otros síntomas indicativos de trombosis pélvica, considere la venografía por resonancia magnética para descartar la TVP.

^cLa técnica de angio-TC debe garantizar una radiación fetal muy baja (véase la tabla 12).

^dRealice recuento sanguíneo completo (con medición de hemoglobina y recuento plaquetario) y calcule el aclaramiento de creatinina antes de la administración. Valore el riesgo hemorrágico y compruebe la ausencia de contraindicaciones.

^eVéase la tabla 8.

primeras 6 semanas del puerperio. La exposición a radiación de la madre y el feto es baja cuando se usan técnicas de imagen modernas (tabla 12)^{385,392–398}. Para la gammagrafía V/Q y la angio-TC, las dosis de radiación fetal son muy inferiores al umbral asociado con complicaciones fetales por radiación (50–100 mSv)^{399,400}. En el pasado, la angio-TC exponía la mama a una alta radiación^{395,401}; sin embargo, la tecnología ha evolucionado y hoy se puede usar diferentes técnicas para reducir la exposición a la radiación sin comprometer la calidad de la imagen, entre ellas la reducción de la cobertura anatómica del escáner³⁹³, reducción del kilovoltaje, uso de técnicas iterativas de reconstrucción y la reducción del componente de contraste de la angio-TC^{392,393}, por lo que las técnicas modernas de angio-TC pueden exponer la mama materna a una dosis media muy baja (3–4 mGy) (tabla 12)³⁹². El efecto en el riesgo de cáncer materno con las técnicas de angio-TC modernas es insignificante (el riesgo vitalicio de cáncer aumenta por un factor de 1,0003–1,0007); por lo tanto, no está justificado evitar el uso de angio-TC por el riesgo de cáncer materno³⁹⁴.

Tanto una gammagrafía de perfusión normal como una angio-TC negativa parecen ser igualmente seguras para excluir la TEP en

Tabla 12

Radiación estimada según el procedimiento para el diagnóstico de embolia pulmonar (basada en varias referencias)^{385,392–398}

Test	Exposición fetal a la radiación estimada (mGy) ^a	Exposición materna a la radiación estimada del tejido mamario (mGy) ^a
Radiografía de tórax	< 0,01	< 0,1
Gammagrafía de perfusión pulmonar con albúmina marcada con tecnecio-99m		
Dosis baja: ~40 MBq	0,02–0,20	0,16–0,5
Dosis alta: ~200 MBq	0,20–0,60	1,2
Gammagrafía de ventilación pulmonar	0,10–0,30	< 0,01
Angio-TC	0,05–0,5	3–10

©ESC 2018

Angio-TC: angiotomografía computarizada; TEP: tromboembolia pulmonar.

^aEn esta sección, la radiación absorbida se expresa en mGy para reflejar la exposición a la radiación de un solo órgano o del feto como resultado de varias técnicas diagnósticas, comparado con la tabla 6, en la que la dosis efectiva de radiación se expresa en milisieverts para reflejar la dosis efectiva en todos los órganos que han estado expuestos.

el embarazo, como indican los datos de series retrospectivas^{385,386,402–404}. Los resultados no concluyentes pueden ser un problema (un 4–33% de los estudios realizados)^{385,386,405}, especialmente hacia el final del embarazo⁴⁰⁵. Una encuesta reciente realizada en 24 centros de Reino Unido, que representó a una población de 15,5 millones de habitantes, reveló similares tasas de angio-TC y gammagrafías inadecuadas o indeterminadas, lo cual señala que la elección inicial de la prueba de imagen se determina mejor teniendo en cuenta la experiencia y los recursos del centro⁴⁰⁶.

La SPECT V/Q se asocia con una baja exposición materna y fetal a la radiación y es una técnica prometedora para el diagnóstico de la TEP en el embarazo⁴⁰⁷, aunque requiere más estudios antes de que se pueda incorporar de manera generalizada en algoritmos diagnósticos. En cuanto a la ARM, se desconocen los efectos a largo plazo del contraste con gadolinio en el feto. En pacientes no gestantes, a menudo se obtienen imágenes técnicamente inadecuadas y la tasa de estudios no concluyentes es alta¹⁴⁰, por lo que el uso de esta técnica para el diagnóstico o la exclusión de la TEP durante el embarazo no se puede recomendar de momento. La angiografía pulmonar convencional conlleva una exposición del feto a la radiación significativamente mayor (2,2–3,7 mSv) y debería evitarse durante el embarazo⁴⁰⁰.

El diagnóstico de TEP erróneo es un problema potencial que puede tener consecuencias importantes a lo largo de la vida para una mujer embarazada, entre las que se incluye el riesgo de hemorragia durante el parto, la retirada de la terapia anti-conceptiva con estrógenos y la necesidad de tromboprofilaxis durante futuros embarazos. Por lo tanto, durante la gestación es tan importante no asignar un diagnóstico erróneo como evitar que el diagnóstico de TEP pase inadvertido.

9.3. Tratamiento de la embolia pulmonar en el embarazo

La anticoagulación con HBPM es el tratamiento de elección de la TEP durante el embarazo³⁸⁴. Al contrario que los AVK y NACO, la HBPM no atraviesa la placenta y, por lo tanto, no conlleva riesgo de hemorragia fetal o teratogenicidad. Además, aunque la HNF también es segura durante el embarazo, la farmacocinética de la HBPM es más predecible y el perfil de riesgo, más favorable^{408–411}. Aunque ningún ECA ha evaluado la dosis óptima de HBPM para el tratamiento de la TEP durante la gestación, datos publicados recientemente indican que la dosis puede ser similar a la que reciben pacientes no gestantes, con tomas 1 o 2 veces al día y regímenes ajustados al peso corporal al inicio de la gestación^{408,410}. Para la mayoría de las pacientes gestantes que reciben tratamiento con HBPM^{412,413}, no se ha determinado el beneficio clínico de la medición seriada de la actividad anti-Xa para guiar la dosificación del tratamiento. Es importante recordar que: a) la HBPM tienen un perfil farmacocinético predecible, b) faltan datos sobre los niveles óptimos de la actividad anti-Xa, y c) la propia prueba tiene limitaciones⁴¹⁴. Además, no hay datos firmes sobre el beneficio clínico y el peligro potencial del ajuste de las dosis de HBPM según el peso durante el embarazo. Por lo tanto, la monitorización de la actividad anti-Xa debería reservarse para casos específicos de alto riesgo, tales como la ETEV recurrente, la insuficiencia renal y las mujeres en los extremos de peso corporal.

El uso de HNF se ha asociado con trombocitopenia inducida por heparina y osteoporosis. No se ha determinado si el riesgo de pérdida ósea aumenta, y en qué medida, con el uso de HBPM. En un reciente estudio observacional de cohortes, en el que la densidad mineral ósea se midió mediante radioabsorciometría de doble energía 4–7 años después del último parto en 152 mujeres (92 de

ellas recibieron tratamiento prolongado con HBPM durante el embarazo), la densidad ósea de la columna lumbar fue similar en las tratadas con HBPM y las de control tras el ajuste por factores de confusión potenciales. No se reportaron osteoporosis ni fracturas osteoporóticas⁴¹⁵.

Se puede considerar el uso de fondaparinux en caso de alergia o respuesta adversa a la HBPM, aunque no hay evidencia firme y se ha demostrado transferencia leve a través de la placenta⁴¹⁶. Los AVK atraviesan la placenta y se asocian con embriopatía bien definida durante el primer trimestre. La administración de AVK en el tercer trimestre puede dar lugar a hemorragia fetal y neonatal, así como desprendimiento placentario. La warfarina puede asociarse con anomalías del sistema nervioso central del feto durante toda la gestación. Los NACO están contraindicados para las pacientes gestantes⁴¹⁷.

El tratamiento del parto y el alumbramiento requiere una atención particular. Para las mujeres tratadas con HBPM se debe considerar seriamente la planificación del parto, en colaboración con un equipo multidisciplinario, para evitar el parto espontáneo mientras la paciente recibe dosis completas de anticoagulación. Se desconoce la incidencia de hematoma medular tras la anestesia regional en mujeres gestantes tratadas con anticoagulantes. Cuando se considere la anestesia regional para mujeres tratadas con HBPM, deben transcurrir como mínimo 24 h desde la última dosis de HBPM antes de proceder a la punción medular o epidural (asumiendo que la función renal es normal e incluyendo la evaluación del riesgo de las mujeres en los extremos de peso corporal).

En situaciones de riesgo alto, como por ejemplo las de pacientes con TEP reciente, se recomienda reemplazar la HBPM por HNF al menos 36 h antes del parto. La infusión de HNF debe suspenderse 4–6 h antes de la hora prevista del parto y el tiempo de tromboplastina parcial activado debe ser normal (es decir, no prolongado) antes de iniciarse la anestesia regional⁴¹⁸.

No hay datos suficientes que permitan establecer el momento óptimo para reinstaurar la administración de HBPM en el puerperio^{419,420}. Esto dependerá del tipo de alumbramiento y de la evaluación del riesgo trombótico frente al riesgo hemorrágico que debe realizar un equipo multidisciplinario. No se debe administrar HBPM durante al menos las primeras 4 h tras la retirada del catéter epidural; en la decisión sobre el momento y la dosis, se debe tener en cuenta si la punción epidural fue traumática y el perfil de riesgo de la paciente. Por ejemplo, se puede considerar la administración de una dosis profiláctica posoperatoria de HBPM (tras una operación cesárea) cuando hayan transcurrido al menos 4 h desde la retirada del catéter epidural y esperar un intervalo de 8–12 h entre la dosis profiláctica y la siguiente dosis terapéutica. Se recomienda la estrecha colaboración entre obstetra, anestesista y médico responsable.

El tratamiento anticoagulante debe administrarse durante al menos 6 semanas después del parto y con una duración total del tratamiento de 3 meses. Se puede administrar HBPM y warfarina a mujeres lactantes; no se recomienda el uso de NACO⁴¹⁷.

La TEP de riesgo alto potencialmente mortal es un evento raro, pero que puede ser devastador. Una revisión sistemática reciente incluyó 127 casos de TEP grave durante el embarazo (y hasta 6 semanas después del parto) tratadas con trombolisis, trombectomía o ECMO⁴²¹. Se incluyeron casos de TEP de riesgo alto o intermedio y el 23% de las mujeres sufrieron parada cardíaca. Las tasas publicadas de supervivencia fueron del 94 y el 86% tras la trombolisis y la trombectomía quirúrgica respectivamente; no obstante, estas tasas favorables podrían reflejar sesgos de publicación. Tras la trombolisis, se produjo hemorragia mayor en el 18 y el 58% de los casos durante el embarazo y el puerperio respectivamente⁴²¹. Por último, la muerte fetal ocurrió en el 12 y el

20% de los casos tras la trombolisis y la trombectomía respectivamente⁴²¹. No se debe administrar tratamiento trombolítico en el periodo periparto, excepto en los casos de TEP potencialmente mortal. La HNF se usa típicamente para el tratamiento de la TEP aguda de riesgo alto.

Aunque las indicaciones para el uso de filtros de vena cava son similares a las de los pacientes no gestantes (sección 6), no hay suficiente experiencia sobre su uso durante el embarazo y el riesgo asociado con el procedimiento podría estar aumentado.

Las propuestas para el tratamiento anticoagulante de la TEP en situaciones específicas, entre las que se incluye la gestación, para las que no existe evidencia concluyente, se resumen en la [tabla 9](#) del material adicional.

9.3.1. Papel de un equipo cardiológico multidisciplinario durante el embarazo

Un equipo de profesionales multidisciplinario debería colaborar en la planificación de la atención médica antes, durante y después del parto de las pacientes con enfermedad cardiovascular, incluida la TEP. El mayor número posible de los miembros de este equipo debería tener experiencia en el tratamiento de la TEP durante el embarazo y el puerperio. Es aconsejable disponer de protocolos de actuación médica acordados conjuntamente (cuando los plazos lo permitan) para mantener una comunicación efectiva (se muestra un ejemplo en la [figura 7](#)).

9.4. Embolia por líquido amniótico

La embolia por líquido amniótico (ELA) es una complicación rara que ocurre durante el embarazo y poco después del parto. Sigue siendo una de las más importantes causas directas de muerte materna (es decir, la muerte causada por el embarazo más que por una enfermedad preexistente) en países desarrollados⁴²². El diagnóstico de la ELA es complejo debido a que se basa primordialmente en el diagnóstico clínico por exclusión. Ser conscientes de la enfermedad, el diagnóstico precoz y el soporte vital intensivo tiene una importancia crítica. La ELA se caracteriza por un deterioro cardiovascular o respiratorio súbito, a menudo acompañado de coagulación intravascular diseminada⁴²², que ocurre durante el embarazo o después del parto^{423,424}. Su incidencia es de aproximadamente 2-7 casos cada 100.000 maternidades, con una tasa de mortalidad de 0,5-6 muertes cada 100.000 partos^{422,425,426}. Las tasas de mortalidad publicadas varían, lo cual refleja la complejidad del diagnóstico y la rareza de la enfermedad. En un estudio retrospectivo realizado en California, que incluyó más de 3,5 millones de alumbramientos, se observó una tasa de mortalidad del 13%, similar a otros estudios de Estados Unidos y Canadá⁴²⁵. Asimismo, un estudio prospectivo reciente en una población de Reino Unido a la que se aplicaron criterios de validación mostró una tasa de mortalidad del 19%⁴²². La literatura reciente señala que, entre los factores de riesgo de ELA, se incluyen trastornos cardíacos, cerebrovasculares o renales preexistentes, placenta previa, polihidramnios, muerte fetal, corioamnionitis, trastornos hipertensivos, parto instrumentado y cesárea^{422,425}. El tratamiento de la ELA es de apoyo y se basa o en cuidados de emergencia de alta calidad tras la identificación y el diagnóstico de la enfermedad, con tratamiento inmediato de la hemorragia y la coagulopatía⁴²³. La concienciación sobre esta enfermedad debe formar parte integral de la formación de los médicos implicados y de los algoritmos de urgencias.

9.5. Recomendaciones sobre la embolia pulmonar en el embarazo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Diagnóstico		
Se recomienda la evaluación diagnóstica formal con métodos validados en caso de sospecha de TEP durante el embarazo o en el puerperio ^{388,391}	I	B
Se debe considerar la medición del dímero D y el uso de reglas de probabilidad clínica para descartar la TEP durante el embarazo o el puerperio ^{388,391}	Ila	B
Para las embarazadas con sospecha de TEP (particularmente si tienen síntomas de TVP), se debe considerar la ecografía de compresión venosa para evitar radiación innecesaria ³⁸⁸	Ila	B
Se debe considerar la gammagrafía de perfusión o la angio-TC (con un protocolo de dosis bajas de radiación) para descartar la sospecha de TEP en mujeres embarazadas; la angio-TC es la técnica de primera elección cuando la radiografía de tórax es anormal ^{385,386}	Ila	C
Tratamiento		
Una dosis terapéutica fija de HBPM basada en el peso durante la fase temprana de la gestación es el tratamiento recomendado para la TEP de la mayoría de las embarazadas que no presentan inestabilidad hemodinámica ^{408,410}	I	B
Se debe considerar la trombolisis o la embolectomía quirúrgica para las embarazadas con TEP de riesgo alto ⁴²¹	Ila	C
No se recomienda la inserción de una aguja espinal o epidural, excepto cuando hayan transcurrido al menos 24 h desde la última dosis terapéutica de HBPM	III	C
No se recomienda la administración de HBPM durante las primeras 4 h desde la retirada de un catéter epidural	III	C
No se recomienda la administración de NACO durante el embarazo o la lactancia	III	C
Embolia por líquido amniótico		
Se debe considerar la embolia por líquido amniótico en mujeres embarazadas o en el puerperio que sufren parada cardíaca, hipotensión mantenida o deterioro respiratorio sin una causa justificada, especialmente si se acompaña de coagulación intravascular diseminada ^{422,425,426}	Ila	C

HBPM: heparina de bajo peso molecular; NACO: anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

10. SECUELAS A LARGO PLAZO DE LA EMBOLIA PULMONAR

En la mayoría de los supervivientes a una TEP, la permeabilidad del lecho arterial pulmonar se restaura en los primeros meses tras el episodio agudo, por lo que no es necesario realizar sistemáticamente angio-TC de seguimiento a los pacientes tratados por TEP⁴²⁷. En otros pacientes, sin embargo, los trombos se vuelven persistentes y organizados, lo que en casos raros da lugar a HPTEC, una vasculopatía obstructiva potencialmente mortal. La rareza de esta afección contrasta con el número relativamente alto de pacientes que refieren disnea persistente o deterioro del estado físico durante varios meses después de la TEP aguda. Por ello, los objetivos de una estrategia de seguimiento eficiente tras la TEP deben ser: *a)* proporcionar una atención médica adecuada a los pacientes con síntomas persistentes (rehabilitación basada en ejercicio, tratamiento de comorbilidades, educación conductual y modificación de los factores de riesgo), y *b)* detectar precozmente la HPTEC para derivar al paciente a pruebas diagnósticas adicionales e instaurar el tratamiento específico.

10.1. Síntomas persistentes y limitación funcional tras la embolia pulmonar

Estudios de cohortes realizados en la última década (resumidos por Klok et al.)⁴²⁸ revelan que a menudo persisten o empeoran la disnea y el deterioro del estado físico a los 6 meses y hasta 3 años después del episodio agudo de TEP. El porcentaje de pacientes que refiere peor estado de salud a los 6 meses de seguimiento que en el momento del diagnóstico de TEP varía ampliamente, entre el 20 y el 75%^{429–431}. Se pueden identificar los siguientes parámetros y hallazgos basales como predictores de disnea de esfuerzo en el seguimiento a largo plazo tras la TEP: edad avanzada, comorbilidad cardíaca o pulmonar, índice de masa corporal alto y antecedente de tabaquismo⁴²⁹, PAP sistólica alta y disfunción del VD en el momento del diagnóstico^{430,432,433}, y obstrucción vascular pulmonar residual al alta⁴³⁴.

Más recientemente, un estudio de cohortes prospectivo reclutó en 5 hospitales canadienses entre 2010 y 2013 a 100 pacientes, que tuvieron 1 año de seguimiento⁴³⁵. Hasta un 47% de los pacientes tuvieron una capacidad aeróbica máxima reducida, definida como un consumo pico de oxígeno < 80% del valor previsto en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET). Este resultado funcional se asoció con una peor calidad de vida relacionada con la salud y peores puntuaciones de la disnea, además de una reducción significativa de la distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha⁴³⁵. Entre los predictores independientes de una reducción de la capacidad funcional de ejercicio y la calidad de vida a lo largo del tiempo se incluyen el sexo femenino, un índice de masa corporal alto, el antecedente de enfermedad pulmonar, las presiones sistólicas de arterias pulmonares más altas en el ecocardiograma a los 10 días y un mayor diámetro de la arteria pulmonar más importante en la angio-TC basal⁴³⁶. Hay que señalar que los resultados de las pruebas de función pulmonar y estudios ecocardiográficos en el seguimiento se mantuvieron generalmente dentro de los límites de lo normal, en pacientes con y sin la capacidad aeróbica máxima reducida⁴³⁵. La ausencia de una asociación entre el deterioro de la capacidad de ejercicio y la dilatación o disfunción persistente del VD también se observó en un estudio de 20 supervivientes a TEP masiva o submasiva⁴³⁷.

En conjunto, estudios de cohortes antiguos y más recientes señalan que la pérdida de condición física, particularmente en presencia de un peso corporal excesivo y comorbilidad cardiopulmonar, es en gran medida la causa de la disnea y los signos de limitación funcional que a menudo se observan tras la TEP aguda. Esto también significa que, al menos en la mayoría de los casos, el

mal rendimiento físico no parece que se pueda atribuir a la presencia de trombos residuales grandes ni a HP o disfunción del VD persistente o progresiva. Los estudios prospectivos a gran escala actualmente en curso podrían ayudar a identificar mejor los predictores del deterioro funcional o hemodinámico tras la TEP aguda y sus posibles implicaciones en el diseño de programas de seguimiento⁴³⁸.

Como se menciona en la sección 6, no está claro que el tratamiento de reperfusión precoz, especialmente la trombolisis, tenga impacto en los síntomas clínicos, la limitación funcional o la HP persistente o de nueva aparición en el seguimiento a largo plazo de la TEP. Por lo tanto, la prevención de las secuelas a largo plazo de la TEP, por el momento, no justifica el tratamiento trombolítico en la fase aguda de la TEP.

10.2. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

10.2.1. Epidemiología, fisiopatología e historia natural

La HPTEC es una enfermedad causada por la obstrucción persistente de las arterias pulmonares por trombos organizados, que lleva a la redistribución del flujo y el remodelado secundario del lecho pulmonar microvascular. Se ha estimado una incidencia acumulada de HPTEC de un 0,1–9,1% en los primeros 2 años tras un episodio de TEP sintomática; el amplio margen de error probablemente se deba a sesgos de referencia, ausencia de síntomas tempranos y la dificultad de diferenciar la TEP aguda de los síntomas de HPTEC preexistente^{439,440}. Un estudio observacional prospectivo para el cribado y la detección de HPTEC incluyó a pacientes con TEP aguda en 11 centros suizos desde marzo de 2009 hasta noviembre de 2016. El cribado de HPTEC se realizó a los 6, 12 y 24 meses mediante un algoritmo que incluía una llamada telefónica para valorar la disnea, ETT, cateterismo de corazón derecho y confirmación radiológica de la HPTEC. De los 508 pacientes examinados a lo largo de 2 años, la incidencia de la HPTEC después de un evento de TEP fue de 3,7/1.000 pacientes/año, con una incidencia acumulada en 2 años del 0,79%⁴⁴¹. En Alemania, la incidencia de la HPTEC en 2016 se estimó en 5,7/millón de adultos⁴⁴².

El rasgo principal de la HPTEC es la transformación fibrótica de trombos arteriales pulmonares que causa obstrucción mecánica fija en las arterias pulmonares y lleva a un exceso de flujo en el lecho arterial pulmonar abierto. Este hecho, junto al aporte de flujo colateral a los segmentos vasculares distales a las oclusiones pulmonares desde arterias sistémicas, contribuye al remodelado microvascular, y causa un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar⁴⁴³. Debido a su compleja fisiopatología, no existe una correlación clara entre el grado de obstrucción encontrado en pruebas de imagen y parámetros hemodinámicos, que se pueden deteriorar en ausencia de TEP recurrente⁴⁴⁴.

Dos estudios históricos evaluaron la supervivencia en pacientes con HPTEC antes de la disponibilidad de tratamiento quirúrgico. En ambos estudios, una PAP media > 30 mmHg se relacionó con una baja supervivencia, similar a la observada en la hipertensión arterial pulmonar idiopática^{445,446}.

Los factores de riesgo y las entidades predisponentes que se asocian más frecuentemente con la HPTEC se recogen en la [tabla 13](#). En un registro internacional, el 75% de los pacientes tenían antecedente de TEP aguda⁴⁴⁷. Entre las entidades y comorbilidades asociadas, se incluyen trastornos trombofílicos, especialmente el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y elevación del factor de coagulación VIII, cáncer, historia de esplenectomía, enfermedad inflamatoria intestinal, *shunt* ventriculoauricular e infección de vías intravenosas y dispositivos permanentes, como marcapasos.

Tabla 13

Factores de riesgo y entidades predisponentes a la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Hallazgos relacionados con el episodio de TEP aguda (obtenidos durante el diagnóstico)	Enfermedades crónicas concomitantes y entidades predisponentes a la HPTEC (documentadas en el diagnóstico de TEP o en el seguimiento a los 3-6 meses)
Episodios previos de TEP o TVP	Cortocircuito (<i>shunt</i>) ventriculoauricular
Trombos grandes en la arteria pulmonar en la angio-TC	Vías intravenosas o marcapasos con infección crónica
Signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar o disfunción del VD ^a	Antecedente de esplenectomía
Hallazgos en la angio-TC indicativos de enfermedad tromboembólica crónica preexistente ^b	Alteraciones trombofílicas, particularmente síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y cifras altas del factor VIII de coagulación
	Grupo sanguíneo distinto de 0
	Hipotiroidismo tratado con hormonas tiroideas
	Historia de cáncer
	Trastornos mieloproliferativos
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Osteomielitis crónica

©ESC 2018

HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

^aLos criterios ecocardiográficos de disfunción del VD se representan en la figura 3 y su valor pronóstico se resume en la tabla 3 del material adicional. En la angio-TC (visualización de las 4 cámaras cardiacas), la disfunción del VD se define como un cociente de diámetro VD/VI > 1,0.

^bLos signos vasculares directos e indirectos, así como los hallazgos pulmonares parenquimales, se resumen en la tabla 2 del material adicional.

10.2.2. Presentación clínica y diagnóstica

El diagnóstico de la HPTEC es complejo. Los algoritmos para la predicción⁴⁵⁰ o la exclusión de la HPTEC^{451,452} están limitados por su falta de especificidad. Las características clínicas de los pacientes reclutados en un registro internacional muestran que la media de edad en el momento del diagnóstico es de 63 años y ambos sexos resultan afectados por igual; los casos pediátricos son raros⁴⁴⁷. Los síntomas y signos clínicos son inespecíficos o están ausentes en la HPTEC precoz, y los síntomas de insuficiencia de corazón derecho son evidentes solo en la enfermedad avanzada. Por ello, el diagnóstico precoz sigue siendo un reto en la HPTEC, con un tiempo medio de 14 meses entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico en centros expertos⁴⁵³. Cuando están presentes, los síntomas clínicos de la HPTEC pueden parecerse a los de la TEP aguda o la HAP; en este último contexto, se produce edema y hemoptisis con más frecuencia en la HPTEC, mientras que el síncope es más común en la HAP⁴⁵³.

El diagnóstico de HPTEC se basa en los hallazgos obtenidos después de al menos 3 meses de anticoagulación efectiva, con el objetivo de discriminar esta afección de la TEP aguda. El diagnóstico requiere la presencia de una PAP media ≥ 25 mmHg, con presión de enclavamiento arterial pulmonar ≤ 15 mmHg, documentadas en cateterismo de corazón derecho en pacientes con defectos de perfusión detectados en la gammagrafía V/Q. Los signos diagnósticos específicos de la HPTEC en la angio-TC con multidetectores o cineangiografía pulmonar convencional son las estenosis anulares, los patrones en tela de araña, las hendiduras y las oclusiones totales crónicas²⁸⁹.

Algunos pacientes pueden presentarse con hemodinámica pulmonar normal en reposo pese a tener enfermedad sintomática. Cuando se excluyen otras causas de la limitación funcional, se considera el diagnóstico de enfermedad tromboembólica crónica (ETEC) en estos pacientes. La identificación de los pacientes con embolia crónica sin HP, que pueden tener una indicación para tratamiento quirúrgico o intervencionista, requiere gran experiencia y debe llevarse a cabo en centros de referencia de HPTEC. De 1.019 pacientes sometidos a endarterectomía pulmonar en un centro de referencia de Reino Unido, 42 no tenían HP en reposo pero mostraron una mejora funcional después de la operación⁴⁵⁴.

La exploración de pulmón V/Q planar es una buena modalidad de imagen de primera línea para la HPTEC, ya que tiene una sensibilidad del 96-97% y una especificidad del 90-95% para el diagnóstico⁴⁵⁵. La tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) parece ser menos sensible que la V/Q planar cuando se evalúa a nivel de arterias segmentarias individuales, pero es poco probable que no logre detectar HPTEC clínicamente relevante en pacientes individuales. Al contrario que la HPTEC, los defectos de perfusión anormales que se encuentran en algunas ocasiones en la HAP, y en la enfermedad pulmonar venosa oclusiva, típicamente presentan un patrón no segmentario.

La angio-TC está ganando terreno como modalidad diagnóstica en la HPTEC⁴⁵⁶, pero no se debe usar como única prueba para excluir la enfermedad⁴⁵⁵. Entre las pruebas diagnósticas más modernas, se encuentra la TC de doble energía, que permite la evaluación simultánea de la permeabilidad de las arterias pulmonares y la perfusión pulmonar, probablemente a costa de una mayor exposición del paciente a la radiación. La imagen por RM de la vasculatura pulmonar aún se considera inferior a la TC⁴⁵⁷. La TC de haz cónico⁴⁵⁸, la angiografía⁴⁵⁹, los ultrasonidos intravasculares y la tomografía de coherencia óptica son técnicas más adecuadas para la caracterización de las lesiones durante el tratamiento intervencionista que para el diagnóstico. La TC torácica de alta resolución puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la HPTEC, ya que muestra imágenes de enfisema, enfermedad bronquial y enfermedad pulmonar intersticial, así como infartos y malformaciones de la pared torácica y vascular. Las desigualdades en la perfusión, que se manifiestan como un patrón parenquimal en mosaico, se encuentran frecuentemente en la HPTEC, pero también se observan en hasta un 12% de los pacientes con otras causas de HP. El diagnóstico diferencial de la HPTEC debe incluir también la arteritis pulmonar, angiosarcoma pulmonar, embolia tumoral, parásitos (quiste hidático), embolia por cuerpo extraño y estenosis arterial pulmonar congénita o adquirida²⁸⁹.

10.2.3. Tratamiento quirúrgico

La endarterectomía pulmonar (EAP) quirúrgica es el tratamiento de elección para la HPTEC operable. A diferencia de la

embolectomía quirúrgica para la TEP aguda, el tratamiento de la HPTEC necesita una verdadera endarterectomía a través de la capa media de las arterias pulmonares. Además, requiere hipotermia profunda y parada cardíaca intermitente, sin necesidad de perfusión cerebral^{460,461}. La mortalidad hospitalaria no suele superar el 4,7%⁴⁶² y es incluso más baja en centros con un alto volumen de casos⁴⁶³. La mayoría de los pacientes experimentan un alivio sustancial de los síntomas y la normalización hemodinámica casi total^{461–464}. Debido a la complejidad de la técnica quirúrgica y el tratamiento periprocedimiento, la EAP se realiza en centros especializados. La elección de candidatos a cirugía requiere la decisión de un equipo multidisciplinario reunido a tal efecto, que incluya cirujanos expertos en EAP, cardiólogos o radiólogos intervencionistas, radiólogos con experiencia en imagen vascular pulmonar y médicos experimentados en HP. El equipo de HPTEC debe confirmar el diagnóstico, evaluar el acceso quirúrgico de las obstrucciones postrombóticas crónicas («operabilidad quirúrgica») y considerar los riesgos relacionados con comorbilidades («operabilidad médica»). La operabilidad de los pacientes con HPTEC está determinada por múltiples factores que no se pueden estandarizar fácilmente. Se relacionan con la idoneidad del paciente, la experiencia del equipo quirúrgico y los recursos disponibles. Como criterios generales, se incluye la clase funcional de la NYHA preoperatoria y la accesibilidad quirúrgica de trombos en las arterias pulmonares principales, lobulares o segmentarias⁴⁶². La edad avanzada *per se* no es una contraindicación para la cirugía. No hay ningún umbral hemodinámico o medida de disfunción del VD que excluya la realización de EAP.

Los datos de un registro internacional de HPTEC, llevado a cabo en 27 centros para evaluar los resultados a largo plazo y los predictores de resultados en 679 pacientes operados o no operados, mostraron una tasa estimada de supervivencia a los 3 años del 89% de los pacientes operados y el 70% de los no operados⁴⁶⁵. La mortalidad se asoció con la clase funcional de la NYHA, la presión auricular derecha y el antecedente de cáncer⁴⁶⁵. En este registro prospectivo, el pronóstico a largo plazo de los pacientes operados fue mejor que los resultados de los pacientes no operados⁴⁶⁵. Otros factores que se correlacionaron con la mortalidad fueron el tratamiento puente con vasodilatadores pulmonares, la HP posoperatoria, las complicaciones quirúrgicas y los procedimientos cardíacos adicionales en pacientes operados, y la presencia de comorbilidades como enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca izquierda y EPOC en pacientes no operados⁴⁶⁵. Un informe reciente identificó una PAP media ≥ 38 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥ 425 $\text{din} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ como factores determinantes de un pronóstico desfavorable en supervivientes al tratamiento quirúrgico para la HPTEC⁴⁶⁶.

La ECMO posoperatoria está recomendada como estándar de tratamiento en los centros especializados en EAP⁴⁶¹. El edema posoperatorio precoz por reperfusión puede requerir ECMO venoarterial y en la HP persistente grave puede ser necesario el tratamiento puente con ECMO hasta el trasplante pulmonar urgente. Después de la EAP, los pacientes deben tener seguimiento en centros especializados en HPTEC con el objeto de excluir la HP persistente o recurrente, con al menos una evaluación hemodinámica a los 6–12 meses de la intervención.

10.2.4. Angioplastia pulmonar con balón

Durante la última década, la angioplastia pulmonar con balón (APB) se ha convertido en una alternativa eficaz de tratamiento para la HPTEC técnicamente inoperable. Permite la dilatación de oclusiones hasta el nivel de vasos subsegmentarios, que son inaccesibles para la cirugía. La APB es un procedimiento secuencial que requiere varias sesiones separadas (normalmente entre 4 y 10)

para tratar todos los segmentos pulmonares mal perfundidos, a la vez que se limita el uso de contraste y la exposición a la radiación en cada sesión. La navegación a través de arterias pulmonares distales requiere gran experiencia, ya que la complejidad y la variabilidad individual del árbol arterial pulmonar son mucho mayores que en otros lechos vasculares. Las complicaciones del procedimiento incluyen el daño inducido por la guía o el balón, que puede causar hemorragia intrapulmonar, hemoptisis y daño pulmonar por reperfusión. Normalmente la hemorragia se resuelve espontáneamente, pero en algunas ocasiones hay que controlarla dilatando transitoriamente el balón proximal al punto de perforación; en casos raros requiere embolización. La hipoxemia leve es frecuente y se puede controlar con la administración de oxígeno. En raras ocasiones es necesario el uso de ventilación mecánica o ECMO.

El registro más grande publicado hasta la fecha incluyó a 249 pacientes, con una media de edad de 61,5 años, que recibieron tratamiento con APB entre 2004 y 2013 en 7 hospitales japoneses⁴⁶⁷. La PAP media disminuyó de 43 a 24 mmHg tras la finalización de las sesiones de APB, y este resultado se mantuvo en 196 pacientes que tuvieron seguimiento con cateterismo de corazón derecho. La tasa de complicaciones fue del 36%, entre las que se incluyeron daño pulmonar (18%), hemoptisis (14%) y perforación arterial pulmonar (2,9%). Tras la APB, la mortalidad a 30 días fue del 2,6% y la tasa total de supervivencia, del 97% al año⁴⁶⁷.

Si bien la mayoría de los procedimientos de APB se realizan en pacientes técnicamente inoperables, este método también se ha usado para el tratamiento secuencial de la HP que persiste tras la EAP. Pocas intervenciones de APB «de rescate» realizadas en pacientes inestables que permanecían con ECMO tras la EAP fueron inefectivas⁴⁶⁸.

10.2.5. Tratamiento farmacológico

El tratamiento médico óptimo para la HPTEC consiste en anticoagulantes, diuréticos y oxígeno en caso de insuficiencia cardíaca o hipoxemia. Está recomendada la anticoagulación oral con AVK indefinidamente, incluso después del éxito de la EAP o APB. No existen datos sobre la eficacia y la seguridad de los NACO.

La enfermedad microvascular pulmonar en la HPTEC ha proporcionado los fundamentos para probar el uso de fármacos aprobados para la HAP para esta indicación. Según los datos disponibles, el tratamiento médico de la HPTEC con objetivos de tratamiento hoy está justificado para pacientes técnicamente inoperables^{469,470} y pacientes con HP persistente tras la TEP⁴⁶⁹. Hasta la fecha, el único fármaco aprobado para estas 2 indicaciones es riociguat, un estimulador oral soluble de la guanilato ciclasa⁴⁶⁹. En un estudio aleatorizado prospectivo que incluyó a 261 pacientes con HPTEC inoperable o HP persistente tras TEP, el tratamiento con riociguat aumentó significativamente la distancia recorrida en la prueba de los 6 min de marcha y redujo la RVP⁴⁶⁹. En una población similar de 157 pacientes, el bosentán, un antagonista dual de la endotelina, mostró un efecto positivo en parámetros hemodinámicos, pero no mejoró la capacidad de ejercicio y no se cumplió el objetivo primario⁴⁷¹. Otro antagonista dual de la endotelina, el macitentan, mostró mejoras significativas en la RVP y la distancia recorrida en 6 min, comparado con placebo, en un estudio de fase II que incluyó a pacientes inoperables con HPTEC⁴⁷⁰. Actualmente se investiga la eficacia y la seguridad del riociguat: a) como tratamiento puente para pacientes que van a someterse a EAP (NCT 03273257), y b) en comparación con la APB (NCT 02634203).

En general, no está claro el efecto en el empeoramiento clínico de pacientes con HPTEC de los fármacos investigados en ECA. Además, no hay datos sobre el tratamiento médico de pacientes

técnicamente operables, con contraindicaciones por comorbilidad o pacientes que rechazan la cirugía. Se ha propuesto la combinación *off-label* de fármacos aprobados para la HAP para pacientes con HPTEC que presentan deterioro hemodinámico grave, pero los datos prospectivos disponibles sobre esta estrategia son insuficientes⁴⁷⁰.

El tratamiento médico no está indicado para supervivientes a una TEP aguda sintomáticos con obstrucciones posttrombóticas documentadas, en los que no se detecta HP en el cateterismo de corazón derecho (ETEC).

10.3. Estrategias de seguimiento tras la embolia pulmonar

En la **figura 8** se propone una estrategia de seguimiento para los supervivientes a TEP aguda después del alta hospitalaria. Está recomendado evaluar a los pacientes a los 3-6 meses del episodio agudo de TEP para valorar la persistencia (o nueva aparición) y la gravedad de la disnea o la limitación funcional, y para detectar posibles signos de recurrencia de la ETEV, cáncer o complicaciones hemorrágicas de la anticoagulación. El grado de disnea se puede evaluar mediante la escala del *Medical Research Council*¹⁶⁰, como

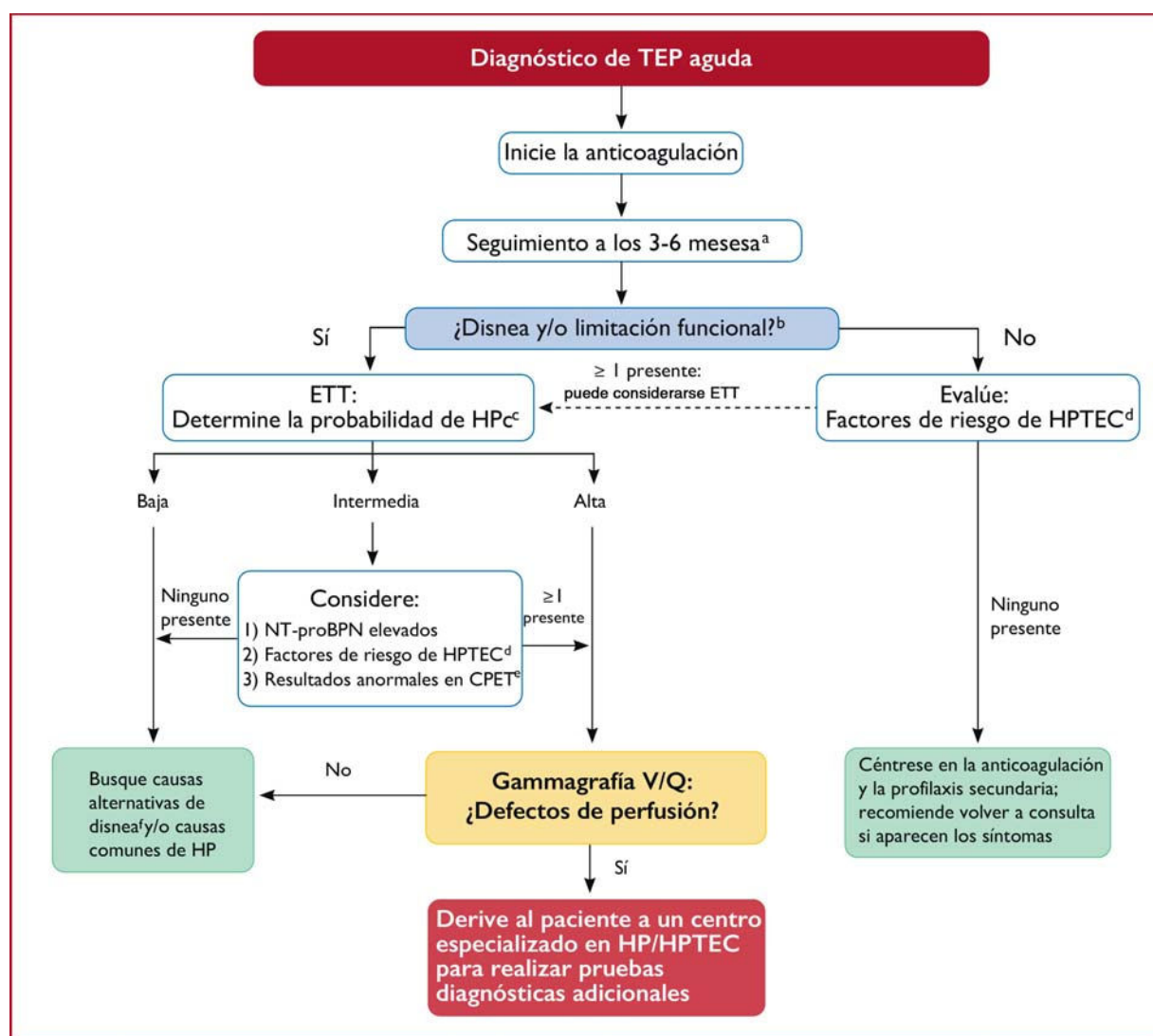


Figura 8. Estrategia de seguimiento y para el diagnóstico de las secuelas a largo plazo de la embolia pulmonar. CPET: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; ETT: ecocardiografía transtorácica; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; TEP: tromboembolia pulmonar; V/Q: gammagrafía de ventilación-perfusión. ^aEvalúe la persistencia (o nueva aparición) y la gravedad de la disnea y de la limitación funcional, además busque posibles signos de recurrencia de la ETEV, cáncer o complicaciones hemorrágicas de la anticoagulación.

^bSe puede usar la escala del *Medical Research Council* para estandarizar la evaluación de la disnea¹⁶⁰; como alternativa, se puede determinar la clase de la Organización Mundial de la Salud (tabla 6 del material adicional)²⁸⁹.

^cComo se define en la guía ESC/ERS sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar (tablas 17 y 18 del material adicional)²⁸⁹.

^dLos factores de riesgo y las entidades predisponentes a la HPTEC se recogen en la tabla 13.

^ePrueba de esfuerzo cardiopulmonar, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro; los resultados anormales incluyen, entre otros, capacidad aeróbica máxima reducida (consumo pico de oxígeno), equivalente ventilatorio reducido para el dióxido de carbono y presión final de dióxido de carbono reducida.

^fConsidere la realización de CPET como parte de la estrategia diagnóstica.

alternativa, se puede determinar la clase funcional según la clasificación de la OMS (tabla 16 del material adicional)²⁸⁹.

Para los pacientes que refieren disnea persistente y mal estado físico, se debe considerar la ETT como siguiente paso para evaluar la probabilidad de HP (crónica) y, por lo tanto, posible HPTEC. Los criterios y niveles de probabilidad de la HP están definidos en la vigente guía de la ESC²⁸⁹ y se resumen en la tabla 17 y la tabla 18 del material adicional. Se debe considerar la realización de gammagrafía V/Q en pacientes con probabilidad ecocardiográfica alta de HP o aquellos con probabilidad intermedia combinada con aumento de NT-proBNP o factores de riesgo/entidades predisponentes para la HPTEC, como los que se recogen en la [tabla 13](#).

Cuando se detectan defectos de perfusión en la gammagrafía V/Q, está indicado derivar al paciente a un centro de referencia de HP o HPTEC para continuar el diagnóstico. Si, por otra parte, la prueba es normal y no se encuentra la causa de los síntomas del paciente, se podría realizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET). Cuando la CPET muestra una capacidad aeróbica máxima reducida, este hallazgo justifica la necesidad de seguimiento del paciente y ayuda a identificar a los candidatos para programas de rehabilitación pulmonar, ejercicio o pérdida de peso^{435,436}. La CPET puede ser útil también en pacientes con sospecha de HPTEC y cardiopatía izquierda o enfermedad pulmonar coexistente; en estos casos, puede ayudar a establecer el factor limitante principal y, por lo tanto, establecer las prioridades de la estrategia de tratamiento⁴⁷².

Para los pacientes que no presentan disnea ni limitación funcional a los 3–6 meses de seguimiento tras la TEP aguda, pero tienen factores de riesgo/entidades predisponentes a la HPTEC ([tabla 13](#)), pueden programarse consultas de seguimiento y recomendar al paciente que vuelva a consulta si los síntomas reaparecen. Como alternativa, se puede considerar la ETT para valorar la probabilidad de HP ([figura 8](#)).

Aparte de las medidas recomendadas para el cribado y el diagnóstico, se debe disponer de un modelo integrado de atención al paciente después de la TEP, que tenga en cuenta la infraestructura y las posibilidades que ofrecen los sistemas de salud de los distintos países. El modelo de atención debe incluir personal de enfermería cualificado, que colabore interdisciplinariamente con los médicos en el cuidado de los pacientes hospitalizados y ambulatorios, además de protocolos estandarizados de tratamiento adaptados a las capacidades de cada hospital y vías bidireccionales de referencia entre la atención primaria y el hospital. Estos modelos permiten una transición adecuada entre los especialistas y los médicos de atención primaria, proporcionan continuidad y fácil acceso a la atención sanitaria, además de información y formación, y respetan las preferencias de los pacientes, sus familiares y su entorno social. En este contexto, los modelos de atención realizados por personal de enfermería para el seguimiento de pacientes se han demostrado efectivos tras el síndrome coronario agudo⁴⁷³, para el tratamiento de enfermedades crónicas en atención primaria⁴⁷⁴ y en iniciativas de autotratamiento basadas en la atención comunitaria⁴⁷⁵. Un estudio publicado recientemente ha mostrado resultados positivos de la atención de 42 pacientes seguidos por personal de enfermería en consulta ambulatoria de HAP/HPTEC⁴⁷⁶. En las consultas de seguimiento, personal de enfermería adecuadamente cualificado realizó la búsqueda de signos y síntomas de recurrencia de la ETEV o complicaciones del tratamiento y evaluó la adherencia a la medicación. En colaboración con los pacientes, llevó a cabo trabajo conductual y entrevistas de motivación para identificar y modificar factores de riesgo asociados (dejar de fumar, dieta, actividad física y ejercicio). Además, estos profesionales promovieron habilidades de autotratamiento, como el uso de medias de compresión, aumento de la movilidad con seguridad y reconocimiento de los signos de recurrencia o complicaciones.

10.4. Recomendaciones para el seguimiento tras la embolia pulmonar aguda

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la evaluación clínica sistemática de los pacientes a los 3–6 meses del episodio agudo de TEP ^{288,352,353,437}	I	B
Se recomienda implementar un modelo integral de atención al paciente tras la TEP (que incluya especialistas de hospitales, enfermería cualificada y médicos de atención primaria) para garantizar una transición óptima entre la atención hospitalaria y la atención comunitaria	I	C
Se recomienda que los pacientes sintomáticos con defectos de perfusión que persisten en la gammagrafía V/Q ^d más de 3 meses después de la TEP aguda sean derivados a un centro especializado en HP/HPTEC, teniendo en cuenta los resultados de la ecocardiografía, la determinación de péptidos natriuréticos y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar ⁴⁷⁷	I	C
Se debe considerar la realización de pruebas diagnósticas adicionales ^e a pacientes con disnea persistente o de nueva aparición o limitación para el ejercicio tras la TEP	IIa	C
Se debe considerar la realización de pruebas diagnósticas adicionales ^e a pacientes asintomáticos con factores de riesgo de HPTEC ^{f0,447–449,478}	IIb	C

©ESC 2018

HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TC: tomografía computarizada; TEP: tromboembolia pulmonar; V/Q: gammagrafía de ventilación-perfusión.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPara los síntomas indicativos de recurrencia, hemorragia, malignidad o limitación para el ejercicio persistente o de nueva aparición, y para tomar decisiones sobre la continuación del tratamiento anticoagulante.

^dComo alternativa, se puede usar TC de energía dual, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro.

^eComo se propone en el algoritmo de la [figura 8](#).

^fLos factores de riesgo y las entidades predisponentes a la HPTEC se recogen en la [tabla 13](#).

11. EMBOLIA PULMONAR NO TROMBÓTICA

Esta sección está incluida en el material adicional disponible en línea en las páginas web del EHJ y de la ESC (www.escardio.org/guidelines).

12. MENSAJES CLAVE

El Grupo de Trabajo de la ESC ha seleccionado 10 mensajes clave y pautas sencillas que sirvan como guía para el diagnóstico y el tratamiento de la TEP:

- Para los pacientes que se presentan con inestabilidad hemodinámica, realice ETT a la cabecera del paciente como primer paso rápido e inmediato para diferenciar la sospecha de TEP aguda de riesgo alto de otras situaciones potencialmente mortales.
- Si sospecha de TEP aguda, instaure tratamiento de anticoagulación lo antes posible, mientras se realizan pruebas diagnósticas, excepto cuando el paciente esté sangrando o tenga contraindicaciones absolutas para este tratamiento.
- Use algoritmos diagnósticos recomendados y validados para la TEP, incluida la evaluación estandarizada de la probabilidad clínica pretest y la medición del dímero D. Esto ayuda a evitar pruebas de imagen innecesarias, costosas y potencialmente perjudiciales y la exposición del paciente a radiación ionizante.
- Si el resultado de la angio-TC indica TEP subsegmentaria única, considere la posibilidad de un hallazgo falso positivo. Revalúe los resultados con el radiólogo y/o pida una segunda opinión para evitar un diagnóstico erróneo y la administración de anticoagulación innecesaria y potencialmente perjudicial.
- La confirmación de TEP en un paciente sin inestabilidad hemodinámica debe seguirse de una evaluación adicional del riesgo que incluya hallazgos clínicos, la evaluación del tamaño y la función del VD y pruebas de laboratorio, según sea necesario. Esta información le ayudará a decidir si es necesario el tratamiento de reperfusión o la monitorización de los pacientes con riesgo elevado, o considerar la opción de alta precoz y la continuación de la anticoagulación de forma ambulatoria para pacientes con riesgo bajo.
- Tan pronto como diagnostique o tenga la sospecha firme de TEP de riesgo alto, seleccione la mejor opción de reperfusión (trombolisis sistémica, embolectomía quirúrgica o tratamiento dirigido por catéter), teniendo en cuenta el perfil de riesgo del paciente y los recursos y la experiencia del hospital. Para los pacientes con TEP de riesgo intermedio, la reperfusión no es la primera línea de tratamiento, pero se debe planificar prospectivamente una estrategia de tratamiento con su equipo para disponer de un plan de contingencia preparado en caso de que la situación se deteriore.
- La anticoagulación con un NACO es preferible a un régimen tradicional con HBPM o AVK, excepto cuando el paciente tenga alguna contraindicación para esta clase de fármacos.
- Siempre recuerde que, a excepción de la TEP aguda producida por un factor de riesgo importante, transitorio o reversible, existe un riesgo vitalicio de recurrencia de la ETEV tras el primer episodio de TEP. En consecuencia, se debe reevaluar al paciente a los 3-6 meses del inicio de la anticoagulación, sopesar los beneficios y los riesgos de la continuación del tratamiento y decidir sobre la duración y la dosis del tratamiento anticoagulante, teniendo en cuenta también las preferencias del paciente. Recuerde recomendar un seguimiento periódico del paciente como, por ejemplo, a intervalos anuales.
- Si sospecha de TEP en una paciente embarazada, considere vías y algoritmos diagnósticos que incluyan la angio-TC o la gammagrafía V/Q, ya que estas técnicas se pueden usar de forma segura durante la gestación.
- Tras la TEP aguda, los pacientes no deben perderse para el seguimiento. Además de identificar posibles signos de recurrencia de la ETEV, cáncer o complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento anticoagulante, pregunte a la paciente si tiene disnea persistente o de nueva aparición o limitación funcional. En caso afirmativo, implemente un plan diagnóstico para excluir la HPTEC o la ETEC, y detectar y tratar comorbilidades o la simple falta de condición física. No se recomienda realizar sistemáticamente pruebas de imagen para el seguimiento de los pacientes asintomáticos, pero se pueden considerar para pacientes con factores de riesgo de HPTEC.

13. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

Diagnóstico

- Hasta la fecha no se ha determinado el método óptimo para ajustar (según la edad del paciente o en combinación con la probabilidad clínica) el umbral de dímero D que permita la exclusión de TEP y la reducción al mínimo del número de pruebas de imagen.
- Sigue habiendo controversia sobre el valor diagnóstico y la relevancia clínica de los defectos de llenado subsegmentarios aislados en la angio-TC moderna.
- No hay datos sólidos para guiar la decisión de tratamiento de la TEP secundaria con anticoagulantes, comparado con una estrategia de espera vigilante.
- Para los pacientes que presentan dolor torácico no traumático, los beneficios y los riesgos de la «exclusión triple» (enfermedad coronaria, TEP y disección aórtica) mediante de angio-TC requieren más estudio antes de que esta estrategia se pueda recomendar de forma sistemática.

Valoración de la gravedad de la embolia pulmonar y el riesgo de muerte precoz

- Por el momento no se ha determinado la combinación óptima y clínicamente más relevante (y valores de corte) de predictores clínicos y bioquímicos de muerte precoz relacionada con la TEP, particularmente en lo que respecta a la identificación de posibles candidatos a tratamiento de reperfusión entre los pacientes con TEP de riesgo intermedio.
- Es preciso confirmar en estudios prospectivos de tratamiento (estudios de cohortes) si es necesario evaluar el estado del VD, además de parámetros clínicos, para clasificar a un paciente con TEP sintomática aguda en la categoría de riesgo bajo o la de riesgo intermedio.

Tratamiento en la fase aguda

- Se debe evaluar en estudios aleatorizados prospectivos los beneficios clínicos y los riesgos de la trombolisis con dosis reducidas y las modalidades de reperfusión con catéter en pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto.
- El papel de la ECMO en el tratamiento de la TEP aguda de alto riesgo requiere evidencia adicional de estudios prospectivos de tratamiento (estudios de cohortes).
- No está claro cuál es el régimen farmacológico de anticoagulación óptimo para pacientes con insuficiencia renal y CrCl < 30 ml/min.
- Es preciso validar en estudios prospectivos de cohortes los criterios para seleccionar a los pacientes candidatos al alta precoz y tratamiento ambulatorio de la TEP, y particularmente determinar la necesidad de evaluar el estado del VD con pruebas de imagen y marcadores de laboratorio, en combinación con la puntuación clínica.

Tratamiento crónico y prevención de la recurrencia

- Es necesario reevaluar el valor clínico y las posibles implicaciones clínicas de los modelos y las escalas de riesgo para la estimación del riesgo de recurrencia de la ETEV y el riesgo hemorrágico asociado con el tratamiento anticoagulante en la era de los NACO.

- Se debe confirmar la eficacia del tratamiento anticoagulante prolongado con dosis reducidas (o apixabán o rivaroxabán) para los pacientes con riesgo alto de TEP recurrente.
- Son necesarios más datos de estudios clínicos que confirmen la eficacia y la seguridad del uso de NACO para el tratamiento de la TEP en pacientes con cáncer.
- En pacientes con cáncer, se debe aclarar y probar prospectivamente el régimen y la dosis del tratamiento anticoagulante después de los primeros 6 meses.
- De momento no se ha determinado el momento óptimo para la suspensión del tratamiento anticoagulante después de un episodio de TEP aguda en pacientes con cáncer.

Embolia pulmonar y embarazo

- Los algoritmos diagnósticos para la TEP durante el embarazo, que utilizan técnicas de imagen radiológica modernas y dosis bajas de radiación, deben ser probados prospectivamente en estudios de cohortes con suficiente poder estadístico.
- La dosis y el régimen óptimo de HBPM para el tratamiento de la TEP durante el embarazo sigue siendo una cuestión controvertida.

- Los NACO están totalmente contraindicados en el embarazo. No obstante, si a pesar de esta advertencia se administra esta clase de fármacos a una paciente embarazada, se debe documentar los posibles efectos en el feto al objeto de proporcionar información precisa sobre los riesgos y las complicaciones asociados con estos fármacos y adaptar las instrucciones para los profesionales médicos en el futuro.

Secuelas a largo plazo de la embolia pulmonar

- Es preciso definir y validar prospectivamente la estrategia de seguimiento óptima, incluido el espectro de pruebas diagnósticas que podrían ser necesarias, para los pacientes con síntomas persistentes y limitación funcional tras la TEP aguda.
- En ausencia de síntomas persistentes o limitación funcional tras la TEP aguda, los criterios para identificar a los pacientes con un riesgo de HPTEC tan alto que esté justificada la indicación de pruebas diagnósticas adicionales tienen que ser elaborados y validados prospectivamente en estudios de cohortes.

14. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

Diagnóstico	Clase ^a
En caso de sospecha de TEP de riesgo alto, realice estudio ecocardiográfico a pie de cama o angio-TC urgente (dependiendo de la disponibilidad y las circunstancias clínicas) para el diagnóstico	I
En caso de sospecha de TEP de riesgo alto, inicie sin demora anticoagulación intravenosa con HNF, incluido un bolo intravenoso ajustado al peso	I
En caso de sospecha de TEP sin inestabilidad hemodinámica, utilice criterios diagnósticos validados	I
En pacientes con sospecha de TEP sin inestabilidad hemodinámica y probabilidad clínica alta o intermedia, inicie la anticoagulación mientras se realizan otras pruebas diagnósticas	I
Base la estrategia diagnóstica en la probabilidad clínica, aplicando el juicio médico o una regla de predicción validada	I
Determine el dímero D en plasma, preferiblemente con una prueba de alta sensibilidad, en consulta ambulatoria o en urgencias en caso de pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia o TEP improbable	I
Descarte el diagnóstico de TEP (sin realizar otras pruebas) si la angio-TC es normal en pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia o TEP improbable	I
Descarte el diagnóstico de TEP (sin realizar otras pruebas) si la gammagrafía de perfusión es normal	I
El diagnóstico de TEP se confirma cuando la angio-TC muestra un defecto de llenado segmentario o más proximal en pacientes con una probabilidad clínica intermedia o alta	I
El diagnóstico de ETEV se confirma cuando la ecografía de compresión muestra TVP en pacientes con sospecha clínica de TEP	I
No es necesario medir el dímero D en pacientes con una probabilidad clínica alta, ya que un resultado normal no excluye con seguridad la presencia de TEP	III
No se debe realizar venografía por TC como técnica complementaria a la angio-TC	III
No realice una angiografía por RM para descartar la TEP	III
Estratificación del riesgo	
Se debe estratificar a los pacientes con sospecha o TEP confirmada por la presencia de inestabilidad hemodinámica para identificar a los pacientes con riesgo alto de muerte precoz	I
En pacientes sin inestabilidad hemodinámica, la TEP se debe estratificar en las categorías de riesgo intermedio o bajo	I

<i>Tratamiento en la fase aguda</i>	
Administre tratamiento trombolítico sistémico a los pacientes con TEP de riesgo alto	I
La embolectomía pulmonar quirúrgica está recomendada para los pacientes con TEP de riesgo alto en los que el tratamiento trombolítico recomendado está contraindicado o ha fracasado	I
Si la anticoagulación se inicia por vía parenteral en pacientes sin inestabilidad hemodinámica, es preferible el uso de HBPM o fondaparinux en lugar de HNF	I
Cuando se inicie la anticoagulación en pacientes con TEP elegibles para tratamiento con un NACO (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán), es preferible el uso de esta clase de fármacos	I
Como alternativa a un NACO, administre un AVK en combinación con anticoagulación parenteral hasta alcanzar una INR de 2,5 (intervalo 2,0-3,0)	I
Administre tratamiento trombolítico de rescate a los pacientes con deterioro hemodinámico que reciben tratamiento anticoagulante	I
No administre tratamiento con un NACO a pacientes con insuficiencia renal grave o con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	III
No administre sistemáticamente trombolisis sistémica como tratamiento primario a pacientes con TEP de riesgo intermedio o bajo	III
No utilice sistemáticamente filtros de vena cava inferior	III
<i>Tratamiento crónico y prevención de recurrencias</i>	
Administre anticoagulación terapéutica durante al menos 3 meses a todos los pacientes con TEP	I
Suspenda la anticoagulación oral terapéutica a los 3 meses del episodio inicial de TEP secundaria a un factor de riesgo importante transitorio o reversible	I
Continúe el tratamiento anticoagulante oral indefinidamente en pacientes con ETEV recurrente (con al menos un episodio previo de TEP o TVP) que no está relacionada con un factor de riesgo importante transitorio o reversible	I
Continúe indefinidamente el tratamiento anticoagulante oral con un AVK de los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	I
En pacientes que reciben tratamiento anticoagulante prolongado, revalúe la tolerancia y la adherencia al tratamiento, la función hepática y renal y el riesgo hemorrágico a intervalos periódicos	I
<i>TEP durante el embarazo</i>	
Realice una evaluación diagnóstica formal con métodos validados en caso de sospecha de TEP durante el embarazo o en el puerperio	I
Está recomendado administrar dosis terapéuticas fijas de HBPM, basadas en el peso durante la fase temprana de la gestación, a la mayoría de las mujeres embarazadas que no presentan inestabilidad hemodinámica	I
No se recomienda la inserción de una aguja espinal o epidural durante las primeras 24 h desde la última dosis de HBPM	III
No administre HBPM durante las primeras 4 h desde la retirada de un catéter epidural	III
No use NACO durante el embarazo o la lactancia	III
<i>Atención y seguimiento tras la TEP y secuelas a largo plazo</i>	
Revalúe sistemáticamente a los pacientes a los 3-6 meses del episodio agudo de TEP	I
Implemente un modelo integrado de atención tras la TEP aguda que garantice una transición óptima entre el hospital y la atención ambulatoria	I
Derive a los pacientes sintomáticos con defectos de perfusión en la gammagrafía V/Q más de 3 meses después de la TEP aguda a un centro especializado en HP/HPTEC, teniendo en cuenta los resultados de la ecocardiografía, la determinación de péptidos natriuréticos y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar	I

AVK: antagonista de la vitamina K; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; INR: razón internacional normalizada; NACO: anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TC: tomografía computarizada; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; V/Q: gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar.

^aClase de recomendación

15. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional, que incluye tablas complementarias al texto principal y la sección 11 sobre TEP no trombótica, en la página web del *European Heart Journal* y la ESC (www.escardio.org/guidelines).

16. ANEXO

Filiaciones de los autores y los miembros del Grupo de Trabajo:

Cecilia Becattini, *Internal and Cardiovascular Medicine, University of Perugia, Perugia, Italia*; Héctor Bueno, *Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, España, y Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre; Madrid, España*; CIBERCV, *Madrid, España*; Geert-Jan Geersing, *Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Países Bajos*; Veli-Pekka Harjola, *Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine and Services, Helsinki University, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finlandia*; Menno V. Huisman, *Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos*; Marc Humbert, *Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, Francia*; Catriona Sian Jennings, *National Heart and Lung Institute (NHLI), Imperial College London, Londres, Reino Unido*; David Jiménez, *Departamento de Neumología, Hospital Ramón y Cajal; Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid, España*; Nils Kucher, *Angiology, University Hospital, Zürich, Suiza*; Irene Marthe Lang, *Cardiology, Medical University of Vienna, Viena, Austria*; Mareike Lankeit, *Department of Internal Medicine and Cardiology, Campus Virchow Klinikum, Charité-University Medicine Berlin, Berlín, Alemania*; Center for Thrombosis and Hemostasis, *University Medical Center Mainz, Mainz, Alemania*; Clinic of Cardiology and Pneumology, *University Medical Center Göttingen, Gotinga, Alemania*; Roberto Lorusso, *Cardio-Thoracic Surgery Department, Heart and Vascular Centre, Maastricht University Medical Centre (MUMC), Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht, Países Bajos*; Lucia Mazzolai, *Department of Angiology, CHUV, Lausanne, Suiza*; Nicolas Meneveau, *Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjoz and EA3920, University of Franche-Comté, Besançon, Francia*; Fionnuala Ní Áinle, *Haematology, Rotunda and Mater University Hospitals, University College Dublin, Dublín, Irlanda*; Paolo Prandoni, *Arianna Foundation on Anticoagulation, Bolonia, Italia*; Piotr Pruszczyk, *Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Varsovia, Polonia*; Marc Righini, *Division of Angiology and Hemostasis, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Ginebra, Suiza*; Adam Torbicki, *Department of Pulmonary Circulation, Thromboembolic Diseases and Cardiology, Centre of Postgraduate Medical Education, Varsovia, ECZ-Otwock, Polonia*; Eric Van Belle, *Cardiology, Institut Coeur Poumon CHU de Lille and INSERM U1011 Lille, Lille, Francia*; José Luis Zamorano, *Servicio de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España*.

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica (GPC):

Stephan Windecker (coordinador) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Colin Baigent (Reino Unido), Jean-Philippe Collet (Francia), Veronica Dean (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Chris P. Gale (Reino Unido), Diederick E. Grobbee (Países Bajos), Sigrun Halvorsen (Noruega), Gerhard Hindricks (Alemania), Bernard Jung (Francia), Peter Juni (Canadá), Hugo A. Katus (Alemania), Ulf Landmesser (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Maddalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Hungría), Christian Mueller (Suiza), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Federación

Rusa), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal) y Rhian M. Touyz (Reino Unido).

Sociedades nacionales de la ESC que han colaborado activamente en el proceso de revisión de la GPC ESC 2019 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar:

Alemania: German Cardiac Society, Stephan Rosenkranz; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Nika Skoro-Sajer; **Azerbaiyán:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Bielorrusia:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Sudzhaeva; **Bélgica:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Bosnia y Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Fahir Baraković; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova; **Croacia:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Morten Lock Hansen; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimkova; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Manuel Anguita; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Märt Elmet; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Veli-Pekka Harjola; **Francia:** French Society of Cardiology, Guy Meyer; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhruidze; **Grecia:** Hellenic Cardiological Society, Aristides Androulakis; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, Tamás Forster; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Francesco Fedele; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Talant Sooronbaev; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Aija Maca; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Egle Ereminiene; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Josef Micallef; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Arne Andreassen; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyňa; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Daniel Ferreira; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Joanna Pepke-Zaba; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Richard Rokyta; **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petris; **Rusia:** Russian Society of Cardiology, Sergey Dzemeshkevich; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Milika Asanin; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Christina Christersson; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Nela Kostova; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Hedi Baccar; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Leyla Elif Sade; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko.

17. BIBLIOGRAFÍA

- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MPA, Buller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M; Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018;39:42084218.
- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:23632371.
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118:13401347.
- Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz236. Published online ahead of print 18 May 2019.
- de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Jimenez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, Hernandez-Barrera V, Trujillo-Santos J, Lopez de Andres A, Carrasco-Garrido P. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. 2014;44:942950.
- Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost*. 2016;115:399405.
- Lehnert P, Lange T, Moller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost*. 2018;118:539546.
- Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovela F, Mahan CE. European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2016;115:800808.

9. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JL, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). *Venous thromboembolism (VTE) in Europe The number of VTE events and associated morbidity and mortality Thromb Haemost.* 2007;98:756764ESC Guidelines 49 Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136 by guest on 19 December 2019.
10. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guisjarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, Muriel A, Meyer G, Yusen RD, Monreal M. *RIETE Investigators Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry J Am Coll Cardiol.* 2016;67:162170.
11. Agarwal S, Clark III D, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol.* 2015;116:12701276.
12. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A; EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2006;144:157164.
13. Jimenez D, Bikkeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, Muriel A, Jara-Palomares L, Moores L, Tapson V, Yusen RD, Monreal M. *RIETE Investigators Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism Eur Respir J.* 2018;51:1800445.
14. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern.* 2011;171:831837.
15. Shiraev TP, Omari A, Rushworth RL. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. *Thromb Res.* 2013;132:1925.
16. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern.* 2012;172:960961.
17. Yang Y, Liang L, Zhai Z, He H, Xie W, Peng X, Wang C. Investigators for National Cooperative Project for Prevention and Treatment of PTE-DVT. *Pulmonary embolism incidence and fatality trends in Chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study PLoS One.* 2011;6:e26861.
18. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:976990.
19. Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol.* 2008;142:808818.
20. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994;83:12511257.
21. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr.* 2004;145:563565.
22. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* 2001;139:676681.
23. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;125:20922099.
24. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism *Circulation.* 2003;107:19116.
25. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood.* 2009;113:39113917.
26. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers *Arch Intern Med.* 2006;166:458464.
27. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122:17121723.
28. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293:715722.
29. Gussone G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. *Findings from the RIETE registry Thromb Res.* 2013;131:2430.
30. Blanco-Molina A, Rota L, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gametea A, Monreal M. *RIETE Investigators Venous thromboembolism during pregnancy postpartum or during contraceptive use Thromb Haemost.* 2010;103:306311.
31. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Canas I, Riera A, Valdes M, Monreal M. *RIETE Investigators Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives Findings from the RIETE Registry Thromb Haemost.* 2009;101:478482.
32. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost.* 2011;9:257266.
33. Lidegaard Ø, Sah, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ.* 2011;343:d6423.
34. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD010813.
35. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14:13931403.
36. Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France *J Thromb Haemost* 2015;13:1580.
37. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis *BMJ.* 2001;323:131134.
38. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:22972300.
39. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study *J Thromb Haemost.* 2012;10:22772286.
40. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database *Int J Epidemiol.* 2011;40:.
41. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting *Lancet.* 2006;367:10751079.
42. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis *Blood.* 2008;111:.
43. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children *Paediatr Respir Rev.* 2012;13:112122.
44. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation.* 2010;121:21462150.
45. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs Jr DR, Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: longitudinal investigation of thromboembolism etiology *J Thromb Haemost.* 2009;7:746751.
46. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A. Overvad K. Anthropometry body fat and venous thromboembolism: a Danish follow-up study *Circulation.* 2009;120:18501857.
47. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis *Circulation.* 2008;117:93102.
48. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2011;106:10951102.
49. Montecucco F, Mach F. Should we focus on “venous vulnerability” instead of “plaque vulnerability” in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb Haemost.* 2011;106:995996.
50. Gesele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events *Thromb Haemost.* 2010;103:5661.
51. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis: A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost.* 2005;94:362365.
52. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Folsom AR. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost.* 2012;108:508515.
53. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone JJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study *J Thromb Haemost.* 2012;10:20682074.
54. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation.* 2011;124:1435–1441.
55. Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT, Gennaro N, Dalla Valle F, Minotto I, Perina F, Pengo V, Pagnan A. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med.* 2009;20:470473.
56. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet.* 2007;370:17731779.
57. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1971;28:288294.
58. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction *Cardiovasc Res.* 2000;48:2333.
59. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Marques KJM, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H1731–H1737.
60. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:75075750 ESC Guidelines Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136 by guest on 19 December 2019.
61. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction *Heart.* 2011;97:473478.
62. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk-Noordegraaf A, Spreuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart *Heart.* 2008;94:450456.
63. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study *Circulation.* 2011;124:27162724.

64. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 2008;177:10181025.
65. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, 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 NA, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:30333073.
66. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion *Pulm Circ*. 2011;1:365376.
67. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:19461951.
68. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, CrespoLeiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Szturm B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S; Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:226241.
69. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksys G, Cecconi M, Choi DJ, Cohen Solal A, Christ M, Masip J, Arrigo M, Nouira S, Ojji D, Peacock F, Richards M, Sato N, Sliwa K, Spinar J, Thiele H, Yilmaz MB, Januzzi J. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guideline *Intensive Care Med*. 2016;42:147163.
70. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock *Eur Heart J*. 2020;36.
71. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism *J Thromb Haemost*. 2017;15:12511261.
72. Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G, Kyrle PA, Huisman MV, Cannegieter SC, Klok FA. Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15:10401043.
73. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:700706.
74. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allescia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:864871.
75. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism *Ann Intern Med*. 1998;129:9971005.
76. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides SV, Klok FA. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis *Eur Heart J*. 2018;39:41864195.
77. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, Bucherini E, Visona A, Bova C, Imberti D, Campostrini S, Barbar S. PEST Investigators Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope *N Engl J Med*. 2016;375:15241531.
78. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997;112:974979.
79. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:1418.
80. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:21052108.
81. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism *Chest*. 1996;109:7881.
82. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*. 2000;118:3338.
83. 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.
84. Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment *PLoS One*. 2015;10:e0128233.
85. Penalzoa A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, Roy PM. Comparison of the unstructured clinician gestalt the wells score and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism *Ann Emerg Med*. 2013;62:117124e2.
86. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer *Thromb Haemost*. 2000;83:416420.
87. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G. Huisman MV Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism *Arch Intern Med*. 2008;168:21312136.
88. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR. Christopher Study Investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism *Thromb Haemost*. 2008;99:229234.
89. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Buller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV; Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study *Ann Intern Med*. 2011;154:709718.
90. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Buller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism *Thromb Haemost*. 2009;101:197200.
91. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score *Ann Intern Med*. 2006;144:165171.
92. Ceriani E, Combescore C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis *J Thromb Haemost*. 2010;8:957970.
93. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhl C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism *J Thromb Haemost*. 2004;2:12471255.
94. Penalzoa A, Soulie C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuyens A, El Kouri D, Brice C, Marjanovic NS, Bouget J, Moustafa F, Trinh-Duc A, Le Gall C, Imsaad L, Chretien JM, Gable B, Girard P, Sanchez O, Schmidt J, Le Gal G, Meyer G, Delvaux N, Roy PM; Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol*. 2017;4:e615e621.
95. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Feral-Pierssens AL, Charpentier S, Dumas F, Baarir N, Truchot J, Desmettre T, Tazarourte K, Beaune S, Leleu A, Khellaf M, Wargon M, Bloom B, Rousseau A, Simon T, Riou B, Group PI. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:559566.
96. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism *Thromb Haemost*. 2006;95:715719.
97. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism *J Thromb Haemost*. 2005;3.
98. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients *Eur Respir J*. 1999;13:13651370.
99. Chablotz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfield P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery *Br J Haematol*. 2001;115:150152.
100. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy as measured by ELISA *Thromb Res*. 2019;78:399405ESC Guidelines 51 Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136 by guest on 19 December.
101. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A. Bounameaux H; Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism *N Engl J*. 2005;352:17601768.
102. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis G, Barghout G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment. D-dimer measurement venous ultrasound and helical computed tomography: a multicenter management study *Am J Med*. 2004;116:291299.
103. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135:98107.
104. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Willemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism: A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*. 2009;101:886892.
105. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J*. 2000;109:357361.
106. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyens A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study *JAMA*. 2014;311:11171124.
107. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, Faber LM, Hazelaar GM, Heringhaus C, Hofstee H, Hovens MMC, Kaasjager KA, van Klink RCJ, Kruij M, Loeffen RF, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, van der Pol LM, Schol-Gelok S, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV; YEARS Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective multicentre cohort study *Lancet*. 2017;390:289297.
108. Howick J, Cals JW, Jones C, Price CP, Pluddemann A, Heneghan C, Berger MY, Buntinx F, Hickner J, Pace W, Badrick T, Van den Bruel A, Laurence C, van Weert

- HC, van Severen E, Parrella A, Thompson M. Current and future use of point-of-care tests in primary care: an international survey in Australia, Belgium. *The Netherlands the UK and the USA BMJ Open*. 2014;4:e005611.
109. Kingma AEC, van Stel HF, Oudega R, Moons KGM, Geersing GJ. Multi-faceted implementation strategy to increase use of a clinical guideline for the diagnosis of deep venous thrombosis in primary care. *Fam Pract*. 2017;34:446451.
 110. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, Moons KG. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b2990.
 111. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Buller HR, Cate HT, Hoes AW, Moons KG, Prins MH, Oudega R, van Weert HC, Stoffers HE. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e6564.
 112. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*. 2003;227:455460.
 113. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology*. 2001;219:629636.
 114. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010;8:17161722.
 115. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper Jr KV, Popovich Jr J, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. *PIOPED II Investigators* Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism *N Engl J Med*. 2006;354:23172327.
 116. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G; International Atomic Energy Agency Consultants' Group. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:505521.
 117. Waxman AD, Bajc M, Brown M, Fahey FH, Freeman LM, Haramati LB, Julien P, Le Gal G, Neilly B, Rabin J, Soudry G, Tapson V, Torbati S, Kauffman J, Ahuja S, Donohoe K. Appropriate use criteria for ventilation-perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. *J Nucl Med*. 2017;58:13N15N.
 118. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology*. 1994;193:103107.
 119. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, Froelich JW, Alavi A. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. *Part II Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations J Nucl Med*. 1993;34:11191126.
 120. Glaser JE, Chamarthy M, Haramati LB, Esses D, Freeman LM. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med*. 2011;52:15081512.
 121. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med*. 2008;264:379387.
 122. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, O'Rourke K, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:27432753.
 123. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology*. 2008;246:941946.
 124. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005;331:259.
 125. van Es J, Douma RA, Hezemans RE, Penaloza A, Motte S, Erkens PG, Durian MF, van Eck-Smit BL, Kamphuisen PW. Accuracy of X-ray with perfusion scan in young patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2015;136:221224.
 126. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, Kjaergaard J, Kristoffersen US, Kjaer A. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med*. 2009;50:19871992.
 127. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med*. 2004;45:15011508.
 128. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, Gillet JB, De CP, Vander BT. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun*. 2002;23:11071113.
 129. Kumar N, Xie K, Mar W, Anderson TM, Carney B, Mehta N, Machado R, Blend MJ, Lu Y. Software-based hybrid perfusion SPECT/CT provides diagnostic accuracy when other pulmonary embolism imaging is indeterminate. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015;49:303311.
 130. Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, Loh NK, Ryan GF. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J*. 2012;42:12571261.
 131. Le Duc-Pennec A, Le Roux PY, Cornily JC, Jaffrelot M, Delluc A, de SaintMartin L, Guillo P, Le Gal G, Salaun PY, Leroyer C. Diagnostic accuracy of single-photon emission tomography ventilation/perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*. 2012;141:381387.
 132. Simanek M, Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;6:215222.
 133. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurlole B, Barre 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;217:447455.
 134. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) JAMA*. 1990;263:27532759.
 135. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*. 1999;210:689691.
 136. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171:10851089.
 137. 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;85:462468.
 138. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2011;124:21392144.
 139. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:743750.
 140. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper Jr KV, Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK, PIOPED III. (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II) Investigators Gadolinium-enhanced magnetic resonance 52 ESC Guidelines Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136 by guest on 19 December 2019 angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152(434443):W142W143.
 141. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boisselle PM, Hurwitz LM, James AH, McCullough LB, Menda Y, Paidas MJ, Royal HD, Tapson VF, Winer-Muram HT, Chervenak FA, Cody DD, McNitt-Gray MF, Stave CD, Tuttle BD; An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:12001208.
 142. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101:28172822.
 143. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocia A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J*. 1999;13:616621.
 144. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2003;21:180183.
 145. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Palczewski P, Grudka K, Krupa M, Koc M, Pruszczyk P. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:907913.
 146. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzynska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002;90:507511.
 147. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6:114.
 148. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:553560.
 149. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barron M, Otero R, Nauffal D, Valle R, Monreal M, Yusen RD, Jiménez D; PROTECT and RIETE Investigators. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2014;12:10201027.
 150. Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography*. 2012;29:464470.
 151. Sugiura E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Tsuji A, Ota S, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Ito M. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:13531359.
 152. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, White L, Langlois B, Sullivan A, Carmody K. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2014;63:1624.
 153. Casazza F, Becattini C, Guglielmelli E, Floriani I, Morrone V, Caponi C, Pizzorno L, Masotti L, Bongarzone A, Pignataro L. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost*. 2014;111:5357.
 154. Mansencal N, Attias D, Caille V, Desperarmans J, Guider J, El Hajjam M, Lacombe P, Abi Nasr I, Jardin F, Vieillard-Baron A, Dubourg O. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol*. 2011;21:240245.

155. Torbicki A, Galíe N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ; ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:22452251.
156. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;79:14331435.
157. Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, KuchWocial A, Petris A, Zaborska B, Stefanovic BS, Hugues T, Torbicki A, Konstantinides S, Pruszczyk P; RiHTER Investigators. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J*. 2016;47:869875.
158. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernandez S, Zamorano JL, Monreal M, Torbicki A, Yusen RD, Jimenez D. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017;151:409416.
159. Barrios D, Rosa-Salazar V, Jiménez D, Morillo R, Muriel A, Del Toro J, Lopez-Jiménez L, Farge-Bancel D, Yusen R, Monreal M. RIETE investigators. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2016;48:13771385.
160. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism Thromb Haemost*. 2014;112:598605.
161. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, Gill GJ, Turpie AG, Doyle DJ, Buller HR, Raskob GE. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med*. 1983;98:891899.
162. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;128:243243.
163. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129:10441049.
164. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371:134313452.
165. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perriers A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost*. 2006;95:963966.
166. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescur C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016;14:17651772.
167. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2018;13:567574.
168. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R, Combined CT. pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging*. 2001;16:297299.
169. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003;24:366376.
170. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, van Weert HC. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2011;155:448460.
171. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruij MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability. *D-dimer testing and computed tomography JAMA*. 2006;295:172179.
172. Musset D, Parent F, Meyer G, Matrice S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lencar R, Grenier P, Simonneau G; Evaluation du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire study group. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet*. 2002;360:19141920.
173. Kruij MJHA, Slob MJ, Schijen JHEM, van der Heul C, Büler HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism - A prospective management study. *Arch Intern Med*. 2002;162:16311635.
174. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet*. 1999;353:190195.
175. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5:296304.
176. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:589602.
177. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Kossovsky M, Bressollette L, Meyer G, Perrier A, Bounameaux H. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2009;7:406412.
178. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'Gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, openlabel, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:4148.
179. 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, Galie 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; ESC Guidelines 53 Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136 by guest on 19 December 2019. Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:14021411.
180. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15:R103.
181. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29:15691577.
182. Doyen D, Castellani M, Moceri P, Chiche O, Lazdunski R, Bertora D, Cerboni P, Chaussade C, Ferrari E. Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism. *Chest*. 2014;146:967973.
183. Goliszek S, Wisniewska M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Czurzynski M, Kos-trubiec M, Golebiowski M, Babiuch M, Paczynska M, Koc M, Palczewski P, Wyżgal A, Pruszczyk P. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb Res*. 2014;134:10521056.
184. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, Lankeit M, Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J*. 2011;32:16571663.
185. Meinel FG, Nance Jr JW, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, Goldhaber SZ, Bamberg F. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128:747759e2.
186. Coté B, Jimenez D, Planquette B, Roche A, Marey J, Pastre J, Meyer G, Sanchez O. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017;50:1701611.
187. George E, Kumamaru KK, Ghosh N, Gonzalez Quesada C, Wake N, Bedayat A, Dunne RM, Saboo SS, Khandelwal A, Hunsaker AR, Rybicki FJ, GerhardHerman M. Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 2: prognostic value. *J Thorac Imaging*. 2014;29:W7W12.
188. Etesamifard N, Shirani S, Jenab Y, Lotfi-Tokaldany M, Pourjafari M, Jalali A. Role of clinical and pulmonary computed tomography angiographic parameters in the prediction of short- and long-term mortality in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2016;11:405413.
189. Aviram G, Soikher E, Bendet A, Shmueli H, Ziv-Baran T, Amitai Y, Friedensohn L, Berliner S, Melik A, Topilsky Y. Prediction of mortality in pulmonary embolism based on left atrial volume measured on CT pulmonary angiography. *Chest*. 2016;149:667675.
190. Aviram G, Sirota-Cohen C, Steinvil A, Keren G, Banai S, Sosna J, Berliner S, Rogowski O. Automated volumetric analysis of four cardiac chambers in pulmonary embolism: a novel technology for fast risk stratification. *Thromb Haemost*. 2012;108:384393.
191. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza Jr JM, Nance Jr JW, Bastarrika G, Abro JA, Ravenel JG, Costello P, Goldhaber SZ. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:841849.
192. Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, Taute BM, Wienke A, Schramm D, Surov A. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol*. 2015;84:332337.
193. Aviram G, Cohen D, Steinvil A, Shmueli H, Keren G, Banai S, Berliner S, Rogowski O. Significance of reflux of contrast medium into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiogram. *Am J Cardiol*. 2012;109:432437.
194. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart Lung*. 2015;44:327334.
195. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116:427433.
196. Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Giannitsis E, Pruszczyk P, Konstantinides S, Lankeit M. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2015;45:13231331.
197. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2010;31:18361844.
198. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, Elmer G, Barthel P, Strasser RH. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J*. 2010;160:294300.
199. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2007;28:224229.
200. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission

- predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:21502157.
201. Dellas C, Lobo JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, Del Rey JM, Zamorano JL, Lankeit M, Jimenez D. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters. *H-FABP and multidetector CT Int J Cardiol*. 2018;265:223228.
 202. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: a metaanalysis. *J Crit Care*. 2015;30:1151e17.
 203. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance Jr JW, Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2012;39:919926.
 204. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:425430.
 205. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108:21912194.
 206. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardean JA, van der Groot T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost*. 2010;8:12351241.
 207. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;43:16691677.
 208. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. 2013;61:330338.
 209. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, Pratesi M, Lopez R, Bedate P, Lobo JL, Jara-Palomares L, Portillo AK, Grifoni S. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015;70:333338.
 210. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, Paladini B, Liedl G, Cangiolli E, Grifoni S, Jimenez D. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med*. 2017;12:657665.
 211. Kostrubiec M, Pływaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, Pruszczyk P. The prognostic value of renal function in acute pulmonary embolism multi-centre cohort study. *Thromb Haemost*. 2019;119:140148.
 212. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Włoszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlińska M, Ciurzynski M, Pruszczyk P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart*. 2012;98:12211228.
 213. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;227:251256.
 214. Vuilleumier N, Simona A, Mean M, Limacher A, Lescuyer P, Gerstel E, Bounameaux H, Aujesky D, Righini M. Comparison of cardiac and non-cardiac biomarkers for risk stratification in elderly patients with non-massive pulmonary embolism. *PLoS One*. 2016;11:e0155973.
 215. Wyzgala A, Koc M, Pacho S, Bielecki M, Wawrzyniak R, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Goliszek S, Paczynska M, Palczewski P, Pruszczyk P. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:563568.
 216. Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, Kaeberich A, Wachter R, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J*. 2015;46:17011710.
 217. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jimenez D, Wyzgal A, Barrios D, Ciurzynski M, Morillo R, Hobohm L, Keller K, Kurnicka K, Kostrubiec M, Wachter R, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. *Eur Respir J*. 2018;51:1702037.
 218. Jimenez D, Lobo JL, Fernandez-Golfín C, Portillo AK, Nieto R, Lankeit M, Konstantinides S, Prandoni P, Muriel A, Yusen RD. *PROTECT Investigators Effectiveness of prognosticating pulmonary embolism using the ESC algorithm and the Bova score Thromb Haemost*. 2016;115:827834.
 219. Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuss G, Munzel T, Konstantinides S, Lankeit M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2016;47:1170117854 ESC Guidelines Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136 by guest on 19 December 2019.
 220. Fernandez C, Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Fernandez-Golfín C, Yusen RD, Jimenez D. Validation of a model for identification of patients at intermediate to high risk for complications associated with acute symptomatic pulmonary embolism. *Chest*. 2015;148:211218.
 221. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Jimenez D. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;44:694703.
 222. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;111:9961003.
 223. Lankeit M, Friesen D, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Dellas C. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:7380.
 224. Committee TPS. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J*. 2012;163:3338.
 225. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100:943948.
 226. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:10411046.
 227. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e010324.
 228. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest*. 2015;147:10431062.
 229. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. *RIETE Investigators Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism Arch Intern Med*. 2010;170:13831389.
 230. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2011;9:21152117.
 231. Sam A, Sanchez D, Gomez V, Wagner C, Kopecka D, Zamarró C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jimenez Castro D. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2011;37:762766.
 232. Jiménez D, Aujesky D, Diaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, Marin E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD. *RIETE Investigators Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:983991.
 233. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejon 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;149:192200.
 234. 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;40:902910.
 235. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, Vanni S, Nitti C, Kamphuisen P, Vedovati MC, De Natale MG, Konstantinides S. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J*. 2016;48:780786.
 236. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med*. 2017;24:230232.
 237. Lacroix G, Pons F, D'Aranda E, Legodec J, Romanat PE, Goutorbe P. High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? *Am J Emerg Med*. 2013;31:463e12.
 238. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999;27:540544.
 239. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9:228235.
 240. 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;60:132135.
 241. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:130136.
 242. 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;35:19481954.
 243. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med*. 1997;23:10891092.
 244. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung*. 2006;184:15.
 245. Summerfield DT, Desai H, Levitov A, Grooms DA, Marik PE. Inhaled nitric oxide as salvage therapy in massive pulmonary embolism: a case series. *Respir Care*. 2012;57:444448.
 246. Bhat T, Neuman A, Tantary M, Bhat H, Glass D, Mannino W, Akhtar M, Bhat A, Teli S, Lafferty J. Inhaled nitric oxide in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med*. 2015;16:18.
 247. Corsi F, Lebreton G, Brechot N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet JL, Luyt CE, Leprieux P, Chastre J, Combes A, Schmidt M. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2017;21:76.
 248. Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive pulmonary embolism: extracorporeal membrane oxygenation and surgical pulmonary embolectomy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38:6672.
 249. Dolmatova EV, Moazzami K, Cocke TP, Elmann E, Vaidya P, Ng AF, Satya K, Narayan RL. Extracorporeal membrane oxygenation in massive pulmonary embolism. *Heart Lung*. 2017;46:106109.
 250. Swol J, Buchwald D, Strauch J, Schildhauer TA. Extracorporeal life support (ECLS) for cardiopulmonary resuscitation (CPR) with pulmonary embolism in surgical patients - a case series. *Perfusion*. 2016;31:5459.

251. Yusuf HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion*. 2015;30:611616.
252. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L, Aissaoui N, Neuschwander A, Zogheib E, Dupont H, Pili-Floury S, Ecartot F, Schiele F, Deye N, de Prost N, Favory R, Girard P, Cristinar M, Ferre A, Meyer G, Capellier G, Sanchez O. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J*. 2018;39:41964204.
253. Shokr M, Rashed A, Mostafa A, Mohamad T, Schreiber T, Elder M, Kaki A, Impella RP. support and catheter-directed thrombolysis to treat right ventricular failure caused by pulmonary embolism in 2 patients. *Tex Heart Inst J*. 2018;45:182185.
254. Kumar Bhatia N, Dickert NW, Samady H, Babaliaros V. The use of hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90:516520.
255. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R, Lockett A, Semeraro F, Van de Voorde P, Lott C, Monsieurs KG, Nolan JP. European Resuscitation Council. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update Resuscitation*. 2018;123:4350.
256. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD. Adult advanced life support section Collaborators. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3 Adult advanced life support Resuscitation*. 2015;95:100147.
257. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonso A, Bierens JJ, Brattebø G, Brugger H, Dunning J, Hunyadi-Anticevic S, Koster RW, Lockett DJ, Lott C, Paal P, Perkins GD, Sandroni C, Thies KC, Zideman DA, Nolan JP. Cardiac arrest in special circumstances section Collaborators. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4 Cardiac arrest in special circumstances Resuscitation*. 2015;95:148201.
258. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care*. 2016;20:80.
259. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haesler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:13301393.
260. 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;369:799808.
261. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:12871297ESC Guidelines 55 Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136 by guest on 19 December 2019.
262. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*. 2010;44:9941002.
263. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:CD001100.
264. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2009;122:919930.
265. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106:30493054.
266. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119:874881.
267. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S. *Büller HR Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials Blood*. 2014;124:19681975.
268. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:320328.
269. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:187205.
270. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation*. 2011;124:25542559.
271. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, OK DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:28042812.
272. Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Meta-analysis of genotype-guided versus standard dosing of vitamin K antagonists. *Am J Cardiol*. 2018;121:879887.
273. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J, Schein JR, Raut MK, Coleman CI. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J*. 2014;12:14.
274. Garcia DA, Witt DM, Hylek E, Wittkowsky AK, Nutescu EA, Jacobson A, Moll S, Merli GJ, Crowther M, Earl L, Becker RC, Oertel L, Jaffer A, Ansell JE. *Anticoagulation Forum Delivery of optimized anticoagulant therapy: consensus statement from the Anticoagulation Forum Ann Pharmacother*. 2008;42:979988.
275. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, Tassie E, Fraser C, Burton C, Croal B, Ramsay CR, Brazzelli M. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation. *BMJ Open*. 2015;5:e007758.
276. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Mogtader A, McDonough TJ. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341:507511.
277. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zoncin P, Zanuttini D, Barbarelli F, Agnelli G, Morpurgo M, Marini MG, Visani L. PAIMS 2 alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. *Plasminogen activator Italian multicenter study 2 J Am Coll Cardiol*. 1992;20:520526.
278. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klinger JR, Hernandez J. *Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind placebo-controlled randomized trial Thromb Haemost*. 2014;12:459468.
279. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, Balsemin F, Campanini M, Ghirarduzzi A, Casazza F. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010;125:e82e86.
280. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;80:184188.
281. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legallier P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129:10431050.
282. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36:605614.
283. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:24142421.
284. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. MOPETT Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111:273277.
285. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010;137:254262.
286. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J*. 1999;138:3944.
287. Tebbe U, Bramlage P, Graf A, Lechleithner P, Bode C, Riess FC, Clemens N, Al Rawi Y, Konstantinides S, Goldhaber SZ. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2009;101:557562.
288. 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, Galie N, Jimenez 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;69:15361544.
289. Galie' N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67119.
290. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter-directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis of modern literature. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23:821829.
291. 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;16:179189.
292. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, Patel N, Raman F, Arora G, Al Solaiman F, Clark III DT, Dell'Italia LJ, Leeser 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;225:128139.
293. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Muller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Hartel D, Grunwald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129:479486.
294. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, Jones NJ, Gurley JC, Bhatheja R, Kennedy RJ, Goswami N, Natarajan K, Rundback J, Sadiq IR,

- Liu SK, Bhalla N, Raja ML, Weinstock BS, Cynamon J, Elmasri FF, Garcia MJ, Kumar M, Ayerdi J, Soukas P, Kuo W, Liu PY, Goldhaber SZ. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:13821392.
295. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, Maholic RL, Ross CB, Natarajan K, Fong P, Greenspon L, Tamaddon H, Piracha AR, Engelhardt T, Katopodis J, Marques V, Sharp ASP, Piazza G, Goldhaber SZ. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:14011410.
 296. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco Jr FJ, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK, De Gregorio MA. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation. *Embolectomy and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter Registry Chest*. 2015;148:667673.
 297. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. 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;155:10841090–e10841092.
 298. Wu MY, Liu YC, Tseng YH, Chang YS, Lin PJ, Wu TI. Pulmonary embolectomy in high-risk acute pulmonary embolism: the effectiveness of a comprehensive 56 ESC Guidelines Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136 by guest on 19 December 2019. therapeutic algorithm including extracorporeal life support. *Resuscitation*. 2013;84:13651370.
 299. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y, Aklog L, Lattouf OM. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolism: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:14981502.
 300. Pasirja C, Kronfli A, Rouse M, Raithel M, Bittle GJ, Pousatis S, Ghoreishi M, Gammie JS, Griffith BP, Sanchez PG, Kon ZN. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:10951106e2.
 301. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams. *Circulation*. 2016;133:98103.
 302. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, Falvo N, Meneveau N, Quere I, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Seinturier C, Sevestre MA, Beregi JP, Tardy B, Lacroix P, Presles E, Leizorovicz A, Decousus H, Barral FG, Meyer G; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:16271635.
 303. PREPIC. Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112:416422.
 304. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:409415.
 305. Bikkeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, Spencer FA, Monreal M, Goldhaber SZ, Krumholz SH. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:15871597.
 306. Jia Z, Wu A, Tam M, Spain J, McKinney JM, Wang W. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management. *Circulation*. 2015;132:944952.
 307. Durack JC, Westphalen AC, Kekulawala S, Bhanu SB, Avrin DE, Gordon RL, Kerlan RK. Perforation of the IVC: rule rather than exception after longer indwelling times for the Gunther Tulip and Celect retrievable filters. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:299308.
 308. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22:15221530e3.
 309. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:867873.
 310. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, AECariou vdB-SB-, Leeuwenkamp R, Lensing OAW. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349:16951702.
 311. 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;2:CD001100.
 312. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129:764772.
 313. Buller HR, Decousus 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;369:14061415.
 314. 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;361:23422352.
 315. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de RM, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992;327:14851489.
 316. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1990;322:12601264.
 317. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, Eijssvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Kruip MJ, Vlasveld T, Vreede DEMJ, Huisman MV. Hestia Study Investigators Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:15001507.
 318. den Exter PL, Zondag W, Klok FA, Brouwer RE, Dolsma J, Eijssvogel M, Faber LM, van GM, Grootenboers MJ, Heller-Baan R, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Melissant CF, Peltenburg H, Post JP, Van De Ree MA, Vlasveld T, Vreede DEMJ, Huisman MV; Vesta Study Investigators. Efficacy and safety of outpatient treatment based on the Hestia clinical decision rule with or without NT-proBNP testing in patients with acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:9981006.
 319. Barco S, Schmidtmann I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, Beyer-Westendorf J, Bonacchini L, Brachmann J, Christ M, Czihal M, Duerschmied D, Empen K, Espinola-Klein C, Ficker J, Fonseca C, Genth-Zotz S, Jimenez D, Harjola VP, Held M, Iogna Prat L, Lange TJ, Manolis A, Meyer A, Mustonen P, Rauch-Kroehner U, Ruiz-Artacho P, Schellong S, Schwaiblmair M, Stahrenberg R, Westerweel PE, Wild PS, Konstantinides SV, Lankeit M; HoT-PE Investigators. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz367. Published online ahead of print 23 May.
 320. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med*. 2004;44:490502.
 321. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol*. 2005;99:381388.
 322. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest*. 2005;127:10511053.
 323. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:24832487.
 324. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357:22772284.
 325. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de MP, Slosman D, Didier D, Unger PF, Junod A, Patenaude JV, Bounameaux H. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med*. 2000;160:512516.
 326. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ, Goodman LR, Gottschalk A, Hull RD, Matta F, Pistolesi M, Tapson VF, Weg JG, Wells PS, Woodard PK. Consensus Group Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17:140149.
 327. Roy PM, Moumneh T, Penaloza A, Sanchez O. Outpatient management of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2017;155:92100.
 328. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, Cabezo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodriguez C, Cayuela A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010;126:e1e5.
 329. Torbicki A. Assessing the severity of acute pulmonary embolism: back to the future? *Eur Heart J*. 2019;40:911913.
 330. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jago P, Duhamel E, Provost K, dit Sollier CB, Presles E, Castellant P, Parent F, Salaun PY, Bressollette L, Nonent M, Lorillon P, Girard P, Lacut K, Guégan M, Bosson JL, Laporte S, Leroyer C, Decousus H, Meyer G, Mottier D; PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:3140.
 331. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zonzin P. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003;139:1925.
 332. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2002;88:407414.
 333. Carrier M, Le GG, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010;152:578589.
 334. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2007;147:766774.
 335. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*. 2007;334:674.
 336. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. 901907; Erratum N Engl J Med A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a

- first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999;340:298.
337. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H; A comparison of six weeks with six ESC Guidelines 57 Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136 by guest on 19 December 2019. months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332:1661-1665.
 338. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1480-1483.
 339. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18:3078-3083.
 340. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362:523-526.
 341. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170:1701-1716.
 342. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16:809-813.
 343. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, Righini M, Mismetti P, Kearon C, Meyer G, Elias A, Ramsay T, Ortel TL, Huisman MV, Kovacs MJ; REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017;356:j1065.
 344. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) posttreatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open*. 2016;6:e011190.
 345. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:893-900.
 346. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsalakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:565-575.
 347. Boutilier 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.
 348. Helmer S, Marten S, Mizera H, Reitter A, Sahin K, Tittel L, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44:169-178.
 349. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittel L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124:955-962.
 350. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-718.
 351. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Missett W, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-2510.
 352. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376:1211-1222.
 353. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
 354. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tincani A, Cenci C, Prisco D, Fierro T, Gresle P, Cafolla A, De Micheli V, Ghirarduzzi A, Tosetto A, Falanga A, Martinelli I, Testa S, Barcellona D, Gerosa M, Banzato A. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132:1365-1371.
 355. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367:1979-1987.
 356. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1959-1967.
 357. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuska J, Holy M, Pawlaczyk-Gabriel K, Dzupina A, Sokurenko GY, Didenko YP, Andrei LD, Lessiani G, Visona A; SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2015;132:1891-1897.
 358. Schulman S, Grangqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Leclercq G, Leijb B, Linder O, Loogna E; The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336:393-398.
 359. Schulman S, Svenungsson E, Grangqvist S; Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med*. 1998;104:332-338.
 360. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:677-686.
 361. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12:389-396.
 362. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:1461-153.
 363. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1729-1735.
 364. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, Wong T, Cook R, Solymoss S, Poon MC, Raskob G. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119:1062-1072.
 365. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015;136:582-589.
 366. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JJ, Weitz JI, Buller HR, Hokusai VTE; Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615-624.
 367. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36:2017-2023.
 368. Louzad ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, Rodger MA, Zhang J, Lee AY, Meyer G, Wells PS. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;126:4484-454.
 369. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, de la Borbolla-Artacho MR, Praena-Fernandez JM, Montero-Romero E, Navarro-Herrero S, Serrano-Gotarredona MP, Sanchez-Diaz JM, Palacios C, Otero R; Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TICAT study. *Thromb Res*. 2017;157:9096.
 370. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, Bergqvist D, Turpie AG, Ortel TL, Spyropoulos AC, Pabinger I, Kakkar AK; Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1028-1035.
 371. van Es N, Le Gal G, Otten HM, Robin P, Piccoli A, Lecumberri R, Jara-Palomares L, Religa P, Rieu V, Rondina M, Beckers MM, Prandoni P, Salaun PY, Di Nisio M, Bossuyt PM, Buller HR, Carrier M. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2017;167:410-417.
 372. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakakis V, Zarychanski R, Solymoss S, Routhier N, Douketis J, Danovitch K, Lee AY, Le GG, Wells PS, Corsi DJ. 58 ESC Guidelines Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136 by guest on 19 December 2019. Ramsay T, Coyle D, Chagnon I, Kassam Z, Tao H, Rodger MA. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373:697-704.
 373. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accassat S, Roy PM, Couturaud F, Ghazdar N, Prevot-Bitot N, Couturier O, Delluc A, Sanchez O, Tardy B, Le Gal G, Salaun PY; NVTET study group. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1931-1949.
 374. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, Pabinger I, Solymoss S, Douketis J, Kakkar A. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016;17:e452-e466.
 375. Mandal A, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22:vi85-vi92.
 376. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol*. 2011;29:2405-2409.

377. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010;125:518522.
378. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, Mascheroni D, Bucherini E, Gallucci P, D'Alessio A, Prantero T, Spadaro P, Rotondo S, Di Micco P, Oriana V, Urbano O, Recchia F, Ghirarduzzi A, Lo Coco L, Mancuso S, Casuccio A, Rini GB, Siragusa S. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:36073612.
379. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol*. 2010;116:13021309.
380. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton III LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143:697706.
381. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156:366373.
382. Henriksson P, Westerlund E, Wallen H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ*. 2013;346:e8632.
383. Sultan AA, West J, Grainge MJ, Riley RD, Tata LJ, Stephansson O, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Ludvigsson JF. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ*. 2016;355:i6253.
384. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39:31653241.
385. Sheen JJ, Haramati LB, Natenzon A, Ma H, Tropper P, Bader AS, Freeman LM, Bernstein PS, Moadel RM. Performance of low-dose perfusion scintigraphy and CT pulmonary angiography for pulmonary embolism in pregnancy. *Chest*. 2018;153:152160.
386. van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG, Leeflang MM, Nijkeuter M, Middeldorp S. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011053.
387. Hamilton EJ, Green AQ, Cook JA, Nash H. Investigating for pulmonary embolism in pregnancy: Five year retrospective review of referrals to the acute medical unit of a large teaching hospital. *Acute Med*. 2016;15:5862.
388. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J, Le Gall C, Cornuz J, Aujesky D, Roy PM, Chauleur C, Rutschmann OT, Poletti PA, Le Gal G; CT-PE-Pregnancy Group. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med*. 2018;169:766773.
389. Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS, Gilligan O, Kenny LC, O'Donoghue K. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG*. 2015;122:395400.
390. Ercan S, Ozkan S, Yucel N, Orcun A. Establishing reference intervals for Ddimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28:983987.
391. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertoletti L, Couturaud F, van Dooren YPA, Elias A, Faber LM, Hofstee HMA, van der Hulle T, Kruij M, Maignan M, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV; Artemis Study Investigators. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2019;380:11391149.
392. Mitchell DP, Rowan M, Loughman E, Ridge CA, MacMahon PJ. Contrast monitoring techniques in CT pulmonary angiography: an important and underappreciated contributor to breast dose. *Eur J Radiol*. 2017;86:184189.
393. Shahir K, McCrea JM, Lozano LA, Goodman LR. Reduced z-axis technique for CT pulmonary angiography in pregnancy—validation for practical use and dose reduction. *Emerg Radiol*. 2015;22:651656.
394. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Damlakis J. Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: comparison of radiation risks. *J Nucl Med*. 2014;55:12731280.
395. Astani SA, Davis LC, Harkness BA, Supanich MP, Dalal I. Detection of pulmonary embolism during pregnancy: comparing radiation doses of CTPA and pulmonary scintigraphy. *Nucl Med Commun*. 2014;35:704711.
396. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost*. 2009;101:428438.
397. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM Committee EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 1 Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:13561370.
398. Nijkeuter M, Geleijns J, De Roos A, Meinders AE, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *J Thromb Haemost*. 2004;2:18571858.
399. Tromeur C, van der Pol LM, Klok FA, Couturaud F, Huisman MV. Pitfalls in the diagnostic management of pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res*. 2017;151:S86591.
400. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost*. 1989;61:189196.
401. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med*. 2010;40:442454.
402. Ramsay R, Byrd L, Tower C, James J, Prescott M, Thachil J. The problem of pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. *Br J Haematol*. 2015;170:727728.
403. Bourjeily G, Khalil H, Raker C, Martin S, Auger P, Chalhoub M, Larson L, Miller M. Outcomes of negative multidetector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung*. 2012;190:105111.
404. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med*. 2002;162:11701175.
405. Siegel Y, Kuker R, Banks J, Danton G. CT pulmonary angiogram quality comparison between early and later pregnancy. *Emerg Radiol*. 2017;24:635640.
406. Armstrong L, Gleeson F, Mackillop L, Mutch S, Beale A. Survey of UK imaging practice for the investigation of pulmonary embolism in pregnancy. *Clin Radiol*. 2017;72:696701.
407. Bajc M, Olsson B, Gottsater A, Hindorf C, Jogi J. V/P SPECT as a diagnostic tool for pregnant women with suspected pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:13251330.
408. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2013;11:270281.
409. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e691Se736S.
410. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106:401407.
411. Ni Ainle F, Wong A, Appleby N, Byrne B, Regan C, Hassan T, Milner M, Sullivan AO, White B, O'Donnell J. Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19:689692.
412. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol*. 2006;133:1934.
413. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? *Yes J Thromb Haemost*. 2004;2:547550.
414. Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. *Br J Haematol*. 2005;128:593601.
415. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM, Laitinen L, Tiitinen A, Kaaja R. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res*. 2016;143:122126.
416. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med*. 2004;350:19141915.
417. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:16731676ESC Guidelines 59 Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136 by guest on 19 December 2019.
418. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R, Taskforce SV. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg*. 2018;126:928944.
419. Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, Carvalho B, Houle TT, Landau R. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving thromboprophylaxis with unfractionated or low-molecular-weight heparin: a systematic review of spinal epidural hematoma. *Anesth Analg*. 2017;125:223231.
420. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llaou JV, Samama CM. European Society of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:9991015.
421. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2017;15:19421950.
422. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic-fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG*. 2016;123:100109.
423. Pacheco LD, Saade G, Hankins GD, Clark SL. Society for Maternal-Fetal Medicine. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:1816B24.
424. Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, Smiley RM, Bracey AW, Hankins GD, D'Alton ME, Foley M, Pacheco LD, Vadhera RB, Herlihy JP, Berkowitz RL, Belfort MA. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:408412.
425. Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Amniotic fluid embolism: antepartum, intrapartum and demographic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28:793798.
426. McDonnell N, Knight M, Peek MJ, Ellwood D, Homer CS, McLintock C, Vaughan G, Pollock W, Li Z, Javid N, Sullivan E. the Australasian Maternity Outcomes Surveillance System (AMOSS) Amniotic fluid embolism: an Australian-New Zealand population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:352.

427. den Exter PL, Van EJ, Kroft LJ, Erkens PM, Douma RA, Mos IC, Jonkers G, Hovens MM, Durian MF, ten CH, Beenen LF, Kamphuisen PW, Huisman MV. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2015;114:2634.
428. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014;28:221226.
429. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med.* 2010;104:17441749.
430. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest.* 2009;136:12021210.
431. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006;130:172175.
432. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, Collignon MA, Fischer AM, Meyer G. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost.* 2010;8:12481255.
433. Stevinson BG, Hernandez-Nino J, Rose G, Kline JA. Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients. *Eur Heart J.* 2007;28:25172524.
434. Meneveau N, Ider O, Seronde MF, Chopard R, Davani S, Bernard Y, Schiele F. Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2013;34:693701.
435. Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, Hernandez P, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, Solymoss S, Kovacs MJ, Rudski L, Shimony A, Dennie C, Rush C, Geerts WH, Aaron SD, Granton JT. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest.* 2017;151:10581068.
436. Kahn SR, Akaberi A, Granton JT, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, Solymoss S, Kovacs MJ, Rudski L, Shimony A, Dennie C, Rush C, Hernandez P, Aaron SD, Hirsch AM. Quality of life, dyspnea, and functional exercise capacity following a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE cohort study. *Am J Med.* 2017;130:e9990.e21.
437. Albaghdadi MS, Dudzinski DM, Giordano N, Kabrhel C, Ghoshhajra B, Jaff MR, Weinberg I, Baggish A. Cardiopulmonary exercise testing in patients following massive and submassive pulmonary embolism. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e006841.
438. Konstantinides SV, Barco S, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, Gerhardt F, Bruch L, Ewert R, Faehling M, Freise J, Ghofrani HA, Grunig E, Halank M, Heydenreich N, Hoepfer MM, Leuchte HH, Mayer E, Meyer FJ, Neurohr C, Opitz C, Pinto A, Seyfarth HJ, Wachter R, Zapf B, Wilkens H, Binder H, Wild PS. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42:600609.
439. Simonneau G, Hoepfer MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2017;49:1602522.
440. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, Huisman MV, Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49:1601792.
441. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, Stricker H, Pagnamenta A, Ott S, Ulrich S, Gyorik S, Pasquier J, Aubert JD. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2018;51:1702505.
442. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schafers HJ, Guth S, Wiedenroth CB, Weingard B, Huscher D, Pittrow D, Cebotari S, Hoepfer MM, Mayer E, Olsson KM. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2018;107:548553.
443. Dorfmueller P, Gunther S, Ghigna MR, Thomas de Montpreville V, Boulate D, Paul JF, Jais X, Decante B, Simonneau G, Darteville P, Humbert M, Fadel E, Mercier O. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J.* 2014;44:12751288.
444. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Herve P, Sors H, Simonneau G. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med.* 1997;38:980983.
445. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, Wrabec K. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001;119:818823.
446. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. *Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data Chest.* 1982;81:151158.
447. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoepfer MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011;124:19731981.
448. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, Torbicki A, Mellekjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A casecontrol study. *Thromb Haemost.* 2013;110:8391.
449. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischinig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:325331.
450. Klok FA, Dzikiowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuss G, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2016;14:121128.
451. Klok FA, Surie S, Kempf T, Eikenboom J, van Straalen JP, van Kralingen KW, van Dijk AP, Vliegen HW, Bresser P, Wollert KC, Huisman MV. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011;128:2126.
452. Klok FA, Tesche C, Rappold L, Dellas C, Hasenfuss G, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2015;135:796801.
453. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J.* 2013;41:985990.
454. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, Toshner M, Dunning JJ, Ng C, Tsui SS, Sheares KK. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J.* 2014;44:16351645.
455. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007;48:680684.
456. Fang W, Ni XH, He JG, Liu ZH, Xiong CM, He ZX. Value of radionuclide lung scintigraphy in the diagnosis and quantitative analysis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [article in Chinese]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2008;36:710.
457. Ley S, Ley-Zapozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Duber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for 60 ESC Guidelines. Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136 by guest on 19 December 2019. morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol.* 2012;22:607616.
458. Fukuda T, Ogo T, Nakanishi N, Ueda J, Sanda Y, Morita Y, Sugiyama M, Fukui S, Tsuji A, Naito H. Evaluation of organized thrombus in distal pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using conebeam computed tomography. *Jpn J Radiol.* 2016;34:423431.
459. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med.* 1985;103:844850.
460. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378:13791387.
461. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160111.
462. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloeck J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Darteville P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:702710.
463. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:97103discussion 103.
464. Jenkins D, Mayer E, Screation N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev.* 2012;21:3239.
465. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Mellekjaer S, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoepfer MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Jais X, Ambroz D, Treacy C, Morsolini M, Jenkins D, Lindner J, Darteville P, Mayer E, Simonneau G. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation.* 2016;133:859871.
466. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, Treacy C, Ponnaberan A, Condliffe R, Sheares K, Taboada D, Dunning J, Tsui S, Ng C, Gopalan D, Screation N, Elliot C, Gibbs S, Howard L, Corris P, Lordan J, Johnson M, Peacock A, MacKenzie-Ross R, Schreiber B, Coghlan G, Dimopoulos K, Wort SJ, Gaine S, Moledina S, Jenkins DP, Pepke-Zaba J. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation.* 2016;133:17611771.
467. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e004029.
468. Collaud S, Brenot P, Mercier O, Fadel E. Rescue balloon pulmonary angioplasty for early failure of pulmonary endarterectomy: the earlier the better? *Int J Cardiol.* 2016;222:3940.

469. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319329.
470. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, Jenkins DP, Jing ZC, Madani MM, Martin N, Mayer E, Papadakis K, Richard D, Kim NH; MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:785794.
471. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:21272134.
472. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Tepaske R, Bonta PI, Bresser P. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:763771.
473. Al-Mallah MH, Farah I, Al-Madani W, Bdeir B, Al Habib S, Bigelow ML, Murad MH, Ferwana M. The impact of nurse-led clinics on the mortality and morbidity of patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs*. 2016;31:8995.
474. Martinez-Gonzalez NA, Tandjung R, Djalali S, Huber-Geismann F, Markun S, Rosemann T. Effects of physician-nurse substitution on clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e89181.
475. Massimi A, De Vito C, Brufola I, Corsaro A, Marzuillo C, Migliara G, Rega ML, Ricciardi W, Villari P, Damiani G. Are community-based nurse-led selfmanagement support interventions effective in chronic patients? Results of a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0173617.
476. Ivarsson B, Radegran G, Hesselstrand R, Kjellstrom B. Coping, social support and information in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 2-year retrospective cohort study. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312117749159.
477. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D92D99.
478. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Danays T, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galie N, Jimenez D, Klok FA, 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, Konstantinides SV. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clin Res Cardiol*. 2018. doi: 10.1007/s00392-018-1405-1. Published online ahead of print 18 December 2018.