

**Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado**

***Perfil epidemiológico y evolución clínica de los
pacientes diagnosticados con tromboembolia
pulmonar aguda en el Hospital Rafael Ángel
Calderón Guardia entre los meses de marzo a
junio de 2015***

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades
Médicas para optar al Grado y Título de Especialista en
Medicina Interna**

Dr. Luis Leonardo Chacón Prado

2015

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi mamá y a mi hermana Mónica, porque es su apoyo y su cariño el que me ha impulsado a salir adelante.

En segundo lugar dedico este trabajo a mis amigos, la familia que no se escoge, porque sin ellos ningún éxito tendría sentido.

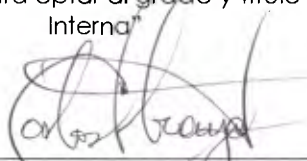
AGRACEDIMIENTOS

A mi tutor: Dr. Donato Salas Segura

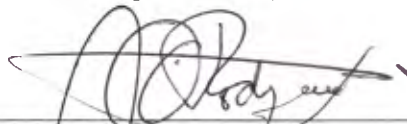
A mi profesor y amigo: Dr. Miguel Barboza Elizondo

HOJA DE APROBACIÓN

"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna"



Dr. Carlos Araya Fonseca
Director del Posgrado de Medicina Interna
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



Dr. Orlando Rodríguez Sánchez
Especialista en Medicina Interna - Lector Asignado de Tesis



Dr. Donato Salas Segura
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva - Profesor Tutor



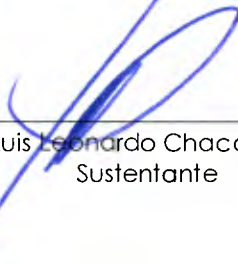
Dr. Eduardo Fiedler Velásquez
Especialista en Medicina Interna - Coordinador Local - HRACG



Dr. Julián Peña Varela
Especialista en Medicina Interna - Coordinador Local - H. México



Dr. José Alonso Acuña Feoli
Especialista en Medicina Interna - Coordinador Local - HSJD



Dr. Luis Leonardo Chacón Prado
Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|--|------|
| DEDICATORIA | ii |
| AGRACEDIMIENTOS | iii |
| HOJA DE APROBACIÓN | iv |
| TABLA DE CONTENIDOS | v |
| RESUMEN | vii |
| ABSTRACT | viii |
| LISTA DE FIGURAS | ix |
| LISTA DE TABLAS | x |
| LISTA DE ABREVIATURAS | xi |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| OBJETIVOS | 2 |
| MARCO TEÓRICO | 3 |
| GENERALIDADES | 3 |
| DEFINICIONES | 3 |
| EPIDEMIOLOGÍA | 5 |
| FACTORES PREDISONENTES | 6 |
| FISIOPATOLOGÍA | 6 |
| DIAGNÓSTICO | 8 |
| PRESENTACIÓN CLÍNICA | 9 |
| EVALUACIÓN DE PROBABILIDAD | 9 |
| DÍMERO D | 10 |
| IMÁGENES | 11 |
| ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS | 13 |
| PRONÓSTICO | 14 |
| TRATAMIENTO EN LA FASE AGUDA | 16 |
| ALTA PRECOZ Y TRATAMIENTO DOMICILIARIO | 24 |
| DURACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN | 25 |
| CLÍNICAS DE ANTICOAGULACIÓN | 27 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 29 |

| | |
|--|----|
| METODOLOGÍA GENERAL | 29 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 30 |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 30 |
| BASE DE DATOS | 30 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 30 |
| RESULTADOS..... | 32 |
| VARIABLES GENERALES | 32 |
| ANTECEDENTES..... | 34 |
| TROMBOPROFILAXIS | 34 |
| SIGNOS CLÍNICOS..... | 35 |
| LABORATORIOS | 35 |
| ESTUDIOS DE GABINETE | 36 |
| ESCALAS DE RIESGO | 37 |
| MANEJO..... | 38 |
| EVOLUCIÓN AGUDA..... | 38 |
| EVOLUCIÓN CRÓNICA | 41 |
| DISCUSIÓN | 42 |
| VARIABLES GENERALES | 42 |
| ANTECEDENTES..... | 43 |
| TROMBOPROFILAXIS | 44 |
| SIGNOS CLÍNICOS..... | 44 |
| LABORATORIOS | 44 |
| ESTUDIOS DE GABINETE | 45 |
| ESCALAS DE RIESGO | 46 |
| MANEJO..... | 46 |
| EVOLUCIÓN AGUDA..... | 47 |
| EVOLUCIÓN CRÓNICA | 48 |
| LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 48 |
| CONCLUSIONES | 49 |
| RECOMENDACIONES | 50 |
| BIBLIOGRAFÍA | 51 |
| ANEXO #1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS | 66 |

RESUMEN

Introducción

La tromboembolia pulmonar aguda (TEP) es la tercera causa más frecuente de morbimortalidad cardiovascular, con importantes repercusiones clínicas en los pacientes independientemente de la forma de presentación de la misma. Es mandatorio realizar un análisis epidemiológico de la población que presenta este padecimiento en cada centro hospitalario, a fin de verificar si los pacientes obedecen el comportamiento descrito ampliamente a nivel internacional.

Materiales y Métodos

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y descriptivo en el cual se analiza el perfil demográfico, clínico y bioquímico así como la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de TEP aguda en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia entre los meses de marzo a junio de 2015. Con ese objetivo se documentaron 21 casos con confirmación angiográfica y se procedió a su análisis mediante una hoja de recolección de datos y posteriormente a un análisis estadístico multivariable mediante el *software* estadístico IBM SPSS Statistics for Macintosh, Versión 22.0.

Resultados y Conclusiones

La mediana de edad fue de 61 años, por lo tanto es la edad no solo un factor de riesgo sino de pronóstico desfavorable. La mayoría de los casos se presentó en pacientes del género femenino, en contraste con la literatura mundial. La mediana global de estancia fue de 8 días, sin diferencia entre grupos de severidad. Dentro de las comorbilidades asociadas con TEP más frecuentes se logró documentar hipertensión arterial, cirugía reciente y obesidad. Un total de 4 pacientes con indicación de tromboprolifaxis no la estaban recibiendo al momento de presentación de la TEP.

Los hallazgos clínicos más frecuentes fueron disnea, dolor torácico, dolor o edema de extremidad inferior e hipoxemia, en tal caso es la última un dato temprano de mayor riesgo de mortalidad. Se encontró una diferencia significativa en la concentración de proBNP entre los grupos de severidad y de la concentración de troponina T entre fallecidos y sobrevivientes. El hallazgo de ECG más frecuente fue taquicardia sinusal y el hallazgo ecocardiográfico más frecuentes fue hipertensión pulmonar. Llamó la atención la subutilización del ultrasonido de miembros inferiores como herramienta diagnóstica.

La mayoría de pacientes tenía un riesgo intermedio – alto de mortalidad. Un total de 5 pacientes tuvo como estrategia inicial la reperfusión primaria, todas mediante trombolisis farmacológica con estreptoquinasa. Un total de 4 pacientes fallecieron, todos pertenecientes al grupo de severidad intermedia – alta según PESI y al grupo de alto riesgo de mortalidad temprana.

Al primer y tercer mes después del egreso, 16 de los 17 sobrevivientes manifestaron tener un control en una clínica de anticoagulados y se reportaron 4 episodios de sangrado menor. El buen apego al tratamiento anticoagulante y la baja incidencia de eventos adversos extrahospitalarios que podría estar en relación con el alto número y alta capacidad de captación de las clínicas de anticoagulación.

ABSTRACT

Introduction

Acute Pulmonary Embolism (PE) is the third most frequent cause of cardiovascular morbidity and mortality, with significant clinical impact in patients regardless of its presentation. It is mandatory to make an epidemiological analysis of people presenting this condition in each hospital, in order to verify if the patients follow the behavior widely described internationally.

Methodology

This is a prospective, observational and descriptive study that examines the demographic, clinical and biochemical profile as well as the clinical evolution of patients with a diagnosis of acute PE at the Dr. Rafael Angel Calderon Guardia Hospital between March and June, 2015. With this objective in mind, twenty-one cases were documented. After that, they were analyzed using a data collection sheet and subsequently a multivariate statistical analysis using statistical software IBM SPSS Statistics Statistical software for Macintosh, Version 22.0

Results and Conclusions

The median age was 61 years, being the age not only a risk but an unfavorable prognostic factor. Most of the cases occurred in female patients (81%) in contrast to the world literature that shows that the venous thromboembolic disease is more common in men. The global median stay was 8 days, which did not make a difference between groups of severity. Among the most frequent co-morbidities associated with PE, recent surgery, high blood pressure and obesity were documented. A total of 4 patients with indication of thromboprophylaxis were not receiving it at the time of presentation of the PE.

The most frequent clinical findings were dyspnea, chest pain, lower extremity pain or edema and hypoxemia, the last being a finding that could early identify patients with increased risk of mortality. There was a significant difference in the concentration of proBNP among groups of severity and a significant difference in the concentration of Troponin T between survivors and deceased. The most frequent ECG finding was sinus tachycardia and the most frequent echocardiographic finding was pulmonary hypertension, with an association between a normal echocardiography and patients at low risk of mortality. The underutilization of the ultrasound of lower limbs as a diagnostic tool must be noticed.

The simplified Wells risk scale had the greatest predictive power, cataloging 19 patients as probable cases. The majority of patients had an intermediate - high mortality risk (PESI class III - V). A total of 5 patients had primary reperfusion as initial strategy, all using pharmacological thrombolysis with streptokinase. A total of 4 patients died, all belonging to the intermediate - high severity group according to PESI and the high risk of early mortality group.

At the first and third month after discharge, 16 of the 17 survivors (94.1%) stated to follow medical checkups in an anticoagulation clinic. They also reported 4 episodes of minor bleeding. The good adherence to anticoagulant therapy and the low incidence of adverse extrahospitalary events could be related to the large number and high uptake of anticoagulation clinics.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1: CLASIFICACIÓN INICIAL DE RIESGO DE LA TEP AGUDA. (MODIFICADO DE AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS ET AL.) ----- | 5 |
| FIGURA 2: EMBOLIA DE UNA ARTERIA PULMONAR. (TOMADO DE VIRCHOW R.L.K. CELLULAR PATHOLOGY 1863 ED. 2 [F CHANCE TRANSL.] NEW YORK, DOVER 1971.)----- | 7 |
| FIGURA 3: FACTORES CLAVE QUE CONTRIBUYEN AL COLAPSO HEMODINÁMICO EN LA TEP AGUDA. (TOMADO DE AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS ET AL.) ----- | 8 |
| FIGURA 4: ALGORITMO DIAGNÓSTICO PROPUESTO PARA LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE TEP DE RIESGO ALTO. (MODIFICADO DE AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS ET AL.)----- | 13 |
| FIGURA 5: ALGORITMO DIAGNÓSTICO PROPUESTO PARA LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE TEP RIESGO NO ALTO (MODIFICADO DE AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS ET AL.)----- | 14 |
| FIGURA 6: CLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON TEP AGUDA BASADO EN RIESGO DE MORTALIDAD TEMPRANA (MODIFICADO DE AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS ET AL.) ----- | 16 |
| FIGURA 7: HISTOGRAMAS DE DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN EDAD DEL PACIENTE. ----- | 32 |
| FIGURA 8: HISTOGRAMAS DE DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN DÍAS DE ESTANCIA DEL PACIENTE ----- | 32 |
| FIGURA 9: HISTOGRAMAS DE DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN RESULTADOS DE LABORATORIOS DE DíMERO D (DD), TROPONINA T Y PROBNP ----- | 35 |
| FIGURA 10: CURVA DE KAPLAN – MEIER PARA SOBREVIVENCIA TEMPRANA SEGÚN CLASIFICACIÓN POR PESI (P: 0.19)----- | 39 |
| FIGURA 11: CURVA DE KAPLAN – MEIER PARA SOBREVIVENCIA TEMPRANA SEGÚN CLASIFICACIÓN POR SPESI (P: 0.40)----- | 39 |
| FIGURA 12: CURVA DE KAPLAN – MEIER PARA SOBREVIVENCIA TEMPRANA EN EL GRUPO DE PACIENTES TROMBOLIZADOS CONTRA NO TROMBOLIZADOS.----- | 40 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|--|----|
| TABLA 1. FACTORES PREDISPONENTES A TEP | 6 |
| TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE TEP EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS (ADAPTADO DE POLLACK ET AL.) | 9 |
| TABLA 3. ESTUDIOS DE GABINETE INICIALES EN LA EVALUACIÓN DE UN CASO SOSPECHOSO DE TEP | 9 |
| TABLA 4. REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR..... | 11 |
| TABLA 5. ÍNDICE DE SEVERIDAD DE LA EMBOLIA PULMONAR (PESI) ORIGINAL Y SIMPLIFICADO..... | 15 |
| TABLA 6. ESTRATEGIAS DE MANEJO AJUSTADAS A RIESGO DE LA TEP AGUDA. (MODIFICADO DE AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS ET AL.) | 17 |
| TABLA 7. REGÍMENES TROMBOLÍTICOS APROBADOS PARA EMBOLIA PULMONAR. (MODIFICADA DE AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS ET AL)..... | 18 |
| TABLA 8. CONTRAINDICACIONES DE LA TERAPIA TROMBOLÍTICA (ADAPTADA DE VAN DE WERF ET AL., 2008) .. | 18 |
| TABLA 9. FARMACOCINÉTICA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES DISPONIBLES (MODIFICADO DE MOOKADAM, M. ET AL.)..... | 23 |
| TABLA 10. TABLA GENERAL DE VARIABLES DE LOS PACIENTES CON TEP AGUDA EN EL HRACG EN LOS MESES DE MARZO A JUNIO DE 2015..... | 33 |
| TABLA 11. ESTANCIA HOSPITALARIA CONTRA SEVERIDAD DE LA TEP..... | 34 |
| TABLA 12. U DE MANN – WHITNEY PARA CORRELACIÓN DE VALORES DE LABORATORIO CON MORTALIDAD. ... | 36 |

LISTA DE ABREVIATURAS

- TEP: Tromboembolia Pulmonar Aguda
- TEV: Tromboembolia Venosa
- TVP: Trombosis Venosa Profunda
- SEC: Sociedad Europea de Cardiología
- AHA: Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*)
- VD: Ventrículo Derecho
- TC: Tomografía computarizada
- MDTC: Tomografía computarizada multidetector
- BNP: Péptido Natriurético Cerebral (Brain Natriuretic Peptide)
- proBNP: N – terminal Propéptido Natriurético Cerebral
- ECG: Electrocardiograma
- HIV: Virus de Inmunodeficiencia Humana
- V/Q: Relación Ventilación / Perfusión
- Tc-99m: Tecnecio 99 metaestable
- UVC: Ultrasonografía venosa compresiva
- PESI: Índice de Severidad de la Embolia Pulmonar (Pulmonary Embolism Severity Index)
- sPESI: Índice de Severidad de la Embolia Pulmonar Simplificado
- I-Bajo: Intermedio Bajo
- I-Alto: Intermedio Alto
- VD/VI: Relación Ventrículo Derecho / Ventrículo Izquierdo
- PEEP: Presión Positiva al Final de la Espiración (Positive End Espiratory Pressure)
- HNF: Heparina No Fraccionada
- HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular
- NACOs: Nuevos Anticoagulantes Orales
- rTPA: Activador del Plasminógeno Tisular recombinante
- AVK: Antagonistas de la Vitamina K
- ACO: Anticoagulantes Orales
- VCI: Vena Cava Inferior
- TIH: Trombocitopenia Inducida por Heparina
- TTPa: Tiempo de Tromboplastina Activada
- INR: razón internacional normalizada

INTRODUCCIÓN

La tromboembolia pulmonar aguda (TEP) es la tercera causa más frecuente de morbimortalidad cardiovascular, además tiene importantes repercusiones clínicas en los pacientes independientemente de la forma de presentación de la misma. Puede representar la causa inicial de consulta del paciente a un servicio de emergencias o puede ser consecuencia de la hospitalización en pacientes quienes consultaron por otro padecimiento y debieron ser hospitalizados.

Dada su alta frecuencia y morbimortalidad, además de su asociación con múltiples condiciones clínicas, es mandatorio realizar un análisis epidemiológico de la población que presenta este padecimiento en cada centro hospitalario, a fin de verificar si los pacientes obedecen el comportamiento descrito ampliamente a nivel internacional y poder identificar situaciones corregibles que puedan disminuir la incidencia o severidad de los casos (cuando esto sea factible).

El presente estudio analiza una muestra compuesta por todos los pacientes con diagnóstico de TEP aguda en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia entre los meses de marzo y junio de 2015. Esto con el fin de determinar las características de la población, la severidad de la presentación y la estrategia inicial de tratamiento al momento del diagnóstico por parte de los médicos tratantes, así como algunas variables de evolución clínica en un período determinado arbitrariamente determinado de 1 mes y 3 meses posterior al diagnóstico.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar el perfil demográfico, clínico, bioquímico y la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia entre los meses de marzo y mayo de 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las entidades clínicas que más frecuentemente se asocian con tromboembolia pulmonar aguda.
- Cuantificar la frecuencia de las diferentes formas de presentación de gravedad al momento del diagnóstico de la tromboembolia pulmonar aguda.
- Identificar las estrategias terapéuticas más frecuentemente usadas al momento del diagnóstico de la tromboembolia pulmonar aguda.
- Valorar la evolución clínica intra y extrahospitalaria de los pacientes diagnosticados con tromboembolia pulmonar aguda.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

Hasta hace muy poco, la TEP se podía catalogar como una enfermedad huérfana, por cuanto se repartía la responsabilidad de su estudio a múltiples especialidades sin que ninguna la asumiera como propia. De igual manera, los factores de riesgo para presentar una TEP se originan de patologías que le competen a especialidades tan distantes entre sí como hematología, ortopedia y obstetricia por citar ejemplos. Esto ha generado que los médicos quienes se tienen que enfrentar a la TEP utilicen estrategias y terminología distinta según su formación y experiencia (1).

El reciente replanteamiento de la enfermedad como un problema relacionado con sobrecarga de presión y falla de VD, así como la creación de la primera guía de diagnóstico, manejo (2) y su más reciente actualización (3) por parte de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), junto con la propuesta de la Asociación Americana del Corazón (4), han generado un movimiento de concientización y deseo de formación al respecto de cómo prevenir y combatir esta enfermedad. Tan es así que el grupo de expertos que elabora las guías está conformado por radiólogos, neumólogos, hematólogos, intensivistas y cirujanos, al generar un lenguaje común y universalmente aceptable (1).

La TEP es una enfermedad común y a menudo fatal (3). Su mortalidad puede reducirse significativamente con un diagnóstico y tratamiento temprano. Desafortunadamente su presentación clínica es variable e inespecífica, esto hace que el diagnóstico certero sea difícil.

DEFINICIONES

Los términos masiva, submasiva y no masiva se han utilizado desde los años setenta para caracterizar y clasificar la TEP. El concepto de masiva en su descripción inicial hace referencia al tamaño y grado de oclusión vascular, medido por el índice de Miller, que se corresponde con una afectación superior al 50% del territorio vascular pulmonar (5).

Esta definición, basada solo en parámetros angiográficos, no tiene en cuenta las comorbilidades presentadas por los pacientes, por lo tanto no permite establecer una

correlación adecuada con el pronóstico de la enfermedad, ni decidir la actitud terapéutica más conveniente en cada caso (4,6).

En la incidencia de complicaciones asociadas la TEP debe contemplarse la presencia de comorbilidades del paciente y su efecto sobre la evolución clínica posterior a la embolia. Es por este motivo que la AHA propone una nueva clasificación de la TEP en tres formas de presentación: A) Embolia masiva; B) Embolia submasiva y C) Embolia de bajo riesgo (4).

La embolia pulmonar masiva se caracteriza por la presencia de un cuadro agudo con hipotensión sostenida (presión arterial sistólica <90 mmHg por al menos 15 minutos o que amerita soporte inotrópico o vasopresor) que no es atribuible a hipovolemia, sepsis, disfunción ventricular izquierda o arritmia, ausencia de pulso o bradicardia profunda persistente (frecuencia cardíaca <40 latidos por minuto con signos o síntomas de *shock*) (4).

Una embolia pulmonar aguda sin hipotensión sistémica (presión arterial sistólica >90 mmHg), pero con datos de disfunción ventricular derecha o necrosis miocárdica establece el diagnóstico de TEP submasiva (4). La necrosis miocárdica se define por la elevación de troponina I ($>0,4$ ng/mL) o troponina T ($>0,1$ ng/mL), mientras tanto la disfunción ventricular derecha se objetiva al documentarse al menos 1 de los siguientes criterios: A) Ecocardiograma con dilatación ventricular derecha (VD) (en la incidencia de 4 cámaras, un diámetro ventricular derecho entre el diámetro ventricular izquierdo $>0,9$) o disfunción sistólica ventricular derecha. B) Tomografía computarizada con dilatación ventricular derecha (diámetro 4 cámaras apical derecho entre el diámetro ventricular izquierdo $>0,9$). C) Elevación de péptido natriurético cerebral (BNP) (>90 pg/mL). D) Elevación del N-terminal pro-BNP (proBNP) (>500 pg/mL). E) Electrocardiograma (ECG) con bloqueo de rama derecha *de novo*, elevación o depresión anteroseptal del segmento ST o inversión de la onda T anteroseptal.

Por otro lado, los pacientes con TEP aguda normotensos y sin datos de disfunción ventricular derecha o necrosis miocárdica se pueden definir como embolismo pulmonar de bajo riesgo y con pronóstico mejor con respecto a los dos grupos anteriores (4).

En la última versión de las guías de la SEC se propone una clasificación de severidad basada en el estado clínico del paciente al momento de presentación del cuadro, con alto valor diagnóstico y terapéutico (Figura 1).

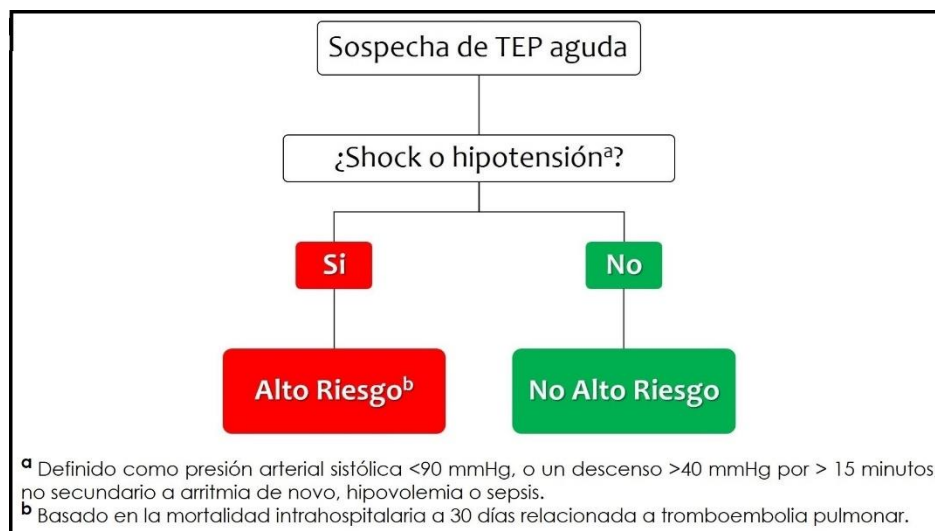


Figura 1: Clasificación inicial de riesgo de la TEP aguda. (Modificado de Authors/Task Force Members et al.)

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de la TEP es difícil de determinar, pues puede permanecer asintomática o su diagnóstico puede ser incidental (7). En otros casos, la primera presentación de TEP puede ser muerte súbita. La TEP es la manifestación más seria de tromboembolia venosa (TEV) (al ser la mayoría consecuencia de TVP), por lo tanto la mayoría de la información existente, factores de riesgo e historia natural se derivan de estudios los cuales examinan la enfermedad tromboembólica venosa como un todo (3). En el paciente con tromboembolia pulmonar se logra identificar la presencia de TVP en miembros inferiores en 79% de los casos (8). En general la TEP representa una causa mayor de mortalidad, morbilidad y hospitalización.

Se estima que en el año 2004, unas 317 mil muertes fueron relacionadas a TEV en 6 países europeos, de las cuales 34% se presentaron como TEP súbita fatal y 59% fallecieron por TEP no diagnosticada durante la vida (9).

Según lo anterior los pacientes mayores de 40 años tienen un riesgo aumentado con respecto a los pacientes jóvenes y el riesgo se duplica con cada década subsecuente, se espera que las cifras tanto en diagnóstico como en mortalidad aumenten en el futuro (10).

En Costa Rica solo se pudieron identificar 2 publicaciones acerca de la TEP (la más reciente data de 1986), las cuales reportan incidencias de 5% (11) y 11% (12) en autopsias al azar de pacientes fallecidos de manera intrahospitalaria.

FACTORES PREDISPONENTES

| Factores Predisponentes a TEP (10,13-18) | | |
|---|---|---|
| Alto Riesgo (OR > 10) | Moderado Riesgo (OR 2 - 9) | Bajo Riesgo (OR < 2) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Fractura de miembro inferior • Hospitalización por falla cardíaca o fibrilación/flutter atrial en los 3 meses previos • Reemplazo de cadera o rodilla • Trauma mayor • Infarto de miocardio en los 3 meses previos • Tromboembolia venosa previa • Lesión de médula espinal | <ul style="list-style-type: none"> • Artroscopia de rodilla • Enfermedades autoinmunes • Transfusión sanguínea • Catéter venoso central • Quimioterapia • Falla cardíaca congestiva o falla respiratoria • Agentes estimuladores de eritropoyesis • Terapia de reemplazo hormonal (depende de la formulación) • Fertilización in vitro • Infección (especialmente neumonía, infección del tracto urinario y HIV) • Enfermedad inflamatoria intestinal • Anticonceptivos orales • Ictus paralítico • Periodo posparto • Trombosis de venas superficiales • Trombofilia | <ul style="list-style-type: none"> • Encamamiento > 3 días • Diabetes mellitus • Hipertensión • Inmovilización sentado (automóvil/avión) • Edad • Cirugía laparoscópica • Obesidad • Embarazo • Venas varicosas |

Tabla 1. Factores Predisponentes a TEP

FISIOPATOLOGÍA

Rudolph Virchow acuñó los términos de «trombosis venosa» y «tromboembolia pulmonar», además fue un gran estudioso del tema. Sin embargo, las publicaciones que le atribuyen la famosa tríada de condiciones las cuales explican la génesis del trombo no aparecen hasta más de 100 años después de la publicación de sus trabajos originales (19). Lo cierto es que independientemente del origen de la tríada, hay una mayor experiencia en el tema y se han ampliado los conocimientos acerca de porqué el daño a la pared del vaso, la alteración del flujo sanguíneo y un estado de hipercoagulabilidad son considerados los eventos pivote para la formación de un trombo en el sistema vascular.

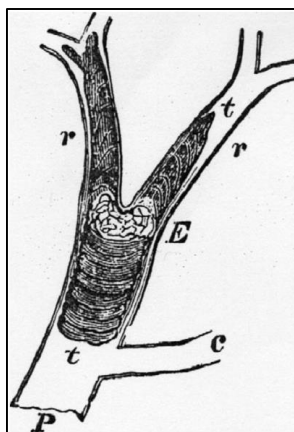


Figura 2: Embolia de una arteria pulmonar. (Tomado de Virchow R.L.K. *Cellular Pathology* 1863 ed. 2 [F Chance transl.] New York, Dover 1971.)

La TEP aguda interfiere tanto con la circulación como con el intercambio gaseoso. La falla del VD debido a la sobrecarga de presión es considerada la causa primaria de muerte en la TEP grave (3). También la presión de la arteria pulmonar aumenta solo si más del 30 – 50% del área total seccional del lecho pulmonar es ocluido por la tromboembolia (20).

El súbito aumento de la resistencia vascular pulmonar resulta en dilatación del VD, esto altera las propiedades contráctiles de su miocardio vía mecanismo de Frank – Starling. El aumento de la presión y el volumen del VD llevan a un incremento de la tensión de pared y a un estiramiento de los miocitos. El tiempo de contracción VD se prolonga, mientras tanto activación neurohumoral conlleva a estimulación inotrópica y cronotrópica. Asociados con la vasoconstricción sistémica estos mecanismos aumentan la presión arterial pulmonar, mejoran el flujo a través del lecho vascular obstruido y logran así estabilizar temporalmente la presión arterial sistémica (21).

La extensión de la adaptación inmediata es limitada, pues el VD no estaba preacondicionado y su delgada pared es incapaz de generar presiones medias de arteria pulmonar por encima de 40 mm Hg. La prolongación del tiempo de contracción del VD hasta diástole temprana ventricular izquierda lleva a un «abombamiento» hacia la izquierda del septum interventricular (22).

La asociación entre la elevación de los biomarcadores de daño miocárdico y la mala evolución temprana de los pacientes indica que la isquemia del VD tiene una significancia fisiopatológica en la fase aguda de la TEP (23–25). A pesar de que el infarto de VD es infrecuente posterior a una TEP es muy probable que el desbalance de oferta y demanda

de oxígeno puedan resultar en daño miocárdico y subsecuente disminución de fuerzas contráctiles (3). (Ver figura 3)

La falla respiratoria en la TEP es predominantemente una consecuencia de disturbios hemodinámicos (26). La caída del gasto cardiaco provoca desaturación de la sangre venosa mixta. Además, las zonas de flujo reducido en los vasos ocluidos combinados con zonas de hiperflujo del lecho capilar, desencadenan un defecto en la ventilación pulmonar de tipo ventilación/perfusión (V/Q), que contribuye a la hipoxemia. Finalmente, incluso si no llega a afectar hemodinámicamente al paciente, pequeños émbolos distales crean áreas de hemorragia alveolar usualmente leve (infarto pulmonar) (3).

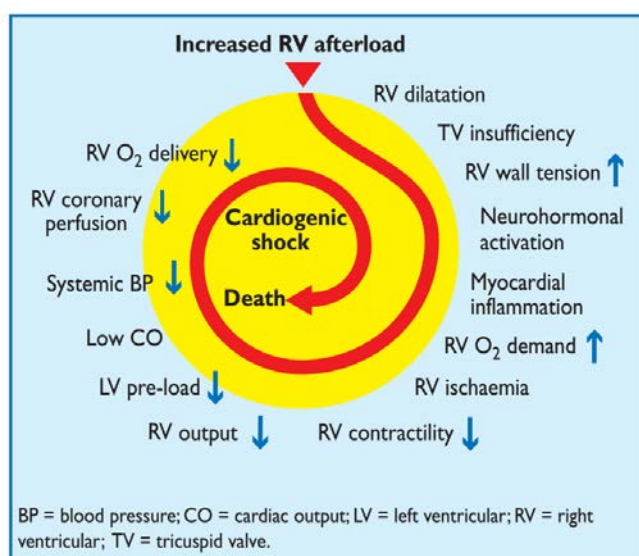


Figura 3: Factores clave que contribuyen al colapso hemodinámico en la TEP aguda. (Tomado de Authors/Task Force Members et al.)

DIAGNÓSTICO

Los componentes del diagnóstico de TEP pueden dividirse para un mayor entendimiento en los siguientes (3):

- PRESENTACIÓN CLÍNICA
- EVALUACIÓN DE PROBABILIDAD
- DÍMERO D
- IMÁGENES
- ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La TEP puede escapar al diagnóstico temprano debido a que los signos y síntomas son inespecíficos (ver tabla 2). La TEP se sospecha con base en disnea, dolor torácico, presíncope, síncope o hemoptisis (27–29).

| Signo o Síntoma | TEP Confirmada (n=1880) | TEP no Confirmada (n=528) |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Disnea | 50% | 51% |
| Dolor Pleurítico | 39% | 28% |
| Dolor Subesternal | 15% | 17% |
| Hemoptisis | 8% | 4% |
| Síncope | 6% | 6% |
| Dolor unilateral de pierna | 6% | 5% |
| Edema unilateral de extremidad | 24% | 18% |

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con sospecha de TEP (adaptado de Pollack et al.)

El dolor torácico es un síntoma frecuente, causado por irritación pleural debido a un émbolo distal provocando un infarto pulmonar. En la TEP central, el dolor puede tener un carácter anginoso, causado por isquemia del VD, el cual requiere diagnóstico diferencial con síndrome coronario agudo o disección de aorta. La disnea a menudo es leve y transitoria. En pacientes con neumopatía o cardiopatía preexistente el empeoramiento de la disnea puede ser el único síntoma sugestivo de TEP (3). Los estudios iniciales solicitados más comúnmente a estos pacientes y sus hallazgos se mencionan en la tabla 3.

| Estudio | Hallazgos usuales |
|-----------------------------|--|
| Gasometría arterial | <ul style="list-style-type: none"> La hipoxemia es el hallazgo típico, pero 40% de los pacientes tiene saturación arterial de oxígeno normal y 20% tiene gradiente alvéolo-arterial normal (30,31). |
| Radiografía de tórax | <ul style="list-style-type: none"> Es frecuentemente anormal, pero con hallazgos muy inespecíficos (cardiomegalia es el más frecuente con 23%) y aunque ningún hallazgo radiológico es específico de TEP, al menos sirve para descartar otras causas de disnea o dolor torácico (32). |
| Electrocardiograma | <ul style="list-style-type: none"> En casos leves el hallazgo más frecuente es taquicardia sinusal (40% de los casos). Los cambios que sugieren estrés sobre el VD son: inversión de onda T en derivaciones V1 – V4, QR en V1, S1Q3T3 y bloqueo de rama derecha del haz de Hiz. Estos cambios aparecen más frecuentemente en los casos más graves (33). |

Tabla 3. Estudios de gabinete iniciales en la evaluación de un caso sospechoso de TEP

EVALUACIÓN DE PROBABILIDAD

A pesar de tener una limitada sensibilidad y especificidad por separado, la combinación de hallazgos clínicos evaluados por juicio clínico o reglas de predicción permiten clasificar

a los pacientes con sospecha de TEP en distintas categorías de probabilidad pre-test que se han correspondido con aumento en la prevalencia de la TEP confirmada (3).

En vista de que el juicio clínico carece de estandarización se han desarrollado varias reglas de predicción clínica. Las 2 más utilizadas y validadas, tanto en su forma original como simplificadas se pueden leer en la tabla 4.

Indistintamente la utilizada, la proporción de pacientes con una TEP confirmada se espera de 10% en la categoría de baja probabilidad, 30% en la categoría de moderada probabilidad y 65% en la categoría de alta probabilidad (cuando se usa la escala de 3 niveles). Cuando se utiliza la escala de 2 niveles el porcentaje de TEP confirmada en el grupo de improbables es de 12% (34).

DÍMERO D

El dímero D es un producto del metabolismo de la fibrina, se eleva de manera aguda en presencia de trombosis por activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. Su valor predictivo negativo es alto y ha sido extensamente evaluado en la exclusión de la TEP, particularmente en paciente ambulatorio (39). No obstante, la fibrina se produce en una gran variedad de condiciones como edad avanzada, cáncer, inflamación, sangrado, trauma, cirugía, embarazo y necrosis, por tanto su valor predictivo positivo es bajo y no puede ser usado como un estudio confirmatorio (40).

Su uso se recomienda en pacientes con baja o moderada probabilidad de TEP en las escalas de validación clínica con sensibilidad que ronda 85 – 95% (según el método de laboratorio utilizado) y valor predictivo negativo de 99% (41–43). El número necesario a evaluar para excluir TEP varía entre 3 en el servicio de emergencias a ≥ 10 en situaciones específicas (cáncer, hospitalización y sangrado) (3).

Tradicionalmente el punto de corte utilizado es 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$, sin embargo un estudio muy reciente demostró que al utilizar como punto de corte la edad del paciente multiplicada por 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en pacientes mayores de 50 años o más se incrementa en 20% el número de pacientes en los cuales el ensayo se considera negativo, sin aumentar el número de falsos negativos. Los resultados fueron particularmente prometedores en el grupo de octogenarios, en los que la proporción de pacientes con dímero D negativo aumentó de 9 a 21% sin ningún falso negativo (44).

| Ítems | | Puntaje | |
|--|----------------|----------------------|--------------------------|
| Escala de Riesgo de Wells | | Original (35) | Simplificada (36) |
| TEP o TVP previa | | 1.5 | 1 |
| Frecuencia Cardíaca > 100 l.p.m. | | 1.5 | 1 |
| Cirugía o inmovilización en las últimas 4 semanas | | 1.5 | 1 |
| Hemoptisis | | 1 | 1 |
| Cáncer Activo | | 1 | 1 |
| Signos clínicos de TVP | | 3 | 1 |
| Diagnóstico alternativo menos probable que TEP | | 3 | 1 |
| Probabilidad Clínica | | | |
| <i>Escala de 2 niveles</i> | | | |
| TEP improbable | | 0-4 | 0-1 |
| TEP probable | | ≥5 | ≥2 |
| <i>Escala de 3 niveles</i> | | | |
| Bajo | | 0-1 | NO APLICA |
| Intermedio | | 2-6 | |
| Alto | | ≥7 | |
| Escala revisada de Ginebra | | Original (37) | Simplificada (38) |
| TEP o TVP previa | | 3 | 1 |
| Frecuencia Cardíaca | 75 – 94 l.p.m. | 3 | 1 |
| | >95 l.p.m. | 5 | 2 |
| Cirugía o fractura en las últimas 4 semanas | | 2 | 1 |
| Hemoptisis | | 2 | 1 |
| Cáncer Activo | | 2 | 1 |
| Dolor unilateral de extremidad inferior | | 3 | 1 |
| Dolor a la palpación venosa profunda en extremidad inferior o edema unilateral | | 4 | 1 |
| Edad > 65 años | | 1 | 1 |
| Probabilidad Clínica | | | |
| <i>Escala de 3 niveles</i> | | | |
| Bajo | | 0-3 | 0-1 |
| Intermedio | | 4-10 | 2-4 |
| Alto | | ≥11 | ≥5 |
| <i>Escala de 2 niveles</i> | | | |
| TEP improbable | | 0-5 | 0-2 |
| TEP probable | | ≥6 | ≥3 |
| TEP = Tromboembolia Pulmonar, TVP = Trombosis Venosa Profunda, l.p.m. = latidos por minuto | | | |

Tabla 4. Reglas de Predicción Clínica de Tromboembolia Pulmonar.

IMÁGENES

Tomografía Computada

Desde la introducción de la angiografía mediante tomografía computarizada multidetector (MDTC) con alta resolución, calidad espacial y temporal de la opacificación arterial, esta se ha convertido en el método de elección para el diagnóstico por imagen de los pacientes con sospecha de TEP. Permite una adecuada visualización de las arterias

pulmonares al menos hasta nivel segmentario (45–47). El estudio PIOPED II observó una sensibilidad de 83% y una especificidad de 96% para el MDTC (48).

El descubrimiento incidental de TEP no sospechado clínicamente en TC es un problema frecuente y en aumento, alcanza entre 1 – 2% de todos exámenes de las TC de tórax, más a menudo en paciente con cáncer, pero también en aquellos con fibrilación auricular paroxística o falla cardiaca e historia de fibrilación atrial (49–51).

Centellografía V/Q

La centellografía V/Q es estudio diagnóstico establecido para la sospecha de TEP. El test se basa en la inyección intravenosa de macroagregados de albúmina marcados con tecnecio-99 metaestable (Tc-99m), los cuales bloquean una fracción pequeña de los capilares pulmonares y permiten la evaluación de la perfusión pulmonar.

El test de perfusión se combina con un estudio de la ventilación, para el que se utilizan múltiples trazadores como xenón-133, aerosol de Tc-99m o micropartículas de carbón marcadas con Tc-99m. El propósito del escaneo de ventilación es aumentar la especificidad. En la TEP aguda, la ventilación se espera que esté normal en un segmento hipoperfundido (discordancia) (52,53).

Angiografía Pulmonar

La angiografía pulmonar había permanecido por décadas como el «gold standard» para el diagnóstico o exclusión de la TEP, sin embargo actualmente es muy raro que se realice, pues la angiografía mediante tomografía computada ofrece una certeza diagnóstica similar y sin invadir al paciente (54).

Ecocardiografía

La TEP puede llevar a sobrecarga de presión y disfunción de VD, detectada mediante ecocardiografía. Debido a la geometría peculiar del VD, no existe ningún parámetro individual el cual provea información rápida y confiable de su tamaño o función. Debido a lo anterior los criterios ecocardiográficos para el diagnóstico de TEP han diferido entre estudios.

Producto del valor predictivo negativo reportado de 40 – 50%, un resultado negativo no puede excluir una TEP (55–57). Por otro lado, los signos de falla ventricular derecha se

pueden encontrar en ausencia de TEP debido a enfermedad cardíaca o respiratoria concomitante (58).

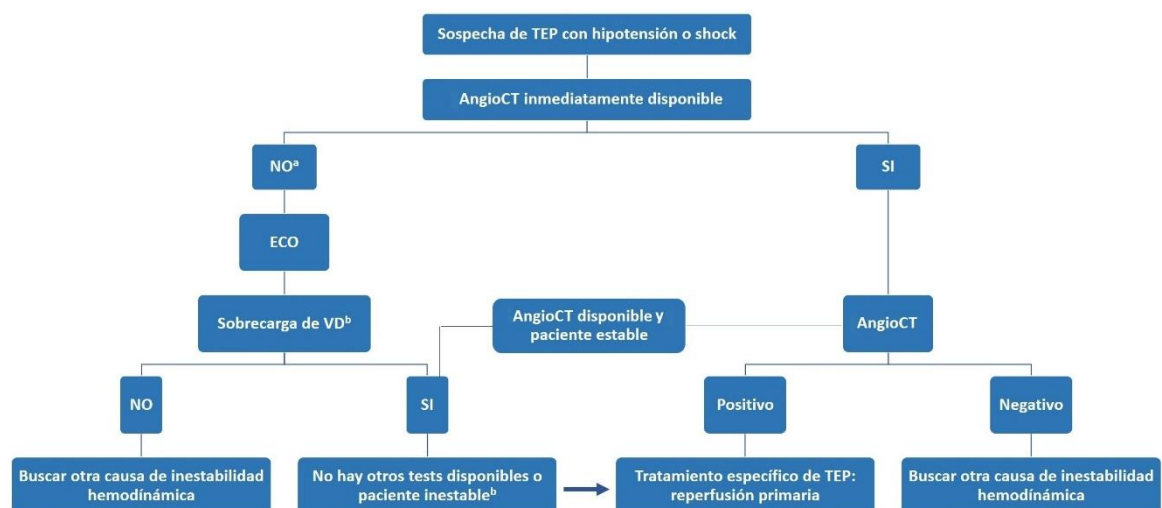
En el paciente con alta sospecha de TEP, la ausencia de signos de sobrecarga o disfunción de VD prácticamente excluyen como causa de inestabilidad hemodinámica. En este caso la ecocardiografía sirve como ayuda para el diagnóstico de la causa de *shock*, al detectar taponamiento cardíaco, disfunción valvular aguda, disfunción global o regional del VI, disección de aorta o hipovolemia (59).

Ultrasonografía venosa compresiva (UVC)

En la mayoría de los casos, la TEP se origina de una TVP de miembro inferior. Un estudio demostró TVP en 70% de los pacientes en los cuales se demostró la presencia de TEP (60). Actualmente la UVC ha reemplazado a la venografía en el diagnóstico de TVP, con una sensibilidad de 90% y una especificidad de 95% para TVP sintomática (61,62).

ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

El abordaje integral al momento del diagnóstico de la TEP depende de la disponibilidad y experiencia en el uso de diferentes estudios diagnósticos. La SEC propone 2 algoritmos diagnósticos ante la sospecha de TEP, con y sin evidencia de hipotensión o *shock* según la definición revisada con anterioridad. (Figura 4 y 5)



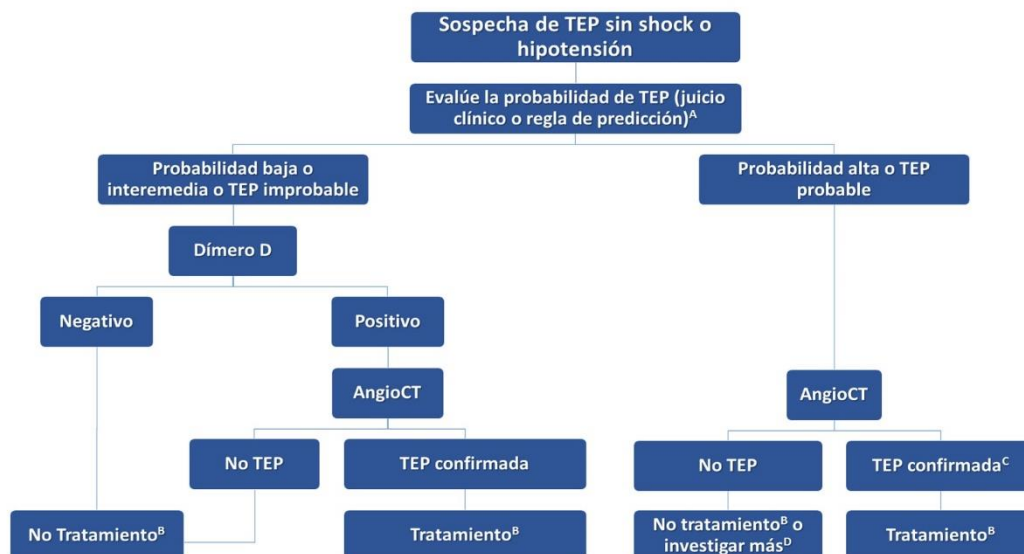
AngioCT= angiografía mediante Tomografía Computarizada, TEP = tromboembolia pulmonar, ECO = ecografía transtorácica VD = Ventrículo Derecho

^aIncluye los casos en los que la condición del paciente es tan crítica que solo permite estudios al lado de la camilla

^b Aparte del diagnóstico de disfunción de VD, la ecocardiografía transtorácica puede evidenciar trombos móviles en cámaras derechas.

Figura 4: Algoritmo diagnóstico propuesto para los pacientes con sospecha de TEP de riesgo alto.

(Modificado de Authors/Task Force Members et al.)



AngioCT = angiografía mediante tomografía computarizada, TEP = Tromboembolia Pulmonar

^A Puede utilizarse tanto una escala de probabilidad de 2 niveles como el de 3 niveles. Si solo se tiene un ensayo de Dímero D de baja sensibilidad debe restringirse a los pacientes de bajo riesgo, si el ensayo es de alta sensibilidad se le puede realizar a los pacientes de riesgo intermedio. El dímero D es de poca utilidad en la sospecha de TEP en el paciente hospitalizado.

^B Tratamiento se refiere a anticoagulación

^C El angioCT se considera diagnóstico si evidencia TEP a nivel segmentario o más proximal.

^D En caso de un angioCT negativo en paciente de alta probabilidad, se pueden considerar otros estudios antes de dar tratamiento específico.

Figura 5: Algoritmo diagnóstico propuesto para los pacientes con sospecha de TEP riesgo no alto
(Modificado de Authors/Task Force Members et al.)

PRONÓSTICO

Varias reglas de predicción basadas en parámetros clínicos han demostrado ser útiles en la evaluación pronóstica de pacientes con TEP aguda. De ellos, el índice de severidad de embolia pulmonar (PESI, por sus siglas en inglés, ver tabla 5) es el más extensamente validado a la fecha, por lo tanto es su principal fortaleza la confiable identificación de los pacientes en bajo riesgo por 30 días (PESI clase I y II) (6,63–65).

Debido a la complejidad del PESI original, el cual incluye 11 diferentes variables, una versión simplificada conocida como sPESI ha sido desarrollada y validada. En pacientes con TEP, el sPESI reportó un pronóstico a 30 días mejor con respecto al índice de shock y un sPESI de 0 fue tan certero en la identificación de pacientes de bajo riesgo como los parámetros de imágenes y laboratorio propuestos en las guías previas de la SEC (66–69).

Hasta un 25% de los pacientes con TEP confirmada tienen hallazgos ecocardiográficos indicadores de disfunción de VD (70). Estos hallazgos han sido identificados como predictores independientes de evolución adversa (71), pero son heterogéneos y han demostrado ser difíciles de estandarizar (72). Los metanálisis han demostrado que la

disfunción de VD detectada por ecocardiografía se asocia con un riesgo elevado de mortalidad en el corto plazo en pacientes sin inestabilidad hemodinámica, pero su valor predictivo positivo es bajo (73).

| Parámetro | Versión Original | Versión Simplificada |
|--|--|--|
| Edad | Edad en años | 1 punto (edad > 80 años) |
| Sexo masculino | +10 | - |
| Cáncer | +30 | |
| Falla cardíaca crónica | +10 | 1 punto |
| Neumopatía crónica | +10 | - |
| Frecuencia cardíaca > 110 l.p.m. | +20 | 1 punto |
| Presión Arterial Sistólica < 100 mm Hg | +30 | 1 punto |
| Frecuencia respiratoria > 30 r.p.m. | +20 | - |
| Temperatura < 36 °C | +20 | - |
| Alteración del estado mental | +60 | - |
| Saturación arterial de oxígeno <90% | +20 | 1 punto |
| | <p>Clase I: <65 (mortalidad a 30 días muy baja)</p> <p>Clase II: 66-85 (mortalidad a 30 días baja)</p> <p>Clase III: 86-105 (mortalidad a 30 días moderada)</p> <p>Clase IV: 106-125 (mortalidad a 30 días alta)</p> <p>Clase V: >125 (mortalidad a 30 días muy alta)</p> | <p>0 puntos = riesgo de mortalidad a 30 días 1.0%</p> <p>≥1 punto = riesgo de mortalidad a 30 días 10.9%</p> |

Tabla 5. Índice de Severidad de la Embolia Pulmonar (PESI) original y simplificado.

Los niveles plasmáticos de péptidos natriuréticos reflejan la severidad del compromiso hemodinámico y la disfunción del VD en la TEP aguda (74). Un metanálisis encontró que 51% de los pacientes con TEP aguda tenía elevadas concentraciones de BNP o proBNP al momento del ingreso. Estos pacientes tuvieron 10% de riesgo de muerte temprana y 23% de riesgo de una evolución clínica adversa (75).

Se han encontrado infartos transmurales de VD a pesar de arterias coronarias patentes en autopsias de pacientes quienes murieron debido a TEP masiva (76). Las concentraciones elevadas de troponina al ingreso han sido reportadas en la TEP y son asociadas con peor pronóstico. Un metanálisis documentó la elevación de la troponina T o I en

aproximadamente 50% de los pacientes con TEP, asociándose con mayor mortalidad tanto en pacientes seleccionados al azar como los hemodinámicamente estables (77).

El cáncer es un factor de riesgo de resultado adverso en la TEP aguda. En un análisis multivariable de 570 pacientes con EP, la presencia de cáncer triplicó el riesgo a 30 días de muerte, shock o recurrencia de la TEP (78). En el registro RIETE de pacientes con y sin cáncer, la mortalidad por cualquier causa a 3 meses fue del 26,4 y el 4,1% ($p < 0,001$). Entre más de 35.000 pacientes con TEV, el cáncer fue el más potente factor independiente de riesgo de muerte por cualquier causa y muerte relacionada con TEP (79).

Según el riesgo de mortalidad temprana los pacientes se pueden agrupar en 3 grupos: riesgo bajo, riesgo intermedio (bajo y alto) y riesgo alto (ver tabla 6).

| RIESGO DE MORTALIDAD TEMPRANA | | PARÁMETROS DE RIESGO Y ESCALAS | | | |
|-------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|
| | | Shock o hipotensión | PESI clase III-V o sPESI > 1 | Disfunción de VD en un test de imagen ^a | Biomarcadores cardiacos ^b |
| ALTO | | + | (+)^c | + | (+)^c |
| INTERMEDIO | I – ALTO | - | + | Ambos positivos | |
| | I – BAJO | - | + | + 1 positivo | |
| BAJO | | - | - | Evaluación opcional | |

PESI: Índice de Severidad de Embolia Pulmonar, VD: ventrículo derecho, sPESI: PESI simplificado
^a Criterios ecocardiográficos de VD: dilatación del VD y/o aumento de la proporción diámetro telediastólico de VD/VI, hipokinesia de la pared libre del VD, aumento de la velocidad del jet de regurgitación tricuspídeo. En angioCT, la disfunción de VD se define como aumento de la proporción diámetro telediastólico de VD/VI.
^b Marcadores de injuria miocárdica (troponinas) o de falla cardíaca derecha (péptidos natriuréticos)
^c En los pacientes con inestabilidad hemodinámica no se consideran necesarios ni el cálculo del PESI ni la toma de laboratorios para estadiaje.

Figura 6: Clasificación de pacientes con TEP aguda basado en riesgo de mortalidad temprana (Modificado de Authors/Task Force Members et al.)

TRATAMIENTO EN LA FASE AGUDA

Soporte hemodinámico y respiratorio

La falla aguda de VD es la principal causa de muerte en pacientes con TEP de alto riesgo, por ende, el tratamiento de soporte es vital en paciente con TEP y falla de VD (3).

La expansión de volumen agresiva no resulta beneficiosa e incluso puede empeorar la función del VD por sobredistensión mecánica o por mecanismos reflejos los cuales disminuyen la contractilidad (80). Por otro lado, el uso modesto de un reto de fluidos (500 mL) puede aumentar el índice cardíaco en pacientes con TEP, índice cardíaco bajo y presión arterial normal (81).

El uso de vasopresores o inotrópicos es a menudo necesario, de manera paralela o mientras se espera por alguna estrategia de reperfusión primaria (ya sea farmacológica, quirúrgica o intervencionista) (3). Se han utilizado con éxito la norepinefrina (sobre todo en pacientes hipotensos), la dobutamina y la dopamina (en pacientes normotensos con índice cardíaco bajo) así como la epinefrina (que mezcla los beneficios de la dobutamina y la norepinefrina) por lo tanto representa otra alternativa para los pacientes en *shock* (3,82).

Los vasodilatadores disminuyen la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. El principal problema de estas drogas es la falta de especificidad por la vasculatura pulmonar cuando se administran de forma sistémica. Algunos estudios clínicos sugieren que el óxido nítrico inhalado puede mejorar el estado hemodinámico y el intercambio gaseoso en pacientes con TEP (83–86). El levosimendan podría mejorar el acople ventrículo – pulmonar en la TEP aguda combinando la vasodilatación pulmonar con el aumento de contractilidad del VD (87).

La hipoxemia y la hipocapnia se hayan de manera frecuente en los pacientes con TEP, de moderada severidad en la mayoría de los casos. La hipoxemia usualmente es reversible mediante la administración de oxígeno. En caso de requerirse ventilación mecánica, debe tenerse cuidado de limitar sus efectos hemodinámicos adversos, sobre todo la disminución del retorno venoso mediada por el aumento de la presión intratorácica, esto empeora la falla del VD en pacientes con TEP masiva. Por ende, debe limitarse el uso de PEEP y ajustar el volumen de aire corriente para una presión meseta meta no mayor a 30 cm de agua. Podría utilizarse el soporte cardiopulmonar extracorpóreo en algunos casos de TEP masiva (3,88).

| RIESGO ALTO | RIESGO I – ALTO | RIESGO I – BAJO | RIESGO BAJO |
|-----------------------------|---|---|--|
| Reperfusion Primaria | Anticoagulación; considerar reperfusión de rescate | Hospitalización; anticoagulación | Considerar egreso temprano y manejo ambulatorio |

Tabla 6. Estrategias de manejo ajustadas a riesgo de la TEP aguda. (Modificado de Authors/Task Force Members et al.)

Reperfusion Primaria

A. Tratamiento Trombolítico

El tratamiento trombolítico de la TEP aguda restaura la perfusión pulmonar más rápidamente **con respecto a** la anticoagulación con Heparina No Fraccionada (HNF) sola

(89,90). La pronta resolución de la obstrucción pulmonar conduce a una pronta reducción en la presión y la resistencia de las arterias pulmonares, con una mejora concomitante en la función del VD (90).

En la tabla 7 se muestran los regímenes aprobados de agentes trombolíticos para la TEP y en la tabla 8 se muestran las contraindicaciones de la trombolisis. Los regímenes acelerados administrados en 2 h son preferibles a las infusiones prolongadas de agentes trombolíticos de primera generación en 12-24 h (91-94).

| Medicamentos | Administración |
|---|--|
| Estreptoquinasa | Dosis de carga: 250 000 unidades internacionales (IU) en 30 minutos, seguido de 100 000 IU/hora por 12 – 24 horas. |
| | Régimen acelerado: 1.5 millones IU en 2 horas |
| Uroquinasa | Dosis de carga: 4400 IU/kg en 10 minutos, seguido por 4400 IU/kg por hora por 12 – 24 horas |
| | Régimen acelerado: 3 millones de IU en 2 horas |
| Activador tisular del Plasminógeno recombinante (rTPA) | 100 mg en 2 horas |
| | 0.6 mg/kg en 15 minutos (dosis máxima = 50 mg) |

Tabla 7. Regímenes trombolíticos aprobados para embolia pulmonar. (Modificada de Authors/Task Force Members et al).

| | |
|--|--|
| Contraindicaciones Absolutas (pueden volverse relativas si hay riesgo inmediato para la vida del paciente) | <ul style="list-style-type: none"> • Evento cerebrovascular hemorrágico o ictus de origen desconocido previo • Ictus isquémico en los 6 meses previos • Daño o neoplasia de sistema nervioso central • Trauma de cráneo o cirugía en las 3 semanas previas • Sangrado gastrointestinal en el último mes • Riesgo de sangrado ya conocido |
| Contraindicaciones Relativas | <ul style="list-style-type: none"> • Isquemia cerebral transitoria en los últimos 6 meses • Tratamiento con anticoagulantes orales • Embarazo o una semana pos-parto • Sitio de punción no compresible • Resucitación traumática • Hipertensión refractaria (Presión Sistólica > 180 mm Hg) • Hepatopatía Avanzada • Úlcera Péptica Activa • Endocarditis Infecciosa |

Tabla 8. Contraindicaciones de la terapia trombolítica (adaptada de Van de Werf et al., 2008)

Se debe detener la infusión de HNF durante la administración de estreptoquinasa o uroquinasa, se puede continuar con ella durante la infusión de rTPA (95). En pacientes quienes reciben heparina de bajo peso molecular (HBPM) en el momento de iniciar la trombolisis, se debe retrasar la infusión de HNF hasta 12 h después de la última inyección de HBPM (administrada dos veces al día) o hasta 24 h después de la última inyección de HBPM

(administrados una vez al día). Dados los riesgos de sangrado asociados con la trombolisis y la posibilidad de que llegue a ser necesario interrumpir o revertir de inmediato el efecto anticoagulante de la heparina, parece razonable continuar la anticoagulación con HNF durante varias horas después de finalizar el tratamiento trombolítico (3).

En total, parece que más del 90% de los pacientes responde favorablemente a la trombolisis, a juzgar por la mejoría clínica y ecocardiográfica en 36 h (96). Se observa el mayor beneficio cuando se inicia el tratamiento en las primeras 48 h desde la aparición de los síntomas, pero la trombolisis aun puede ser útil para pacientes que han tenido síntomas durante 6-14 días (97). Sin duda la trombolisis puede asociarse con una reducción de la mortalidad o de recurrencias de la TEP en pacientes de alto riesgo que se presentan con inestabilidad hemodinámica (98). En un reciente informe epidemiológico, la mortalidad intrahospitalaria atribuible a EP de los pacientes inestables quienes recibieron terapia trombolítica resultó significativamente menor con respecto a quienes no la recibieron (99).

En ausencia de deterioro hemodinámico en el momento de la presentación, los beneficios clínicos de la trombolisis han estado en controversia durante muchos años. Recientemente, se publicó el PEITHO (100), estudio multicéntrico de comparación, a doble ciego y aleatorizado de la trombolisis con un solo bolo intravenoso de tenecteplasa ajustada al peso más heparina frente a placebo más heparina. Los criterios de inclusión fueron TEP más disfunción del VD y lesión miocárdica confirmada por laboratorio. Participó un total de 1.006 pacientes. Consecuentemente el beneficio de la trombolisis tuvo su principal origen en una significativa reducción de la tasa de colapso hemodinámico (el 1,6 frente al 5,0%; $p = 0,002$), la mortalidad por cualquier causa a 7 días fue baja: el 1,2% en el grupo de tenecteplasa y el 1,8% en de placebo ($p = 0,43$).

El tratamiento trombolítico conlleva un importante riesgo de sangrado, incluida la hemorragia intracraneal. El análisis del conjunto de datos obtenidos de estudios que utilizaron diversos agentes y regímenes trombolíticos describió tasas de sangrado intracraneal de entre el 1,9 y el 2,2% (101,102). El aumento de la edad y la presencia de comorbilidades se han asociado con mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas (103).

El ensayo PEITHO mostró una incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico del 2% y del episodios de sangrado importante no intracraneal del 6.3% tras tratamiento trombolítico con tenecteplasa, comparado con un 0,2% y un 1.5% respectivamente en el grupo de placebo, en pacientes con TEP de riesgo intermedio – alto (100). Estos resultados subrayan la necesidad de mejorar la seguridad del tratamiento trombolítico de pacientes

quienes se encuentran en mayor riesgo de sangrado intracraneal u otro sangrado de riesgo vital, por ejemplo estrategias de dosis reducida de rTPA (104,105).

B. Embolectomía quirúrgica

La primera embolectomía pulmonar quirúrgica con éxito se realizó en 1924, varias décadas antes de la introducción del tratamiento médico para la TEP (3). La embolectomía pulmonar es una operación de relativa simplicidad técnica. Después de la rápida transferencia al quirófano, la inducción de anestesia y la realización de una esternotomía media, se debe instaurar un *bypass* cardiopulmonar normotérmico. Se debe evitar el pinzamiento transversal de la aorta y la parada cardíaca cardiopléjica. Con incisiones bilaterales en las arterias pulmonares, se pueden eliminar los coágulos de ambas arterias pulmonares al descender hasta el nivel segmentario con visión directa. Pueden ser necesarios largos periodos de *bypass* cardiopulmonar posoperatorios y retirada gradual para la recuperación de la función del VD (106).

Con una rápida aproximación multidisciplinaria e indicaciones individualizadas para la embolectomía antes del colapso hemodinámico, se han comunicado tasas de mortalidad perioperatoria del 6% o inferiores (106–109). La trombolisis preoperatoria aumenta el riesgo de sangrado, pero no es contraindicación absoluta de embolectomía quirúrgica (110).

C. Tratamiento dirigido por catéter percutáneo

El objetivo del tratamiento intervencionista es facilitar la recuperación del VD y mejorar los síntomas y la supervivencia, mediante la eliminación de los trombos en las principales arterias pulmonares (111). Para pacientes con contraindicaciones absolutas para la trombolisis como opciones intervencionistas se incluyen: A) fragmentación de los trombos con un catéter en espiral o con balón. B) trombectomía realítica con dispositivos de catéteres hidrodinámicos. C) trombectomía de succión con catéteres de aspiración y D) trombectomía rotacional. Por otro lado, para pacientes sin contraindicaciones absolutas para la trombolisis, la trombolisis dirigida por catéter o la trombolisis farmacomecánica son opciones que deben ser consideradas (111,112).

Una revisión sobre el tratamiento intervencionista alcanzó un éxito clínico (definido como estabilización de parámetros hemodinámicos, resolución de la hipoxia y supervivencia hasta el momento de recibir el alta) del 87% (112). Las complicaciones mayores (que supuestamente afectan a un 2% de las intervenciones), las cuales incluyen muerte por

empeoramiento de la insuficiencia del VD, embolización distal, perforación de las arterias pulmonares con hemorragia pulmonar, complicaciones de sangrado sistémico, taponamiento pericárdico, bloqueo cardiaco o bradicardia, hemólisis, nefropatía inducida por el contraste y complicaciones relacionadas con la punción (111).

Con respecto a la trombolisis dirigida por catéter, el grado de recuperación precoz del VD parece comparable con el obtenido tras trombolisis sistémica a dosis estándar (113,114), además de que la trombolisis acelerada por ultrasonido dirigida por catéter redujo significativamente la razón de dimensiones VD/VI subanulares entre la basal y la del seguimiento a las 24 horas, sin aumento de las complicaciones hemorrágicas (115).

Anticoagulación

En pacientes con TEP aguda, se recomienda la anticoagulación para prevenir tanto la muerte precoz como la TEV sintomática recurrente o mortal. La duración estándar de la anticoagulación debe cubrir al menos 3 meses. En este periodo el tratamiento de la fase aguda consiste en administrar anticoagulación parenteral durante los primeros 5 – 10 días. La heparina parenteral debe solaparse con el inicio de un antagonista de la vitamina K (AVK) o uno de los nuevos anticoagulantes orales. En algunos casos, puede ser necesaria una anticoagulación prolongada más allá de los primeros 3 meses o incluso indefinidamente, para la prevención secundaria, después de sopesar el riesgo de recurrencia frente al riesgo de sangrado del paciente concreto (3).

A. Anticoagulación Parenteral

En pacientes con probabilidad clínica de TEP alta o intermedia se debe iniciar la anticoagulación parenteral mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas. Se puede conseguir una anticoagulación inmediata con anticoagulantes parenterales, tales como HNF intravenosa, HBPM subcutánea o fondaparinux subcutáneo. Se prefieren la HBPM o el fondaparinux a la HNF para la anticoagulación inicial en la TEP, ya que poseen menos riesgo de inducir un sangrado importante y trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (116–119).

Por otro lado, se recomienda la HNF para pacientes en los cuales se considera la reperfusión primaria, así como para quienes tienen una alteración renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) u obesidad mórbida. Estas recomendaciones se basan en la corta semivida de la HNF, en la facilidad de monitorización de sus efectos anticoagulantes y en

su rápida reversión por la protamina. La dosificación de la HNF se ajusta según el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) (120).

Las HBPM no necesitan monitorización sistemática, pero se puede considerar la determinación periódica de la actividad antifactor Xa (anti-Xa) durante la gestación (121). Los valores pico de actividad anti-Xa deben medirse 4 h después de la última inyección y los valores valle, justo antes de la siguiente dosis de HBPM; el intervalo buscado es 0,6 - 1,0 UI/ml con la administración dos veces al día y 1,0 - 2,0 UI/ml con la administración una vez al día (122).

B. Antagonistas de la vitamina K (AVK)

Se debe iniciar el tratamiento con anticoagulantes orales lo antes posible y preferiblemente el mismo día que el anticoagulante parenteral. Los AVK han sido el estándar de referencia en la anticoagulación oral durante más de 50 años y la warfarina sigue siendo el anticoagulante predominante prescrito para la TEP (123). La anticoagulación parenteral debe mantenerse durante al menos 5 días y hasta que la razón internacional normalizada (INR) haya estado en 2,0 - 3,0 durante 2 días consecutivos (124).

Se puede iniciar el tratamiento con warfarina a una dosis de 10 mg para pacientes ambulatorios más jóvenes (edad < 60 años), por lo demás sanos y a una dosis de 5 mg para pacientes de más edad o que estén hospitalizados. La dosis diaria se ajusta según el INR durante los siguientes 5 - 7 días, con el objetivo de alcanzar un INR de 2,0 - 3,0 (3). Un estudio farmacogenético de resultado rápido puede aumentar la precisión de la dosificación de warfarina, pues las variaciones en dos genes pueden ser la causa de más de un tercio de la variabilidad en la dosificación de warfarina (125–127).

C. Nuevos anticoagulantes orales (NACOs)

Actualmente a nivel mundial existen 4 nuevos anticoagulantes orales (detallados en la tabla 9). Cada uno tiene una farmacocinética única e interacciones específicas con medicamentos o alimentos (128).

Estudios recientes utilizando estos medicamentos utilizan un periodo inicial de traslape HNF o HBPM excepto el rivaroxaban y el apixaban, en los cuales se inicia el tratamiento sin un agente parenteral concomitante. Esta omisión de la anticoagulación parenteral ha representado un cambio dramático en el paradigma del manejo de la tromboembolia venosa. Estos estudios también han demostrado que el uso de NACOs son más seguros e

igual de efectivos que la terapia convencional de la tromboembolia venosa al usar heparinas y antagonistas de vitamina K (129–132).

| Droga | Sitio de Acción | Dosis y Frecuencia | C _{max} (horas) | Vida Media (horas) | Eliminación renal (%) |
|--------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|
| Dabigatran | Factor IIa (trombina) | 110, 150 mg BID | 2 – 4.5 | 12 – 14 | 80 |
| Rivaroxaban | Factor Xa | 20 (15) mg QD | 1 - 3 | 9 – 13 | 33 |
| Apixaban | Factor Xa | 5 (2.5) mg QD | 1 - 2 | 8 – 15 | 25 |
| Edoxaban | Factor Xa | 30, 60 mg QD | 1.5 | 8 – 10 | 35 |

Tabla 9. Farmacocinética de los nuevos anticoagulantes orales disponibles (modificado de Mookadam, M. et al.)

Al combinar todos los datos de seis ensayos clínicos aleatorizados que estudiaron el uso de NACOs, una revisión sistemática y metanálisis realizada por Kakkos et al. confirmó que estos son tan efectivos como los antagonistas de vitamina K para prevenir trombosis venosa sintomática recurrente (RR 0.89, 95% CI 0.75–1.05) con tendencia a menor incidencia de eventos de sangrado mayor (1.08% vs. 1.73% RR 0.63, 95% CI 0.51–0.77). Este mismo trabajo además concluye que los NACOs reducen el riesgo de trombosis venosa recurrente, embolia pulmonar fatal y la mortalidad global (al compararse contra placebo) (133).

Aun quedan muchas preguntas sin responder acerca de los NACOs y queda mucho trabajo pendiente para identificar las mejores opciones de tratamiento para algunos grupos de pacientes. Por ejemplo, si la combinación de terapia con trombolíticos o antiplaquetarios junto con los NACOs incrementará el riesgo de sangrado y la necesidad de ajustar sus dosis según peso, edad, función hepática o renal (134,135).

Los NACOs pueden ser prometedores para el tratamiento de otros grupos de pacientes, incluidos pacientes con síndromes antifosfolípido, pacientes agudamente enfermos, pacientes con malignidad o pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (136,137), sin embargo no existen suficientes estudios para determinar su eficacia en estos casos específicos. Actualmente se pueden considerar los NACOs como una alternativa al tratamiento estándar. La experiencia con los NACO aun es escasa, pero continúa acumulándose (3).

Aspirina

En los estudios WARFASA e INSPIRE se evaluó el papel de la aspirina en dosis bajas para prevenir la recurrencia de trombosis, los cuales evidenciaron que ofrece una modesta disminución en el riesgo relativo de una trombosis recurrente con un mínimo aumento del riesgo de sangrado (138,139). Por ende, pacientes con riesgo bajo a moderado de recurrencia se beneficiarían del modesto 32% de reducción del riesgo que otorga una dosis de 81 mg por día de aspirina (128).

Filtros Venosos

Los filtros venosos normalmente se colocan en la porción infrarrenal de la vena cava inferior (VCI). Puede estar indicada la colocación suprarrenal si se identifica un trombo en las venas renales. Los filtros venosos están indicados para pacientes con TEP aguda que tienen contraindicaciones absolutas para los fármacos anticoagulantes, y para pacientes con recurrencia de TEP objetivamente confirmada a pesar de un tratamiento de anticoagulación adecuado (3).

Las complicaciones asociadas con filtros permanentes en la VCI son comunes, aunque raramente son mortales (140). En general, las complicaciones tempranas (trombosis en el sitio de inserción) se producen en aproximadamente un 10% de los pacientes. Además las complicaciones tardías son más frecuentes e incluyen TVP recurrente (20%) y síndrome posttrombótico (40%). La oclusión de la VCI afecta a aproximadamente un 22% de los pacientes a los 5 años (141,142). Se ha documentado que los pacientes quienes tienen una inserción permanente de filtro en la VCI tenían un riesgo reducido de TEP recurrente, a expensas de un mayor riesgo de TVP recurrente y que no había ningún efecto general en la supervivencia (141).

ALTA PRECOZ Y TRATAMIENTO DOMICILIARIO

Los beneficios potenciales del tratamiento domiciliar de la TEP por encima del tratamiento hospitalario incluyen muchos aspectos: reducción de las hospitalizaciones, ahorro sustancial en costos, mejoría en la calidad de vida relacionada a salud, aumento de la actividad física y del funcionamiento social. No obstante, uno de los retos de este abordaje es identificar los pacientes con bajo riesgo de mortalidad que se pueden beneficiar del manejo ambulatorio. Por muchos años, la falta de criterios pronósticos para determinar bajo riesgo de mortalidad no permitió un manejo domiciliar seguro (143,144).

Al considerar el alta precoz y el tratamiento ambulatorio de pacientes con TEP aguda, la cuestión crucial es seleccionar a los pacientes quienes estén en bajo riesgo de tener un resultado precoz adverso. El PESI (tabla 5) es la puntuación más ampliamente validada hasta la fecha para este fin (6,63–65). Por otra parte un ensayo aleatorizado empleó un PESI bajo (clases I o II) como uno de los criterios de inclusión para el tratamiento domiciliario de la TEP aguda (145). La forma simplificada de este índice posee una gran sensibilidad para la identificación de la TEP de bajo riesgo (69).

El valor del proBNP como biomarcador de laboratorio para la selección de candidatos al tratamiento domiciliario se ha evaluado en un estudio con una sola rama de tratamiento en el que, de 152 pacientes con TEP de muy bajo riesgo clínicamente definida y proBNP < 500 pg/ml, ninguno murió o sufrió recurrencia de TEV o complicaciones hemorrágicas importantes durante el seguimiento a 3 meses (146).

Un muy reciente estudio en el tema de manejo domiciliario evidenció que casi dos terceras partes de los pacientes que se presentan al servicio de emergencias con TEP clasifican como de bajo riesgo y es elegible para manejo ambulatorio temprano (147). La mayoría de los pacientes en este estudio se manejaron con enoxaparina subcutánea y warfarina oral en el hospital con traslape domiciliar a tratamiento oral definitivo. Este estudio concluye que el PESI funciona mejor cuando se toman en cuenta otros factores clínicos y sociales. Este índice es una herramienta de asistencia no de dirigencia y los instrumentos pronósticos deben servir, no sustituir, al buen criterio clínico.

En un metanálisis de 14 estudios, la mayoría de cohortes, el conjunto de incidencias de TEV recurrente, sangrado importante y mortalidad total no difirió significativamente entre pacientes ambulatorios, pacientes dados de alta precozmente y tratados como pacientes hospitalizados (144).

DURACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN

El objetivo del tratamiento anticoagulante en pacientes con TEP es prevenir la recurrencia de la trombosis venosa. En la mayoría de los casos, se usan AVK, mientras tanto se prefiere la HBPM para pacientes con TEV y cáncer (148,149).

En estudios clínicos se han evaluado diversas duraciones de tratamiento anticoagulante para la TEV. Los principales hallazgos de estos estudios fueron: A) los pacientes con TEP deben recibir al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante. B) después de retirar el

tratamiento anticoagulante, se puede esperar que el riesgo de recurrencia si se suspenden los anticoagulantes después de 6 o 12 meses sea similar al de después de 3 meses y C) el tratamiento por tiempo indefinido reduce el riesgo de TEV recurrente en aproximadamente un 90% (150–153).

El cáncer activo es un importante factor de riesgo de recurrencia de la TEV, con una tasa de recurrencias de aproximadamente el 20% durante los primeros 12 meses después del evento índice (154,155). Por lo tanto, los pacientes con cáncer son candidatos a tratamiento anticoagulante indefinidamente después de un primer evento de TEP. En una prueba aleatorizada de pacientes con TVP y cáncer, una HBPM administrada una vez al día durante 4-6 semanas, seguida de un 75% de la dosis inicial administrada una vez al día hasta 6 meses, fue más efectiva con respecto a la warfarina en la prevención de la TEV recurrente (156). Por consiguiente, se recomienda al menos 3 – 6 meses de tratamiento con HBPM para pacientes con TEV y cáncer. El tratamiento óptimo que se habrá de dar después de los primeros 6 meses está menos claro, pero se recomienda el tratamiento con HBPM o AVK en tanto se considere que la enfermedad está activa.

El riesgo total de TEV de los pacientes con cáncer es 4 veces mayor con respecto a la población general (157). Aunque los mayores números absolutos de episodios de TVP se producen en pacientes con cáncer de pulmón, colon y próstata, el riesgo relativo de TEV es mayor en el mieloma múltiple, los tumores cerebrales y pancreáticos (158). La quimioterapia aumenta 6 veces el riesgo ajustado de TVP en comparación con población sana (157). El riesgo de TEV aumenta más de 90 veces en las primeras 6 semanas después de una cirugía de cáncer, en segundo lugar respecto al riesgo de TEV tras una cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla (159).

Se considera que la TEV es provocada en presencia de un factor de riesgo temporal o reversible (como cirugía, traumatismo, inmovilización, gestación, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal) en el momento del diagnóstico y no provocada en su ausencia (3). Para pacientes con TEP provocada, el tratamiento con un AVK durante 3 meses es preferible a un periodo más corto. En general, no se recomienda el tratamiento durante más de 3 meses, siempre que ya no esté el factor de riesgo transitorio. La tasa de recurrencias tras la interrupción del tratamiento fue de aproximadamente el 2,5% por año tras TEP asociada con factores de riesgo reversibles, en comparación con el 4,5% por año tras TEP no provocada (160).

La valoración del riesgo de recurrencias de los pacientes con TEP no provocada es más compleja (161–163). Los siguientes factores de riesgo pueden ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo relativo de recurrencias a largo plazo: A) uno o más episodios de TEV previos. B) síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos. C) trombofilia hereditaria y D) trombosis residual en las venas proximales. Otro factor de riesgo adicional es la persistencia de disfunción del VD en el momento del alta hospitalaria (164).

Los pacientes con TEP no provocada deberían recibir tratamiento con AVK durante al menos 3 meses. Después de este periodo, habría que considerar la terapia de anticoagulación indefinidamente (la duración del tratamiento no se puede definir en el primer seguimiento, no es sinónimo de «tratamiento de por vida») para pacientes con una primera TEV proximal o TEP no provocada y bajo riesgo de sangrado. Se recomienda el tratamiento de por vida para la mayoría de los pacientes con una segunda TEV o TEP no provocada (3).

CLINICAS DE ANTICOAGULACIÓN

Existen 3 modelos primarios disponibles para el manejo de la anticoagulación oral: cuidado médico usual por el médico de cabecera del paciente, clínicas de anticoagulación manejadas por farmacéutico o médico y autocuidado por parte del paciente (165).

Las clínicas de anticoagulación están diseñadas para coordinar y optimizar la entrega de la terapia anticoagulante determinando la apropiada indicación del tratamiento, encargarse del manejo de las dosis de warfarina, proveer un monitoreo seriado de los resultados de los INR de los pacientes, educación nutricional, revisión de medicación concomitante y enfermedades que puedan interferir con la terapia (166).

En cuanto a los eventos adversos presentados durante la terapia con warfarina, se espera que la tasa de eventos mayores hemorrágicos o tromboembólicos esté entre 1-2% por paciente-año (167). La evidencia existente sugiere que el manejo de la warfarina por parte de las clínicas de anticoagulación es más efectivo al alcanzar el objetivo terapéutico deseado, reducir los costos de atención y seguimiento que el manejo habitual por médico no especializado, al incrementar el tiempo en rango terapéutico además de un aumento de la satisfacción en los pacientes por el servicio brindado (168–170). Además se han visto otros beneficios como la mejoría de las tasas de sangrado mayor y fatal y eventos tromboembólicos, número de hospitalizaciones y visitas a urgencias relacionadas con el manejo con warfarina (170–172).

En el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, tanto el manejo de la clínica de anticoagulados local como la capacitación de los médicos encargados de manejar las clínicas periféricas de anticoagulación del área de atracción al hospital le corresponden a la sección de Medicina Interna. En este momento se encuentran habilitadas clínicas de anticoagulación en las clínicas Central, Coronado, Carlos Durán, Jiménez Núñez, en los hospitales Tony Facio (Limón), Max Peralta (Cartago), Guápiles, William Allen (Turrialba) y en el Área de salud de Siquirres (173).

MATERIALES Y MÉTODOS

METODOLOGIA GENERAL

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y descriptivo en el cual se analiza el perfil demográfico, clínico, bioquímico y la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia entre los meses de marzo y junio de 2015. El presente trabajo fue aprobado por el Comité Local de Bioética según certifica el oficio DM-0777-02-2015 y le fue asignado el protocolo número CLOBI-03-02-2015. La investigación incluye un solo grupo de estudio por lo cual no se requirieron métodos de distribución.

El diagnóstico de los pacientes con tromboembolia pulmonar se realizó mediante tomografía computarizada con medio de contraste, por lo tanto han sido considerados en el estudio únicamente los casos con angiografía pulmonar compatible con TEP, pues la misma representa el estándar de oro diagnóstico para esta patología. Se recabaron datos epidemiológicos y clínicos mediante una hoja de recolección de datos específicamente diseñada para este fin. Los datos recolectados se tomaron del expediente clínico y mediante entrevista dirigida directa o indirecta. Se les dio seguimiento a los pacientes para determinar estratificación según la severidad y manejo inicial de la tromboembolia, el cual quedó a criterio de los médicos tratantes sin intervención del investigador. No se indicaron o tomaron muestras adicionales a las indicadas por los médicos tratantes.

A los pacientes quienes cumplían con los criterios de inclusión, se les solicitó su consentimiento para ser contactados vía telefónica en instancias posteriores para un pequeño interrogatorio. Este consentimiento se revisó de manera verbal y escrita con el paciente o los encargados legales del mismo, utilizando un testigo. El consentimiento se revisó en un entorno libre de factores estresantes hasta donde lo permitió el centro, tomando el tiempo necesario para asegurar la total comprensión del mismo por parte del paciente y sus encargados. Este seguimiento telefónico posterior se hizo para evaluar morbimortalidad relacionada con el evento clínico.

Cada paciente tuvo un código de identificación numérico, de tal forma la Hoja de Recolección de Datos no permite identificarlo a menos que se cuente con la respectiva clave.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con edad igual o superior a los 18 años, sin restricciones de género o étnica, incluidas pacientes embarazadas.
2. Diagnóstico angiográfico de tromboembolia pulmonar aguda mediante tomografía computada con medio de contraste.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda sin confirmación angiográfica del trombo en circulación pulmonar.

BASE DE DATOS

Se utilizó una hoja estandarizada de recolección de datos, la cual fue completada por el investigador a partir de datos obtenidos del expediente y mediante entrevista (directa o indirecta) al momento de la estancia hospitalaria y vía telefónica en los casos de seguimiento. (VER ANEXO 1)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el *software* estadístico IBM SPSS Statistics for Macintosh, Versión 22.0. Amonk, NY: IBM Corp.

El análisis descriptivo de las variables se estableció de acuerdo con las características: las variables continuas se analizaron mediante media con desviación estándar (DE) (aquellas que tuvieron una distribución normal) y mediana e intervalo intercuartil para aquellas con una distribución no normal. Se aplicaron histogramas de frecuencia para evaluar el comportamiento de los datos y pruebas de normalidad (Kolgomorov – Smirnov / Shapiro – Wilk). Las variables categóricas se analizaron mediante frecuencias y porcentajes.

El contraste de hipótesis para variables categóricas se realizó mediante un estadístico de Fisher, para las interacciones con variables dependientes: mortalidad, riesgo de mortalidad temprana y el puntaje sPESI ≥ 1 . El contraste de hipótesis con variables continuas implicó la evaluación de la normalidad; para aquellas con distribución no normal se aplicó la

herramienta estadística U-Mann – Whitney mientras tanto para aquellas con distribución normal se utilizó la T de *Student*. Se realizó adicionalmente una evaluación de correlación de los puntajes de riesgo de Wells simplificado y original mediante un coeficiente kappa de Cohen, en el cual se considera adecuada correlación por encima de 0,8. Se considera significativo unos valores de $p < 0.05$, y se generaron razones de momios (OR por sus siglas en inglés) e intervalos de confianza de 95%.

Se realizaron modelos de Kaplan – Meier para análisis de sobrevida temprana para sPESI, PESI de severidad baja contra PESI de severidad intermedia – alta y trombolisis. Los valores de p fueron generados por Log Rank.

Se utilizaron modelos de regresión de Cox para una variable y covariables (clínicas, laboratorio y gabinete). Se generaron HR (Razón de riesgo por sus siglas en inglés) e intervalos de confianza de 95%.

RESULTADOS

VARIABLES GENERALES

En la tabla 10 se resumen las principales características de la población. Un total de 21 pacientes fueron incluidos en el presente estudio. La mediana de edad fue de 61 años, con un intervalo intercuartil (IIC) de 46 a 74 años, por lo tanto ha alcanzado significancia estadística entre grupos de severidad (mediana de 49 años para el grupo de severidad baja contra 66.5 años para el grupo de severidad intermedia-alta, $p: 0.03$).

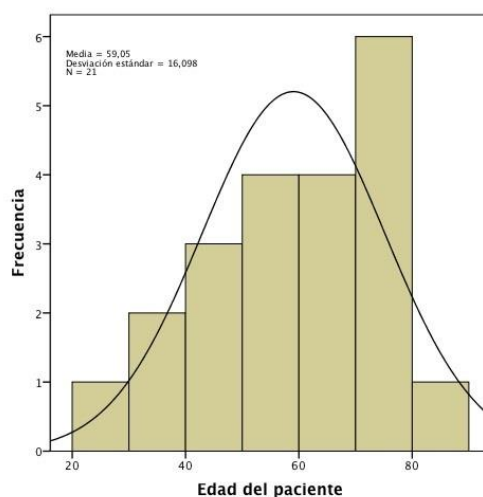


Figura 7: Histogramas de distribución de la muestra según edad del paciente.

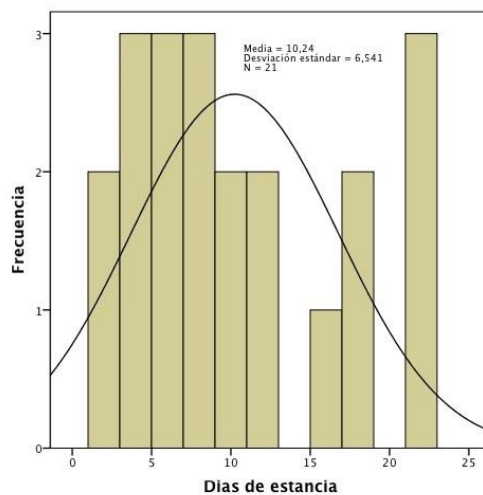


Figura 8: Histogramas de distribución de la muestra según días de estancia del paciente

| | PESI I-II n = 7 (%) | PESI III-V n = 14 (%) | TOTAL n = 21 (%) | P |
|--|------------------------|--------------------------|----------------------|-------|
| Variables Generales | | | | |
| • Edad, años (mediana, IIC)* | 49 (33 – 61) | 66.5 (55.5 – 76.0) | 61 (46 – 74) | 0.03 |
| • Mujeres | 7 (100) | 10 (71.4) | 17 (81.0) | 0.25 |
| • Días de Estancia (mediana, IIC)* | 6 (4 – 10) | 11 (5.5 – 18.7) | 8 (5 – 16.5) | 0.24 |
| • Pacientes Ambulatorios | 5 (71.4) | 10 (71.4) | 15 (71.4) | 1 |
| Antecedentes | | | | |
| • Trombosis Venosa Previa | 2 (28.6) | 1 (7.1) | 3 (14.3) | 0.25 |
| • Neoplasia Sólida | 0 (0) | 4 (28.6) | 4 (19.0) | 0.25 |
| • Cirugía en las últimas 4 semanas | 5 (71.4) | 3 (21.4) | 8 (38.1) | 0.05 |
| • Diabetes Mellitus | 1 (14.3) | 4 (28.6) | 5 (23.8) | 0.62 |
| • Hipertensión Arterial | 3 (32.9) | 9 (64.3) | 12 (57.1) | 0.39 |
| • Obesidad | 1 (14.3) | 6 (42.9) | 7 (33.3) | 0.33 |
| • Anticonceptivos Orales | 3 (42.9) | 0 (0) | 3 (14.3) | 0.02 |
| • Encamamiento > 72 horas | 2 (28.6) | 2 (14.3) | 4 (19.0) | 0.57 |
| Ausencia de Tromboprofilaxis | 4 (57.1) | 7 (50.0) | 11 (52.4) | 0.56 |
| Signos Clínicos | | | | |
| • Taquicardia | 2 (28.6) | 8 (57.1) | 10 (47.6) | 0.36 |
| • Disnea | 7 (100) | 12 (85.7) | 19 (90.5) | 0.53 |
| • Síncope | 0 (0) | 3 (21.4) | 3 (14.3) | 0.52 |
| • Saturación O2 < 90% | 0 (0) | 9 (64.3) | 9 (42.9) | 0.007 |
| • Dolor Torácico | 4 (57.1) | 8 (57.1) | 12 (57.1) | 1 |
| Laboratorios | | | | |
| • Troponina T (mediana, IIC)* (ng/mL) | 0.013 (0.003 – 0.06) | 0.06 (0.02 – 0.43) | 0.037 (0.011 – 0.15) | 0.06 |
| • Dímero D (mediana, IIC)* (ug/mL) | 964 (500 – 4804) | 2855 (998.2 – 20832) | 1057 (894 – 10055) | 0.17 |
| • ProBNP (mediana, IIC)* (pg/mL) | 112 (13.7 – 315.2) | 1371 (346 – 3938) | 456 (102.2 – 2196) | 0.03 |
| Electrocardiograma | | | | |
| • Inversión de Onda T V1-V4 | 1 (14.3) | 3 (21.4) | 4 (19.0) | 1 |
| • Taquicardia Sinusal | 2 (28.6) | 8 (57.1) | 10 (47.6) | 0.36 |
| • BRDHH (completo o incompleto) | 0 (0) | 3 (21.4) | 3 (14.3) | 0.52 |
| Ecocardiografía | | | | |
| • Hipertensión Pulmonar | 2 (28.6) | 7 (50.0) | 9 (42.9) | 0.64 |
| • Relación VD/VD > 0.9 | 1 (14.3) | 5 (35.7) | 6 (28.6) | 0.61 |
| • Disfunción Sistólica VD | 0 (0) | 4 (28.6) | 4 (19.0) | 0.25 |
| • Signo de McConnell | 0 (0) | 2 (14.3) | 2 (9.5) | 0.53 |
| Doppler de Miembros Inferiores | | | | |
| • Trombosis Venosa Profunda | 3 (4.9%) | 3 (21.4%) | 6 (28.6) | 0.57 |
| Escalas de Riesgo | | | | |
| • Wells Original (mediana, IIC)* | 6 (4.5 – 9) | 5.7 (4.5 – 7.5) | 6 (4.5 – 7.5) | 0.65 |
| • Riesgo de Mortalidad Temprana Alto | 0 (0) | 6 (42.9) | 6 (28.6) | 0.06 |
| Manejo | | | | |
| • Reperusión primaria | 0 (0) | 5 (35.7) | 5 (23.8) | 0.123 |
| • Anticoagulación con HNF | 0 (0) | 4 (30.8) | 4 (20.0) | 0.15 |
| • Anticoagulación con HBPM | 3 (42.9) | 6 (46.2) | 9 (45) | 0.15 |
| • Anticoagulación con HBPM + ACO | 4 (57.1) | 2 (15.4) | 6 (30.0) | 0.15 |
| Evolución Aguda | | | | |
| • Muerte | 0 (0) | 4 (28.6) | 4 (19.0) | 0.25 |
| • Sangrado | 0 (0) | 1 (7.1) | 1 (4.8) | 0.66 |
| Evolución Crónica 1° mes** | | | | |
| • Control en una clínica de Anticoagulados | 7 (100) | 9 (90) | 16 (94.1) | 0.64 |
| • Sangrado | 1 (14.3) | 2 (20.0) | 3 (17.6) | 0.58 |
| Evolución Crónica 3° mes** | | | | |
| • Control en una clínica de Anticoagulados | 7 (100) | 9 (90) | 16 (94.1) | 0.48 |
| • Sangrado | 1 (14.3) | 0 (0) | 1 (5.9) | 0.41 |

*Contraste de Hipótesis mediante U-Mann Whitney, IIC = Intervalo Intercuartil

**Porcentajes con n = 17 debido a los 4 fallecimientos de la muestra total

Tabla 10. Tabla General de Variables de los pacientes con TEP aguda en el HRACG en los meses de marzo a junio de 2015.

La mayoría de los casos se presentó en pacientes del género femenino (81%). En lo que corresponde a la estancia total, la mediana global fue de 8 días (IIC: 5 – 16.5) con una

diferencia no significativa entre grupos de severidad (mediana de 6 días para el grupo de severidad baja contra 11 días para el grupo de severidad intermedia-alta, $p: 0.24$). Si se separa arbitrariamente la estancia en estancia corta (menor o igual a 5 días) y estancia usual (mayor a 5 días), como ilustra la Tabla 11, se evidencia que 16 pacientes (76.2%) tuvieron una estancia mayor a 5 días, sin que se documentara una diferencia significativa entre grupos de severidad.

| Estancia Hospitalaria | PESI I-II n = 7 (%) | PESI III-V n = 14 (%) | TOTAL n = 21 (%) | P |
|------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------|------|
| Menor o igual a 5 días | 2 (28.6) | 3 (21.4) | 5 (23.8) | 0.55 |
| Mayor a 5 días | 5 (71.4%) | 11 (78.6) | 16 (76.2) | |

Tabla 11. Estancia hospitalaria contra severidad de la TEP.

Un total de 15 pacientes (71.4%) tuvieron la TEP de forma ambulatoria contra 6 pacientes (28.6%) en que la TEP se presentó mientras se encontraban hospitalizados, sin que esta diferencia alcanzara significancia estadística entre grupos de severidad o al asociarla con mortalidad.

ANTECEDENTES

Dentro de las comorbilidades asociadas con TEP que se presentaron con más frecuencia en la muestra, se logró documentar trombosis venosa profunda previa en 3 pacientes (14.3%), neoplasia sólida en 4 pacientes (19.0%), cirugía en las últimas 4 semanas en 8 pacientes (38.1%), con una diferencia significativa entre grupos de severidad de 71.4% para el grupo de severidad baja contra 21.4% en el grupo de severidad intermedia – alta ($p: 0.05$), diabetes mellitus en 5 pacientes (23.8%), hipertensión arterial en 12 pacientes (57.1%), obesidad en 7 pacientes (33.3%), uso de anticonceptivos en 3 casos (14.3%), todos en el grupo de severidad baja ($p: 0.02$), encamamiento por más de 72 horas en 4 pacientes (19%), presencia de catéter venoso central en 2 pacientes (9.52%) e infección en los 30 días previos en 2 pacientes (9.52%).

TROMBOPROFILAXIS

De la totalidad de los pacientes, 11 no se encontraban recibiendo tromboprofilaxis al momento de presentación de la TEP (52.4%), sin que se documentara una diferencia estadísticamente significativa entre grupos de severidad. Debe resaltarse que de estos 11 pacientes 4 tenían indicación clara de tromboprofilaxis: 2 por cirugía ortopédica mayor y 2 por inmovilización prolongada en posoperatorio, la cual no fue prescrita por los médicos tratantes.

Entre los pacientes que si estaban recibiendo trombopprofilaxis al momento de presentación de la TEP se documentan 2 pacientes recibiendo HNF (de los cuales 2 además tenían un dispositivo mecánico de trombopprofilaxis), 3 pacientes recibiendo HBPM, 3 pacientes anticoagulados con Warfarina y 2 pacientes recibiendo aspirina.

SIGNOS CLÍNICOS

Al evaluar la presentación clínica de la TEP aguda en la población del estudio, los hallazgos más frecuentes fueron disnea (90.5%), taquicardia (47.6%), dolor torácico (57.1%), síncope (14.3%), dolor o edema de extremidad inferior (57.1%) y saturación de oxígeno menor a 90% (42.9%), en tal caso es este último un hallazgo exclusivo del grupo de severidad intermedia-alta ($p: 0.007$). La hemoptisis como signo de presentación se documentó en un único caso (4.76%).

LABORATORIOS

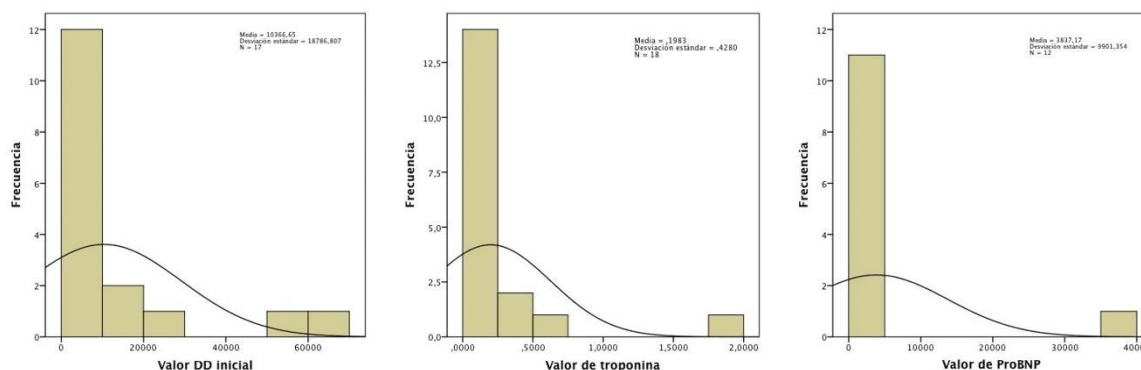


Figura 9: Histogramas de distribución de la muestra según resultados de laboratorios de Dímero D (DD), Troponina T y ProBNP

El presente estudio evaluó el primer resultado obtenido de las 3 pruebas de laboratorio que con mayor frecuencia se solicitan al momento de sospechar o estratificar una TEP aguda. La mediana del dímero D fue de 1057 ng/mL con un IIC de 894 a 10055 ng/mL, con un valor máximo documentado de 62325 ng/mL. Al momento de estratificar a los pacientes, se obtuvieron valores de Troponina T con una mediana de 0.037 ng/mL, un IIC de 0.011 a 0.15 y un valor máximo documentado de 1.79 ng/mL y valores de proBNP con una mediana de 1057, un IIC de 102.2 a 2196 pg/mL y un valor máximo documentado de 35000 pg/mL (el límite superior del rango cuantificable por el laboratorio del hospital). En el rubro del proBNP se encontró una diferencia significativa entre grupos de severidad ($p: 0.03$).

| Prueba | Fallecido | Valor (Mediana, IIC) | Rango Promedio | p |
|-------------|-----------|-----------------------|----------------|-------|
| Dímero D | NO | 1024 (835 – 6103) | 7.93 | 0.059 |
| | SI | 53000 (1057 – 53000) | 14.0 | |
| ProBNP | NO | 356 (72 – 1764) | 6.09 | 0.192 |
| | SI | 4471 (4471 – 4471) | 11.0 | |
| Troponina T | NO | 0.022 (0.067 – 0.072) | 8.00 | 0.025 |
| | SI | 0.42 (0.10 – 1.47) | 14.75 | |

Tabla 12. U de Mann – Whitney para correlación de valores de laboratorio con mortalidad.

Al asociar los valores de los laboratorios mencionados entre pacientes fallecidos y no fallecidos, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de troponina entre los grupos, por lo tanto es mayor la concentración para el grupo de los pacientes que falleció (p: 0.025).

ESTUDIOS DE GABINETE

En el presente estudio se contabilizaron los hallazgos más frecuentes de los estudios de gabinete que usualmente se les practican a los pacientes con sospecha o diagnóstico de TEP aguda: ECG, valoración ecográfica del corazón y ultrasonido Doppler de miembros inferiores.

Los cambios electrocardiográficos documentados en el grupo estudiado fueron en orden de frecuencia: taquicardia sinusal (10 pacientes), inversión de onda T (4 pacientes), Bloqueo de rama derecha completo o incompleto (3 pacientes), desviación del eje hacia la derecha (2 pacientes) y S1Q3T3 (2 pacientes). En 5 pacientes (23.8%) el ECG no presentó ninguna de las alteraciones antes descritas.

Los hallazgos ecocardiográficos más frecuentes fueron: hipertensión pulmonar (9 pacientes), desplazamiento paradójico del septo ("D-Shape") (6 pacientes), relación VD/VI > 0.9 (6 pacientes), disfunción sistólica de VD (4 pacientes), signo de McConnell (2 pacientes) y trombo flotante intracavitario (1 paciente). En aproximadamente 5 pacientes (23.8%) no se documentó ningún hallazgo patológico en la evaluación ecocardiográfica, todos pertenecientes al grupo de severidad baja por PESI, sin que alcanzara significancia estadística (p: 0.092).

El ultrasonido Doppler de miembros inferiores fue solicitado en 11 pacientes (52.4%), de ahí se ha documentado trombosis venosa profunda en 6 de los mismos (28.6%). Los sitios anatómicos donde se documentó TVP fueron la vena femoral (1 paciente), la vena poplítea

(1 paciente), la unión femoropoplítea (2 pacientes) y trombosis extensa (es decir, más de un sistema venoso profundo, 2 pacientes).

ESCALAS DE RIESGO

En el estudio se agruparon los pacientes según las escalas de predicción diagnóstica que se han validado para una TEP aguda (Wells original y simplificada), la escala pronóstica PESI (en su versión original y simplificada) y la clasificación de riesgo de mortalidad temprana propuesta por la sociedad europea de cardiología.

Para el Wells original, el valor de la mediana fue de 4, con un intervalo intercuartil de 4.5 a 7.5. Utilizando esta escala en su versión de 2 niveles, 14 pacientes (66.6%) estaban en la categoría de una TEP probable y 7 (33.3%) en la categoría de una TEP improbable. Utilizando ese mismo puntaje para clasificar a los pacientes en la escala de Wells de 3 niveles, 13 pacientes (62%) puntuaban para riesgo intermedio de TEP y 8 pacientes (38%) puntuaban para riesgo alto de TEP.

En lo correspondiente al Wells simplificado, la mediana fue de 3, con un intervalo intercuartil de 2 a 3. El puntaje Wells simplificado solo permite calificar a los pacientes en una escala de 2 niveles, por tanto se obtuvo en este caso 19 pacientes (90.5%) con una TEP probable contra 2 pacientes (9.50%) con una TEP improbable.

Al analizar la correlación entre las escalas de Wells original y simplificada mediante la herramienta estadística del coeficiente kappa de Cohen, se encuentra un valor de kappa de 0.348, al ser valores de correlación aceptables por encima de 0.8. Este valor evidencia una ausencia de correlación entre las escalas mencionadas que demuestra una mayor capacidad de predicción diagnóstica para el Wells simplificado en la muestra del estudio.

Con respecto a la escala pronóstica PESI, 7 pacientes se clasificaron dentro de la clase I – II (severidad baja) y 14 pacientes dentro de la clase III – V (severidad intermedia – alta). Al clasificar a los pacientes según el sPESI, 17 pacientes tenían un sPESI con un valor ≥ 1 mientras tanto 4 pacientes tenían un sPESI igual a 0. La media de edad de los pacientes en el grupo de severidad baja fue de 47.8 años, la media de edad del grupo de severidad alta fue de 64.6 años, encontrándose una diferencia significativa entre ambos grupos ($p: 0.041$).

Cuando se clasificó a los pacientes según riesgo de mortalidad temprana, se ubicó a 7 pacientes (33.3%) en el grupo de bajo riesgo, 6 pacientes (28.6%) en el grupo de riesgo intermedio – bajo, 2 pacientes (9.50%) en el grupo de riesgo intermedio – alto y 6 pacientes

(28.6%) en el grupo de riesgo alto de mortalidad temprana. Un total de 3 pacientes presentaron paro cardiorrespiratorio antes del diagnóstico de la TEP.

La media de edad de los pacientes del grupo de alto riesgo de mortalidad fue de 66.8 años contra una media de 55.9 años para los pacientes de los otros grupos (no alto riesgo), sin que hubiera diferencia significativa entre ambos grupos ($p: 0.121$).

MANEJO

Un total de 5 pacientes (23.8%) tuvieron como estrategia inicial la reperfusión primaria, todas mediante trombolisis farmacológica (1 paciente con un esquema convencional de estreptoquinasa y 4 con un esquema acortado). Hubo 2 pacientes con indicación de reperfusión primaria en quienes no se realizó trombolisis farmacológica por tener alguna contraindicación mayor. No obstante, a estos 2 pacientes no se les ofreció ninguna alternativa de reperfusión primaria quirúrgica o percutánea. Todos los pacientes trombolizados pertenecían al grupo de severidad intermedia – alta, no obstante la diferencia no alcanza significancia estadística.

En el rubro de la anticoagulación inicial, 4 pacientes (19%) se les inició anticoagulación con heparina no fraccionada, 9 pacientes (43%) se les inició anticoagulación con heparina de bajo peso molecular, 6 pacientes (29%) se les inició anticoagulación de manera simultánea con HBPM más warfarina y 2 pacientes (9%) no recibieron anticoagulación del todo porque fallecieron durante la trombolisis. Ninguno de los esquemas de anticoagulación mencionados alcanzó diferencia significativa entre grupos de severidad.

EVOLUCIÓN AGUDA

En la totalidad de la muestra se presentó un único episodio de sangrado menor (sangrado en sitios de venopunción) como efecto adverso de la terapia inicial. Se trataba de una paciente que fue trombolizada con esquema acortado y que recibió HNF como anticoagulación inicial.

Un total de 4 pacientes (19%) fallecieron, todos pertenecientes al grupo de severidad intermedia – alta según PESI y al grupo de alto riesgo de mortalidad temprana, por lo tanto han alcanzado significancia estadística en este último rubro ($p: 0.003$). De los 4 pacientes fallecidos una paciente tuvo la TEP durante una hospitalización (mientras que los otros 3 tuvieron la TEP extrahospitalaria). Los 4 pacientes recibieron trombolisis farmacológica.

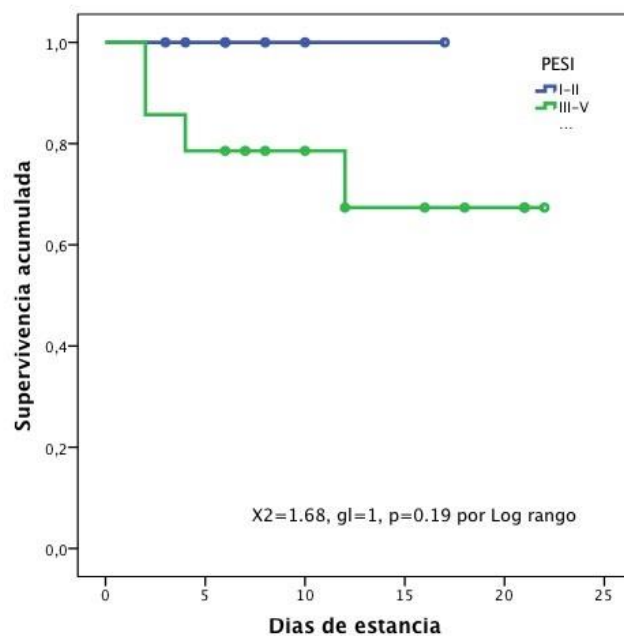


Figura 10: Curva de Kaplan – Meier para sobrevida temprana según clasificación por PESI (p: 0.19)

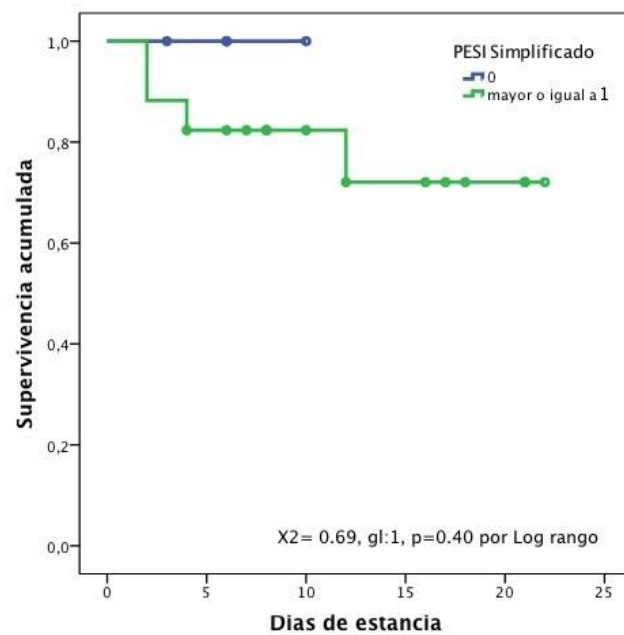


Figura 11: Curva de Kaplan – Meier para sobrevida temprana según clasificación por sPESI (p: 0.40)

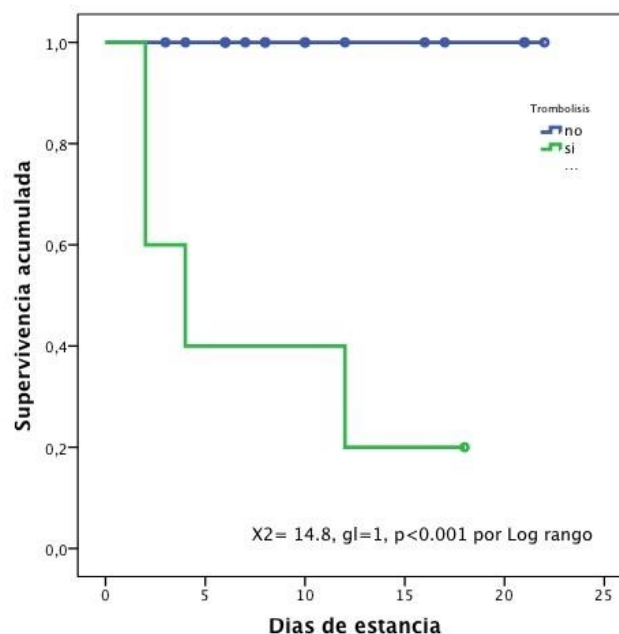


Figura 12: Curva de Kaplan – Meier para supervivencia temprana en el grupo de pacientes trombolizados contra no trombolizados.

En la figura de supervivencia Kaplan Meier para casos que recibieron trombolisis (Figura 12), se observó una tendencia de mayor mortalidad en el grupo que recibió la terapia, en la fase temprana de la estancia hospitalaria, esta diferencia entre los grupos alcanzó significancia estadística ($p < 0.001$ por Log rango). Esta significancia no se alcanzó al contrastar la supervivencia con las escalas pronósticas utilizadas (Figuras 10 y 11).

De los 17 pacientes egresados, a un total de 16 se les prescribió warfarina como tratamiento anticoagulante ambulatorio (incluyendo 2 pacientes con TEP relacionado con enfermedad oncológica activa) y solo 1 paciente se egresó con HBPM como anticoagulante ambulatorio (por neoplasia activa concomitante).

Al momento de efectuar un modelo estadístico de regresión de Cox (análisis multivariable), luego de todos los pasos de eliminación de covariables, se obtuvo al final del modelo condicional que las 3 variables clínicas que más predijeron mortalidad fueron presentación como síncope (HR 49, IC 95% 3.8 – 655.5, $p: 0.003$), antecedente de Diabetes Mellitus (HR 5.8, IC 95% 0.849 – 40.63, $p: 0.073$) y encamamiento por más de 72 horas (HR 0.078, IC 95% 0.006 – 1.053, $p: 0.055$).

EVOLUCIÓN CRÓNICA

Luego del primer mes después del egreso, 16 de los 17 sobrevivientes (94.1%) manifestaron tener un control en una clínica de anticoagulados. La paciente sin control en clínica de anticoagulados manifestó haber extraviado la referencia para el seguimiento, a pesar de haber sido la que al egreso se le había indicado HBPM. Las otras 2 pacientes con TEP relacionado a neoplasia activa en su primera valoración en clínica de anticoagulados se les sustituyó la warfarina por HBPM. Uno de los pacientes fue hospitalizado nuevamente durante el primer mes para completar estudios por un derrame pleural recidivante el cual apareció de manera concomitante al diagnóstico de la TEP.

En este primer mes se reportaron 3 episodios de sangrado (2 episodios de gingivorragia y 1 episodio de menorragia). No hubo diferencia estadística entre grupos de severidad. Ninguno de los pacientes que reportó sangrado consultó en el servicio de emergencias ni mencionó haber tenido alguna complicación relacionada con el mismo.

Al tercer mes de seguimiento, 16 de 17 pacientes (94.1%) manifestaron tener control en una clínica de anticoagulados. La paciente que al primer mes no tenía seguimiento manifestó haberse incorporado al control con referencia de su oncólogo tratante. Una paciente no se contabiliza, pues fue imposible de localizar (al momento del seguimiento no aparece como fallecida en el Registro Civil ni figuran internamientos adicionales en el centro hospitalario).

En este segundo control al tercer mes se reportó un único episodio de sangrado (menorragia). La paciente quien reportó este sangrado pertenecía al grupo de baja severidad, no consultó en el servicio de emergencias ni mencionó haber tenido alguna complicación relacionada con el mismo.

DISCUSIÓN

VARIABLES GENERALES

En el presente estudio se documentó una mediana de edad de presentación de la TEP en 61 años (con IIC de 46 a 74 años), esto representa un comportamiento en la edad de presentación concordante con la literatura internacional, la cual señala que el riesgo aumenta significativamente por encima de los 40 años (10). La edad no solo representa un factor de riesgo para la instauración de la TEP, además constituye un valor a considerar en el pronóstico de la misma (6,10,63). Por este motivo no llama la atención que se alcanzara diferencia estadística entre la mediana de edad entre los grupos de severidad (49 años para el grupo de severidad baja contra 66.5 años para el grupo de severidad intermedia – alta, p: 0.03).

Los valores documentados de estancia sirven únicamente para darse una idea general, en vista de que el estudio no valora únicamente pacientes de origen ambulatorio, ni tiene en cuenta situaciones adicionales las cuales interfieren en el tiempo de hospitalización (por ejemplo comorbilidades que requieran manejo individualizado o estudios complementarios a la enfermedad de fondo). No obstante, la severidad de la TEP no parece influir en el tiempo de hospitalización (no se alcanzó significancia estadística entre los grupos).

Esta situación discurre en dirección opuesta a la tendencia internacional de egreso anticipado de pacientes con PESI de bajo riesgo (PESI original clases I y II o sPESI = 0) (144,168,174). Aunque en este estudio la mayoría de pacientes tuvieron presentación extrahospitalaria de la TEP, al analizar la severidad de presentación, el 71.4% de estos pacientes tenían una TEP con severidad intermedia – alta (contrario a la literatura que indica que hasta el 70% de la TEP extrahospitalaria es de severidad baja) (147), por lo tanto no se podría concluir que el tiempo de estancia no es el óptimo a menos que se analice este comportamiento local con una muestra mayor, que le dé mayor poder estadístico al comportamiento del grupo de baja severidad.

Otro factor que puede influir en la interpretación adecuada de la estancia hospitalaria es la mortalidad, pues 3 de los 4 pacientes quienes fallecieron en el estudio tuvieron una estancia por debajo de la mediana general, tal situación al tratarse de una muestra pequeña influye de manera importante en la toma de conclusiones en este apartado.

Un total de 17 pacientes son del género femenino, 81% de la totalidad de la muestra. Esto contrasta de manera significativa con la literatura mundial la cual menciona que la incidencia TVP, TEP y recurrencia de TEP así como la severidad de la TEP son mayores en hombres (175–178).

Dentro de las causas mencionadas para un sobrediagnóstico de TVP/TEP en las mujeres se señalan la baja percepción de los hombres en notarse el edema de una extremidad (aunque con mayor asociación diagnóstica cuando se presenta) y que los síntomas ligados a condiciones emocionales (cómo dolor de pantorrilla, disnea o ansiedad) son más frecuentes en las mujeres, así como la capacidad de recordar los antecedentes familiares (175,176).

Desde el año 1995 se reportó la existencia de un sesgo importante a realizar más ultrasonidos de miembros inferiores a las mujeres sin que esto se justificara con una mayor prevalencia (179). El determinar si existe algún tipo de sesgo similar entre el personal médico hacia una mayor sospecha de TEP en pacientes del género femenino que pudiera incurrir en un aumento de la detección estaba fuera de los objetivos del estudio y no se puede concluir con la información disponible, no obstante, en aras de detectar un eventual subdiagnóstico de eventos trombóticos en hombres, deberá plantearse en el futuro un estudio con esta finalidad.

ANTECEDENTES

A pesar de tratarse de una muestra pequeña, se documentó un amplio número de comorbilidades entre los pacientes afectados. Cabe destacar que se trata de factores predisponentes, no están correlacionados con la severidad del evento que preceden, con excepción de las neoplasias activas las cuales en todas las series aparecen como factor de riesgo y, a la vez, como factor de mal pronóstico de sobrevivencia (78,79).

Hubo dos antecedentes que alcanzaron diferencia estadísticamente significativa entre grupos, el uso de anticonceptivos hormonales (3 pacientes en el grupo de baja severidad, $p: 0.02$) y el antecedente de cirugía en las últimas 4 semanas (71.4% en el grupo de severidad baja contra 21.4% del grupo de severidad intermedia – alta). Esto parece ser más un hallazgo propio de la muestra que un dato de utilidad clínica, pues ambas situaciones clínicas se relacionan más con riesgo de presentar el evento que con la severidad del mismo (10).

TROMBOPROFILAXIS

De los 11 pacientes sin tromboprofilaxis, 4 tenían una clara indicación de recibirla al momento en el cual se presentó la TEP. Si bien no se puede concluir que estos eventos fueron prevenibles, pues la tromboprofilaxis no tiene 100% de éxito, se sabe que el 50% de los pacientes con cirugía ortopédica mayor sin profilaxis presentan TVP (10) y tanto la cirugía mayor como el encamamiento prolongado son factores de riesgo importantes que ameritan profilaxis, ya sea farmacológica o mecánica (180,181). En los servicios en donde se manejen pacientes con alto riesgo de TVP/TEP debe incentivarse a cumplir con los múltiples protocolos existentes para disminuir al mínimo las probabilidades de un evento clínico adverso y lo que este conlleva.

SIGNOS CLÍNICOS

La cifra de pacientes que refirió disnea (90.5%) y dolor unilateral de pierna (57.1%) fue llamativamente más alta con respecto a la reportada en la literatura internacional (28). Como se comentó previamente, una muestra mayoritariamente femenina podría influenciar un predominio de los síntomas emocionales reportados, aunque el tamaño de la muestra no permite concluirlo.

Uno de los datos de presentación que alcanzó significancia estadística al presentarse solo en el grupo de severidad intermedia – alta fue la saturación de oxígeno menor a 90% (42.9%, $p: 0.007$). Aunque la hipoxemia es un hallazgo típico, hasta un 40% de los pacientes con TEP confirmada tiene saturación de oxígeno normal (30,31). Aunque es un componente evaluado en el puntaje PESI, la hipoxemia no es ni el único dato ni el más determinante de la severidad de la TEP, por lo tanto su significancia para identificar pacientes quienes tienen más riesgo de mortalidad podría darle un valor adicional como hallazgo clínico.

LABORATORIOS

Al separar la muestra por severidad, se encuentra un valor significativamente mayor de la concentración de proBNP en el grupo de severidad intermedia – alta ($p: 0.03$). Esto es concordante con la literatura en vista de que los pacientes con elevación de péptidos natriuréticos tienen 10% más de riesgo de muerte temprana y 23% más de evolución clínica adversa (74,75).

Por su parte, al asociar los valores de laboratorio con la mortalidad, se documentó una concentración significativamente mayor de troponina T en los pacientes quienes fallecieron

con respecto a los sobrevivientes ($p: 0.025$). Esto es concordante con lo descrito en la literatura, en que la troponina T o I elevada traduce peor pronóstico incluso en los pacientes hemodinámicamente estables (77).

ESTUDIOS DE GABINETE

Un total de 5 pacientes (23.8%) no presentaron ningún cambio electrocardiográfico asociado a TEP, concordante con la literatura que habla de un porcentaje entre 15 – 25% (182). El hallazgo más frecuente entre los pacientes fue taquicardia sinusal (47.6%), hallazgo descrito como el más frecuente en los casos leves (40%) (33). Los otros cambios descritos están más relacionados con compromiso de ventrículo derecho y pueden tener significancia pronóstica.

El ecocardiograma tiene un valor predictivo negativo de 40 – 50%, por lo tanto un ecocardiograma normal no puede excluir una TEP (55–57). En este estudio hubo 5 pacientes que no tuvieron ningún hallazgo ecocardiográfico patológico al momento del diagnóstico, todos pertenecían al grupo de severidad baja. Aunque estos datos no alcanzan significancia estadística, existe una tendencia lineal en el número de hallazgos ecocardiográficos y la severidad del cuadro clínico: 7 pacientes con hipertensión pulmonar en el grupo de severidad intermedia - alta contra 2 pacientes en el grupo de severidad baja ($p: 0.64$); 5 pacientes con relación VD/VI > 0.9 en el grupo de severidad intermedia - alta contra 1 paciente en el grupo de severidad baja ($p: 0.61$); 4 pacientes con disfunción sistólica del VD en el grupo de severidad intermedia - alta contra 0 pacientes en el grupo de severidad baja ($p: 0.25$).

Se sabe que una ecocardiografía sin compromiso de VD excluye a la TEP como causa de inestabilidad hemodinámica en un paciente inestable (59). Además, en pacientes hemodinámicamente estables, el compromiso sistólico de VD confiere un riesgo aumentado de confiere un riesgo aumentado de mortalidad en el corto plazo (183). Aunque no han sido extensamente validadas, existen escalas pronósticas de TEP que si incluyen los cambios ventriculares derechos dentro de sus indicadores de severidad y, por ende, de riesgo de mortalidad (78) por lo que no debe llamar la atención esta tendencia de mayor número de hallazgos patológicos en el grupo de mayor severidad, ni que ningún paciente con ecocardiografía normal falleciera.

Al respecto del ultrasonido doppler de miembros inferiores, lo primero que llama la atención es que el estudio se solicitó poco (11 pacientes) y el hallazgo de trombosis fue bajo (6 de los

11 pacientes a quienes se les realizó el estudio), cuando se sabe que hasta 70% de los pacientes con TEP tienen TVP en una extremidad inferior (60) y la UVC tiene una sensibilidad de 90% para TVP (61,62). Si bien es cierto el hallazgo no cambia el manejo final, el ultrasonido debería ser un estudio más disponible que una tomografía computarizada con medio de contraste. Además, antes del diagnóstico angiográfico, el hallazgo de TVP tiene un importante poder predictivo en la sospecha clínica de la TEP (35). Las razones para explicar este comportamiento escapan de los objetivos de este estudio, pero ameritan una valoración posterior.

ESCALAS DE RIESGO

Cualquiera que sea la escala utilizada, la proporción de pacientes con una TEP confirmada se espera de 10% en la categoría de baja probabilidad, 30% en la categoría de moderada probabilidad y 65% en la categoría de alta probabilidad (cuando se usa la escala de 3 niveles). Cuando se utiliza la escala de 2 niveles el porcentaje de TEP confirmada en el grupo de improbables es de 12% (34).

La distribución de los pacientes catalogados mediante la escala de 3 niveles en el estudio fue discordante con la literatura, ya que una mayoría (62%) se catalogó como de moderada probabilidad y el resto (38%) de alta probabilidad. No hubo ningún paciente con un puntaje Wells de baja probabilidad (lo esperable en un estudio cuyo criterio de inclusión es la confirmación angiográfica del evento).

Además hubo una pobre correlación (0.348 por Kappa de Cohen) entre la escala de 2 niveles del Wells original y la escala de 2 niveles del Wells simplificado, al tener esta última un mayor poder predictivo de TEP confirmado dado que el porcentaje de pacientes en el rubro de TEP improbable se acercó más al descrito en la literatura (9.50%), contra 33.3% de los cuales se catalogaron como improbables en la escala de Wells original.

MANEJO

Un total de 5 pacientes se trombolizaron, 4 pacientes del grupo de riesgo de mortalidad alto y 1 paciente del grupo de riesgo de mortalidad temprana intermedio – alto. En ninguna guía internacional se ha aprobado un manejo no individualizado de los pacientes de este grupo de riesgo, sin embargo existe literatura que menciona los beneficios en disminución del colapso hemodinámico y la mortalidad sopesada contra el riesgo de sangrado (principalmente intracraneal) (100).

A 2 pacientes que tenían indicada alguna estrategia de reperfusión primaria por su condición hemodinámica no se les prescribió trombolisis farmacológica, pues tenían contraindicaciones mayores para la misma (cirugía mayor toracoabdominal). No obstante, a estos pacientes no se les practicó ninguna estrategia quirúrgica o mecánica de reperfusión primaria, a pesar de que el centro médico cuenta con la capacidad y experiencia de realizar tanto embolectomía quirúrgica como tratamiento percutáneo, estrategias con buenas tasas de éxito (106,108,109,111,112).

Todos los esquemas de anticoagulación inicial documentados están validados, no obstante el estudio no evaluó la prescripción en función de dosis por kilogramos, tiempos de rango terapéutico, función renal u otras variables farmacológicas, por lo tanto no se pueden sacar más conclusiones en este rubro.

EVOLUCIÓN AGUDA

El riesgo de sangrado mayor asociado con trombolisis sistémica en la TEP es de 9.24% (184). En el estudio solo se documentó un episodio de sangrado secundario a la trombolisis catalogable como menor, en una paciente cuyos factores de riesgo para sangrado eran únicamente ser mujer y edad avanzada.

En el rubro de mortalidad, no sorprende que todos los pacientes pertenecieran al grupo de riesgo de mortalidad temprana alto alcanzando significancia estadística. Sin embargo, si llama la atención que todos los pacientes fallecidos fueron mujeres (sin alcanzar significancia estadística) cuando se sabe que los eventos trombóticos mortales son más frecuentes en hombres (176). Al tratarse de una muestra pequeña compuesta principalmente por mujeres no se pueden sacar conclusiones al respecto de porqué ocurrió este fenómeno.

Otra situación que difiere con la literatura internacional es que solo 1 de los 5 pacientes trombolizados sobrevivió y que ninguno de los 2 pacientes que tenían indicación de reperfusión primaria, pero que no se les realizó falleció. En su evolución natural, los pacientes con TEP e inestabilidad hemodinámica sobreviven más cuando se les tromboliza y, en general, el 90% de los pacientes quienes se trombolizan responden favorablemente al tratamiento (96,98,99). Cabe destacar que la paciente trombolizada que sobrevivió fue la de riesgo de mortalidad intermedio – alto.

Sería incorrecto asociar la trombolisis con aumento de la mortalidad (dado que es un tratamiento utilizado para disminuir la mortalidad). Los pacientes quienes fallecieron pertenecían al grupo con mayor probabilidad de hacerlo y la trombolisis se les prescribió adecuadamente según las guías de manejo. El fenómeno en cuestión parece tratarse más de una falla terapéutica que un efecto paradójico letal de la trombolisis.

El anticoagulante preferido para el tratamiento definitivo fue la warfarina. Sin embargo, hubo 2 pacientes egresados con warfarina con enfermedad neoplásica activa, un grupo de pacientes en quienes se prefieren las HBPM para prevenir más efectivamente el TEP recurrente y además porque en paciente oncológico se asocia con menor tasa de sangrados que la warfarina (148,156,185).

EVOLUCIÓN CRÓNICA

A los 30 días y a los 90 días posterior al egreso, 16 de los 17 sobrevivientes tenían control en una clínica de anticoagulados, situación que garantizó su seguimiento y modificación de la dosis acorde a sus necesidades, inclusive modificación óptima del tratamiento, como quedó evidenciado por las 2 pacientes oncológicas en quienes se cambió la warfarina por HBPM en la clínica de anticoagulación.

La tasa de eventos adversos en pacientes con anticoagulación crónica es aproximadamente 1 – 2 % pacientes/año (167). En el estudio no se documentó ningún episodio de sangrado mayor durante todo el seguimiento y únicamente se documentaron 4 episodios de sangrado menor autolimitado.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio se realizó utilizando una muestra pequeña, por lo tanto tiene baja potencia estadística, resultando en un análisis primordialmente descriptivo. Además, hay un importante desbalance entre pacientes masculinos y femeninos que podría influir en los resultados.

CONCLUSIONES

1. La edad no solo representa un factor de riesgo para la instauración de la TEP, además constituye un valor a considerar en el pronóstico de la misma.
2. La severidad de la TEP no parece influir en el tiempo de hospitalización (no se alcanzó significancia estadística entre los grupos).
3. La mayoría de las TEP se dan en pacientes ambulatorios, con una severidad predominantemente intermedia – alta de acuerdo con el puntaje PESI.
4. El antecedente clínico más asociado con TEP es una cirugía reciente, tal situación va de la mano con la incapacidad de garantizar una adecuada tromboprofilaxis en pacientes con alto riesgo de trombosis.
5. La disnea y el dolor en una extremidad inferior son los síntomas más frecuente entre los pacientes con TEP.
6. La hipoxemia al momento de la presentación de la TEP se asocia con mayor severidad y podría servir como un dato inicial para identificar pacientes quienes tienen más riesgo de mortalidad.
7. Los pacientes con TEP y mayor elevación de proBNP tienen más riesgo de muerte temprana y más riesgo de mala evolución clínica.
8. La elevación de las troponinas traduce peor pronóstico a corto plazo en los pacientes con TEP, al documentar una concentración mayor en los pacientes fallecidos.
9. El hallazgo electrocardiográfico más frecuente entre los pacientes con TEP es taquicardia sinusal.
10. Existe una asociación entre baja severidad de la TEP y ausencia de datos patológicos en la ecocardiografía. De forma similar, existe una asociación entre la cantidad de hallazgos patológicos y la severidad del cuadro.
11. La escala de riesgo con mayor capacidad de predicción diagnóstica es la escala de Wells simplificada.
12. Existe un número importante de falla terapéutica o contraindicaciones para trombolisis farmacológica, por lo tanto deben tenerse en cuenta las otras formas de reperfusión primaria en el manejo de los pacientes de riesgo de mortalidad temprana alto.
13. La mortalidad luego del alta hospitalaria es baja hasta los 3 meses.
14. El apego al tratamiento anticoagulante es cercano al 100% con una baja incidencia de eventos adversos extrahospitalarios.

RECOMENDACIONES

1. Los eventos trombóticos son más frecuentes y más severos en los hombres. Debe abandonarse la creencia de que la patología trombótica es principalmente femenina y ser más exhaustivo en la búsqueda de estas entidades en los hombres.
2. Debe instaurarse un protocolo rutinario para la identificación de pacientes quirúrgicos con alto riesgo de trombosis, para que estos tengan una adecuada tromboprofilaxis durante el internamiento y posterior al egreso en los casos que lo ameriten.
3. El dímero D debe solicitarse únicamente cuando se está evaluando pacientes ambulatorios con riesgo de trombosis y debe utilizarse un umbral ajustado para la edad cuando se evalúen pacientes mayores de 50 años.
4. El electrocardiograma de 12 derivaciones, el ultrasonido de miembros inferiores, la medición de la saturación arterial de oxígeno y la aproximación ultrasonográfica del ventrículo derecho son estudios que debe tener todo paciente en quién se esté sospechando una TEP.
5. El puntaje PESI en su versión simplificada es una herramienta con alto poder para identificar pacientes de bajo riesgo de mortalidad en pacientes con TEP confirmada, los cuales son candidatos a un inicio expedito de la anticoagulación y una estancia hospitalaria corta.
6. Es necesario tener claro que a los pacientes de alto riesgo de mortalidad temprana con contraindicaciones para trombolisis farmacológica debe ofrecérseles alternativas como la embolectomía quirúrgica o estrategias percutáneas de eliminación del trombo.
7. No hay evidencia suficiente como para recomendar la trombolisis en los pacientes con riesgo intermedio – alto de mortalidad temprana. Esta decisión debe ser individualizada al sopesar que el riesgo de sangrado mayor (sobre todo intracraneal) aumenta con la edad.
8. La warfarina debe iniciarse de manera concomitante con la anticoagulación parenteral, utilizando algún protocolo de prescripción que considere ajuste de dosis por peso y por INR. Esto para disminuir el tiempo de hospitalización y mejorar el tiempo de rango terapéutico en aras de menos eventos adversos.
9. La anticoagulación ambulatoria de la enfermedad tromboembólica venosa del paciente oncológico debe hacerse con heparina de bajo peso molecular, dado su mejor perfil de seguridad en estos pacientes y menor recurrencia de trombosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torbicki A. Enfermedad tromboembólica pulmonar. Manejo clínico de la enfermedad aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Jul;63(7):832–49.
2. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2008 Sep 14;29(18):2276–315.
3. Authors/Task Force Members, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J [Internet]*. 2014 Aug 29 [cited 2014 Oct 31]; Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehu283>
4. Jaff MR, McMurry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1788–830.
5. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J*. 1971 Jun 19;2(5763):681–4.
6. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 15;172(8):1041–6.
7. Heit JA. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar 1;28(3):370–2.
8. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358(10):1037–52.
9. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007 Oct;98(4):756–64.
10. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 suppl 1):I – 9 – I – 16.
11. Houed A, Cabezas E, Vesalio A, Cartín B. Embolia Pulmonar. *Rev Médica Costa Rica*. 1975;42(450):31–5.
12. Esquivel R, Rodríguez F, Egea JC. Embolia Pulmonar - Algunos hallazgos clínico-patológicos. *Rev Médica Costa Rica*. 1986;495(53):65–8.

13. Biss TT, Brandão LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol*. 2008 Sep;142(5):808–18.
14. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994 Mar 1;83(5):1251–7.
15. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr*. 2004 Oct;145(4):563–5.
16. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001 Nov;139(5):676–81.
17. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1794–801.
18. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012 May 1;125(17):2092–9.
19. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008 Oct;143(2):180–90.
20. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1971 Sep;28(3):288–94.
21. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Nov;130(5):870–4.
22. Marcus JT, Gan CT-J, Zwanenburg JJM, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, et al. Interventricular Mechanical Asynchrony in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb;51(7):750–7.
23. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. 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(24):2716–24.
24. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 May 1;177(9):1018–25.
25. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2003 May;145(5):821–5.
26. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011 Sep;1(3):365–76.

27. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):864–71.
28. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. 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 Feb 8;57(6):700–6.
29. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998 Dec 15;129(12):997–1005.
30. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2105–8.
31. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1996 Jan;109(1):78–81.
32. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*. 2000 Jul;118(1):33–8.
33. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005 May;25(5):843–8.
34. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2010 May;8(5):957–70.
35. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000 Mar;83(3):416–20.
36. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008 Jan;99(1):229–34.
37. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 7;144(3):165–71.
38. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(19):2131–6.
39. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost JTH*. 2008 Jul;6(7):1059–71.

40. Frieria-Reyes A, Caballero P, Ruiz-Giménez N, Artieda P, Domínguez L, Pérez-Amor E, et al. Usefulness of fast ELISA determination of D-dimer levels for diagnosing pulmonary embolism in an emergency room. *Arch Bronconeumol Engl Ed*. 2005;41(9):499–504.
41. Chapman NH, Brighton T, Harris MF, Caplan GA, Braithwaite J, Chong BH. Venous thromboembolism - management in general practice. *Aust Fam Physician*. 2009 Feb;38(1-2):36–40.
42. Lucassen W, Geersing G-J, Erkens PMG, Reitsma JB, Moons KGM, Büller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 4;155(7):448–60.
43. Geersing G-J, Erkens PMG, Lucassen WAM, Büller HR, Cate HT, Hoes AW, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e6564.
44. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism: The ADJUST-PE Study. *JAMA*. 2014 Mar 19;311(11):1117.
45. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology*. 2001 Jun;219(3):629–36.
46. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*. 2003 May;227(2):455–60.
47. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique--comparison with pulmonary angiography. *Radiology*. 1992 Nov;185(2):381–7.
48. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2317–27.
49. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, Murchison JT. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol*. 2010 Jan;65(1):1–5.
50. Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest*. 2012 Feb;30(2):131–4.
51. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost JTH*. 2012 Oct;10(10):2032–8.
52. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*. 1987;13 Suppl:S6–10.
53. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med*. 1992;19(5):355–68.

54. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Büller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 1996;6(4):415–9.
55. Roy P-M, 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 Jul 30;331(7511):259.
56. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J.* 1999 Mar;13(3):616–21.
57. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000 Jun 20;101(24):2817–22.
58. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2003 May;21(3):180–3.
59. Kucher N, Luder CM, Dörnhöfer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2003 Feb;24(4):366–76.
60. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med.* 1983 Jun;98(6):891–9.
61. 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 Dec 15;129(12):1044–9.
62. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998 Feb 1;128(3):243; author reply 244–5.
63. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost JTH.* 2010 Jul;8(7):1509–14.
64. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008 Nov;100(5):943–8.
65. Vanni S, Nazerian P, Pepe G, Baioni M, Risso M, Grifoni G, et al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost JTH.* 2011 Oct;9(10):1916–23.
66. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010 Aug 9;170(15):1383–9.

67. Righini M, Roy P-M, 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 JTH*. 2011 Oct;9(10):2115–7.
68. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarro C, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2011 Apr;37(4):762–6.
69. Lankeit M, Gómez V, Wagner C, Aujesky D, Recio M, Briongos S, et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2012 Apr;141(4):916–22.
70. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1539–45.
71. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005 Aug 8;165(15):1777–81.
72. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004 Aug 9;164(15):1685–9.
73. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008 Jun;29(12):1569–77.
74. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):919–26.
75. Klok FA, Mos ICM, 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 Aug 15;178(4):425–30.
76. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1988 May;9(5):534–40.
77. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jul 24;116(4):427–33.
78. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jan 15;181(2):168–73.
79. Gussoni 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 Jan;131(1):24–30.

80. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*. 1984 Feb;60(2):132–5.
81. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999 Mar;27(3):540–4.
82. Manier G, Castaing Y. Influence of Cardiac Output on Oxygen Exchange in Acute Pulmonary Embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jan 1;145(1):130–6.
83. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med*. 1997 Oct;23(10):1089–92.
84. 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 Mar 1;57(3):444–8.
85. 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 Feb;184(1):1–5.
86. Bhat T, Neuman A, Tantary M, Bhat H, Glass D, Mannino W, et al. Inhaled nitric oxide in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med*. 2015;16(1):1–8.
87. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8):1948–54.
88. Kjærgaard B, Rasmussen BS, de Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res*. 2012 Apr;129(4):e147–51.
89. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. 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 Sep;20(3):520–6.
90. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet Lond Engl*. 1993 Feb 27;341(8844):507–11.
91. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet Lond Engl*. 1988 Aug 6;2(8606):293–8.
92. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y, et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J*. 1997 Jul;18(7):1141–8.

93. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Apr;31(5):1057–63.
94. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Feb;19(2):239–45.
95. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008 Dec;29(23):2909–45.
96. Meneveau N, Séronde M-F, Blonde M-C, Legallery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006 Apr;129(4):1043–50.
97. 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 Jul 15;80(2):184–8.
98. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):744–9.
99. Stein PD, Matta F. Thrombolytic Therapy in Unstable Patients with Acute Pulmonary Embolism: Saves Lives but Underused. *Am J Med*. 2012 May;125(5):465–70.
100. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1402–11.
101. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*. 1997 May;111(5):1241–5.
102. Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, Hirsh J, Califf RM. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest*. 1995 Oct;108(4 Suppl):291S – 301S.
103. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J*. 1997 Jul;134(1):69–72.
104. 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 Jan 15;111(2):273–7.

105. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010 Feb;137(2):254–62.
106. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 May;129(5):1018–23.
107. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ, Brown KA, Gass AL, Spielvogel D, et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jul;94(1):104–8.
108. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevaearai H, Weber A, et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy--should surgical indications be revisited? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2013 Jan;43(1):90–4; discussion 94.
109. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, Minakawa M, Daitoku K, Suzuki Y. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg*. 2011 Mar;91(3):728–32.
110. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*. 2002 Mar 26;105(12):1416–9.
111. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2011 Nov 8;124(19):2139–44.
112. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2009 Nov;20(11):1431–40.
113. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010 Mar;125(3):e82–6.
114. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2014 Mar 2;35(12):758–64.
115. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014 Jan 28;129(4):479–86.
116. Cossette B, Pelletier M-E, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. 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 Jun;44(6):994–1002.
117. van Dongen CJJ, van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD001100.

118. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med.* 2009 Oct;122(10):919–30.
119. 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 Nov 1;106(9):3049–54.
120. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med.* 1996 Aug 12;156(15):1645–9.
121. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood.* 2011 Nov 17;118(20):5394–400.
122. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med.* 1995 Mar;15(1):119–23.
123. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013 Dec;110(6):1087–107.
124. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet Lond Engl.* 1992 Oct 10;340(8824):873–6.
125. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation.* 2011 Dec 6;124(23):2554–9.
126. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 22;55(25):2804–12.
127. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci.* 2009 Jul;30(7):375–86.
128. Mookadam M, Shamoun F, Ramakrishna H, Obeid H, Rife R, Mookadam F. Perioperative venous thromboembolic disease and the emerging role of the novel oral anticoagulants: An analysis of the implications for perioperative management. *Ann Card Anaesth.* 2015;18(4):517.
129. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009 Dec 10;361(24):2342–52.
130. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499–510.

131. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1406–15.
132. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):799–808.
133. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis 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 Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2014 Nov;48(5):565–75.
134. Pathak R, Pandit A, Karmacharya P, Aryal MR, Ghimire S, Poudel DR, et al. Meta-analysis on risk of bleeding with apixaban in patients with renal impairment. *Am J Cardiol*. 2015 Feb 1;115(3):323–7.
135. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairooz R, Mukherjee D, Halperin JL. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol*. 2014 Aug;30(8):888–97.
136. Botticelli Investigators, Writing Committee, Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost JTH*. 2008 Aug;6(8):1313–8.
137. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014 Aug;13(8):795–813.
138. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1959–67.
139. Simes J, Becattini C, Agnelli G, Eikelboom JW, Kirby AC, Mister R, et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation*. 2014 Sep 23;130(13):1062–71.
140. Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev*. 2005 Jul;19(4):179–202.
141. 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 Jul 19;112(3):416–22.
142. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci*. 2005 Aug;330(2):82–7.
143. Vinson DR, Zehtabchi S, Yealy DM. Can selected patients with newly diagnosed pulmonary embolism be safely treated without hospitalization? A systematic review. *Ann Emerg Med*. 2012 Nov;60(5):651–62.e4.

144. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013 Jul;42(1):134–44.
145. Aujesky D, Roy P-M, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2011 Jul;378(9785):41–8.
146. Agterof MJ, Schutgens REG, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EFM, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost JTH*. 2010 Jun;8(6):1235–41.
147. Vinson DR, Drenten CE, Huang J, Morley JE, Anderson ML, Reed ME, et al. Impact of Relative Contraindications to Home Management in Emergency Department Patients with Low-Risk Pulmonary Embolism. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 May;12(5):666–73.
148. Lee AYY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2123–9.
149. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1944–8.
150. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. 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 Feb 6;336(6):393–8.
151. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien Med Wochenschr* 1946. 1999;149(2-4):66–9.
152. 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 Dec 4;147(11):766–74.
153. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Jun 22;332(25):1661–5.
154. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995-1999. *N Z Med J*. 2002 Jun 7;115(1155):257–60.
155. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3078–83.

156. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):146–53.
157. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):809–15.
158. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 2010 Sep 28;103(7):947–53.
159. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;339:b4583.
160. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003 Jul 1;139(1):19–25.
161. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet Lond Engl*. 2010 Dec 11;376(9757):2032–9.
162. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Mar;29(3):298–310.
163. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol*. 2012 May;87 Suppl 1:S63–7.
164. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivotto I, Conti A, Zanobetti M, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med*. 2006 Oct 23;166(19):2151–6.
165. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest*. 2001 Jan;119(1 Suppl):22S – 38S.
166. Ansell JE, Buttaro ML, Thomas OV, Knowlton CH. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. Anticoagulation Guidelines Task Force. *Ann Pharmacother*. 1997 May;31(5):604–15.
167. Phillips KW, Ansell J. Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008 Jan;6(1):57–70.
168. Bloomfield HE, Taylor BC, Krause A, Reddy P, Greer N, MacDonald R, et al. Safe and Effective Anticoagulation in the Outpatient Setting: A Systematic Review of the Evidence [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2011 [cited 2015 Nov 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54599/>

169. Wilson SJ-A, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J.* 2003;169(4):293–8.
170. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med.* 1998;158(15):1641–7.
171. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(10):1021–33.
172. Aziz F, Corder M, Wolffe J, Comerota AJ. Anticoagulation monitoring by an anticoagulation service is more cost-effective than routine physician care. *J Vasc Surg.* 2011 Nov;54(5):1404–7.
173. Protocolo de Pacientes Anticoagulados de la sección de Medicina Interna del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Sección de Medicina Interna del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia; 2015.
174. AlMahameed A, Carman TL. Outpatient Management of Stable Acute Pulmonary Embolism: Proposed Accelerated Pathway for Risk Stratification. *Am J Med.* 2007 Oct;120(10):S18–25.
175. Roseann Andreou E, Koru-Sengul T, Linkins L, Bates SM, Ginsberg JS, Kearon C. Differences in clinical presentation of deep vein thrombosis in men and women. *J Thromb Haemost.* 2008 Oct 1;6(10):1713–9.
176. Deng X, Li Y, Zhou L, Liu C, Liu M, Ding N, et al. Gender Differences in the Symptoms, Signs, Disease History, Lesion Position and Pathophysiology in Patients with Pulmonary Embolism. *PLoS ONE [Internet].* 2015 Jul 24 [cited 2015 Nov 26];10(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514738/>
177. White RH, Dager WE, Zhou H, Murin S. Racial and gender differences in the incidence of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2006 Sep;96(3):267–73.
178. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Carrier M, Couturaud F, Perrier A, Bounameaux H, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men. *J Thromb Haemost.* 2010 Apr 1;8(4):693–8.
179. Beebe HG, Scissons RP, Salles-Cunha SX, Dosick SM, Whalen RC, Gale SS, et al. Gender bias in use of venous ultrasonography for diagnosis of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1995 Nov;22(5):538–42.
180. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of vte in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012 Feb 1;141(2_suppl):e227S – e277S.
181. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of vte in nonsurgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012 Feb 1;141(2_suppl):e195S – e226S.

182. Boey E, Teo S, Poh K. Electrocardiographic findings in pulmonary embolism. *Singapore Med J.* 2015 Oct;56(10):533–7.
183. Cho JH, Sridharan GK, Kim SH, Kaw R, Abburi T, Irfan A, et al. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14(1):64.
184. Daley MJ, Murthy MS, Peterson EJ. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2015 Apr;6(2):57–66.
185. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. 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 Aug 12;162(15):1729–35.

ANEXO #1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hoja de Recolección de Datos

#

Perfil epidemiológico y evolución clínica de los pacientes diagnosticados con tromboembolia pulmonar aguda en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia entre los meses de marzo a mayo de 2015

Variables relacionadas con el paciente

- Edad: _____ años
- Género: M F
- Servicio de ingreso: _____
- Fecha de ingreso al hospital: ____/____/____
- Diagnóstico de ingreso: _____
- Estancia en UCI: Sí días _____ No
- Fallecido: Sí No Fecha de defunción: ____/____/____
- Fecha de egreso: ____/____/____
- Diagnóstico de egreso: _____

Comorbilidades / Factores Predisponentes

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Fractura de alguna extremidad (últimas 4 semanas) <input type="checkbox"/> • Fibrilación/ flutter auricular al momento del diagnóstico o 3 meses previos <input type="checkbox"/> • Infarto de Miocardio al momento del diagnóstico o 3 meses previos <input type="checkbox"/> • Trombosis venosa previa: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Ubicación _____ • Trombosis venosa superficial <input type="checkbox"/> • Lesión Medular <input type="checkbox"/> • Artroscopia de rodilla (últimas 4 semanas) <input type="checkbox"/> • Inmunosupresión farmacológica: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Fármaco _____ • Enfermedad del sistema nervioso central <input type="checkbox"/> • Embarazo <input type="checkbox"/> • Período Posparto (hasta 90 días) <input type="checkbox"/> • Cardiopatía estructural: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tipo _____ • Terapia de Sustitución Hormonal <input type="checkbox"/> • Anticonceptivos Orales <input type="checkbox"/> • Enfermedad Inflamatoria Intestinal <input type="checkbox"/> • Enfermedad arterial periférica <input type="checkbox"/> • Trombofilia: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tipo _____ • Neumopatía crónica <input type="checkbox"/> | <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica <input type="checkbox"/> • Uso de Eritropoyetina <input type="checkbox"/> • Transfusión Sanguínea (antecedente) <input type="checkbox"/> • Hepatopatía <input type="checkbox"/> • Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> • HTA <input type="checkbox"/> • Obesidad <input type="checkbox"/> • Enfermedad autoinmune No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tipo _____ • HIV/Sida <input type="checkbox"/> • Neoplasia sólida No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tipo _____ • Leucemia No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tipo _____ • Quimioterapia en los últimos 12 meses <input type="checkbox"/> • Trasplante No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tipo _____ • Infección en los 30 días previos: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tipo _____ • Cirugía en las últimas 4 semanas: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tipo _____ • Catéter venoso central: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Ubicación _____ • Encamamiento > 72 horas en las últimas 4 semanas <input type="checkbox"/> • Inmovilización prolongada sentado <input type="checkbox"/> • Venas varicosas <input type="checkbox"/> |
|---|---|

Variables relacionadas con tromboprofilaxis

- Al momento del diagnóstico el paciente utilizaba alguno de los siguientes dispositivos:
 - Medias elásticas de compresión graduada
 - Dispositivo de compresión neumática intermitente
 - Vendaje compresivo de miembros inferiores
- Al momento del diagnóstico el paciente utilizaba alguno de los siguientes medicamentos:
 - Aspirina
 - Otro Antiagregante plaquetario: No Sí Nombre _____
 - Aspirina + Otro Antiagregante plaquetario: No Sí Nombre _____
 - AAS + AAP + Anticoagulante: No Sí Nombres _____
 - Heparina No Fraccionada: No Sí Dosis y Frecuencia _____
 - Heparina de Bajo Peso Molecular: No Sí Nombre _____
Dosis y Frecuencia _____
 - Warfarina
 - Dabigatran
 - Rivaroxabán
- Si alguno (+): Indicación del tratamiento _____

Manifestaciones clínicas

- Fiebre
- Hipotermia
- Hipotensión
- Taquicardia
- Taquipnea
- Disnea
- Dolor pleurítico
- Dolor retroesternal
- Hemoptisis
- Síncope
- Dolor unilateral de la pierna
- Edema unilateral de la pierna
- Leucocitosis
- SaO₂ <90% AA
- Alteración del estado mental

Variables relacionadas con la TEP

- Fecha del diagnóstico radiológico ____/____/____
- Diferencia en días entre ingreso y diagnóstico _____
- Servicio donde se documenta la TEP: _____
- Dímero D inicial (solo pacientes ambulatorios): No Sí Resultado _____
- Pro-BNP inicial: No Sí Resultado _____
- Troponina T inicial: No Sí Resultado _____
- Hallazgos en EKG inicial
 - Inversión de Onda T V₁ – V₄
 - Taquicardia Sinusal
 - BRDHH completo o incompleto
 - Desviación del eje hacia la derecha (DI- / AvF+)
 - S₁Q₃T₃
 - Otro: _____
 - No se hizo EKG antes del Dx

- Ecocardiograma: No Sí
 - Antes de la TAC: No Sí
 - Hallazgos:
 - Trombo intracavitario
 - Hipertensión pulmonar
 - D – Shape
 - VD/VI > 0.9
 - Disfunción sistólica de VD
 - Otro: _____
- US Doppler de Extremidades Inferiores: No Sí
 - Antes de la TAC: No Sí
 - Hallazgos:
 - Trombosis venosa profunda Ubicación _____
 - Síndrome pos-trombótico
 - Otro: _____
- Escalas de Riesgo Wells al momento del diagnóstico

| Ítems | Puntaje | | Puntaje | |
|--|----------|--------------|----------|--------------|
| | Original | Simplificada | Original | Simplificada |
| Escala de Riesgo de Wells | | | | |
| TEP o TVP previa | 1.5 | 1 | | |
| Frecuencia Cardíaca > 100 l.p.m. | 1.5 | 1 | | |
| Cirugía o inmovilización (últimas 4 semanas) | 1.5 | 1 | | |
| Hemoptisis | 1 | 1 | | |
| Cáncer Activo | 1 | 1 | | |
| Signos clínicos de TVP | 3 | 1 | | |
| Diagnóstico alternativo menos probable | 3 | 1 | | |
| Probabilidad Clínica | | | | |
| Escala de 2 niveles | | | | |
| TEP improbable | 0-4 | 0-1 | | |
| TEP probable | ≥5 | ≥2 | | |
| Escala de 3 niveles | | | | |
| Bajo | 0-1 | NO APLICA | | NO APLICA |
| Intermedio | 2-6 | | | |
| Alto | ≥7 | | | |

- Score PESI al momento del diagnóstico:

| Parámetro | Original | Simplificado |
|------------------------|--------------|-------------------|
| Edad | Edad en años | > 80 años = 1 pto |
| Sexo masculino | +10 | |
| Cáncer | +30 | |
| Falla cardíaca crónica | +10 | 1 pto |
| Neumopatía crónica | +10 | |
| FC > 110 l.p.m. | +20 | 1 pto |
| PAS < 100 mm Hg | +30 | 1 pto |

| | | | | | |
|------------------------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| FR > 30 r.p.m. | +20 | | | | |
| T° < 36 °C | +20 | | | | |
| Alteración del estado mental | +60 | | | | |
| SaO ₂ < 90% | +20 | | | 1 pto | |
| TOTAL | | | | | |
| Clase (I – V) | <65 | 65 - 85 | 85 - 105 | 105 -125 | >125 |

- Riesgo de Mortalidad temprana: Alto Intermedio Alto Intermedio Bajo Bajo Indeterminado
- Paro Cardíaco: No Sí : AESP TV/FV Indeterminado

Variables relacionadas con el tratamiento

- Estrategia inicial
 - Reperusión primaria
 - Trombolisis Esquema: Acortado Convencional
 - Embolectomía Motivo _____
 - Anticoagulación inicial
 - HNF
 - HBPM
 - Ninguna Motivo _____
- Complicaciones de la estrategia inicial
 - Sangrado
 - Mayor Sitio: _____
 - Menor Sitio: _____
 - Necesidad de Hemoderivados
- Tratamiento definitivo
 - HBPM
 - Warfarina
 - NACO
 - Filtro de Vena Cava Inferior Motivo _____

Variables de evolución clínica

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Fecha de Interrogatorio ____/____/____ • Condición del paciente <ul style="list-style-type: none"> ○ Ambulatorio <input type="checkbox"/> ○ Hospitalizado <input type="checkbox"/> ○ Fallecido <input type="checkbox"/> • Tratamiento anticoagulante No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> ○ Warfarina ○ HBPM ○ NACO • Consulta médica por sangrado No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> • Control en clínica de anticoagulados No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> | <ul style="list-style-type: none"> • Fecha de Interrogatorio ____/____/____ • Condición del paciente <ul style="list-style-type: none"> ○ Ambulatorio <input type="checkbox"/> ○ Hospitalizado <input type="checkbox"/> ○ Fallecido <input type="checkbox"/> • Tratamiento anticoagulante No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> ○ Warfarina ○ HBPM ○ NACO • Consulta médica por sangrado No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> • Control en clínica de anticoagulados No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> |
|---|---|